

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7333136号

(P7333136)

(45)発行日 令和5年8月24日(2023.8.24)

(24)登録日 令和5年8月16日(2023.8.16)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

請求項の数 42 (全115頁)

(21)出願番号	特願2019-552983(P2019-552983)	(73)特許権者	516207078
(86)(22)出願日	平成30年3月30日(2018.3.30)		アウリジーン オンコロジー リミテッド
(65)公表番号	特表2020-512343(P2020-512343 A)		インド国 5 6 0 1 0 0 カルナータカ ,
(43)公表日	令和2年4月23日(2020.4.23)		, バンガロール, ホスール ロード, エ
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/052232		レクトロニック シティ フェーズ ツー
(87)国際公開番号	WO2018/178947		, ケーアイエーディーピー インダスト
(87)国際公開日	平成30年10月4日(2018.10.4)	(74)代理人	リアル エリア, 3 9 - 4 0
審査請求日	令和3年3月29日(2021.3.29)		110002572
(31)優先権主張番号	201741011785	(72)発明者	弁理士法人平木国際特許事務所
(32)優先日	平成29年3月31日(2017.3.31)		グムマディ, ヴェンカテシュワル ラオ
(33)優先権主張国・地域又は機関	インド(IN)		インド国 5 6 0 1 0 0 バンガロール
			, エレクトロニック シティ, ドダナガ
			マンガラ, ヴェーラブハドラスワミーレ
			イアウト, 1 エスティー メイン, ナン
			バー 6 2 , バラジ ニラヤム
			最終頁に続く

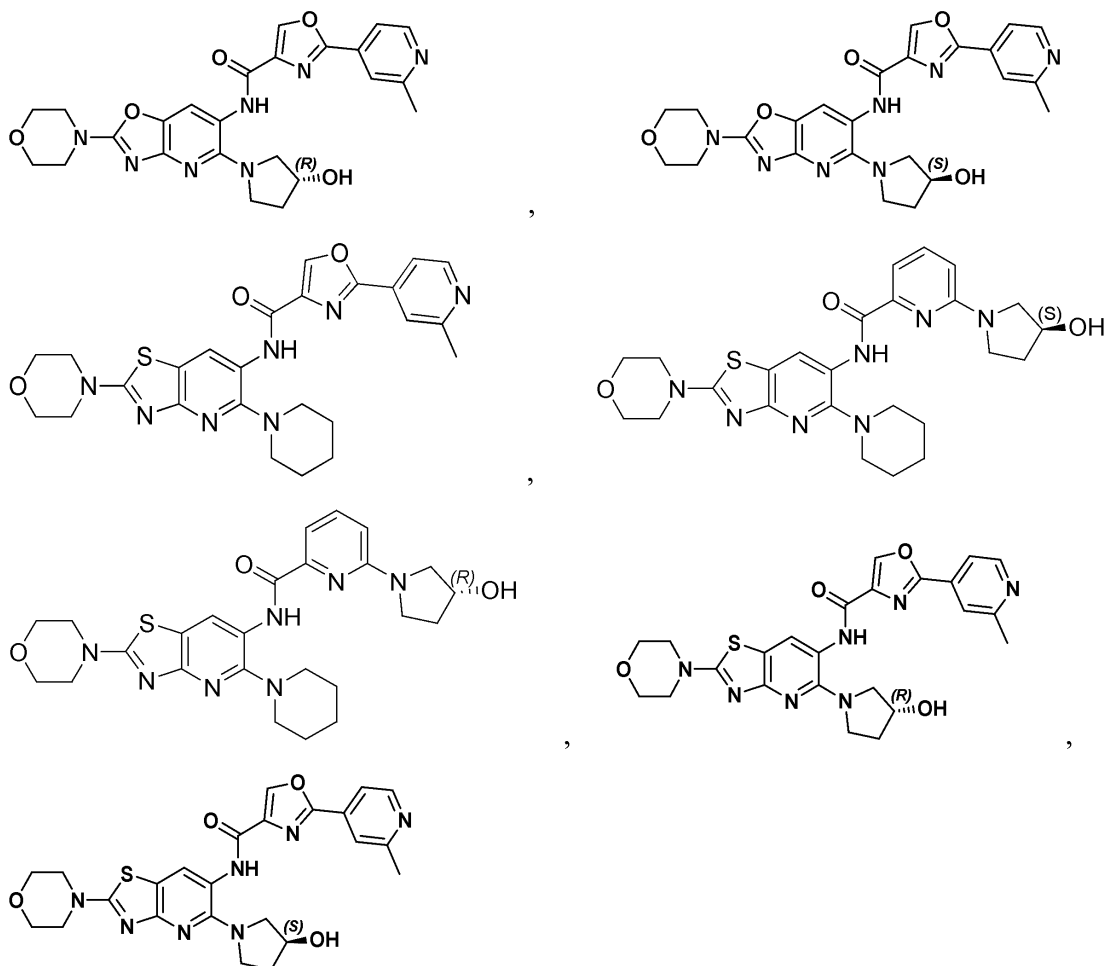
(54)【発明の名称】 血液疾患を処置するための化合物及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

急性骨髄性白血病 (A M L) または骨髄異形成症候群 (M D S) を処置する使用のための医薬組成物であって、 A M L 及び M D S が、 F L T - 3 キナーゼの変異によって特徴付けられ、以下：

【化 1】

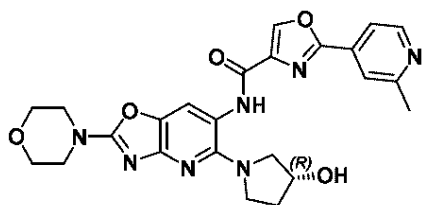


から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、

【化 2】

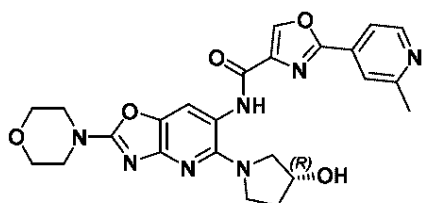


である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 3】

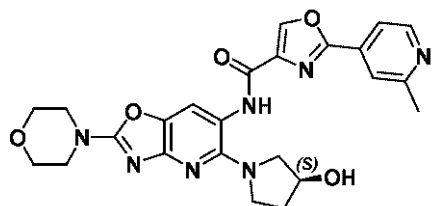


の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物が、

【化 4】



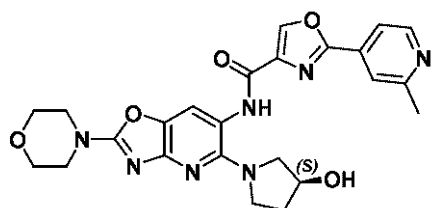
10

である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、

【化 5】



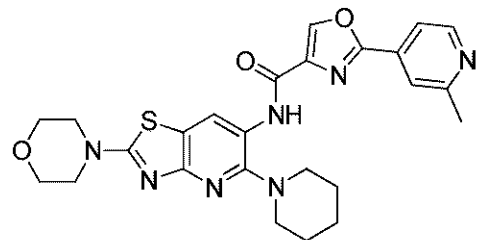
20

の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、

【化 6】



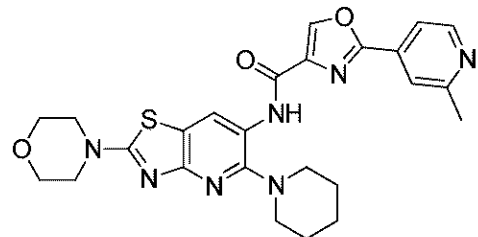
30

である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が、

【化 7】



40

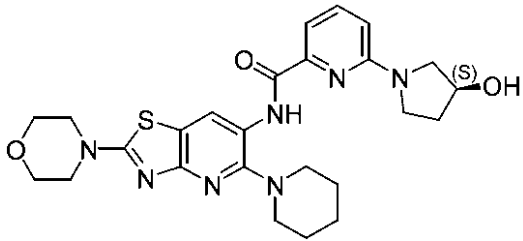
の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、

50

【化 8】

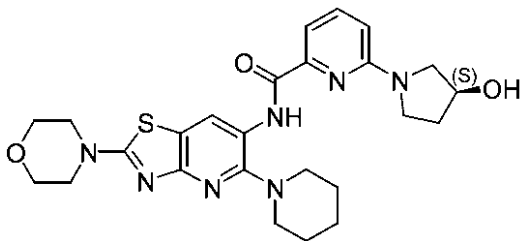


である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、

【化 9】

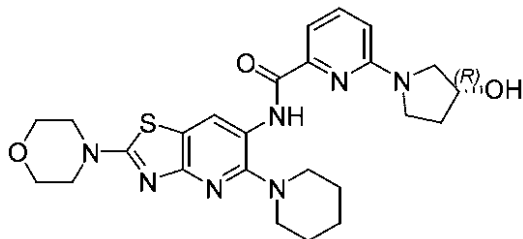


の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、

【化 10】

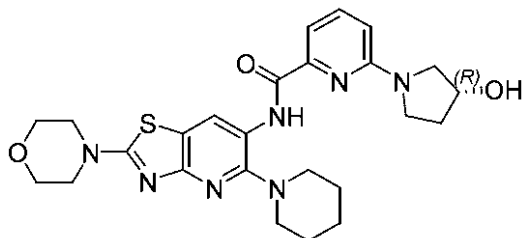


である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、

【化 11】



の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 12】

前記化合物が、

10

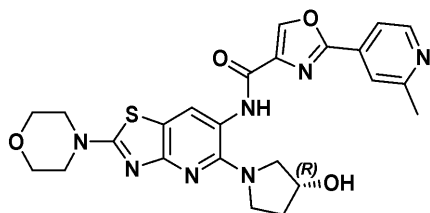
20

30

40

50

【化 1 2】



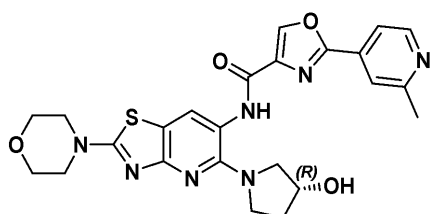
である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 3】

10

前記化合物が、

【化 1 3】



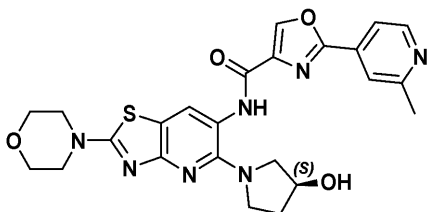
の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 1 4】

前記化合物が、

【化 1 4】



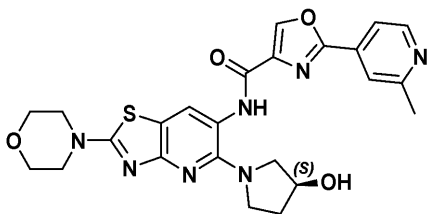
30

である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、

【化 1 5】



40

の薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 6】

医薬組成物が、AML を処置する使用のためのものである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記 AML が、FLT - 3 阻害薬による処置に対して抵抗性を有する、請求項 1 6 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 8】

医薬組成物が、MDS を処置する使用のためのものである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか

50

1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 19】

前記 MDS が、FLT-3 阻害薬による処置に対して抵抗性を有する、請求項 18 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 20】

前記変異が、遺伝子内縦列重複 (ITD) である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 21】

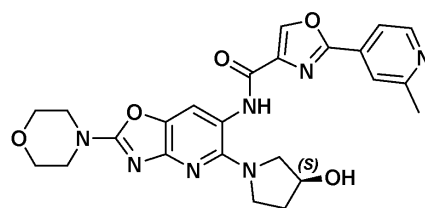
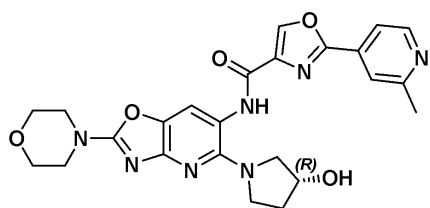
前記変異が、D835H、D835V、D835Y、K663Q、N841I、及び F691L から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

10

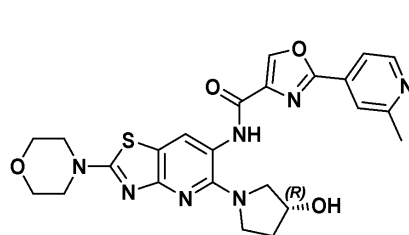
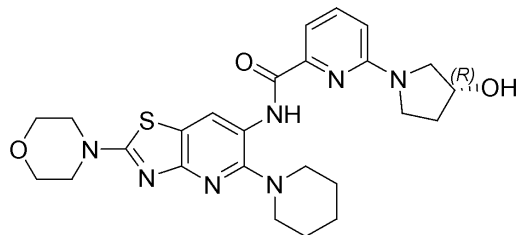
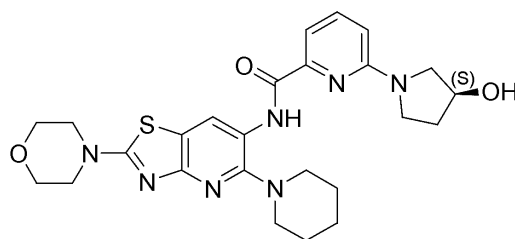
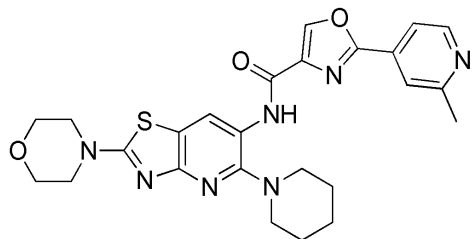
【請求項 22】

急性骨髄性白血病 (AML) または骨髄異形成症候群 (MDS) を処置するための医薬品を調製するための、以下：

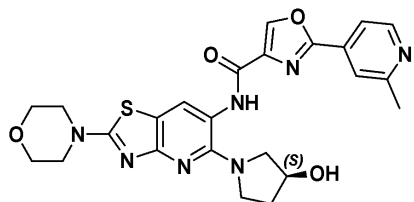
【化 16】



20



30



および

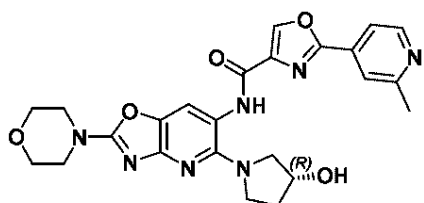
40

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用であって、AML 及び MDS が、FLT-3 キナーゼの変異によって特徴付けられる、前記使用。

【請求項 23】

前記化合物が、

【化 1 7】



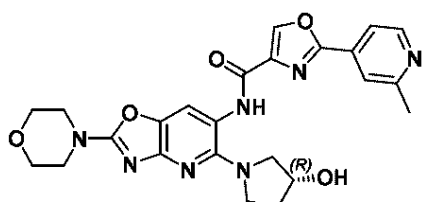
である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

10

前記化合物が、

【化 1 8】



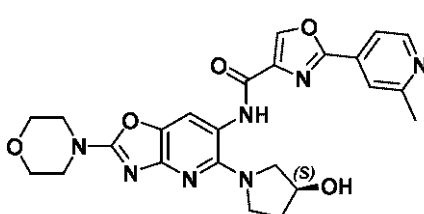
の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

20

【請求項 2 5】

前記化合物が、

【化 1 9】



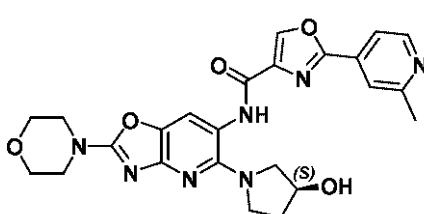
30

である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記化合物が、

【化 2 0】



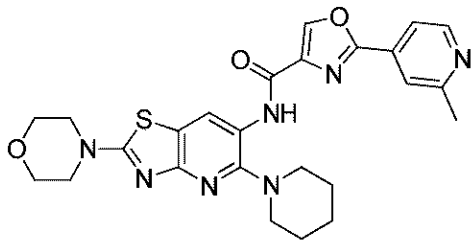
40

の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記化合物が、

【化 2 1】



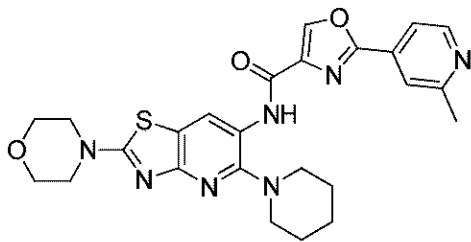
である、請求項 2 2 に記載の使用。

10

【請求項 2 8】

前記化合物が、

【化 2 2】



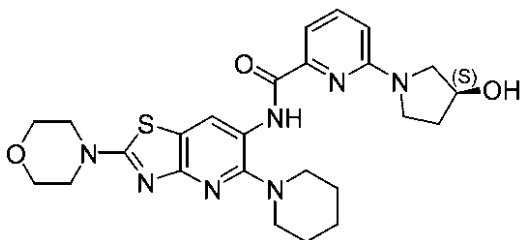
20

の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記化合物が、

【化 2 3】



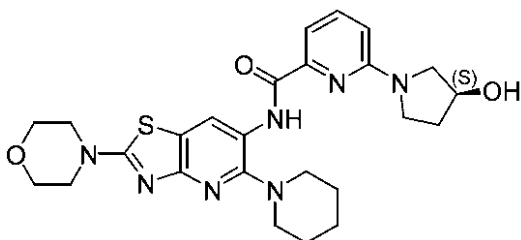
30

である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記化合物が、

【化 2 4】



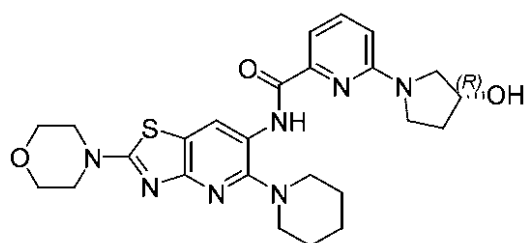
40

の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記化合物が、

【化 2 5】



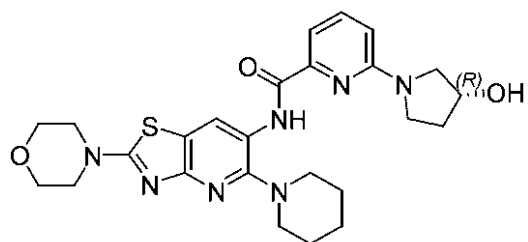
である、請求項 2 2 に記載の使用。

10

【請求項 3 2】

前記化合物が、

【化 2 6】



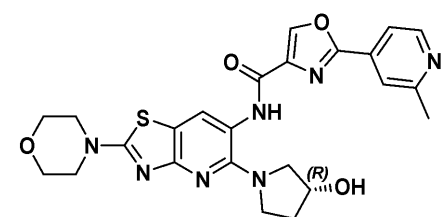
20

の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記化合物が、

【化 2 7】



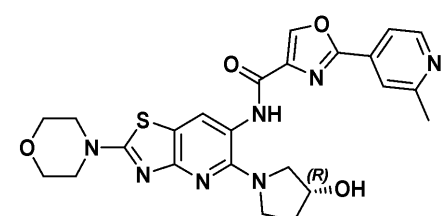
30

である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記化合物が、

【化 2 8】



40

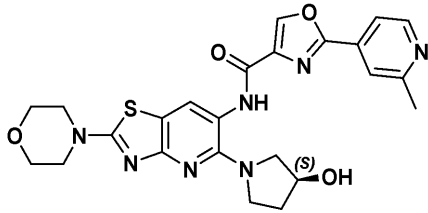
の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記化合物が、

50

【化 2 9】



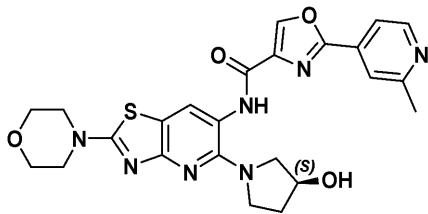
である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 3 6】

10

前記化合物が、

【化 3 0】



の薬学的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の使用。

20

【請求項 3 7】

医薬品が、A M L を処置するためのものである、請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記 A M L が、F L T - 3 阻害薬による処置に対して抵抗性を有する、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

医薬品が、M D S を処置するためのものである、請求項 2 2 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 0】

30

前記 M D S が、F L T - 3 阻害薬による処置に対して抵抗性を有する、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 1】

前記変異が、遺伝子内縦列重複 (I T D) である、請求項 2 2 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 2】

前記変異が、D 8 3 5 H、D 8 3 5 V、D 8 3 5 Y、K 6 6 3 Q、N 8 4 1 I、及び F 6 9 1 L から選択される、請求項 2 2 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体で参照により本明細書に援用される 2 0 1 7 年 3 月 3 1 日出願のインド特許仮出願第 2 0 1 7 4 1 0 1 1 7 8 5 号の優先権の利益を請求する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

急性骨髄性白血病 (本明細書において下記では「A M L」とも称される) は、成人で起こることが多い予後不良の血液悪性病変であり、その 5 年生存率は 2 0 % と予測されている。現在、A M L 処置によって、A M L 細胞の数を、検出限界未満のレベルに一時的に減少させることが可能である。この状態は、「完全寛解」と称される。しかしながら、A M

50

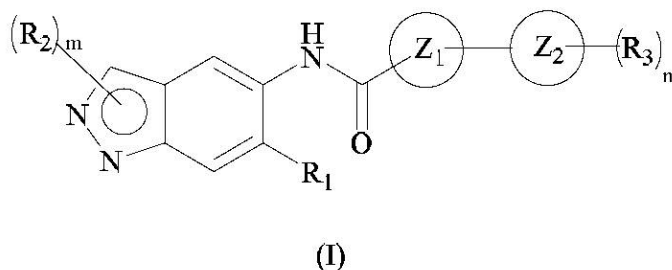
L は多くの場合に、完全寛解の達成後に再発し、多くの患者で、再発 A M L は死をもたらす。特に、再発の場合の非常に低い生存率は、重大な関心事項となっている。したがって、A M L のための新たな処置が必要とされている。

【発明の概要】

【 0 0 0 3 】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 (I) の化合物：

【化 1 】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

[式中、

環 Z_1 は、任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

20

環 Z_2 は、任意選択で置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリールまたは直接結合であり；

R_1 は、アルキル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、またはシクロアルキル、アリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、該置換基は、出現するごとに独立に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-OCO-CH_2-O-$ アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ であり；

R_2 は、出現するごとに独立に、アルキルまたはシクロアルキルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、該置換基は、出現するごとに独立に、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

30

R_3 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり；

R_a は、水素またはアルキルであり；

R_b は、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2-$ アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルであり；

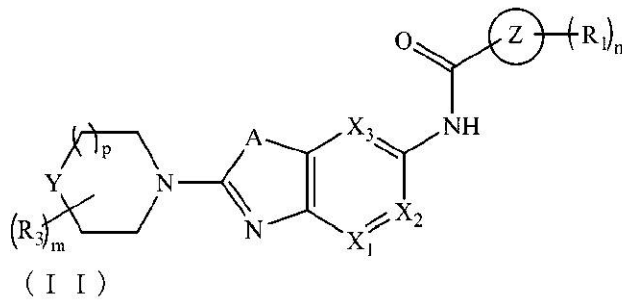
「 m 」及び「 n 」は独立に、1または2である］。

【 0 0 0 4 】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 (I I) の化合物：

40

【化 2】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

[式中、

X_1 及び X_3 は独立に、CH または N であり； X_2 は、 CR_2 または N であるが；ただし、 X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 個及び 1 個以下が N であり；

A は、O または S であり；

Y は、 $-CH_2-$ または O であり；

環 Z は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R_1 は、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、該置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；

20

R_2 は、水素、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり；ここで、該置換基は、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルであり；

R_3 は、出現するごとに、アルキルまたはヒドロキシルであり；

R_a 及び R_b は独立に、水素、アルキル、アシルまたはヘテロシクリルであり；

「m」及び「n」は独立に、0、1 または 2 であり；

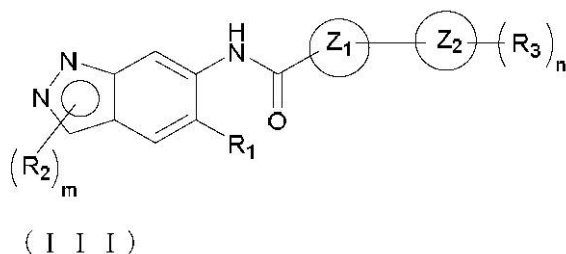
「p」は、0 または 1 である]。

【0005】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 (I I I) の化合物：

30

【化 3】



またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

40

[式中、

Z_1 は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか、または存在せず；

Z_2 は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリールまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R_1 は、水素、任意選択で置換されているアルキル、アミノ、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

R_2 は、出現するごとに、アミノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置

50

換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、出現するごとに、ヒドロキシ、ハロ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは - NR_aR_b であり；

R_a 及び R_b は、出現するごとに独立に、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアシル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

m は、出現するごとに、0、1または2であり；

「 n 」は、出現するごとに、0、1、または2である］。

【0006】

一部の実施形態では、AMLを処置及び予防するための、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の使用を本明細書に開示する。

【0007】

一部の実施形態では、AMLを処置するための医薬品としての、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体（あらゆる比でのその混合物を含む）の使用を本明細書に開示する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】FLT-3野生型及びその変異型を含む様々なキナーゼに対する化合物Aの結合 K_d が示されている。

【図2】Aには、化合物Aによる、MV4-11細胞の増殖の阻害%が示されている。Bには、化合物Bによる、MV4-11細胞の増殖の阻害%が示されている。

【図3】12.5、25、及び50 μ g/kgの化合物Aの漸増用量での、腫瘍増殖阻害の増大が示されている。

【図4】MV4-11 *in vivo* 異種移植片モデルにおける動物の静的体重が示されている。

【図5】Aには、皮下MOLM-14 FLT3-ITD腫瘍を有するマウスにおける腫瘍増殖阻害パーセント（TGI%）が示されている。Bには、MOLM-14 FLT3-ITD/F691L腫瘍を有するマウスにおける腫瘍増殖阻害パーセント（TGI%）が示されている。Cには、MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y腫瘍を有するマウスにおける腫瘍増殖阻害パーセント（TGI%）が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0009】

別段に定義しないかぎり、本明細書で使用するすべての専門及び科学用語は、本明細書の発明の主題が属する分野の当業者が一般に理解する意味と同じ意味を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されているとおり、反対の指定がない限り、次の用語は、本発明の理解を促進するように示されている意味を有する。

【0010】

単数形「 a 」、「 a_n 」及び「 the 」は、文脈が別段に明示していない限り、複数の言及を包含する。

【0011】

本明細書で使用する場合、用語「任意選択の」または「任意選択で」は、後に記載されている事象または状況が起こっても起こらなくてもよいこと、及びその記載が、その事象または状況が起こっている事例、さらには、起こっていない事例を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されているアルキル」は、置換されていてもよいアルキル、さらには、置換されていないアルキルを指す。

【 0 0 1 2 】

通常の技能の当業者であれば、本発明の化合物上の置換基及び置換パターンを、化学的に安定な化合物が生じるように選択することができ、その化合物は、当技術分野で知られている技法、さらには、以下に説明する方法によって、容易に入手可能な出発物質から容易に合成することができることが理解される。置換基がそれ自体、1個よりも多い基で置換されている場合、これらの複数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素上に、または異なる炭素上にあってよいことが理解される。

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用する場合、用語「任意選択で置換されている」は、所与の構造中の1～6個の水素ラジカルが、これに限定されないが：ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル)アルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、 $-C(O)_2H$ 、 $-O$ (アシル)、 $-NH$ (アシル)、 $-N$ (アルキル)(アシル)、シアノ、ホスフィナート、ホスファート、ホスホナート、スルホナート、スルホンアミド、スルファート、ハロアルキルまたはハロアルコキシを含む指定の置換基のラジカルで置き換えられていることを指す。好ましくは、「任意選択で置換されている」は、所与の構造中の1～4個の水素ラジカルが上述の置換基で置き換えられていることを指す。より好ましくは、1～3個の水素ラジカルが、上述の置換基によって置き換えられている。これらの置換基がさらに置換されていてもよいことが理解される。

【 0 0 1 4 】

用語「置換(置換されている)」は、骨格の1個または複数の炭素上の水素に置き換わっている置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換が、置換されている原子及び置換基の許容原子価に従っている、ならびに置換が安定した、例えば、再編成、環化、脱離などによって自発的に変換を起こさない化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことは理解されるであろう。本明細書で使用する場合、用語「置換(置換されている)」は、有機化合物のあらゆる許容される置換基を含むことが企図されている。広い態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物について、1個または複数、及び同じ、または異なっておりよい。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び/または任意の許容可能な置換基を有してよい。置換基には、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど)、チオカルボニル(チオエステル、チオアセタート、またはチオホルマーなど)、アルコキシル、ホスホリル、ホスファート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルファート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が含まれ得る。適切な場合には、置換基自体が置換されていてもよいことは当業者には理解されるであろう。「非置換(非置換の)」と具体的に述べていないかぎり、本明細書の化学部分に対する言及は、置換バリエーションを含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分についての言及は、置換及び非置換バリエーションの両方を潜在的に含む。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、これに限定されないが、 $C_1 \sim C_{10}$ 直鎖アルキル基または $C_1 \sim C_{10}$ 分枝鎖アルキル基を含む飽和脂肪族基を指す。好ましくは、「アルキル」基は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル基または $C_1 \sim C_6$ 分枝鎖アルキル基を指す。最も好ましくは、「アルキル」基は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル基または $C_1 \sim C_4$ 分枝鎖アルキル基を指す。「アルキル」の例には、これに限定されないが、メチル、エチル、1

10

20

30

40

50

- プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、1 - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、ネオ - ペンチル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、1 - ヘプチル、2 - ヘプチル、3 - ヘプチル、4 - ヘプチル、1 - オクチル、2 - オクチル、3 - オクチルまたは4 - オクチルなどが含まれる。「アルキル」基は、任意選択で置換されていてもよい。

【0016】

用語「アシル」は、基 $R-CO-$ （式中、R は、上記で定義した任意選択で置換されているアルキル基である）を指す。「アシル」基の例は、これに限定されないが、 CH_3CO- 、 CH_3CH_2CO- 、 $CH_3CH_2CH_2CO-$ または $(CH_3)_2CHCO-$ である。

10

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」は、核構造に結合している酸素原子に結合している直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素ラジカルを指す。好ましくは、アルコキシ基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例には、これに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ、3 - メチルブトキシなどが含まれる。

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、1 個または複数のハロゲンで置換されているアルキル基（上記で定義したとおり）を指す。例えば、モノハロアルキルラジカルは、1 個の塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素原子を有し得る。ジハロ及びポリハロアルキルラジカルは、2 個以上のそれぞれ同じ、または異なるハロゲン原子を有し得る。ハロアルキルの例には、これに限定されないが、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピルなどが含まれる。

20

【0019】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子のうちの1 個または複数の1 個または複数のハロゲンで置換されているラジカルを指す。「ハロアルコキシ」基の代表的な例には、これに限定されないが、ジフルオロメトキシ（ $-OCHF_2$ ）、トリフルオロメトキシ（ $-OCF_3$ ）またはトリフルオロエトキシ（ $-OCH_2CF_3$ ）が含まれる。

30

【0020】

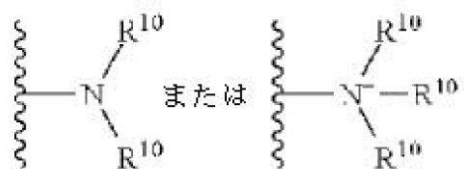
本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、単独で、または他の用語（複数可）と組み合わせて、1 つまたは2 つの環を含有し、そのような環が縮合していてもよい6 ~ 10 員炭素環式芳香族系を意味する。用語「縮合（している）」は、第2 の環が、第1 の環と共有の2 個の隣接原子を有することによって結合または形成されていることを意味する。用語「縮合（fused）」は、用語「縮合（condensed）」と均等である。アリール基の例には、これに限定されないが、フェニル、ナフチルまたはインダニルが含まれる。別段に指定されていない限り、本明細書に記載のすべてのアリール基は、任意選択で置換されていてもよい。

40

【0021】

用語「アミン」及び「アミノ」は、当技術分野で承認されており、非置換及び置換アミンの両方ならびにその塩、例えば、

【化 4】



によって表され得る部分を指す

[式中、各 R^{10} は独立に、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または 2 個の R^{10} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成させている。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用する場合、「アミノアルキル」は、1 または 2 個の水素原子がアルキル基で置換されている、上記で定義したとおりのアミノ基を指す。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用する場合、「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」及び「シクロアルキルアミノ」は、その基の窒素原子が、それぞれアルキルまたはシクロアルキルに結合している $-N-$ 基を指す。「アルキルアミノ」及び「シクロアルキルアミノ」基の代表的な例には、これに限定されないが、 $-NHCH_3$ 及び $-NH-$ シクロプロピルが含まれる。アミノ基は、1 個または複数の好適な基で任意選択で置換されていてもよい。

20

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、単独で、または他の用語（複数可）と組み合わせて、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環式炭化水素環を意味する。シクロアルキルは、典型的には 3 ~ 7 個の炭素環原子を含有する単一の環である。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれる。シクロアルキルは、別法では、多環式であってよいが、または 1 個よりも多い環を含有し得る。多環式シクロアルキルの例には、架橋、縮合、及びスピロ環式カルボシクリルが含まれる。

30

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用する場合、用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を指す。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」は、1 個または複数のヒドロキシル基で置換されており、そのアルキル基が上記で定義したとおりであるアルキルを意味する。「ヒドロキシアルキル」の例には、これに限定されないが、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、プロパン - 2 - オールなどが含まれる。

40

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、単独で、または他の用語（複数可）と組み合わせて、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、「ヘテロシクロアルキル」及び「ヘテロアリール」の定義を含む。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH または $C(O)$ から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテ

50

口基を有し、残りの環原子が炭素、酸素、窒素、及び硫黄から独立に選択される、3～15員の非芳香族、飽和または部分飽和、単環式または多環式環系を指す。「ヘテロシクロアルキル」の例には、これに限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、2-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクタニル、アゾシニル、クロマニル、キサンテニル及びそのN-オキシドが含まれる。ヘテロシクロアルキル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介して起こり得る。ヘテロシクロアルキル基は、1個または複数の好適な基で、1個または複数の上記の基によって任意選択で置換されていてよい。好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル及びそのN-オキシドから選択される5～6員環を指す。より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」には、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル及びピペリジニルが含まれる。すべてのヘテロシクロアルキルは、1個または複数の上記の基によって任意選択で置換されている。

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、5～20個の環原子、適切には5～10個の環原子を含有し、単一の環（単環式）または一緒に縮合しているか、もしくはは共有結合している多数の環（二環式、三環式または多環式）であってよい芳香族複素環式環系を指す。好ましくは、「ヘテロアリール」は、5～6員環である。この環は、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有してよく、その際、そのNまたはS原子は、任意選択で酸化しているか、またはN原子は、任意選択で四級化されている。ヘテロアリール部分の任意の好適な環位置が、規定の化学構造に共有結合していてよい。

【0033】

ヘテロアリールの例には、これに限定されないが：フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、シノリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1H-テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、9H-カルバゾリル、-カルボリン、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾリル、ジベンゾチエニル、アクリジニルなどが含まれる。好ましくは、「ヘテロアリール」は、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、シノリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1H-テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される5～6員環を指す。より好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル及びフラニル。すべてのヘテロアリールは、1個または複数の上述の基によって任意選択で置換されている。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「化合物（複数可）」は、本発明に開示の化合物を含む。

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「含む」または「含むこと」は一般に、包含する、すなわち、1つまたは複数の特徴または構成成分の存在を許容するという意味で使用されてい

10

20

30

40

50

る。

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「または」は、別段に述べられていないかぎり、「及び／または」を意味する。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「を包含すること」、さらには、「包含する (include)」、「包含する (includes)」及び「包含される (included)」などの他の形式は、限定的ではない。

【0038】

語句「薬学的に許容される」は、生理学的に許容され、かつ典型的には、哺乳類に投与した場合に、これに限定されないが、急性胃蠕動または眩量を含むアレルギー性または同様の不適当な反応をもたらさない化合物または組成物を指す。

10

【0039】

用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物を好適な酸または塩基と反応させることによって得られる生成物を指す。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Al、Zn及びMn塩などの好適な無機塩基から得られるものが含まれ；薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸と共に形成されるアミノ基の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩 (glucarona te)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、4-メチルベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩である。ある種の本発明の化合物は、さまざまな有機塩基、例えば、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミンまたはメトホルミンと共に、薬学的に許容される塩を形成し得る。好適な塩基塩には、これに限定されないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、または亜鉛塩が含まれる。

20

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向においてのみ異なる、式(I)の化合物の個々の化合物のすべての異性体について使用される用語である。立体異性体との用語は、本発明の化合物の鏡像異性体(エナンチオマー)、本発明の化合物の鏡像異性体の混合物(ラセミ体、ラセミ混合物)、本発明の化合物の幾何(cis/transまたはE/Z、R/S)異性体及び相互の鏡像ではない、1つよりも多いキラル中心を有する本発明の化合物の異性体(ジアステレオ異性体)を含む。

30

【0041】

特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1個または複数に、天然にはない割合の原子同位体を含有し得る。例えば、本発明はまた、本明細書で挙げられているものと同一であるが、化合物の1個または複数の原子が、その原子で天然に通常は見い出される優勢な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実がある、本発明の同位体標識バリエーションを包含する。指定されているとおりの任意の特定の原子または元素のすべての同位体が、本発明の化合物、及びそれらの使用の範囲内と企図されている。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば、²H(「D」)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I及び¹²⁵Iが含まれる。本発明の同位体標識化合物は一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに同位体標識された試薬を用いるなど、当技術分野でよく知られている手順に従うことによって調製することができる。

40

【0042】

50

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルジョン（例えば、油／水型または水／油型エマルジョンなど）、及び様々な種類の湿潤剤などの標準的な医薬担体のいずれかを指す。組成物はまた、安定剤及び防腐剤を含んでよい。担体、安定剤及び補助剤の例は、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]などの文献において述べられている。

【0043】

用語「処置」／「処置すること」は、(a)疾患の阻害、すなわち、臨床症状の進展の減速または停止；及び／または(b)疾患の軽減、すなわち、臨床症状の退縮の惹起及び／または(c)疾患及び／またはその付随症状の緩和または排除を含む、哺乳類における疾患のあらゆる処置を意味する。

10

【0044】

本明細書で使用する場合、用語「予防する」、「予防すること」及び「予防」は、疾患及び／またはその随伴症状の発症を予防する、または対象が疾患を得ることを遮断する方法を指す。本明細書で使用する場合、「予防する」、「予防すること」及び「予防」はまた、疾患及び／またはその随伴症状の発症を遅延させること、及び対象が疾患を得るリスクを低下させることを含む。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、動物、好ましくは、哺乳類、最も好ましくは、ヒトを指す。

20

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、AMLに罹患している特定の患者において所望の治療反応をもたらすのに有効な、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体；または本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物の量を指す。詳細には、用語「治療有効量」は、投与された場合に、処置すべき疾患もしくは障害にプラスの改変を誘導するか、または対象において処置される疾患もしくは障害の症状のうちの1つもしくは複数の発生を予防する、もしくはある程度緩和するために十分である、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の量を含む。化合物の治療量については、対象の処置で使用される化合物の量は、不適当または重大な副作用を回避するために十分に低く、適正な医学的判断の範囲内で検討され得る。化合物または組成物の治療有効量は、処置される特定の状態、処置または予防される状態の重症度、処置期間、同時治療の性質、最終使用者の年齢及び身体的状態、使用される特定の化合物または組成物、利用される特定の薬学的に許容される担体で変化することとなる。

30

【0047】

特定の実施形態では、本発明の化合物を、単独で使用するか、または別の種類の治療薬と共同して投与することができる。本明細書で使用する場合、語句「共同投与」は、先に投与した治療用化合物が身体においてまだ有効である間に、第2の化合物を投与するような、2種以上の異なる治療用化合物の任意の形態の投与を指す（例えば、2種の化合物が対象において同時に有効であり、これは、2種の化合物の相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療用化合物を、同じ製剤中で、または別々の製剤中で同時に、もしくは連続して投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物を、相互に1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、または1週間以内に投与することができる。一部の実施形態では、追加の治療用化合物を、式Iの化合物、式IIの化合物、または式IIIの化合物の投与前または投与後の約5分以内から約168時間以内までに投与する。したがって、そのような処置を受ける対象は、種々の治療用化合物の併用効果から利益を得ることができる。

40

【0048】

特定の実施形態では、本発明の化合物と1種または複数の追加の治療薬（複数可）（例えば、1種または複数の追加の化学療法薬（複数可））との共同投与は、本発明の化合物

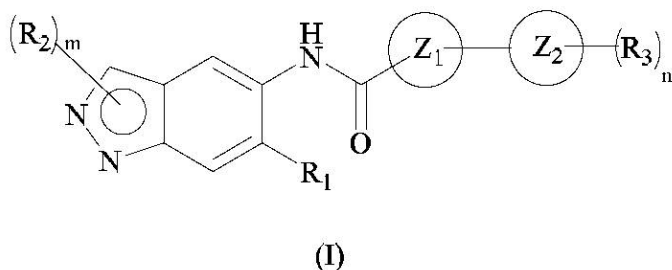
50

または 1 種もしくは複数の追加の治療薬（複数可）をそれぞれ個別に投与することに比較して、有効性の改善を提供する。ある種のこのような実施形態では、共同投与は、相加効果を提供し、その際、相加効果は、本発明の化合物または 1 種もしくは複数の追加の治療薬（複数可）の個別投与の効果のそれぞれの合計を指す。

【 0 0 4 9 】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式（ I ）の化合物

【 化 5 】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

[式中、

環 Z_1 は、任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

20

環 Z_2 は、任意選択で置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリールまたは直接結合であり；

R_1 は、アルキル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、またはシクロアルキル、アリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、該置換基は、出現するごとに独立に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-OCO-CH_2-O$ -アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ であり；

R_2 は、出現するごとに独立に、アルキルまたはシクロアルキルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、該置換基は、出現するごとに独立に、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

30

R_3 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり；

R_a は、水素またはアルキルであり；

R_b は、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2$ -アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルであり；

「 m 」及び「 n 」は独立に、1 または 2 である]。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、任意選択で置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

40

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、任意選択で置換されているヘテロアリールであり；ここで、任意選択の置換基が、アルキルである、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル及びピラゾリルから選択される、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される

50

塩を含む。

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、ピリジル、オキサゾリル及びフラニルから選択され；ここで、該ピリジル基が、アルキルで任意選択で置換されており；特に、アルキルが、メチルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニルまたはピラゾリルから選択される 5 または 6 員ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたは 1, 4 - ジオキサニルから選択される 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、ピリジル、ピラゾリルまたはピロリジニルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

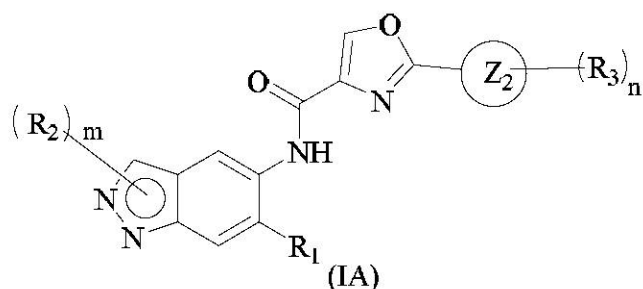
【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、直接結合である、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I A) の化合物

【 化 6 】



30

またはその薬学的に許容される塩である、式 (I) の化合物を含む；

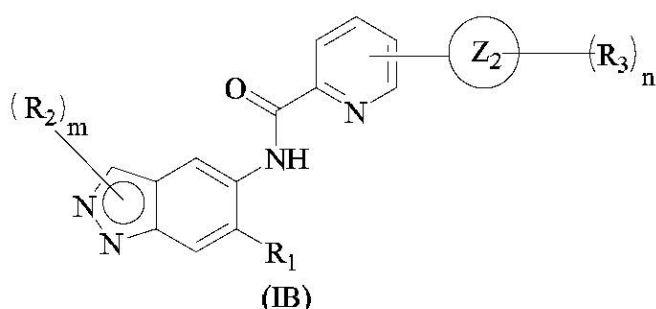
[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」及び「 n 」は、式 (I) の化合物において定義されたのと同じである]。

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I B) の化合物

40

【 化 7 】



50

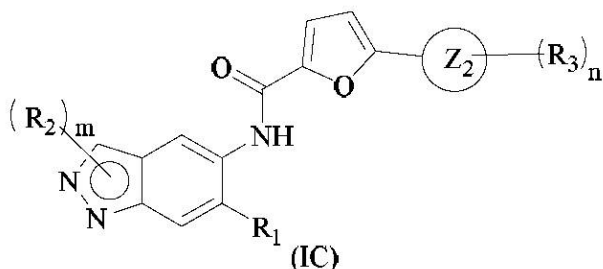
またはその薬学的に許容される塩である、式 (I) の化合物を含む ;

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」及び「 n 」は、式 (I) の化合物において定義されたのと同じである]。

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I C) の化合物

【 化 8 】



10

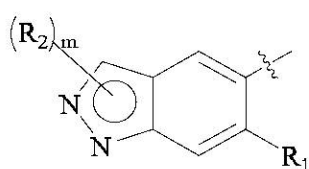
またはその薬学的に許容される塩である、式 (I) の化合物を含む ;

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」及び「 n 」は、式 (I) の化合物において定義されたのと同じである]。

【 0 0 6 1 】

一部の実施形態では、本方法は、

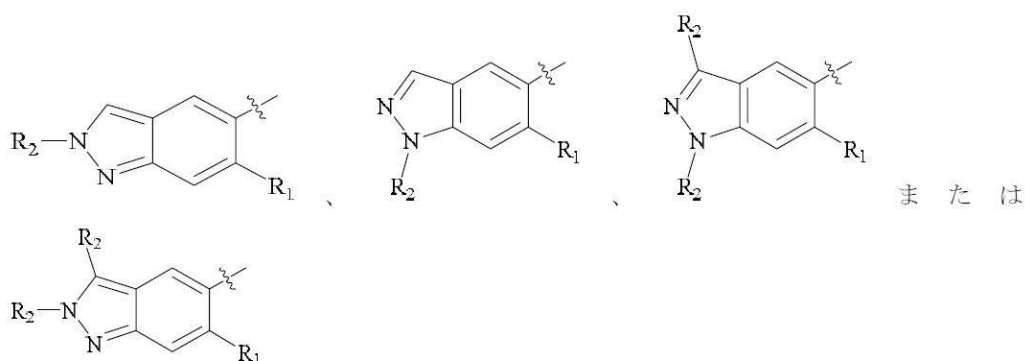
【 化 9 】



20

が、

【 化 1 0 】



30

である式 (I) の化合物を含む ;

[式中、 R_1 、 R_2 及び「 m 」は、式 (I) の化合物において定義されたのと同じである]。

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、ピリジルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、ピラゾリルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 6 4 】

40

50

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_2 が、ピロリジニルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0065】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、該置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、 $-OCO-CH_2-O-$ アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ である、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0066】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、任意選択で置換されているアゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアゼパニルであり；ここで、該置換基が、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、 $-OCO-CH_2-O-$ アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ である、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0067】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、任意選択で置換されているピペリジニルであり；ここで、該置換基が、ヒドロキシルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0068】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、任意選択で置換されているフェニルであり；ここで、該置換基が、ハロゲンである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0069】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、シクロアルキルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0070】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0071】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、 $-NR_aR_b$ であり； R_a が、水素であり；かつ R_b が、任意選択で置換されているシクロアルキルであり；ここで、該置換基が、ヒドロキシルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

30

【0072】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、シアノである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0073】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているアルキルであり；ここで、置換基が、アルコキシである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0074】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、シクロアルキルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

40

【0075】

一部の実施形態では、本方法は、 R_3 が、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキルまたは $-SO_2-$ アルキルである、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0076】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、任意選択で置換されているピリジルであり；環 Z_2 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニルまたは直接結合であり； R_1 が、シク

50

ロプロピル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピロリジニルから選択される任意選択で置換されている基であり； R_2 が、任意選択で置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり； R_3 が、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素またはヒドロキシアルキルである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0077】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z_1 が、オキサゾリルであり；環 Z_2 が、ピリジル、ピラゾリルまたはピロリジニルであり； R_1 が、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、またはシクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピロリジニルから選択される任意選択で置換されている基であり； R_2 が、任意選択で置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり； R_3 が、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2$ -アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0078】

一部の実施形態では、本方法は、 R_3 が、 $-NR_aR_b$ であり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2$ -アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルであり；ここで、該任意選択の置換基が、ヒドロキシルである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0079】

一部の実施形態では、本方法は、「 n 」が、1である、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0080】

一部の実施形態では、本方法は、「 n 」が、2である、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0081】

一部の実施形態では、本方法は、「 m 」が、1である、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

30

【0082】

一部の実施形態では、本方法は、「 m 」が、2である、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0083】

一部の実施形態では、本方法は、下記から選択される式（I）の化合物：

40

50

【表 1】

N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(6-シアノ-2-シクロペンチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-モルホリノ-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
6'-アミノ-N-(2-シクロペンチル-6-モルホリノ-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド ² , 2, 2-トリフルオロアセタート;	
N-(6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-シクロヘキシル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
6'-フルオロ-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド;	30
N-(6-シクロヘキシル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド;	
2'-フルオロ-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-	40

(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6-ブromo-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-クロロ-5-メチル-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
6'-アミノ-3-メチル-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド;	
5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(1-シクロプロピル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボ	40

10

20

30

40

50

キサミドヒドロクロリド;	
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセタート;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	10
N-(1, 6-ジシクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1, 6-ジシクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-2-	40

10

20

30

40

50

メチル-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

10

20

30

40

50

ド;	
(S)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	10
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	20
N-(6-(アゼパン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼパン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2,3-ジメチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(1,3-ジメチル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

50

ルボキサミド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2,3-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-(((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

10

20

30

40

50

ール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(4-(ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	40

10

20

30

40

50

(R) - 2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
1 - (1, 3-ジメチル-5 - (2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド) - 1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-4-イル 2-メトキシエタート;	
N - (6 - (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	10
N - (6 - (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N - (6 - (4-アミノピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) - 1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) - 1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (6 - (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-ヒドロキシピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) - N - (6 - (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
(S) - N - (6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (6 - (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (6 - (4-アミノピペリジン-1-イル) - 2 - (2-メトキシエチル) - 2H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-	40

10

20

30

40

50

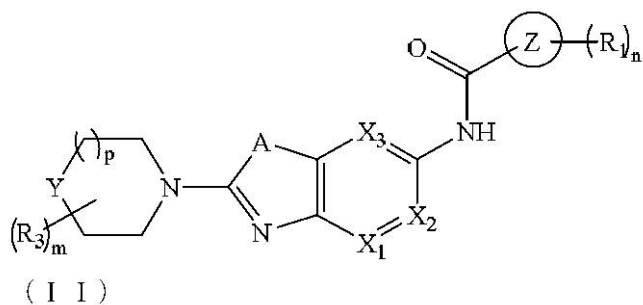
ル-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホンアミド)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
ジエチル(1-(1-メチル-5-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-4-イル)ホスファート;及び	
ジエチル((1-(2-メチル-5-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-2H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスファート;	40

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

【0084】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式(I I)の化合物:

【化 1 1】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

[式中、

X_1 及び X_3 は独立に、 CH または N であり； X_2 は、 CR_2 または N であるが；ただし、 X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 個及び 1 個以下が N であり；

A は、 O または S であり；

Y は、 $-CH_2-$ または O であり；

環 Z は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R_1 は、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、該置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；

20

R_2 は、水素、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり；ここで、該置換基は、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルであり；

R_3 は、出現するごとに、アルキルまたはヒドロキシルであり；

R_a 及び R_b は独立に、水素、アルキル、アシルまたはヘテロシクリルであり；

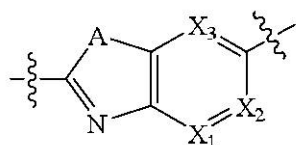
「 m 」及び「 n 」は独立に、0、1 または 2 であり；

「 p 」は、0 または 1 である]。

【0085】

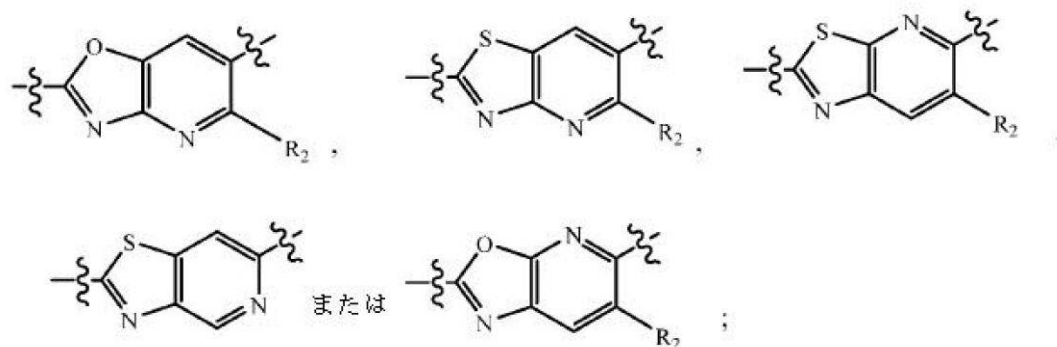
一部の実施形態では、本方法は、基：

【化 1 2】



が、

【化 1 3】



40

であり、ここで、 R_2 が、式 (I I) の化合物において定義されたとおりである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

50

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z が、アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロシクリルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態では、本方法は、環 Z が、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1 H - テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4 - ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニルまたはジヒドロピラニルであり；それらのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-N R_a R_b$ で任意選択で置換されており； R_a 及び R_b が、独立に、水素、アルキルまたはアシルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【 0 0 8 8 】

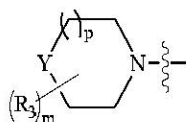
一部の実施形態では、本方法は、環 Z が、フェニル、オキサゾリル、フラニル、チエニルまたはピリジルであり；それらのそれぞれが、1 個または複数の R_1 で任意選択で置換されている、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【 0 0 8 9 】

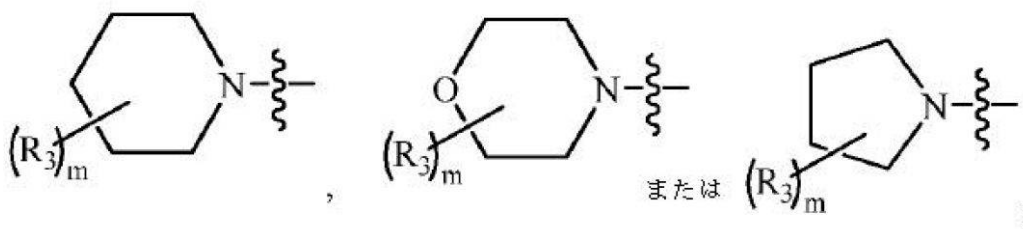
一部の実施形態では、本方法は、

【 化 1 4 】



が、

【 化 1 5 】



30

であり；ここで、 R_3 及び「 m 」が、式 (I I) の化合物において定義されたとおりである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

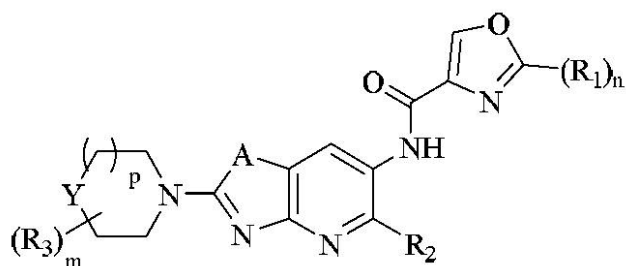
40

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I I A) の化合物：

50

【化 16】



(I I A)

10

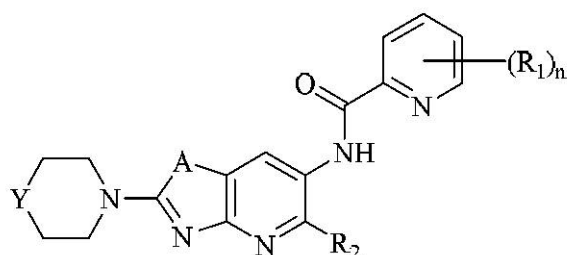
またはその薬学的に許容される塩である、式 (I I) の化合物を含む；

[式中、A、Y、R₁、R₂、R₃、「m」、「p」及び「n」は、式 (I I) の化合物において定義したのと同じである]。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I I B) の化合物：

【化 17】



(I I B)

20

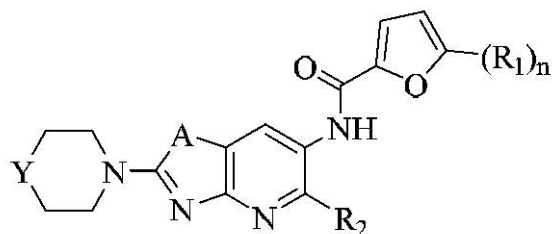
またはその薬学的に許容される塩である、式 (I I) の化合物を含む；

[式中、A、Y、R₁、R₂及び「n」は、式 (I I) の化合物において定義したのと同じである]。

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、本方法は、式 (I I C) の化合物：

【化 18】



(I I C)

40

またはその薬学的に許容される塩である、式 (I I) の化合物を含む；

[式中、A、Y、R₁、R₂、R₃及び「n」は、式 (I) の化合物において定義したのと同じである]。

【 0 0 9 3 】

一部の実施形態では、本方法は、Yが、OまたはCH₂である、式 (I I)、(I I A)、(I I B)、もしくは(I I C)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 9 4 】

一部の実施形態では、本方法は、R₁が、任意選択で置換されているヘテロシクリルで

50

あり；ここで、該置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり； R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキルまたはアシルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0095】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり；それらのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ で任意選択で置換されており； R_a 及び R_b が、独立に、水素またはアシルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0096】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、水素である、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0097】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているシクロアルキルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0098】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、シクロプロピルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0099】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、該置換基が、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0100】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼチジニル、ピラゾリル、フラニル、ピリジル、アゼパニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり；ここで、該置換基が、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0101】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているアリールであり；ここで、該置換基が、ハロである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0102】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているフェニルであり；ここで、該置換基が、フルオロである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0103】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、 $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a 及び R_b が独立に、水素またはヘテロシクリルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0104】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、 $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a 及び R_b が独立に、水素またはピロリジニルである、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0105】

一部の実施形態では、本方法は、 A が、 O または S であり； Y が、 $-CH_2-$ または O であり； R_1 が、ハロ、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニルであり、そのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ で任意選択で置換されており； R_2 が、水素、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは -

10

20

30

40

50

NR_aR_b であり；ここで、該置換基が、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルであり； R_a 及び R_b が独立に、水素またはアルキルである、式(IIA)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0106】

一部の実施形態では、本方法は、Aが、OまたはSであり；Yが、 $-\text{CH}_2-$ またはOであり； R_1 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニルであり；そのそれぞれが、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-\text{NR}_a\text{R}_b$ で任意選択で置換されており； R_a 及び R_b が独立に、水素であり； R_2 が、水素、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-\text{NR}_a\text{R}_b$ であり；ここで、該置換基が、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルであり； R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、アシルまたはヘテロシクリルである、式(II B)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0107】

一部の実施形態では、本方法は、「n」が、0、1または2である、式(II A)、(II B)もしくは(II C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0108】

一部の実施形態では、本方法は、「p」が、0または1である、式(II A)もしくは(II B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0109】

一部の実施形態では、本方法は、「m」が、0または2である、式(II A)もしくは(II B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0110】

一部の実施形態では、本方法は、下記から選択される式(II)の化合物：

30

40

50

【表 2】

6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
6'-アミノ-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド;	10
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6-クロロ-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	20
2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-3-イルアミノ)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	30
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
3-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド;	
2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリ	40

50

ノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(2, 5-ジモルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(3-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペ	40

24

リジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(R)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	20
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(5-(ピペリジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2-(2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	40

10

20

30

40

50

N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
(S)-N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(3-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	30
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5	40

10

20

30

40

50

<p>ーb]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;</p> <p>(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;</p> <p>(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;</p> <p>N-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ</p>	
	10
	20
	30
	40

50

[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼパン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド	
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]	40

10

20

30

40

50

ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド	
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド	
N-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロフェニル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	30
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼチン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1	40

50

<p>—イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)フラン-2-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;</p> <p>(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(フラン-3-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>(S)-N-(5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>N-(2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;</p> <p>2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール</p>	
	10
	20
	30
	40

50

<p>－4－カルボキサミド；</p> <p>N－(2－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)チアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；</p> <p>2－(2－アセトアミドピリジン－4－イル)－N－(5－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；</p> <p>2－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(5－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；</p> <p>5－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)フラン－3－カルボキサミドヒドロクロリド；</p> <p>2－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；</p> <p>2－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(5－(4－フルオロピペリジン－1－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；</p> <p>N－(5－(2－フルオロピリジン－4－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；</p> <p>N－(5－(4－フルオロピペリジン－1－イル)－2－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)チアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；</p> <p>N－(5－(4－アミノピペリジン－1－イル)－2－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)チアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；及び</p> <p>N－(5－(2－ヒドロキシピリジン－4－イル)－2－モルホリノチアゾロ[4, 5－b]ピリジン－6－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；</p>	
---	--

10

20

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

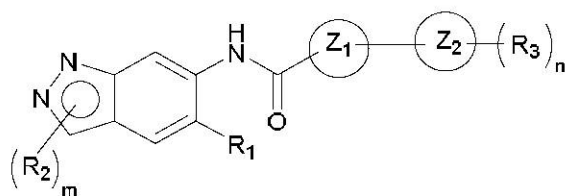
40

【 0 1 1 1 】

本明細書では、対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 (I I I) の化合物：

50

【化 1 9】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する；

10

[式中、

Z_1 は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルを表すか、または存在せず；

Z_2 は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリールまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルを表し；

R_1 は、水素、任意選択で置換されているアルキル、アミノ、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

R_2 は、出現するごとに、アミノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

20

R_3 は、出現するごとに、ヒドロキシ、ハロ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは - NR_aR_b であり；

R_a 及び R_b は、出現するごとに独立に、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアシル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

30

m は、出現するごとに、0、1 または 2 であり；

n は、出現するごとに、0、1、または 2 である]。

【 0 1 1 2】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルである、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 1 3】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、出現するごとに独立に、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、または NR_aR_b から選択される 1 個または複数の置換基によって任意選択で置換されているシクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルを表す、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

40

【 0 1 1 4】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、任意選択で置換されているヘテロアリールであり；ここで、任意選択の置換基が、アルキルまたはシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 1 5】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベン

50

ゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、9H-カルバゾリル、 π -カルボリン、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾリル、ジベンゾチエニル、アクリジニル及びピラゾロピリミジルであり；それらのそれぞれが、任意選択で置換されている、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0116】

10

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニルまたはピラゾリルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0117】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、ピリジルまたはオキサゾリルであり；ここで、該オキサゾリル基が、アルキルで任意選択で置換されており；特に、アルキルが、メチルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0118】

20

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が存在しない、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0119】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0120】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシル、シクロアルキル、 $-NR_aR_b$ 、またはシクロアルコキシから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されているシクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルを表す、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

30

【0121】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ヘテロシクリルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0122】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、アゼチジニル、オキセタニル、フラニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロロピリジルまたはピラゾロピリミジルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

40

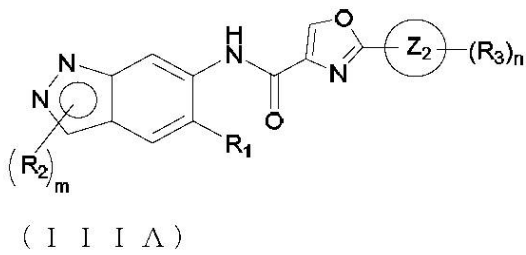
【0123】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ピリジル、ピペラジニル、ピリミジル、ピロリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピラゾロピリミジルまたはピロロピリジニルである、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0124】

50

特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I I I A) の化合物
【化 2 0 】



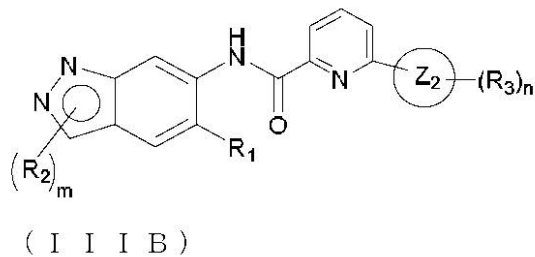
10

またはその薬学的に許容される塩である；

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」、及び「 n 」は、式 (I I I) の化合物において定義されたとおりである]。

【 0 1 2 5 】

特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I I I B) の化合物
【化 2 1 】



20

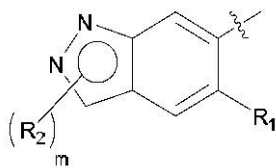
またはその薬学的に許容される塩である；

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」、及び「 n 」は、式 (I I I) の化合物において定義したとおりである]。

【 0 1 2 6 】

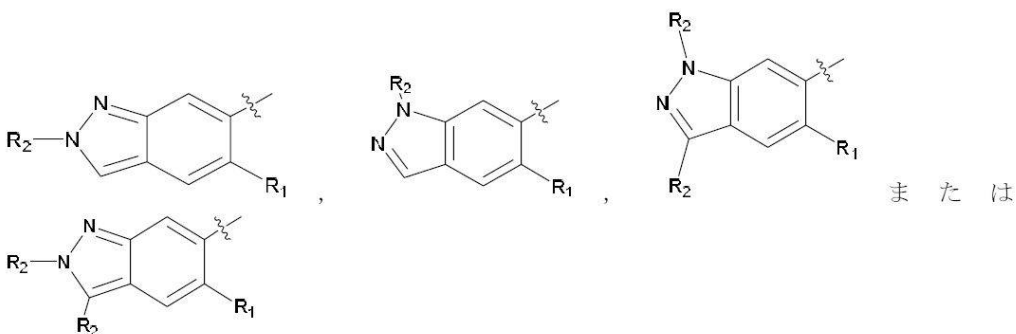
一部の実施形態では、本方法は、基
【化 2 2 】

30



が、

【化 2 3 】



40

であり；ここで、 R_1 、 R_2 及び「 m 」が、式 (I I I) の化合物において定義したのと同じである、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

50

【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ピリジルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ピロリジニルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 2 9 】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_2 が、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、ピリミジルまたはピラゾロピリジルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【 0 1 3 0 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、水素、任意選択で置換されているアルキル、アミノ、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 3 1 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、出現するごとに独立に、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、またはヒドロキシアルキルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

20

【 0 1 3 2 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルで任意選択で置換されているヘテロシクリルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 3 3 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、任意選択で置換されているアゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアゼパニルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 3 4 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、ヒドロキシルで任意選択で置換されているピペリジニルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

30

【 0 1 3 5 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_1 が、ヒドロキシルで任意選択で置換されているピロリジニルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 3 6 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、出現するごとに、アミノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

40

【 0 1 3 7 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、出現するごとに独立に、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルである、式(I I I)の化合物または薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 3 8 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているアルキル、好ましくは、メチルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

50

【 0 1 3 9 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_2 が、任意選択で置換されているシクロアルキル、好ましくは、シクロプロピルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 0 】

一部の実施形態では、本方法は、 R_3 が、出現するごとに、ヒドロキシ、ハロ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a が、水素または任意選択で置換されているアルキルであり；かつ R_b が、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアシル、ヒドロキシアルキルまたは $-SO_2$ -アルキルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【 0 1 4 1 】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、任意選択で置換されているピリジルであり； Z_2 が、ピロリジニルであり； R_1 が、ピペリジニルまたはピロリジニルから選択される任意選択で置換されている基であり； R_2 が、任意選択で置換されているアルキルであり； R_3 が、ハロゲン、アルキル、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素またはヒドロキシアルキルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 2 】

一部の実施形態では、本方法は、 Z_1 が、オキサゾリルであり； Z_2 が、ピリジル、ピリミジルまたはピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジル、ピペラジニル、ピロロピリジルであり； R_1 が、ピペリジニルまたはピロリジニルから選択される任意選択で置換されている基であり； R_2 が、任意選択で置換されているアルキルまたはシクロプロピルであり； R_3 が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているシクロプロピルであり； R_a が、水素またはアルキルであり；かつ R_b が、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2$ -アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルである、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【 0 1 4 3 】

一部の実施形態では、本方法は、「 m 」が、0である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

30

【 0 1 4 4 】

一部の実施形態では、本方法は、「 m 」が、1である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 5 】

一部の実施形態では、本方法は、「 m 」が、2である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 6 】

一部の実施形態では、本方法は、「 n 」が、0である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

40

【 0 1 4 7 】

一部の実施形態では、本方法は、「 n 」が、1である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 8 】

一部の実施形態では、本方法は、「 n 」が、2である、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態では、本方法は、下記から選択される式(I I I)の化合物：

50

【表 3】

N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド	20
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド	30
N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オ	40

キサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
(S)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;	30
6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(5-(3-	40

ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-N-(1-エチル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(1-シクロプロピル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	20
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド;	
N-(5-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

(S)-2-(2-エチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;及び	
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;	20

を含む。

【0150】

医薬組成物

特定の実施形態では、本方法は、本明細書に開示のとおり化合物を、任意選択で薬学的に許容される担体または希釈剤と混合されて含む医薬組成物を含む。

【0151】

本明細書で使用する場合、用語「組成物」は、指定量の指定成分、さらには、指定量の指定成分の組み合わせから直接的または間接的に生じる任意の生成物を含む製品を包含することが意図されている。

【0152】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、少なくとも1種の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量;及び従来の薬学的に許容される担体を含む組成物(複数可)を指す。

【0153】

本発明の医薬組成物(複数可)を、例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤またはエリキシル剤の形態で、経口投与することができる。しかしながら、投与をまた、直腸で、例えば、坐剤の形態で、または非経口で、例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下で、注射用滅菌液剤もしくは懸濁剤の形態で、または局所で、例えば、軟膏剤もしくはクリーム剤の形態で、または経皮で、貼付剤の形態で、または他の方法で、例えば、エアロゾル剤もしくは経鼻噴霧剤の形態で実施することができる。

【0154】

医薬組成物(複数可)は通常、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩約1重量%~99重量%、例えば、約5重量%~75重量%、または約10重量%~約30重量%を含有する。医薬組成物(複数可)中の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、約1mg~約1000mgまたは約2.5mg~約500mgまたは約5mg~約250mgの範囲、あるいは1mg~1000mgのより広い範囲内に該当する、または上述の範囲よりも高い、もしくは低い任意の範囲であってよい。

【0155】

10

20

30

40

50

本発明はまた、医薬投与に関して開示の化合物を製剤化するための方法を提供する。

【0156】

本発明の組成物及び方法は、それを必要とする個体を処置するために利用することができる。特定の実施形態では、個体は、ヒト、または非ヒト哺乳類などの哺乳類である。ヒトなどの動物に投与する場合、組成物または化合物を好ましくは、例えば、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与する。薬学的に許容される担体は、当技術分野でよく知られており、それには、例えば、水もしくは生理食塩水などの水溶液またはグリコール、グリセロールなどの他の溶媒もしくはビヒクル、オリーブ油などの油、または注射用有機エステルが含まれる。

【0157】

好ましい一実施形態では、そのような医薬組成物がヒト投与用である場合、詳細には、侵襲性投与経路（すなわち、上皮性関門を通る輸送または拡散を回避する注射または移植などの経路）では、水溶液は、発熱物質不含であるか、または実質的に発熱物質不含である。例えば、薬剤の遅延放出が生じるように、または1つもしくは複数の細胞、組織もしくは器官を選択的に標的化するように、添加剤を選択することができる。医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、顆粒剤、再構成用の凍結乾燥物、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などの投薬単位形態であってよい。組成物はまた、経皮的送達システム、例えば、皮膚貼付剤中に存在することもできる。組成物はまた、点眼剤などの局所投与に好適な溶液中に存在することもできる。

【0158】

薬学的に許容される担体は、本発明の化合物などの化合物を、例えば、安定化させる、その溶解度を増加させる、またはその吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される薬剤を含有することができる。このような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート化剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは添加剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の製剤は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化型薬物送達システムであってよい。医薬組成物（製剤）はまた、リポソームであっても他のポリマーマトリクスであってもよく、これらの中に、例えば、本発明の化合物を組み込むことができる。リポソーム、例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、作製及び投与が比較的簡単な、非毒性で、生理学的に許容される、代謝可能な担体である。

【0159】

語句「薬学的に許容される」は、本明細書中で用いられて、適正な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性も、刺激も、アレルギー応答も、他の問題も、合併症もなしに、妥当なベネフィット／リスク比に見合って、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適である化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0160】

語句「薬学的に許容される担体」は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容される材料、組成物もしくはビヒクル、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、添加剤、溶媒またはカプセル化材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、患者に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例には、以下が含まれる：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；（2）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；（3）セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；（4）粉末状トラガント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）添加剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックス；（9）油、例えば、ラッカセイ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；（10）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質不含水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）医薬製剤で用いられる他の非毒性の相溶性物質。

【０１６１】

医薬組成物（製剤）を、対象に、例えば、経口的に（例えば、水性または非水性の液剤または懸濁剤などの中での飲薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、ボラス剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）；口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下）；肛門で、直腸でまたは経腸的に（例えば、ペッサリー、クリーム剤またはフォーム剤として）；非経口的に（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む、例えば、滅菌の液剤または懸濁剤として）；経鼻；腹腔内；皮下；経皮的に（例えば、皮膚に適用される貼付剤として）；及び局所的に（例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤もしくはスプレー剤、または点眼剤として）を含む、多くの投与経路のいずれかによって投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は単に滅菌水中に溶解または懸濁させるだけでよい。適切な投与経路及びそれに好適な組成物の詳細は、例えば、米国特許第 6, 110, 973 号、同第 5, 763, 493 号、同第 5, 731, 000 号、同第 5, 541, 231 号、同第 5, 427, 798 号、同第 5, 358, 970 号及び同第 4, 172, 896 号、さらには、これらの中に引用された特許において見出すことができる。

【０１６２】

製剤を好都合に、単位剤形で提供することができ、薬学の技術分野でよく知られている任意の方法により調製することができる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている宿主、特定の投与様式に応じて変化する。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は一般的に、治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、１００パーセントのうち、約１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの活性成分の範囲である。

【０１６３】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を、担体及び、任意選択で、１つまたは複数の副成分と結合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を液体担体もしくは微粉の固体担体、またはこれらの両方と均一かつ密に結合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【０１６４】

経口投与に好適な本発明の製剤は、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（香味づけたベース、通常、スクロース及びアカシアまたはトラガントを使用）、凍結乾燥物、散剤、顆粒剤の形態、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはパステル剤として（ゼラチン及びグリセリンなどの不活性ベース、またはスクロース及びアラビアゴムを使用）及び／または口内洗剤としてであってよく、これらはそれぞれ、活性成分として本発明の化合物の所定量を含有する。組成物または化合物をまた、ボラス剤、舐剤またはペースト剤として投与してもよい。

【０１６５】

経口投与のための固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖剤、散剤、及び顆粒剤など）を調製するために、活性成分を、１種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウム、及び／または以下のうちのいずれかと混合する：（１）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナー

10

20

30

40

50

ト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアラビアゴムなど；（３）湿潤剤、例えば、グリセロール；（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム；（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィン；（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど；（８）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土；（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物；（１０）錯生成剤、例えば、修飾及び未修飾のシクロデキストリン；ならびに（１１）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤及び丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖などの添加剤、さらには高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることができる。

10

【０１６６】

錠剤は、任意選択で１つまたは複数の副成分と共に、圧縮または成型によって作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を好適な機器の中で成型することによって作製することができる。

20

【０１６７】

医薬組成物の錠剤及び他の固体剤形、例えば、糖剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤及び顆粒剤は、任意選択で割線を入れるか、またはコーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び医薬品製剤化技術においてよく知られている他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／またはミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化してもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過によって、または使用直前に滅菌水、もしくははいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌してもよい。これらの組成物はまた、任意選択で不透明化剤を含有してもよく、活性成分（複数可）を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、任意選択で、遅延して放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。活性成分はまた、適切な場合、上記の添加剤の１種または複数を用いて、マイクロカプセル化形態であってよい。

30

【０１６８】

経口投与に有用な液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、再構成用の凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

40

【０１６９】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料、防腐剤を含むことができる。

【０１７０】

50

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤を、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガント、ならびにこれらの混合物として含有してもよい。

【0171】

直腸、膣、または尿道への投与のための医薬組成物の製剤を坐剤として提供することもでき、この坐剤は、1種または複数の活性化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチラートなどを含む、1種または複数の好適な非刺激性添加剤または担体と混合することによって調製することができ、これは、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解して、活性化合物を放出する。

10

【0172】

口への投与のための医薬組成物の製剤を、洗口剤、または経口スプレー剤、または経口軟膏剤として提供することもできる。

【0173】

別法では、または加えて、組成物を、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。このようなデバイスを介した送達は、特に膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に対して有用であり得る。

【0174】

経膣投与に好適な製剤はまた、当技術分野で適当であることが知られているような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー剤を含む。

20

【0175】

局所または経皮投与のための剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、貼付剤及び吸入剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要であり得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と混合することができる。

【0176】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤及びゲル剤は、活性化合物に加えて、添加剤、例えば、動物性及び植物性の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有してもよい。

30

【0177】

散剤及びスプレー剤は、活性化合物に加えて、添加剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。加えて、スプレー剤は、従来の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素、及び揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタン及びプロパンを含有することができる。

【0178】

経皮的貼付剤は、本発明の化合物の制御送達を身体に提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤を使用して、皮膚を通過する化合物のフラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル内で分散させることのいずれかによって制御することができる。

40

【0179】

眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、及び液剤なども、本発明の範囲内にあると企図されている。例示的眼用製剤は、その内容が参照によって本明細書に援用される米国特許出願公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号及び米国特許第6,583,124号に記載されている。所望の場合には、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝

50

子体液の特性と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所投与、例えば点眼剤、またはインプラントを介した投与）である。

【0180】

語句「非経口投与」及び「非経口的に投与された」は、本明細書で使用する場合、腸内及び局所投与以外の投与モード、通常は注射によるものを意味し、それには、限定ではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経皮気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内及び胸骨内注射及び注入が含まれる。

【0181】

非経口投与に好適な医薬組成物は、1種または複数の活性化合物を、1種または複数の薬学的に許容される滅菌等張性の水性もしくは非水性液剤、分散剤、懸濁剤もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射液剤もしくは分散液に再構成することができる滅菌散剤と組み合わせ含み、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、意図されているレシピエントの血液と製剤とを等張性にする溶質、または懸濁化剤もしくは粘稠化剤を含有することができる。

【0182】

本発明の医薬組成物で用いられ得る好適な水性及び非水性の担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールなど）、及び好適なこれらの混合物、植物油、例えば、オリーブ油、及び注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが含まれる。適正な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を使用することによって、分散液の場合、必要な粒径を維持することによって、及び界面活性剤を使用することによって、維持することができる。

【0183】

これらの組成物はまた、補助剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤なども含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、及びフェノールソルビン酸などの包含によって確実にすることができる。等張化剤、例えば、糖及び塩化ナトリウムなどを組成物中に含めることも望ましい。加えて、注射用医薬品形態の長期吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの包含によって引き起こすことができる。

【0184】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性が不十分な結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することによって達成され得る。そこで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで、その速度は、結晶サイズ及び結晶形に依存し得る。別法では、非経口的に投与される薬物形態の遅延型吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。

【0185】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポー注射用製剤はまた、体組織と相容性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を封入することによって調製される。

【0186】

本発明の方法における使用について、活性化合物をそれ自体で、または例えば、約0.1～約99.5%（より好ましくは、約0.5～約90%）の活性成分を、薬学的に許容される担体と組み合わせ含み、含有する医薬組成物として与えることができる。

【0187】

導入の方法を、再充填可能なデバイスまたは生分解性のデバイスによって提供すること

10

20

30

40

50

もできる。近年では、タンパク質性生物製剤を含む薬物の制御送達のために、様々な持続放出ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマー及び非分解性ポリマーの両方を含む、様々な生体適合性ポリマー（ハイドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位での化合物の持続性放出のためのインプラントを形成することができる。

【0188】

医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルを変化させて、ある特定の患者に対して有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードについて所望の治療反応を達成するために有効な活性成分の量を得ることができる。

【0189】

選択される投薬量レベルは、用いられる特定の化合物もしくは化合物の組合せ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物（複数可）の排出速度、処置の持続期間、用いられる特定の化合物（複数可）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び/または物質、処置を受けている患者の年齢、性別、体重、状態、全身健康及び以前の病歴、ならびに医学的技術分野においてよく知られている同種の因子を含む様々な因子に依存することとなる。

【0190】

当技術分野で通常の技能を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を容易に判定及び処方することができる。例えば、医師または獣医師であれば、医薬組成物または化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルから開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を誘発するのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴に従って変わると一般的に理解されている。有効量に影響を及ぼす他の因子には、これらに限定されないが、患者の状態の重症度、処置を受けている障害、化合物の安定性、及び、所望の場合には、本発明の化合物と共に投与されている別のタイプの治療薬が含まれ得る。より多い総用量を、該薬剤の複数回投与によって送達することができる。有効性及び投薬量を判定する方法は、当業者に知られている（参照により本明細書に組み込まれる Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814 - 1882）。

【0191】

一般に、本発明の組成物及び方法において使用される活性化合物の好適な1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である、化合物の量となる。このような有効用量は一般に、上記の因子に依存する。

【0192】

所望の場合には、活性化合物の有効な1日用量を、任意選択で単位剤形で、1日を通して適当な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、もしくは6個または6個超の分割用量として投与してもよい。本発明のある種の実施形態では、活性化合物を、1日2回または3回投与してよい。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0193】

この処置を受ける患者は、霊長類、特にヒト、及び他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジなど；ならびに家禽類及びペット全般を含む、必要とする任意の動物である。

【0194】

湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、さらには着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料、防腐剤ならびに抗酸化剤も組成物中に存在することができる。

【0195】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には、以下が含まれる：（1）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

、及び亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、及びアルファ-トコフェロールなど；ならびに（３）金属キレート化剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など。

【０１９６】

本発明の化合物は、（１）本発明の化合物の予防及び／または治療薬物作用の予防及び／または治療効力を補足及び／または増強するために、（２）薬力学をモジュレートする、吸収を改善する、または本発明の予防用及び／または治療用化合物の投薬量を減少させるために、及び／または（３）本発明の予防用及び／または治療用化合物の副作用を減少または改善するために、１種または複数の他の薬物と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用する場合、語句「共同投与」は、先に投与された治療用化合物が身体においてまだ有効である間に、第２の化合物を投与するような、２種以上の異なる治療用化合物の任意の形態の投与を指す（例えば、２種の化合物は、対象において同時に有効であり、これは、２種の化合物の相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療用化合物を、同じ製剤中で、または別々の製剤中で同時に、もしくは連続して投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物を、相互に１時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間、７２時間、または１週間以内に投与することができる。したがって、そのような処置を受ける個体は、種々の治療用化合物の併用効果から利益を得ることができる。それぞれの化合物を、同じ、または異なる経路及び同じ、または異なる方法によって投与することができる。

10

20

【０１９７】

本発明の化合物及び他の薬物を含む併用薬を、両方の構成成分が単一の製剤に含まれている組み合わせ製剤として投与することができるか、または別々の製剤として投与することができる。別々の製剤による投与は、同時投与及びまたは多少の時間間隔を空けた製剤の投与を含む。多少の時間間隔を伴う投与の場合、共同治療中の期間の少なくとも一部で、患者において２種の化合物が同時に活性である限り、本発明の化合物を初めに、続いて、別の薬物を投与することができるか、または別の薬物を初めに、続いて、本発明の化合物を投与することができる。それぞれの薬物の投与方法を、同じ、または異なる経路及び同じ、または異なる方法によって投与することができる。

30

【０１９８】

他の薬物の投薬量は、臨床的に使用されている投薬量に基づき適正に選択することができるか、または本発明の化合物と組み合わせて投与された場合に有効である減少させた投薬量であってよい。本発明の化合物及び他の薬物の配合比は、投与される対象の年齢及び体重、投与方法、投与時間、処置される障害、症状ならびにそれらの組み合わせに従って適正に選択することができる。例えば、他の薬物を、本発明の化合物の１質量部に基づいて、約０．０１～約１００質量部の量で使用するすることができる。他の薬物は、適正な割合での２種以上の任意の薬物の組み合わせであってよい。本発明の化合物の予防及び／または治療効力を補足及び／または増強する他の薬物には、上記の機構に基づき、すでに発見されている薬物だけではなく、将来発見されるであろう薬物も含まれる。

40

【０１９９】

特定の実施形態では、本発明の化合物を、がん処置の非化学的方法と共に共同投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物を、放射線療法と共に共同投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物を、外科手術と共に、温熱切除と共に、焦点式超音波療法と共に、冷凍療法と共に、またはこれらの任意の組み合わせと共に共同投与することができる。

【０２００】

処置方法

急性骨髄性白血病は、血液細胞の骨髄系のがんであり、骨髄において形成し、かつ正常な血液細胞の産生を妨害する異常な白血球の急速な増殖によって特徴づけられる。ＡＭＬ

50

は、成人が罹患する最も一般的な急性白血病であり、その発病率は、年齢と共に上昇する。AMLは比較的まれな疾患であるが、これは、米国におけるがんによる死のおよそ1.2%を占めている。

【0201】

AMLの症状は、正常な骨髄が白血病細胞に置き換えられることに起因し、それにより、赤血球、血小板、及び正常な白血球が急減する。いくつかの危険因子及び染色体異常が特定されているが、特異的な原因は不明である。急性白血病として、AMLは急速に進行し、典型的には、未処置のまま放置すれば、数週間または数か月以内に致命的となる。細胞分化が同じではないので、AMLは、慢性骨髄性白血病(CML)とは異なる。AMLは、より多い芽細胞(骨髄芽球、単芽球、巨核芽球)を含めて、より高いパーセンテージの脱分化及び未分化細胞を伴う。

10

【0202】

AMLの診断は多くの場合に、全血球計算値における異常な結果から始まる。過剰な異常な白血球(白血球増加症)が一般的な所見であり、かつ時には白血病芽細胞が観察されるが、AMLはまた、血小板、赤血球の単独の低下を、またはさらには白血球数の低下(白血球減少症)を示し得る。循環白血病芽細胞が存在する場合、AMLの予測診断は、末梢血塗抹の検査によって行われ得るが、確定診断は通常、適切な骨髄穿刺及び生検を必要とする。

【0203】

遺伝的研究も、疾患の結果に影響を及ぼし得るFLT-3などの遺伝子またはFLT-3発現を調節する遺伝子の特異的変異を探すために行われることがある。実際に、FLT-3を阻害する本明細書に開示の多くの化合物の能力が、FLT-3阻害に対して高い感受性を有することが知られているAMLに対する、それらの著しい有効性に寄与していると考えられる。一部の患者は、FLT-3遺伝子において生じる変異によって、FLT-3阻害薬での処置に対して抵抗性を発生させることがある。そのようなFLT-3変異には、これに限定されないが、D835H、D835V、D835Y、K663Q、N841I、遺伝子内縦列重複(ITD)、ITD及びD835V、ならびにITD及びF691Lが含まれる。しかしながら、本明細書に開示のとおり化合物は、FLT-3阻害薬での処置に対して抵抗性が生じているAMLに対して、有効性を実証している。したがって、一部の実施形態では、開示の化合物は、FLT-3阻害薬に対して抵抗性を有するAML、例えば、これらの変異のうちの1種または複数を有する細胞によって特徴づけられるAMLの処置において有効である。

20

30

【0204】

AMLの悪性細胞は、骨髄芽球である。正常な造血では、骨髄芽球は、骨髄性白血球の未熟前駆細胞であり；正常な骨髄芽球は徐々に、成熟白血球に成熟する。しかし、AMLでは、単一の骨髄芽球が、細胞をその未熟な状態で「フリーズ」させて分化を阻止する遺伝子変化を蓄積する。そのような変異だけでは、白血病をもたらさないが；しかしながら、そのような「分化停止」が、増殖を制御する遺伝子を破壊する他の変異と組み合わせされると、その結果は、MLの臨床的存在につながる、細胞の未熟クローンの無制御の増殖である。

40

【0205】

骨髄異形成症候群(MDS)は、骨髄内の未熟血液細胞が成熟せず、健康な血液細胞にならないがんの群である。一部の型は、急性骨髄性白血病へと進展し得る。血液細胞の形成に伴う問題は、低赤血球、低血小板、及び低白血球のいくつかの組み合わせをもたらす。一部の型は、骨髄または血液において、芽細胞と呼ばれる未熟血液細胞の増加を有する。MDSの複数の型は、血液細胞及び骨髄の特異的な変化に基づく。

【0206】

MDSは、多能性骨髄幹細胞の変異から生じると考えられるが、これらの疾患の原因である特異的な欠陥についての理解は、いまだ不十分である。血液前駆細胞の分化に障害が生じており、骨髄細胞におけるアポトーシス細胞死が著しく上昇する。異常な細胞のクロ

50

ーン増殖は、分化する能力を失っている細胞の産生をもたらす。骨髄芽球の全パーセンテージが20～30%などの特定のカットオフを超えて上昇したら、急性骨髄性白血病への変換が起こっていると言われる。MDSからAMLへの進行は、どのようにして一連の変異が最初は正常な細胞で生じ得、それをがん細胞に変換し得るかを示している。

【0207】

IRAK-1は、AML及びMDSで過剰発現することが知られており、IRAK-1の阻害は、MDS細胞株においてアポトーシスをもたらすことが実証されている。例えば、Rhyasen, G.W., et al. Cancer Cell 2013 24:90-104; Rhyasen, G.W., et al. British J. Cancer 2014 pp. 1-6を参照されたい。MV4-11及びMOLM-13などのAML細胞株に影響を及ぼす際の、開示の化合物（IRAK-1の強力な阻害薬ではない化合物を含む）の強力な活性は、IRAK-4が、それ自体で、AML及びMDSのための魅力的かつ有効な標的であることを示している。

10

【0208】

急性骨髄性白血病を処置または予防するための方法を、本明細書に開示する。これらの方法は、骨髄異形成症候群を処置または予防するために同等に適用可能であり得る。同様に、これらの方法は、多発性骨髄腫を処置または予防するために同等に適用可能であり得る。特定の実施形態では、本発明は、AML及び/またはMDSを処置または予防するための本明細書に開示のとおり化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。特定の実施形態では、本発明は、AML及び/またはMDSを処置または予防するための医薬品を調製するための、本明細書に開示のとおり化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

20

【0209】

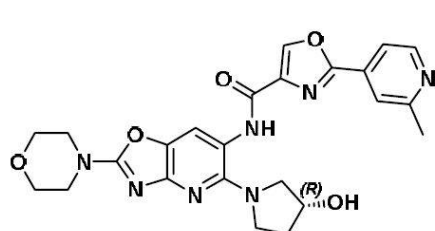
本明細書に開示の組成物及び方法に好適な化合物は、それぞれその全体で、特に、IRAK4阻害薬としてそこに開示されている化合物について参照によって本明細書に援用されるWO2015/104662、WO2015/104688、及びWO2015/193846の開示において見い出すことができる。

【実施例】

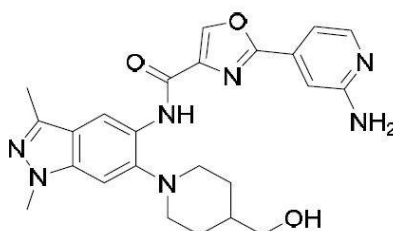
【0210】

【化24】

30



化合物A



化合物B

実施例1：化合物AによるFLT-3阻害

40

該化合物によるFLT-3野生型の阻害を、基質ペプチドEAIYAAPFAKKKを使用して試験した。Flt3(h)(14-500、GenBank NM_004119)を、8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、50μM EAIYAAPFAKKK、10mM酢酸マグネシウム及び[ガンマ-33P]-ATP（必要に応じた特異的活性及び濃度）と共にインキュベートした。反応を、Mg/ATPミックスを添加することによって開始した。40分間にわたって室温でインキュベートした後に、反応を、リン酸を0.5%の濃度まで添加することによって停止した。次いで、反応物10μLをP30フィルターマット上にスポットし、4回、4分間にわたって0.425%リン酸で、及び1回、メタノール中で洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーション測定をした。

50

【0211】

化合物Aを、F l t - 3に対して、上述のとりのE u r o f i n s標準K i n a s e P r o f i l e rアッセイを使用して試験した。化合物Aをまた、I R A K 1及びF l t - 3 (D 8 3 5 Y) に対して、それぞれ基質のミエリン塩基性タンパク質 (M B P) 及びE A I Y A A P F A K K Kを用いる同じプロトコルを使用して試験した。プロテインキナーゼ (A T M (h) 及びD N A - P K (h) を除く) は、放射測定形式でアッセイした一方で、脂質キナーゼ、A T M (h) 、A T R / A T R I P (h) 及びD N A - P K (h) は、H T R F (登録商標) 形式を使用してアッセイした。

【0212】

化合物Aを試験化合物の50倍ストックに調製し、アッセイウェルに添加し、その後、酵素及び基質を含有する反応ミックスを添加した。反応を、選択濃度でA T Pを添加することによって開始した。A T P添加の前に、酵素 / 基質ミックスと共に該化合物をプレインキュベートすることはなかった。100% D M S O中の50倍最終アッセイ濃度の作業ストック。

【0213】

結果を、残存キナーゼ活性として、D M S O対照のパーセンテージとして表す。これを、下式を使用して計算する：

サンプルのカウントの平均 - ブランクのカウントの平均 / 対照のカウントの平均

【0214】

I C ₅₀ の決定では、データを、X L F i t v e r s i o n 5 . 3 (I D B u s i n e s s S o l u t i o n s) を使用して解析した。非線形回帰分析を使用して、各試験濃度での平均結果に基づき、S字状用量反応 (可変勾配) 曲線をフィットさせる。曲線のトップ及び / またはボトムが、それぞれ100及び0と>10%外れている場合、これらの限度のいずれかまたは両方を100及び0に抑えてもよいが、ただし、R²でのQ C基準を満たしていることを条件とする。表1に、化合物Aによる代表的なキナーゼ阻害についてのI C ₅₀ データを提供する。

【表4】

表1

キナーゼ	I C ₅₀ (n M)
IRAK4	37
IRAK1	>10,000
FLT3 (D 8 3 5 Y)	11
FLT3	82

【0215】

化合物Aをまた、選択されたキナーゼのそれぞれに対して、D i s c o v e r X標準K I N O M E s c a n及びK d E L E C Tアッセイを使用し、かつ関連標準操作手順に従って試験した。例えば、N a t . B i o t e c h n o l . 2 0 1 1 , 2 9 (1 1) : 1 0 4 6 - 5 1を参照されたい。K I N O M E s c a n及びK d E L E C Tは、固定化された活性 - 部位特異的リガンドと競合する化合物の能力を定量的に測定する競合結合アッセイに基づく。このアッセイを、3つの構成成分：DNAタグ付きキナーゼ；固定化リガンド；及び試験化合物を組み合わせることによって行う。固定化リガンドと競合する試験化合物の能力を、DNAタグの定量的P C Rによって測定する。結合定数 (K d) を、標準用量反応曲線を用いて計算した。

【0216】

図1には、I R A K 1、I R A K 4及びF L T - 3の多数のバリエーションに対する化合物Aの活性が示されており、これは、二重I R A K / F L T - 3阻害薬としてのその効力を

示している。構造的に類似の化合物は、この二重活性を同程度まで持つと予測される。

【0217】

例えば、化合物Aは、D835Yなどの、ITD変異及び活性化ループの変異を有するFLT-3に対して、非常に優れた結合を示す。これらの変異は、すべての治療未経験のAML患者のうちの1/3で起こる。活性化ループ変異したFLT-3の既知の阻害薬は、等効力ではない。例えば、Nguyen, B., et al., Oncotarget 2017 pgs. 1-14; Nagoya, J. Med. Sci. 2015 77: 7-17を参照されたい。対照的に、化合物Aは、2.5 nMでD835Y変異FLT-3に、及び7.8 nMでITD変異FLT-3に結合する。

【0218】

実施例2：AMLモデルMV4-11のin vitroアッセイ

CellTiter Glo Luminescent細胞生存率アッセイは、代謝的に活性な細胞においてATPレベルの定量に基づき培養物中の生細胞の数を決定するための高感度同種アッセイである。CTG試薬を添加すると、細胞溶解と、存在するATPの量に比例する発光シグナルの発生とが生じる。ATPの量は、存在する細胞の個数に比例する。ルミネセンスの測定を可能にするマルチラベルリーダーを使用して、ルミネセンスを測定する。細胞数の増加または減少は、ルミネセンスレベルの同時変化をもたらし、細胞増殖に対する試験物質の効果を示す。

【0219】

溶液/試薬の調製

CTG試薬の調製：

CellTiter-Gloバッファを解凍し、室温と平衡させた。凍結乾燥したCellTiter-Glo基質を室温にした。CTG試薬は、CellTiter-Gloバッファ(Promega Cat# G7572)を、CellTiter-Glo基質を含有する遮光瓶に混合して、凍結乾燥酵素/基質混合物を再構成することによって調製する。バッファ及び凍結乾燥基質は両方とも、キットと共に供給される。

【0220】

培地の調製：

1%ペニシリンストレプトマイシン及び10%FBSを、市販の液体IMDM(イスコフ改変ダルベッコ培地、Invitrogen Cat# 12440046)に添加する。

【0221】

1倍PBS(リン酸緩衝生理食塩水)の調製：

1パウチのPBS粉末(Sigma: Cat# P3813)を1LのMilliQ水に溶解した。DMSOを、試験項目を溶解するためのビヒクルとして使用する。

【0222】

手順(IC50の決定)

1. MV4-11細胞をカウントし、完全IMDM培地中に 0.1×10^6 細胞/mlの密度まで再懸濁させた。この細胞懸濁液95 µLを96ウェルプレート(透明底を備えた黒色プレート)のウェルごとに添加して、1ウェルあたり約 0.1×10^5 細胞を播種した。プレートを37 °Cで、5%CO₂の加湿雰囲気下で、約2時間にわたってインキュベートし、その後、化合物を添加した。

2. 試験化合物を100%DMSOに溶解させて、2/6/10/20 mMストック溶液を生成した。必要な最終濃度の200倍濃度をDMSO中で調製した。次いで、各濃度(200倍)10 µLを血清非含有IMDM90 µL中で希釈して、培地中で20倍の中間濃度を調製した。このステップでのDMSO濃度は10%(中間希釈物)であった。次いで、各中間希釈物5 µLを、96ウェルプレートに前もって播種しておいた細胞に3連で添加した。最終DMSO濃度は、実験ウェルで0.5%であった。0.5%DMSOで処置した細胞は陽性対照として役立った。完全IMDM培地100 µLは、データ分析のための培地ブランクとして役立った。1倍PBS200 µLを、アッセイプレートのコーナーのウェルすべてに添加して、実験ウェル中の培地の蒸発を回避した。次いで、プレー

10

20

30

40

50

トを72時間にわたってインキュベーター内で、5%CO₂と共に37℃でインキュベートした。

3. アッセイを決定するために、CTG試薬50μLを各ウェルに添加し、プレートを室温で15分間にわたってシェーカー上でインキュベートした。プレートを、ルミネセンスモードを使用して、ルミネセンスを測定することができるマルチラベルリーダーで読み取った。ルミネセンス値を、GraphPad Prismを使用して試験項目のそれぞれの濃度に対してプロットして、試験項目でのIC₅₀値を計算した。

【0223】

阻害パーセントは、次のとおり計算する：

下式を使用してDMSO対照値を0%阻害に対して正規化することによって、阻害パーセント(%)を計算した：

$$\text{阻害\%} = 100 - (L_{\text{試験化合物}} - \text{ブランク}) / (L_{\text{陽性対照}} - \text{ブランク}) \times 100$$

[式中、Lは、ルミネセンスである]

実験ウェルは、細胞、試験化合物、IMDM培地及び0.5%DMSOを含有した。陽性対照ウェルは、細胞、IMDM培地及び0.5%DMSOを含有した。ブランク対照ウェルは、IMDM培地のみを含有した。

【0224】

次の化合物でのIC₅₀値(μM)を表2に示す。Aは、<0.05μMであり、Bは、0.05~0.5μMであり、Cは、>0.5μMである。

10

20

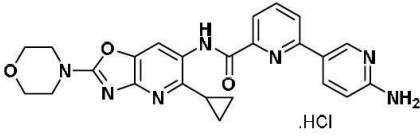

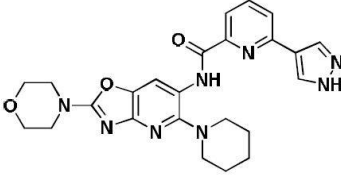
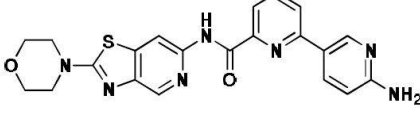
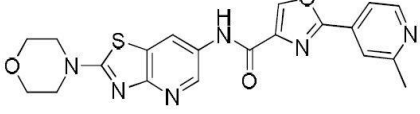
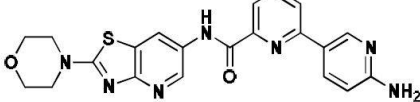
30

40

50

【表 5】

表 2

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
 .HCl	C
 .HCl	A
	A
 .HCl	B
	A
 .HCl	C


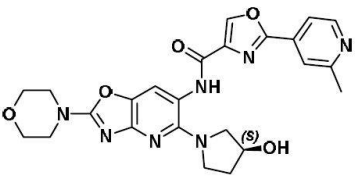
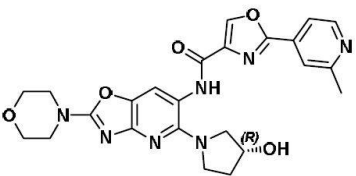


10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	B
	A
	A
	C
	A
	A

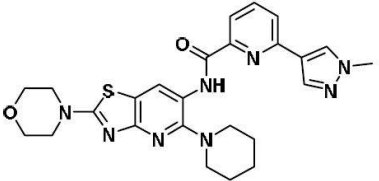
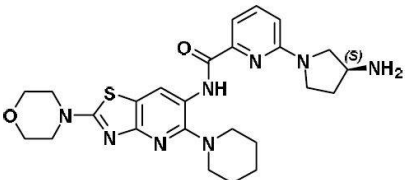


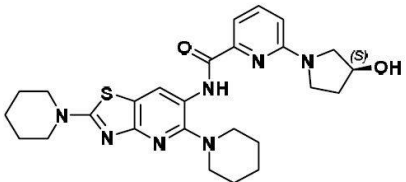
10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	
	C
	C
	C
	C
	A

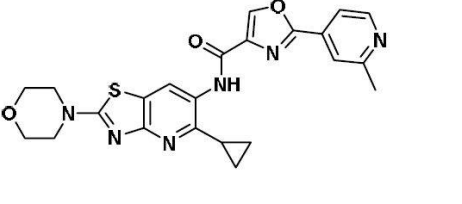
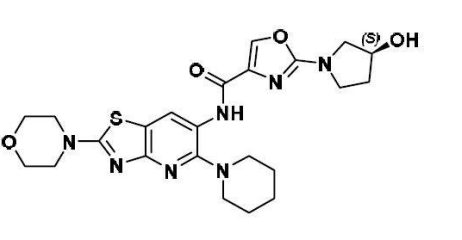
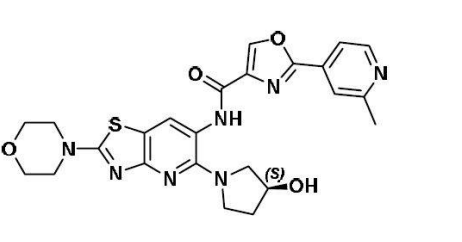
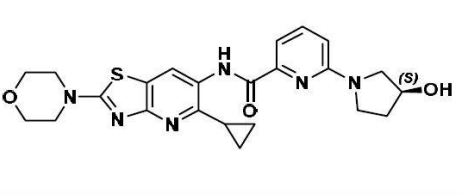
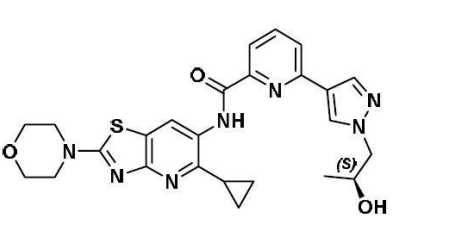
10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	
	A
	A
	C
	A
	C

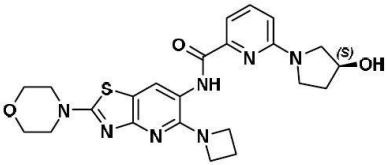
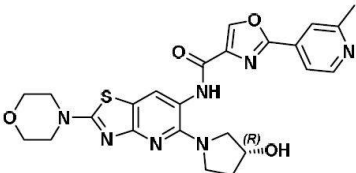
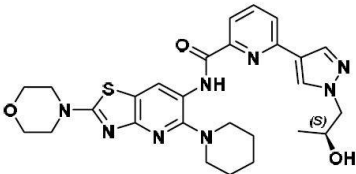
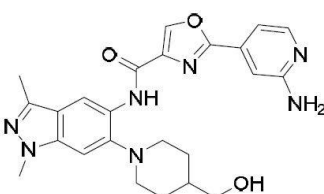
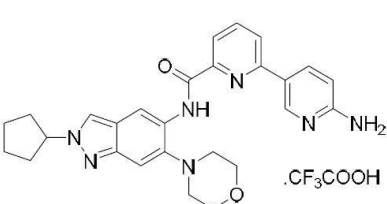
10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	
	A
	A
	A
	A
	A

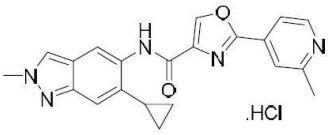
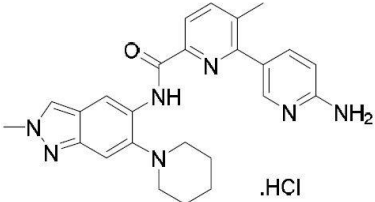
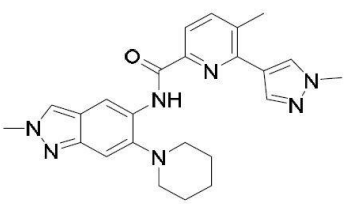
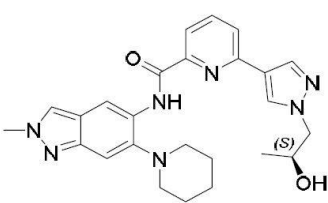
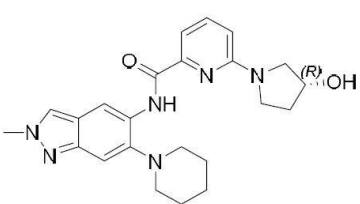
10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	
	A
	A
	A
	C

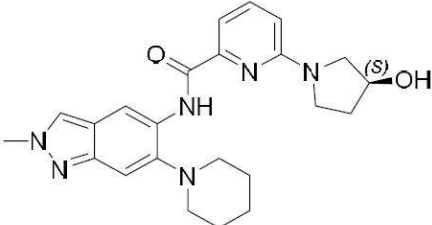
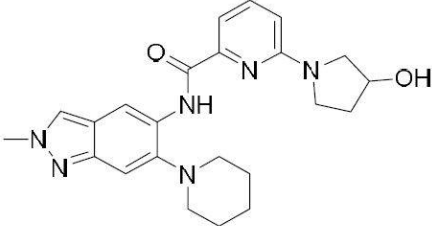
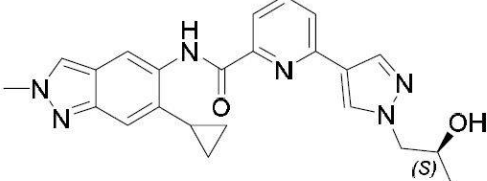
10

20

30

40

50

構造式	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	B
	B
	A

10

20

30

【0225】

実施例3：MV4-11異種移植片モデルにおける細胞増殖阻害

実施例2の手順を使用して、化合物A及びBを評価し、MV4-11細胞における増殖の阻害%を決定した。化合物AのIC₅₀は、0.031 μ M（図2A）であり、化合物Bは、6.1e-005 μ M（図2B）であった。

【0226】

実施例4：AML異種移植片モデルMV4-11における*in vivo*腫瘍増殖阻害

AML異種移植片モデルMV4-11プロトコルを使用して、化合物Aを12.5、25、及び50mpk用量で評価した。100mpkのND-2158を対照として使用した。

【0227】

化合物Aの抗腫瘍活性を雄の無胸腺ヌードマウスにおいて評価した。MV4-11細胞を、10%FBS及び1%ペニシリンストレプトマイシンを補充したイスコフ改変ダルベッコ培地中で増殖させた。腫瘍を樹立するために、1.5 \times 10⁶のMV4-11細胞を1:1のHBSS及びECMゲル200 μ l中で、無胸腺ヌードマウスの右側腹部に皮下注射した。動物を腫瘍体積に基づき無作為化した。21日間にわたって、化合物Aを1日1回経口投与し、ND-2158を1日1回、腹腔内経路によって投与した。平均腫瘍体積

40

50

サイズが 3.33 mm^3 になったときに、処置を開始した。腫瘍体積を週に3回測定し、体重を毎日モニターした。12.5、25、及び50 mg/kgの化合物Aならびに100 mg/kgのND-2158での処置は、忍容性が良好であり、いずれの処置関連臨床徴候及び肉眼病理変化も伴わなかった。

【0228】

図3は、化合物Aの用量の漸増に伴う、腫瘍増殖阻害の増大を示している。腫瘍増殖の静止は12.5 mpkで達成され、腫瘍退縮は、21日間の処置後に、25及び50 mpkで見られた。12.5 mg/kgの化合物Aでの処置は、92%の腫瘍増殖阻害をもたらした。25 mg/kg及び50 mg/kgの化合物Aでの処置は、部分的な腫瘍退縮をもたらした。100 mg/kgのND-2158での処置は、68%の腫瘍増殖阻害をもたらした。図4に示されているとおり、体重減少は観察されなかった。

10

【0229】

実施例5：AML異種移植片モデルMV4-11及びMOLM-13における抗増殖活性
MV4-11細胞及びMOLM-13細胞の両方で、同じ手順を使用した。各細胞株は、FLT-3キナーゼにITD変異を有する。

【0230】

細胞を集密度約80%まで増殖させ、半分に分け、終夜増殖させた。細胞を5,000細胞/ウェルの密度で、150 µLの体積で、96ウェル黒色プレートに、列1及び12ならびに行A及びHを除くすべてのウェルで播種した。これらを終夜、10%血清中でインキュベートし、HBSSをウェルに、周囲部で添加した。深型96ウェルプレートで、10%FBS 1000 µLをB2及びD2のウェルに添加した。1ウェルあたり10%FBS、1%DMSO培地750 µLを、ウェルB2を除く行Bに添加した。20 mM化合物5 µLをウェルB2に添加した。250 µLを列2から列3に移し、混合した。このプロセスを列Gまで繰り返して、1:4希釈を得た。化合物混合物15 µLを細胞プレート(容積135 µL)の各ウェルに添加した。実施例2に記載のCell Titer Gloアッセイを使用して、各細胞株における化合物AのIC₅₀値を決定した。化合物Aは、MV4-11細胞株では0.07 µM及びMOLM-13細胞株では0.19 µMのIC₅₀を有した。

20

【0231】

実施例6：MOLM-14 FLT3-ITD及びMOLM-14 FLT3-ITD/KD(キナーゼドメイン)マウス異種移植片腫瘍モデルにおける化合物Aのin vivo有効性

30

皮下MOLM-14 FLT3-ITD、MOLM-14 FLT3-ITD/F691L、またはMOLM-14 FLT3-ITD/D835Y腫瘍を担持する無胸腺ヌードマウスにおいて、化合物Aを100 mg/kgで1日1回経口投与した。化合物A有効性を、ピヒクルを投与されたマウスと比較した。図5A、5B、及び5Cに示されているとおり、腫瘍増殖阻害%(TGI%)は、投与の12または14日後にそれぞれ、90、73及び98%であった。

【0232】

実施例7：細胞生存率アッセイ

40

親MOLM-14細胞株は、FLT3-ITD変異を含んだ。キザルチニブ抵抗性MOLM-14誘導細胞株MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y及びMOLM-14 FLT3-ITD/F691Lは、二重FLT3変異(元々のITD変異及びキナーゼドメイン内の二次変異)を含んだ。

【0233】

すべての細胞株を、1倍のPen-Strep及び10%FBSを補充されたRPMI 1640+GlutaMAX(本明細書において下記では培地と称される)中で培養した。細胞を75 cm²または225 cm²組織培養フラスコ中で、5%CO₂を含む37 加湿組織培養インキュベーター内で培養した。細胞密度を0.5~2.0×10⁶細胞/mLに維持した。

50

【 0 2 3 4 】

プレーティング及び投与

化合物処置の2日前に、細胞をペレット化し、新鮮な培地に再懸濁させた。投与日に、細胞をカウントし、トリパンブルーで染色して、細胞生存率を決定した。5,000の生細胞を1ウェルあたり90 μ Lまたは135 μ Lの体積で、96ウェル組織培養プレートすべてのウェルに移し、組織培養インキュベーターに戻した。一般に、プレートごとに、アッセイすべき各細胞株を2行、添加した(すなわち、プレートあたり最大3種の細胞株)。このアッセイの使用では、細胞の生存率の下限は80%であった;大部分の細胞株が>90%の生存率を示した。

【 0 2 3 5 】

使用前に、100% DMSO中で調製した化合物ストック溶液を-80 $^{\circ}$ Cフリーザーから取り出し、室温で解凍した。使い残しの化合物は廃棄した。化合物希釈列を、96ウェルプレートを使用して作製した。化合物ストック溶液40 μ LをウェルB2に移した。DMSO30 μ LをウェルB3~B11に添加した。ウェルB2から、10 μ LをウェルB3に移し、ピペットに6回吸い上げては吐き出すことによって混合して、4つの希釈の1つを得た。代替の体積または希釈比を使用してもよい。希釈ステップの間にピペットチップを変えて、ウェルB10まで希釈列を続けた。ウェルB11は、DMSO処置対照サンプルである。

【 0 2 3 6 】

培地198 μ Lを、新たな96ウェルプレートの行B~G及び列2~11の各ウェルに移した。化合物A DMSO希釈列プレートから、2 μ Lを培地198 μ Lを含有する各行の対応するウェルに移し、6回ピペッティングすることによって混合して、10倍化合物A希釈列投与プレートを作製した。

【 0 2 3 7 】

10倍化合物A希釈列投与プレートから、希釈化合物10 μ Lまたは15 μ Lを、それぞれ細胞90 μ Lまたは135 μ Lを含有する96ウェル組織培養プレートに添加した。次いで、プレートを、プレートミキサーを使用して150 rpmで2分間にわたって簡単に混合した。プレートを組織培養インキュベーターに戻し、37 $^{\circ}$ Cで72時間にわたってインキュベートした。細胞に添加されたDMSOの最終濃度は0.1%であった。

【 0 2 3 8 】

各細胞株を1プレートあたり2連で試験し、別の日に少なくとも3回繰り返した。

【 0 2 3 9 】

生存率

72時間のインキュベーションの後に、Cell Titer - Glo Luminescent Cell Viability Assay (2.0)を供給業者の指示に従って使用して、細胞生存率を評価した。Cell Titer - Glo試薬を添加した後に(1:1の体積)、プレートを透明プレートシーラーでカバーし、続いて、プレートシェーカー上で150 rpmで暗所で、10分間にわたって室温で混合した。ルミネセンス示度を、Top Count 384機器を使用して測定した。

【 0 2 4 0 】

EC₅₀の計算

化合物で処置されたサンプルの阻害パーセントを、DMSO処置された細胞対照サンプルに対して決定した。Graph Pad Prism 7ソフトウェアを使用して、阻害パーセント値を使用してEC₅₀値を計算した。曲線フィッティングがEC₅₀値を決定することができなかったアッセイでは、直線外挿法によって50%阻害をもたらす濃度をEC₅₀値として使用した。別の日に行った少なくとも3つの独立した生存率アッセイから、平均EC₅₀値を決定した。

MOLM-14 EC₅₀ = 58 nM

MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y、EC₅₀ = 108 nM

MOLM-14 FLT3-ITD/F691L、EC₅₀ = 2488 nM

10

20

30

40

50

【 0 2 4 1 】

参照文献の援用

それぞれ個々の刊行物または特許文献が具体的かつ個別に参照によって援用されると示されている場合と同様に、本明細書に記載の刊行物及び特許文献はすべて、その全体で参照によって本明細書に援用される。矛盾がある場合には、本明細書のいずれの定義も含めて、本出願が優先されることとする。

【 0 2 4 2 】

均等物

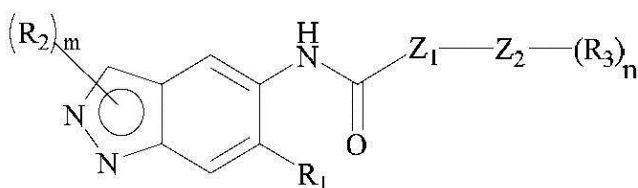
本発明の具体的な実施形態を論述してきたが、上記の明細書は、実例であって、制限的ではない。本明細書及び下記の特許請求の範囲を検討することで、本発明の多くの変形形態が、当業者には明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をその均等物の全範囲と共に、かつ本明細書をそのような変形形態と共に参照することによって決定されるべきである。

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 I の化合物：

【化 2 5】



(I)

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法；

[式中、

環 Z_1 は、任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

環 Z_2 は、任意選択で置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリールまたは直接結合であり；

R_1 は、アルキル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、またはシクロアルキル、アリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、前記置換基は、出現するごとに独立に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-OCO-CH_2-O$ -アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ であり；

R_2 は、出現するごとに独立に、アルキルまたはシクロアルキルから選択される任意選択で置換されている基であり；ここで、前記置換基は、出現するごとに独立に、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R_3 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり；

R_a は、水素またはアルキルであり；

R_b は、水素、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2$ -アルキルまたは任意選択で置換されているシクロアルキルであり；

「 m 」及び「 n 」は独立に、1または2である]。

(実施形態 2)

Z_1 が、5 または 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 に記載の方法。

(実施形態 3)

Z₁が、任意選択で置換されているヘテロアリールであり、ここで、前記任意選択の置換基が、アルキルである、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

(実施形態 4)

Z₁が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル及びピラゾリルである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

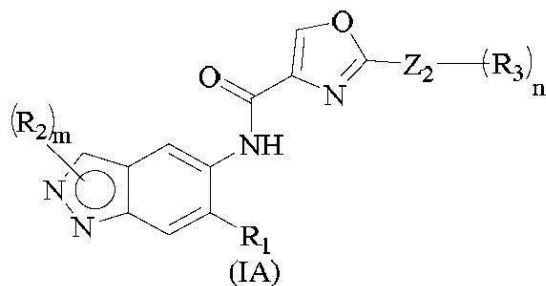
(実施形態 5)

Z₁が、ピリジル及びオキサゾリルから選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 6)

前記化合物が、式 (I A)

【化 2 6】



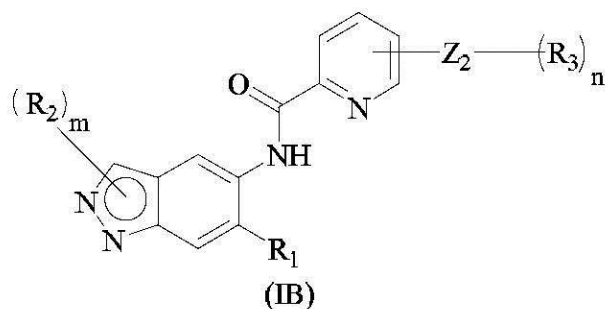
またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 1 に記載の方法；

〔式中、Z₂、R₁、R₂、R₃、「m」及び「n」は、実施形態 1 において定義したのと同じである〕。

(実施形態 7)

前記化合物が、式 (I B)

【化 2 7】



またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 1 に記載の方法；

〔式中、Z₂、R₁、R₂、R₃、「m」及び「n」は、実施形態 1 において定義したのと同じである〕。

(実施形態 8)

前記化合物が、式 (I C)

10

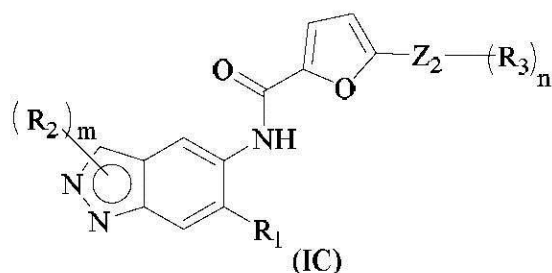
20

30

40

50

【化 28】



またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 1 に記載の方法；

〔式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「 m 」及び「 n 」は、実施形態 1 において定義したのと同じである〕。

（実施形態 9）

Z_2 が、5 もしくは 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 10）

Z_2 が、ヘテロシクロアルキルまたは直接結合である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

（実施形態 11）

Z_2 が、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピペラジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル及びピラゾリルである、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

（実施形態 12）

Z_2 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、または直接結合である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

（実施形態 13）

Z_2 が、直接結合である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

（実施形態 14）

m が、1 であり、 n が、1 または 2 である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 15）

m 及び n がそれぞれ、1 である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 16）

R_1 が、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR_aR_b$ 、アリール、及びヘテロシクリルから選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 17）

R_1 が、シアノ、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 18）

R_1 が、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピペリジニル、及びモルホリニルから選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

（実施形態 19）

R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたはアミノである、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

（実施形態 20）

10

20

30

40

50

R₁ が、任意選択で置換されているアゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアゼパニルである、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 21)

R₁ が、任意選択で置換されているピペリジニルまたはモルホリニルである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 22)

R₁ が、任意選択で置換されているフェニルであり；ここで、前記置換基が、ハロゲンである、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 23)

R₁ が、シアノまたはシクロアルキルである、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(実施形態 24)

R₁ が、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 25)

R₁ が、-NR_aR_b であり；R_a が、水素であり；R_b が、任意選択で置換されているシクロアルキルであり；ここで、前記置換基が、ヒドロキシルである、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 26)

R₂ が、任意選択で置換されているアルキルであり、前記置換基が、アルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

20

(実施形態 27)

R₂ が、シクロプロピルまたはシクロペンチルである、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 28)

R₃ が、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、-NR_aR_b、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり；R_a 及び R_b が、実施形態 1 において定義されたとおりである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 29)

R₃ が、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、及びヒドロキシルから選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

30

(実施形態 30)

R₃ が、水素、アルキル及び -NR_aR_b から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 31)

R₃ が、H である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 32)

式 (I) の化合物が、下記から選択される、実施形態 1 に記載の方法；

40

50

【表 6】

N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(6-シアノ-2-シクロペンチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-モルホリノ-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
6'-アミノ-N-(2-シクロペンチル-6-モルホリノ-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド2, 2, 2-トリフルオロアセタート;	
N-(6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-シクロヘキシル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
6'-フルオロ-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド;	30
N-(6-シクロヘキシル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド;	
2'-フルオロ-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド;	
2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-	40

(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6-ブromo-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-クロロ-5-メチル-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-シクロペンチル-6-シクロプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
6'-アミノ-3-メチル-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド;	
5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(1-シクロプロピル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボ	40

10

20

30

40

50

キサミドヒドロクロリド;	
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセタート;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	10
N-(1, 6-ジシクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1, 6-ジシクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(R)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-2-	40

メチル-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-N-(6-シクロプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(6-シクロプロピル-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	20
6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

10

20

30

40

50

ド;	
(S)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	10
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	20
N-(6-(アゼパン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(アゼパン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2,3-ジメチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(1,3-ジメチル-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

50

ルボキサミド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2,3-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド ヒドロクロリド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(6-(((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

10

20

30

40

50

ールー5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) - 6 - (1 - (2-ヒドロキシプロピル) - 1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 6 - (1 - (2-ヒドロキシプロピル) - 1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 2 - (2-メトキシエチル) - 2H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2 - (2-アセトアミドピリジン-4-イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N - (6 - (4 - (ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2 - (2-メトキシピリジン-4-イル) - N - (2-メチル-6 - (ピペリジン-1-イル) - 2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2 - (2-アミノピリジン-4-イル) - N - (6 - (3-フルオロピペリジン-1-イル) - 2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	40

50

(R)－2－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(6－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)－2－メチル－2H－インダゾール－5－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；	
1－(1, 3－ジメチル－5－(2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド)－1H－インダゾール－6－イル)ピペリジン－4－イル2－メトキシアセタート；	
N－(6－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－2－メチル－2H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メトキシピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；	10
N－(6－(4－アミノピペリジン－1－イル)－1－(2－メトキシエチル)－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；	
N－(6－(4－アミノピペリジン－1－イル)－2－メチル－2H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミドヒドロクロリド；	
N－(6－(4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－1－イル)－1－(2－メトキシエチル)－3－メチル－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
N－(6－(4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－1－イル)－1, 3－ジメチル－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	20
2－(2－アミノピリジン－4－イル)－N－(6－(4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－1－イル)－1, 3－ジメチル－1H－インダゾール－5－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
N－(6－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－ヒドロキシピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
2－(2, 6－ジメチルピリジン－4－イル)－N－(6－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－5－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	30
(S)－N－(6－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
N－(6－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－1－(2－メトキシエチル)－3－メチル－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
N－(1－(2－ヒドロキシエチル)－6－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－1H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール－4－カルボキサミド；	
N－(6－(4－アミノピペリジン－1－イル)－2－(2－メトキシエチル)－2H－インダゾール－5－イル)－2－(2－メチルピリジン－4－イル)オキサゾール	40

10

20

30

40

50

ル-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホンアミド)ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(6-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
ジエチル(1-(1-メチル-5-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-4-イル)ホスファート;及び	
ジエチル((1-(2-メチル-5-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-2H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスファート;	40

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

(実施形態 33)

前記化合物が、下記から選択される、実施形態 1 に記載の方法：

N-(2-(シクロペンチル-6-モルホリノ-2H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;

(R)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル)ピコリンアミド;

N-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2,3-ジメチル-2H-インダ

10

20

30

40

50

ゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド; 及び

N - (2 - シクロペンチル - 6 - シクロプロピル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 4)

前記化合物が、下記から選択される、実施形態 1 に記載の方法:

N - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド;
2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド;

10

N - (6 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド; 及び

(S) - N - (6 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド、

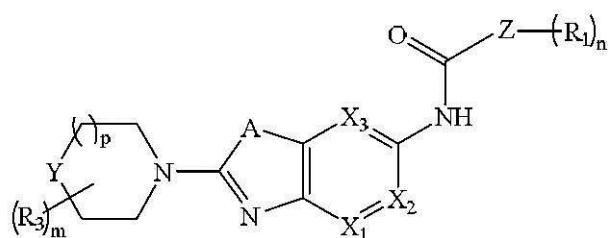
またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 5)

対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 I I の化合物:

20

【化 2 9】



(I I)

30

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法;

[式中、

X_1 及び X_3 は独立に、CH または N であり; X_2 は、 CR_2 または N であるが; ただし X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 個及び 1 個以下が N であることを条件とし;

A は、O または S であり;

Y は、 $-CH_2-$ または O であり;

Z は、アリールまたはヘテロシクリルであり;

R_1 は、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり; ここで、前記置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり;

40

R_2 は、水素、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり; ここで、前記置換基は、アルキル、アミノ、ハロまたはヒドロキシルであり;

R_3 は、出現するごとに、アルキルまたはヒドロキシルであり;

R_a 及び R_b は独立に、水素、アルキル、アシルまたはヘテロシクリルであり;

「m」及び「n」は独立に、0、1 または 2 であり;

「p」は、0 または 1 である]。

(実施形態 3 6)

A が、O または S であり;

Y が、 $-CH_2-$ または O であり;

50

Zが、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R₁が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または - NR_aR_bであり；ここで、R_a及びR_bが独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

R₂が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは - NR_aR_bであり；

「m」が、0であり；

「n」が、1である、実施形態35に記載の方法。

(実施形態37)

Aが、OまたはSであり；

Yが、-CH₂-またはOであり；

Zが、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R₁が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたは - NR_aR_bであり；ここで、R_a及びR_bが独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

R₂が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは - NR_aR_bであり、ここで、前記置換基が、アミノ、ハロまたはヒドロキシルから選択され；

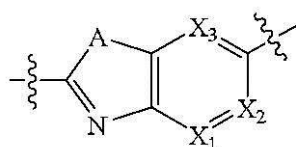
「m」及び「n」が独立に、0、1または2であり；

「p」が、0または1である、実施形態35に記載の方法。

(実施形態38)

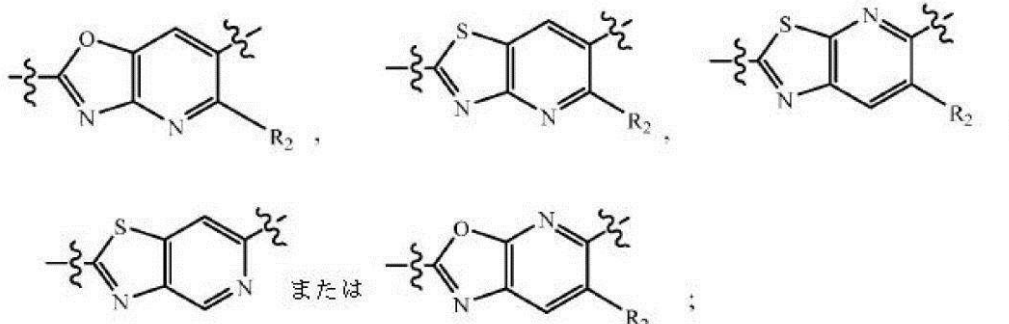
前記基

【化30】



が、

【化31】



であり；ここで、R₂が、実施形態35において定義されたとおりである、実施形態35に記載の方法、またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態39)

Zが、アリールまたは5もしくは6員ヘテロシクリルである、実施形態35～38のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態40)

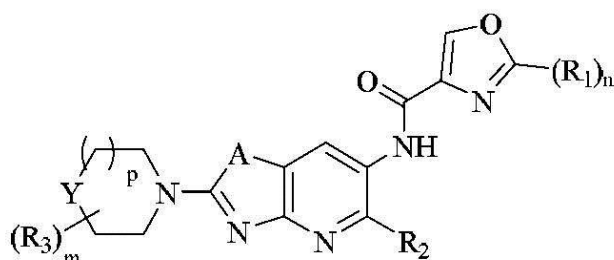
Zが、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1H-テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラ

ヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル及びアザビシクロ[3.2.1]オクタニルから選択される、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；それらのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルまたは $-NR_aR_b$ で任意選択で置換されており； R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキルまたはアシルである、実施形態 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 41)

式 (IIA)：

【化 32】



(IIA)

またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 35 に記載の方法；

「式中、A、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、「m」、「p」及び「n」は、実施形態 35 において定義したのと同じである」。

(実施形態 42)

A が、O または S であり；

Y が、 $-CH_2-$ または O であり；

R_1 が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり、ここで、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり； R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり；

「m」が、0 であり；

「n」が、1 である、実施形態 41 に記載の方法。

(実施形態 43)

A が、O または S であり；

Y が、 $-CH_2-$ または O であり；

R_1 が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたは $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり、ここで、前記置換基が、アミノ、ハロまたはヒドロキシルから選択され；

「m」及び「n」が独立に、0、1 または 2 である、実施形態 41 に記載の方法。

(実施形態 44)

(IIB)：

10

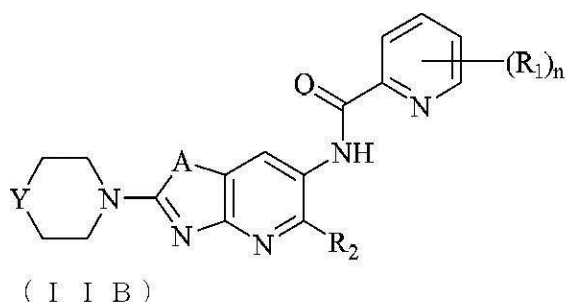
20

30

40

50

【化 3 3】



10

またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 3 5 に記載の方法；

「式中、A、Y、R₁、R₂ 及び「n」は、実施形態 3 5 において定義したのと同じである」。

(実施形態 4 5)

A が、O または S であり；

Y が、-CH₂- または O であり；

R₁ が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり、ここで、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または -NR_aR_b であり；ここで、R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

20

R₂ が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは -NR_aR_b であり；

「n」が、1 である、実施形態 4 4 に記載の方法。

(実施形態 4 6)

A が、O または S であり；

Y が、-CH₂- または O であり；

R₁ が、出現するごとに独立に、ハロまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたは -NR_aR_b であり；ここで、R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり；

R₂ が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは -NR_aR_b であり、ここで、前記置換基が、アミノ、ハロまたはヒドロキシルから選択され；

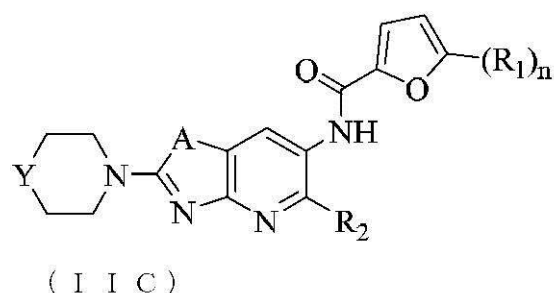
30

「m」及び「n」が独立に、0、1 または 2 である、実施形態 4 4 に記載の方法。

(実施形態 4 7)

式 (I I C) の化合物

【化 3 4】



40

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 3 5 に記載の式 (I) の方法；

「式中、A、Y、R₁、R₂ 及び「n」は、実施形態 1 において定義したのと同じである」。

(実施形態 4 8)

R₁ が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアアルキルまたは -

50

NR_aR_b であり； R_a 及び R_b が独立に、水素またはアシルである、実施形態35～47のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態49)

R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり； R_a 及び R_b が独立に、水素またはアシルである、実施形態36～47のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態50)

R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルである、実施形態35～47のいずれか1項に記載の方法。

10

(実施形態51)

R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたは $-NR_aR_b$ であり；ここで、 R_a 及び R_b が独立に、水素、アルキル、またはヘテロシクリルである、実施形態35～47のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態52)

R_1 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニルまたはピペリジニルである、実施形態48～51のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態53)

R_1 が、任意選択で置換されているピラゾリルであり、ここで、前記置換基が、アルキル、ヒドロキシルまたは $-NR_aR_b$ である、実施形態48～51のいずれか1項に記載の方法。

20

(実施形態54)

R_1 が、ハロである、実施形態35～47のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態55)

R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ である、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態56)

R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリルまたは $-NR_aR_b$ であり、前記置換基が、アミノ、ハロまたはヒドロキシルから選択される、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

30

(実施形態57)

R_2 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼチジニル、ピラゾリル、フラニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルから選択される、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；ここで、前記置換基が、ヒドロキシル、ハロ、アルキルまたはアミノである、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態58)

R_2 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルである、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

40

(実施形態59)

R_2 が、水素である、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態60)

R_2 が、シクロアルキルである、実施形態35～54のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態61)

R_2 が、シクロプロピルである、実施形態60に記載の方法。

(実施形態62)

R_3 が、アルキルである、実施形態35～61に記載の方法。

(実施形態63)

m が、0であり、 p が、1である、実施形態35～62のいずれか1項に記載の方法。

50

(実施形態 6 4)

m が、0 または 2 であり、p が、0 または 1 である、実施形態 3 5 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 6 5)

前記式 (I I) の化合物が、下記から選択される、実施形態 3 5 に記載の方法：

【表 7】

6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；	
6'-アミノ-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミドヒドロクロリド；	10
N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド；	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド；	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；	
N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；	20
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；	
6-クロロ-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド；	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；	
2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；	
(S)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-3-イルアミノ)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；	30
6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；	
6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド；	40
N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；	
3-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド；	

2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	10
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジモルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(3-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

10

20

30

40

50

2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(5-(ピペリジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2-(2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾ	40

ロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドヒドロクロリド;	
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	10
N-(2-(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
2-(3-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド;	40

(S)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド;	20
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;	
(S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミ	40

ド;	
N-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	10
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(5-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼパン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボ	40

50

キサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド	10
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド	
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド	
N-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロフェニル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサ	40

10

20

30

40

50

ゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-1-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;	
N-(5-(フラン-3-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	30
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	10
N-(2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	20
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
5-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)フラン-3-カルボキサミドヒドロクロリド;	
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	30
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
N-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-	40

4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド; 及び
N-(5-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

(実施形態 66)

10

20

30

40

50

式 (I I) の化合物が、下記から選択される、実施形態 3 5 に記載の方法；

6' - アミノ - N - (2 - モルホリノオキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - [2 , 3' - ビピリジン] - 6 - カルボキサミド；

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド；

N - (2 , 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミドヒドロクロリド；及び

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド；

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 6 7)

式 (I I) の化合物が、下記から選択される、実施形態 3 5 に記載の方法；

N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド；

N - (5 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド；

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド；及び

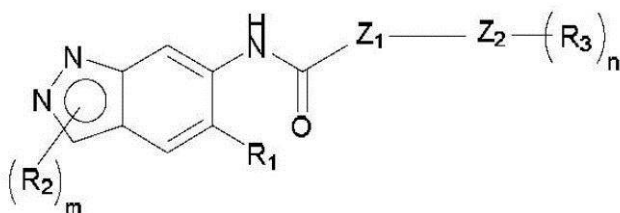
N - (2 , 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド。

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 6 8)

対象において急性骨髄性白血病を処置または予防する方法であって、式 (I I I) の化合物；

【化 3 5】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法；

[式中、

Z₁ は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか、または存在せず；

Z₂ は、任意選択で置換されているシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R₁ は、水素、任意選択で置換されているアルキル、アミノ、ハロゲン、シアノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

R₂ は、出現するごとに、水素、ハロゲン、アミノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意

選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、出現するごとに、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；

R_a 及び R_b は、出現するごとに独立に、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアシル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリールアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクリルアルキルであり；

m は、出現するごとに、0、1または2であり；

n は、出現するごとに、0、1、または2である]。

(実施形態69)

Z_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルである、実施形態68に記載の方法。

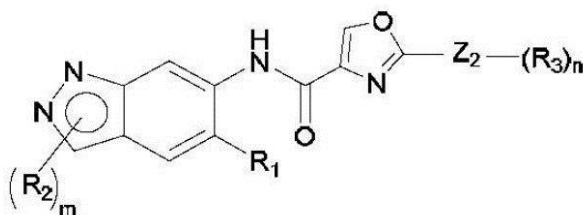
(実施形態70)

Z_1 が、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、9H-カルバゾリル、-カルボリン、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾリル、ジベンゾチエニル、アクリジニル及びピラゾロピリミジルから選択されるヘテロシクリルである、実施形態68または70に記載の方法。

(実施形態71)

式(IIIA)

【化36】



IIIA

またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態68～70のいずれか1項に記載の方法；

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、及び n は、実施形態68に定義されたとおりである]。

(実施形態72)

式(IIIB)

10

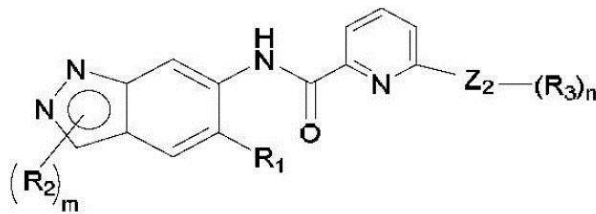
20

30

40

50

【化 3 7】



(I I I B)

10

またはその薬学的に許容される塩によって表される、実施形態 6 8 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法；

[式中、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、及び n は、実施形態 6 8 に定義されたとおりである]。

(実施形態 7 3)

Z_2 が、ヘテロシクリルである、実施形態 6 8 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 4)

Z_2 が、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、プリジニル、テトラヒドロプリジニル、ピラニル、ピラジニル、プリダジニル、プリミジル、ピペラジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、インドリニル、インドリニルメチル、2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、クロマニル、キサンテニルまたはピロロプリジニルから選択されるヘテロシクリルである、実施形態 6 8 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(実施形態 7 5)

Z_2 が、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、プリジニル、プリミジル、テトラヒドロプリジニルまたはピロロプリジニルである、実施形態 6 8 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(実施形態 7 6)

Z_2 が、ピロリジニルまたはプリジニルである、実施形態 6 8 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 7)

R_1 が、任意選択で置換されているヘテロシクリルである、実施形態 6 8 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 8)

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルで任意選択で置換されているヘテロシクリルである、実施形態 6 8 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 9)

R_1 が、任意選択で置換されているアゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアザビシクロオクタニルである、実施形態 6 8 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(実施形態 8 0)

R_1 が、ピペリジニルである、実施形態 6 8 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 1)

R_2 が、任意選択で置換されているアルキルである、実施形態 6 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 2)

R_2 が、ヘテロシクリルで任意選択で置換されているアルキルである、実施形態 6 8 ~ 8

50

1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 3)

R₂ が、水素である、実施形態 6 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 4)

R₂ が、シクロプロピルである、実施形態 6 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 5)

R₃ が、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、-NR_aR_b、シクロアルキル、ヒドロキシルまたはヒドロシアルキルであり；R_a 及び R_b が、実施形態 1 1 3 において定義されたとおりである、実施形態 6 8 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 6)

R₃ が、メチル、ヒドロキシル、またはアミノである、実施形態 6 8 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 7)

R₃ が、ヒドロキシルまたはアミノである、実施形態 6 8 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 8)

Z₁ が、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

Z₂ が、任意選択で置換されているシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R₁ が、水素、アルキル、アミノ、ハロゲン、シアノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

R₂ が、アミノ、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

R₃ が、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、または -NR_aR_b であり；

R_a 及び R_b が、出現するごとに独立に、水素、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

m が、1 であり；

n が、1 である、実施形態 6 8 に記載の方法。

(実施形態 8 9)

Z₁ が、ヘテロシクリルであり；

Z₂ が、ヘテロシクリルであり；

R₁ が、任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R₂ が、アルキルであり；

R₃ が、ヒドロキシ、アルキル、またはアミノであり；

m が、1 であり；

n が、1 である、実施形態 6 8 に記載の方法。

(実施形態 9 0)

式 (I I I) の化合物が、下記から選択される、実施形態 6 8 に記載の方法；

10

20

30

40

50

【表 8】

N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	10
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド	20
(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;	
(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	30
N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾ	40

10

20

30

40

50

ールー4ーカルボキサミド；	
Nー(5ー(3ーフルオロピペリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
Nー(5ー(4ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(S)ー2ー(2ーアミノピリジンー4ーイル)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	10
Nー(5ー(4ーフルオロピペリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
Nー(5ー(4ー(ヒドロキシメチル)ピペリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(S)ー2ー(2, 6ージメチルピリジンー4ーイル)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	20
(R)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(S)ー2ー(2ーアミノピリジンー3ーイル)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミドヒドロクロリド；	
6ー((S)ー3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ーNー(5ー((R)ー3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ピコリンアミド；	
6ー((S)ー3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ーNー(5ー((S)ー3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ピコリンアミド；	30
(S)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(1Hーピロロ[2, 3-b]ピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(S)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1Hーインダゾールー6ーイル)ー2ー(2ーメチルピリジンー4ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(S)ー2ー(2ーアミノー3ーフルオロピリジンー4ーイル)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー1ーメチルー1Hーインダゾールー6ーイル)オキサゾールー4ーカルボキサミド；	
(R)ー2ー(2ーアミノピリジンー3ーイル)ーNー(5ー(3ーヒドロキシピロリジ	40

10

20

30

40

50

ン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(1-エチル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	10
(S)-N-(1-シクロプロピル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	20
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド;	30
N-(5-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	
(S)-2-(2-エチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;	40

50

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	10
(S)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;	
N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド;及び	
(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド;	20

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

(実施形態 9 1)

式 (III) の化合物が、下記から選択される、実施形態 6 8 に記載の方法:

(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリン
アミド;

30

(S)-N-(1-エチル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;及び

(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 9 2)

40

式 (III) の化合物が、下記から選択される、実施形態 6 8 に記載の方法:

(S)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;

(S)-N-(1-シクロプロピル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;

N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドヒドロクロリド;及び

50

(S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピコリンアミド ;

またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 9 3)

前記対象が、F L T - 3 キナーゼに変異を有する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

(実施形態 9 4)

前記変異が、遺伝子内縦列重複 (I T D) である、実施形態 9 3 に記載の方法。

(実施形態 9 5)

前記変異が、D 8 3 5 H、D 8 3 5 V、D 8 3 5 Y、K 6 6 3 Q、N 8 4 1 I、I T D、I T D 及び D 8 3 5 V、及び I T D 及び F 6 9 1 L から選択される、実施形態 9 3 に記載の方法。

(実施形態 9 6)

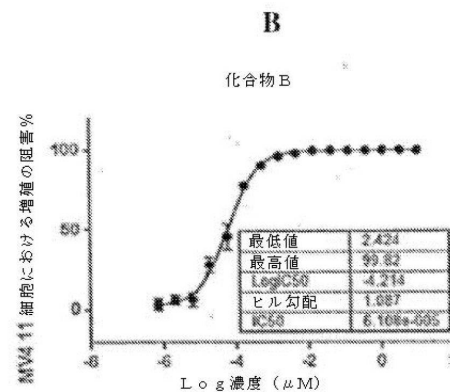
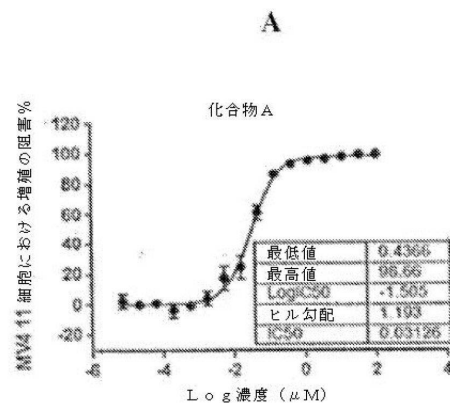
前記 A M L が、F L T - 3 阻害薬に対して抵抗性を有する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【図面】

【図 1】

【図 2】

キナーゼ	K _a (nM)
IRAK4	23
IRAK1	100-1,000
FLT3	31
FLT3 (D835H)	4.6
FLT3 (D835V)	44
FLT3 (D835Y)	2.5
FLT3 (ITD)	7.8
FLT3 (ITD, D835V)	31
FLT3 (ITD, F691L)	20
FLT3 (K663Q)	47
FLT3 (N841I)	16



10

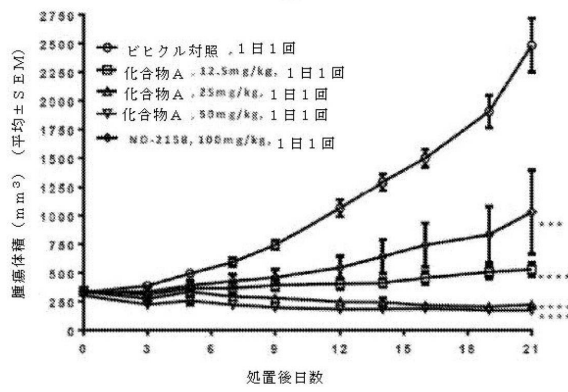
20

30

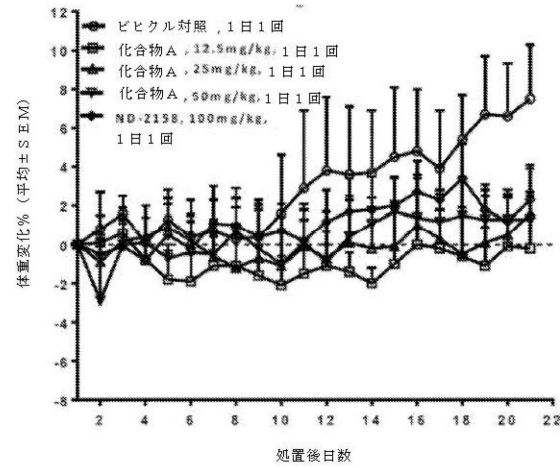
40

50

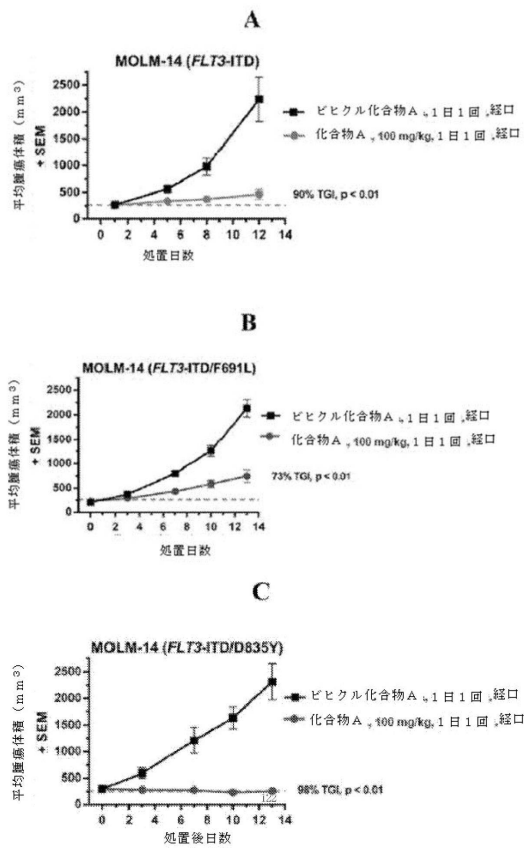
【図 3】



【図 4】



【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 サマジダール, スサンタ
インド国 560078 バンガロール, ジェイ. ピー. ナガール 6ティーエイチ フェーズ, ジ
ャーガナハリ, エイチ. エム タンバリン, フラット ナンバー アール801
- (72)発明者 ネロール, カヴィタ
インド国 560037 バンガロール, ドッダネクンディ, アウター リング ロード, アクム バ
レット, ビー - 502
- (72)発明者 ダジナカッテ, ギリシュ
インド国 560102 バンガロール, エイチエスアール レイアウト セクター 2 エクステン
ション, 27ティーエイチ, ソバー ダフォディル エーピーティーエス, 2002
- (72)発明者 バラスプラマニアン, ウェズリー ロイ
インド国 635126 ホスール, アップカー ロイヤル ガーデン ズズヴァディ, 6ティーエイ
チ ストリート, ビラ ナンバー ナンバー 358
- 審査官 佐々木 大輔
- (56)参考文献 国際公開第2017/009806 (WO, A1)
国際公開第2015/104688 (WO, A1)
国際公開第2017/023941 (WO, A1)
米国特許出願公開第2015/0094315 (US, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/33 - 33/44
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)