

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6884102号
(P6884102)

(45) 発行日 令和3年6月9日 (2021. 6. 9)

(24) 登録日 令和3年5月13日 (2021. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/501 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 13 (全 86 頁)

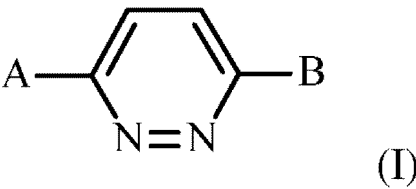
(21) 出願番号	特願2017-540856 (P2017-540856)	(73) 特許権者	306021192
(86) (22) 出願日	平成28年2月8日 (2016. 2. 8)		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン ゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2018-505880 (P2018-505880A)		スイス、ツェハー 4 0 7 0 パーゼル、グ レンツァッハーシュトラッセ 1 2 4 番
(43) 公表日	平成30年3月1日 (2018. 3. 1)	(74) 代理人	110002077
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/052597		園田・小林特許業務法人
(87) 国際公開番号	W02016/128343	(72) 発明者	メッツガー, フリードリヒ
(87) 国際公開日	平成28年8月18日 (2016. 8. 18)		ドイツ国 7 9 1 1 5 フライブルク,
審査請求日	平成31年2月5日 (2019. 2. 5)		アム キルヒャッカー 4 5
(31) 優先権主張番号	15154342. 8	(72) 発明者	ラトニ, ハサン
(32) 優先日	平成27年2月9日 (2015. 2. 9)		フランス国 6 8 4 4 0 ハプスハイム,
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		ルイ パストゥール 4
(31) 優先権主張番号	15155286. 6	審査官	新熊 忠信
(32) 優先日	平成27年2月16日 (2015. 2. 16)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 がんの治療のための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：



{ 式中、

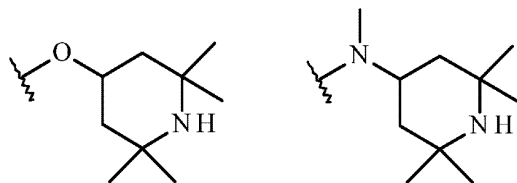
A は、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、ヘテロアリール (ここで

ヘテロアリールは、5 又は 6 個の環原子、1、2 又は 3 個の環窒素原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、及び - NH₂ から独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている)

から独立に選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか；又は

A は、3 位において任意選択的にヒドロキシで置換されており、かつ、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 5 アルコキシ (ここでアルコキシは無置換である) から選択される 0、1 又は 2 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルであり；

B は、



又は

である }

又はその薬学的に許容される塩

を含む、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための医薬。

10

【請求項 2】

A が、シアノ及びヘテロアリールから選択される 1 つのさらなる置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか ; 又は

A が、3 位においてヒドロキシで任意選択的に置換されており、かつ、ヒドロキシ及び C₁ - 4 アルコキシから選択される 0 又は 1 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルであって ;

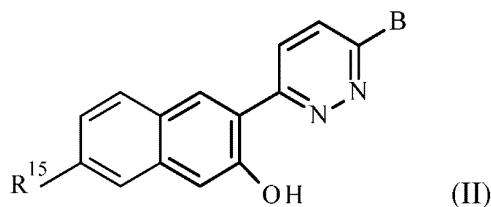
ここでヘテロアリールが、5 又は 6 個の環原子 (そのうちの 1 又は 2 個は窒素) を有し、C₁ - 4 アルキル及びヒドロキシから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている、

請求項 1 に記載の医薬。

20

【請求項 3】

式 (I I) :



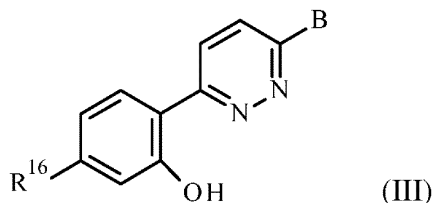
(II)

[式中、B は、請求項 1 に定義されているとおりであり、R¹⁵ は水素、ヒドロキシ又は C₁ - 4 アルコキシである] の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の医薬。

30

【請求項 4】

式 (I I I) :



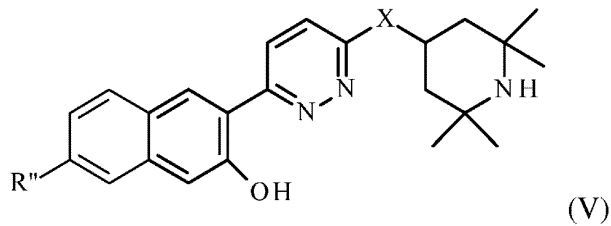
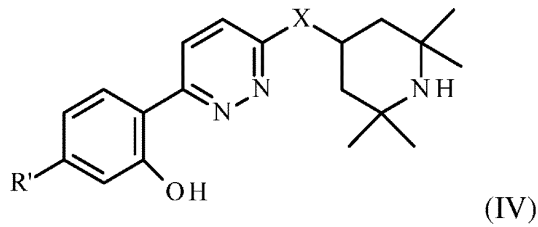
(III)

[式中、B は、請求項 1 に定義されているとおりであり、R¹⁶ は、シアノ、2 個の環窒素原子を有する 5 員ヘテロアリール又は 1 個の環窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであり ; ここで 5 員ヘテロアリールは C₁ - 4 アルキルで任意選択的に置換されており ; 6 員ヘテロアリールは、C₁ - 4 アルキル及びヒドロキシから選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている] の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の医薬。

40

【請求項 5】

式 (I V) 又は式 (V) :



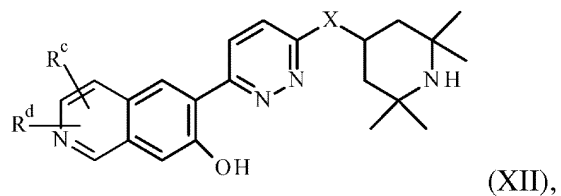
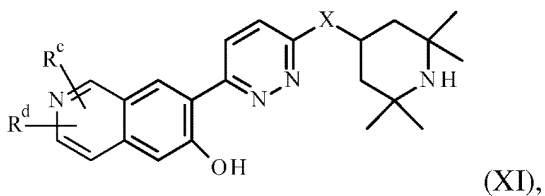
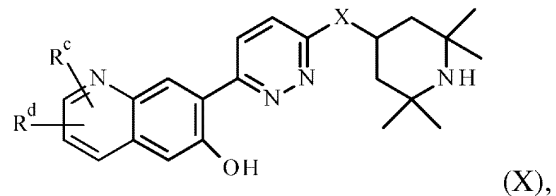
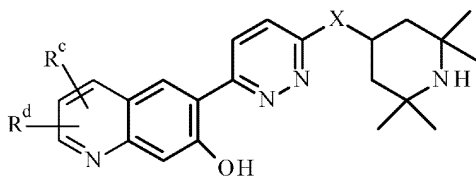
10

〔式中、Xは、-O-又は-N(CH₃)-であり；R'は、シアノ、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリル、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルであり；R''は、水素、メチル又はメトキシである〕の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための医薬。

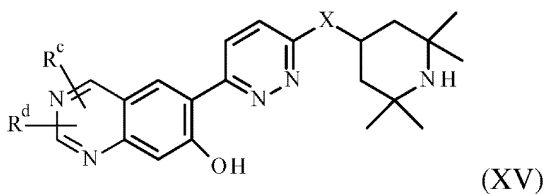
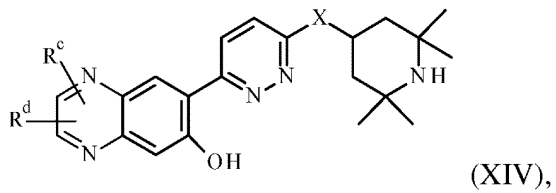
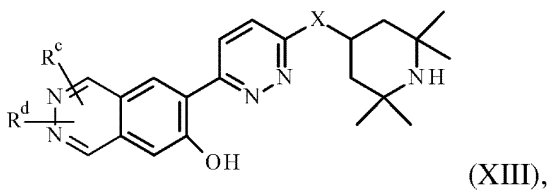
【請求項6】

式(IX)又は式(X)又は式(XI)又は式(XII)又は式(XIII)又は式(XIV)又は式(XV)又は式(XVI)：

20



30



40

〔上式中、Xは、-O-又は-N(CH₃)-であり；各R^c及びR^dは独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-₄アルキル、C₂-₄アルケニル、C₂-₄アルキニル、C₁-₄アルコキシ、C₃-₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル-C₁-₄アルキル、C₁-₄アルキル-アリール、C₁-₄アルキル-ヘテロシクリル、C₁-₄アルキル-ヘテロアリール、C₁-₄アルコキシ-アリール、C₁-₄アルコキシ-ヘテロシクリル、C₁-₄アルコキシ-ヘテロアリール、ヒドロキシ、C₁-₄アルコキシ、アミノ、モノ-C₁-₄アルキルアミノ及びジ-C₁-₄アルキルアミノで置換されているC₁-₄アルコキシから選択される〕の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの治療、予防及び

50

／又は進行の遅延における使用のための医薬。

【請求項 7】

3 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)ナフタレン - 2 - オール；

3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)ベンゾニトリル；

5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェノール；

5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノール；

5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール；

3 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル)ナフタレン - 2, 7 - ジオール；

3 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)ナフタレン - 2, 7 - ジオール；

7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)ナフタレン - 2 - オール；

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン；

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン；

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される化合物を含む、

がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための医薬。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための医薬であって、化合物が、転写的に不活性な F o x M 1 変異体を誘導する、医薬。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための医薬であって、化合物が、転写的に不活性な F o x M 1 変異体 F o x M 1 A を誘導する、医薬。

【請求項 10】

がんが、肝臓、前立腺、脳、乳房、肺、結腸、膵臓、皮膚、子宮頸部、卵巣、口、血液及び神経系のがんからなる群より選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

がんが、白血病、急性骨髄性白血病、結腸がん、胃がん、急性単球白血病、乳がん、肝細胞癌、胞巣状軟部肉腫、骨髄腫、皮膚黒色腫、膵臓がん、腺癌、腺様嚢胞癌、消化管間質腫瘍、ウェグナー肉芽腫症、肉腫、前立腺腺癌、ホジキンリンパ腫、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、腎細胞癌、移行上皮癌、結腸直腸がん、慢性リンパ球性白血病、未分化大細胞型リンパ腫、腎臓がん、乳がん、及び子宮頸がんからなる群より選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

がんの治療、予防及び／又は進行の遅延のための医薬の調製のための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 3】

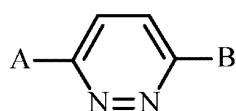
請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療的有效量と、1 以上の治療的に活性な共薬剤とを含む、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための医薬。

【発明の詳細な説明】

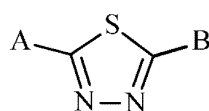
【技術分野】

【0001】

本発明は、がんの治療、予防、及び／又は進行の遅延における使用のための、式 (I) 又は式 (VI)



(I)



(VI)

[上式中、A 及び B は本明細書に定義されているとおりである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【背景技術】

【0002】

F o x M 1 は、フォークヘッドファミリーに属する転写因子である。F o x M 1 はまた、T r i d e n t (マウスの場合)、H F H - 1 1 (ヒトの場合)、W I N 又は I N S - 1 (ラットの場合)、M P P - 2 (ヒト c D N A の一部) 又は F K H L - 1 6 として文献中で知られている。フォークヘッドファミリーは、フォークヘッド又はウィングドヘリックスドメインと呼ばれる保存された D N A 結合ドメインによって定義される多数の転写因子を含む。F o x M 1 遺伝子は、保存されたフォークヘッド D N A 結合ドメインとのホモログのための縮重プライマーを用いた c D N A ライブラリーをスクリーニングすることによりクローニングされた (W. Korver, J. Roose, H. Clevers, Nucleic Acids Res. 25 (1997) 1715-1719)。F O X M 1 遺伝子は、その最も緊密に関連するフォークヘッドメンバーのうちの五つ、すなわち F o x A 3 (H N F - 3 g)、F o x C 1 (f k h - 1)、F o x F 2 (F R E A C - 2)、F o x K 1 (I L F) 及び F o x N 2 (H T L F) と、D N A 結合ドメインにおいて 4 5 % の同一性を示すフォークヘッド転写因子ファミリーのメンバーをコードすることが判明した。F o x M 1 の C 末端領域は、2 2 1 アミノ酸のオープンリーディングフレームをコードする、M P P - 2 と呼ばれるヒト c D N A の一部との相同性 (7 6 % 同一) を有することが見出された。M P P - 2 は、M P M - 2 反応性リン酸化タンパク質 - 2 の略で、ホスホセリンプロリンに依存的にリン酸化される有糸分裂タンパク質上のエピトープに特異的に結合する M P M - 2 モノクローナル抗体を用いたリンパ芽球由来の c D N A ライブラリーをスクリーニングした後に同定された。F o x M 1 は、コンセンサス部位 T A A C A を通じて i n v i t r o で D N A と結合する。このモチーフは、フォークヘッドファミリーの他のメンバーによって認識されるコア配列を共有する。特に、交互の向きでのこのようなモチーフの反復はしばしば、F o x M 1 のために選択された結合配列内において特徴付けられた。

【0003】

ヒト F o x M 1 遺伝子は、1 2 p 1 3 - 3 染色体バンド (テロメア位置) 上で約 2 5 k b に及び 1 0 - エクソン構造である (W. Korver, J. Roose, H. Clevers, Nucleic Acids Res. 25 (1997) 1715-1719)。エクソン V a 及びエクソン V I I I a という 2 つのエクソンはそれぞれ、エクソン A 1 (又はラットエクソン 6) 及びエクソン A 2 と呼ばれ、選択的にスプライシングされる (H. Ye, T.F. Kelly, U. Samadani, L. Lim, S. Rubio, D.G. Overdier, K.A. Roebuck, R.H. Costa, Mol. Cell Biol. 17 (1997) 1626-1641)。

エクソン V a は、DNA 結合ドメインの C 末端部分内に 15 アミノ酸挿入をコードし、他のフォークヘッド転写因子ファミリーメンバーには見られないものである。エクソン V I I a は、タンパク質の C 末端内に 38 アミノ酸挿入を有する。ヒト F o x M 1 におけるエクソン V a 及びエクソン V I I a のディファレンシャルスプライシングは、転写物の 3 つのクラス、すなわち、両方の選択的エクソンを含むクラス A、選択的エクソンを含まないクラス B、エクソン V a のみが保持されるクラス C を生じさせる (H. Ye, T.F. Kelly, U. Samadani, L. Lim, S. Rubio, D.G. Overdier, K.A. Roebuck, R.H. Costa, Mol. Cell Biol. 17 (1997) 1626-1641)。C 末端トランス活性化ドメインにおけるエクソン V I I a の挿入が原因で F o x M 1 A が転写的に不活性であるのに対し、F o x M 1 B 及び F o x M 1 C はいずれも転写的に活性である。F o x M 1 A におけるトランス活性化ドメインのこの混乱は、転写不活性化につながるだけでなく、この変異体は、機能的トランス活性化ドメインが存在しない状態で正常な DNA 結合活性を保持していることから、ドミナントネガティブ変異体としての作用をも生じさせられるかもしれない (H. Ye, T.F. Kelly, U. Samadani, L. Lim, S. Rubio, D.G. Overdier, K.A. Roebuck, R.H. Costa, Mol. Cell Biol. 17 (1997) 1626-1641)。

【0004】

F o x M 1 は、神経、胃腸及び生殖器起源のものを含む幅広い範囲の腫瘍タイプにおいて過剰発現される (Bektas et al., supra; Nakamura et al., 2004, Oncogene 23: 2385-400; Pilarsky et al., 2004, Neoplasia 6: 744-50; Liu et al., 2006, Cancer Res 66: 3593-602 参照)。F o x M 1 のこの発現パターンは、細胞周期の進行に必要な遺伝子をトランス活性化する F o x M 1 の能力に起因する (Wang et al., 2002, Proc Nat. Acad Sci US A 99: 16881-6)。ヒトの基底細胞癌に見られる F o x M 1 B の増大した核染色は、F o x M 1 が、ヒトのがんにおける細胞増殖に必要であることを示す (Teh et al., 2002, Cancer Res. 62: 4773-80)。しかし、腫瘍進行の確立又は助長及び疾患管理における F o x M 1 の詳細な役割は完全には解明されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】E P 第 2 2 9 8 8 9 6 号は、F o x M 1 B タンパク質の発現を阻害する s i R N A 分子、及び腫瘍増殖阻害のための s i R N A 分子の使用を開示している。

【特許文献 2】国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 7 2 9 7 号は、乳がんの治療のための s i R N A F o x M 1 阻害剤とハーセプチンとを含む組成物を開示している。

【特許文献 3】国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号は、1, 4 - 二置換ピリダジン類似体及び S M N 欠乏関連状態を治療するための方法を開示している。

【特許文献 4】国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 6 8 4 5 号は、チアジアゾール類似体及び S M N 欠乏関連状態を治療するための方法を開示している。

【特許文献 5】国際公開第 2 0 1 5 / 0 1 7 5 8 9 号は、1, 4 - 二置換ピリダジン類似体及び S M N 欠乏関連状態を治療するための方法を開示している。

【0006】

本発明が解決しようとする問題点は、がんの治療における使用のための、F o x M 1 遺伝子のスプライシングを修飾するのに適した新規化合物を提供することであった。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図 1 A - I】線維芽細胞における全長 F o x M 1 への F o x M 1 の選択的スプライシングの誘導。ヒト線維芽細胞を、異なる濃度の本発明の化合物とともに 24 時間インキュベートし、F o x M 1 __ F L R N A (エクソン V I I a を含む) 及び F o x M 1 __ V I I a (エクソン V I I a を含まない) m R N A 発現の変化を R T - q P C R により評価した。図 1 A 化合物 1 ; 図 1 B 化合物 2 ; 図 1 C 化合物 3 ; 図 1 D 化合物 4 ; 図 1 E 化合物 6 ; 図 1 F 化合物 7 ; 図 1 G 化合物 8 ; 図 1 H 化合物 9 ; 図 1 I 化合物 11。データは、平均 ± 3 ~ 9 回の別個の観察の平均値の標準誤差 (S E M) を表す。

データは、実施例 1 に記載したようにして生成された。

【図 2】FoxM1 スプライシング vs 生存運動ニューロン 2 (SMN2) 遺伝子のスプライシングの調節のための、本発明の化合物の *in vitro* 効力の相関。FoxM1 — V I I a スプライス変異体及び SMN タンパク質の最大半量効果を示す。データは、実施例 2 に記載したようにして得られた。

【発明を実施するための形態】

【0008】

別途定義のない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を持つ。本明細書に記載されているものと類似又は等価な方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができ、適切な方法及び材料を下記に記載する。

10

【0009】

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体が参照により援用される。

【0010】

本出願に使用される命名法は、別途指示がない限り IUPAC の体系的命名法に基づいている。

【0011】

本明細書において、構造中の炭素、酸素、硫黄又は窒素原子上に現れる任意のオープンな原子価 (open valency) は、他に示されない限り、水素の存在を示す。

20

【0012】

本明細書に記載の定義は、問題の用語が単独又は組み合わせて出現するかどうかに関わらず、適用される。本明細書に記載の定義は、例えば「ヘテロシクロアルキルアリール」、「ハロアルキルヘテロアリール」、「アリールアルキルヘテロシクロアルキル」又は「アルコキシアルキル」等の化学的に関連する組み合わせを形成するために追加することができる。組み合わせの最後のメンバーは、分子の残りに結合している基である。組み合わせの他のメンバーは、文字の順序に関して逆の順序で結合基に結合されており、例えば、アリールアルキルヘテロシクロアルキルの組み合わせは、アリールによって置換されたアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル基を指す。

【0013】

置換基の数を示す場合、用語「1つ以上の」は、1つの置換基から可能な限り大きな数の置換まで、すなわち水素 1 個の置換から、置換基によるすべての水素の置換までの範囲をいう。

30

【0014】

「任意選択の」(optional) 又は「任意選択的に」(optionally) という用語は、続いて記載される事象又は状況が生じ得るが生じる必要がないこと、また、その記載が、事象又は状況が生じる場合と生じない場合の両方を含むことを意味する。

【0015】

用語「置換基」は、親分子上の水素原子を置き換える 1 個の原子又は原子群を意味する。

40

【0016】

用語「置換されている」(substituted) とは、特定の基が 1 つ以上の置換基を有することをいう。任意の基が複数の置換基を有することができ、種々の可能な置換基が提供される場合、置換基は独立に選択され、同じである必要はない。用語「無置換の」(unsubstituted) は、特定の基が置換基を有しないことを意味する。用語「任意選択的に置換されている」(optionally substituted) は、特定の基が、無置換であるか、又は可能な置換基の群から独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換されていることを意味する。置換基の数を示す場合、用語「1つ以上の」は、1つの置換基から可能な限り大きな数の置換まで、すなわち水素 1 個の置換から、置換基によるすべての水素の置換までを意味する。

【0017】

50

「本発明の化合物」「F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアー」、「F o x M 1 スプライシングモディファイアー」、及び「F o x M 1 遺伝子のスプライシングを修飾する化合物」という用語は、互換的に使用され、本明細書に開示の化合物並びにその立体異性体、互変異性体、溶媒和物及び塩（例えば薬学的に許容される塩）を指す。

本発明の化合物が固体であるとき、当業者であれば、このような化合物並びにその溶媒和物及び塩が異なる固体形態、特に異なる結晶形で存在することができ、それらすべてが本発明及び規定される式の範囲に含まれること意図されているのを理解するであろう。

【 0 0 1 8 】

用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的に又はそれ以外の理由で望ましくないものではない塩を指す。薬学的に許容される塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等の無機酸、並びに有機酸の脂肪族、環状脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸のクラスから選択される有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン (malonic) 酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アンスラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic acid)、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸及びサリチル酸で形成された塩で、薬学的に許容されるものを指す。用語「薬学的に許容される塩基付加塩」は、有機又は無機塩基で形成された塩で薬学的に許容されるものを指す。許容される無機塩基の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩及びアルミニウム塩を含む。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン類（イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン類、ピペリジン (piperidine)、ピペリジン、N - エチルピペリジン及びポリアミン樹脂類等）の塩を含む。

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用する立体化学的定義及び慣例は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. 及び Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語 D 及び L、又は R 及び S が使用されて、そのキラル中心の周りでの分子の絶対配置を表す。対象とするキラル中心に結合した置換基は、Cahn、Ingold、及び Prelog の the Sequence Rule (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511) に従ってランク付けされる。接頭語 D 及び L、又は (+) 及び (-) は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために用いられ、(-) 又は L は化合物が左旋性であることを示す。接頭語 (+) 又は D を有する化合物は、右旋性である。

【 0 0 2 0 】

用語「ハロ」、「ハロゲン」及び「ハロゲン化物」は、本明細書では互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、とりわけフルオロ又はクロロを示す。

【 0 0 2 1 】

用語「アルキル」は、1 から 12 個の炭素原子からなる、一価直鎖状又は分岐鎖状飽和炭化水素基を指す。特定の実施態様では、アルキルは、1 から 7 個の炭素原子を有し、さらに特定の実施態様では 1 から 4 個の炭素原子を有する。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル又は tert - ブチル、特にメチルを含む。

【 0 0 2 2 】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む2から7個の炭素原子からなる、一価直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基を指す。特定の実施態様では、アルケニルは、少なくとも1つの二重結合を有する炭素原子2から4個を有する。アルケニルの例は、エテニル、プロペニル、プロパ-2-エニル、イソプロペニル、n-ブテニル、及びイソ-ブテニルを含む。

【0023】

用語「アルキニル」は、1、2又は3つの三重結合を含む2から7個の炭素原子からなる、一価直鎖状又は分岐鎖状飽和炭化水素基を指す。特定の実施態様では、アルキニルは、1つ又は2つの三重結合を含む2から4個の炭素原子を有する。アルキニルの例は、エチニル、プロピニル、プロパ-2-イニル、イソプロピニル、及びn-ブチニルを含む。

10

【0024】

用語「アルコキシ」は、R'がアルキル基である式-O-R'の基を指す。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ及びtert-ブトキシ、特にメトキシを含む。

【0025】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、同じか異なるハロゲン原子、特にフッ素原子(fluoro atom)で置換されているアルキル基を指す。ハロアルキルの例は、モノフルオロ-、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メチル、-エチル又は-プロピル、例えば3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル又はトリフルオロメチルを含む。用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基のすべての水素原子が、同じか異なるハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。

20

【0026】

用語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、同じか異なるハロゲン原子、特にフッ素原子で置換されているアルコキシ基を指す。ハロアルコキシの例は、モノフルオロ-、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メトキシ、-エトキシ又は-プロポキシ、例えば3,3,3-トリフルオロプロポキシ、2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを含む。用語「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基のすべての水素原子が、同じか異なるハロゲン原子で置換されているアルコキシ基を指す。

30

【0027】

用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。ヒドロキシアルキルの例は、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル又は2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルを含む。

【0028】

「二環系」という用語は、共通の一重又は二重結合(縮環二環系(annelated bicyclic ring system)を介して)、3つ以上の共通原子(架橋二環系)の配列を介して又は共通の単一原子(スピロ二環系)を介して互いに縮合している2つの原子をいう。二環系は、飽和、部分飽和、不飽和又は芳香族であり得る。二環系は、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子を含み得る。

40

【0029】

用語「シクロアルキル」は、3から10個の環炭素原子(ring carbon atom)からなる、一価の飽和単環式又は二環式炭化水素基を指す。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3から8個の環炭素原子からなる、一価の飽和単環式炭化水素基を指す。二環式とは、1個以上の炭素原子を共有する2つの飽和炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シ

50

クロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル又はビスクロ[2.2.2]オクタニルである。

【0030】

用語「シクロアルケニル」は、3から8個の環炭素原子からなる、一価の不飽和非芳香族単環式又は二環式炭化水素基を指す。特定のシクロアルケニル基は、単環式である。シクロアルケニル基の例は、シクロブテン-1-イル及びシクロペンテン-1-イルを含む。

【0031】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である3から9個の環原子からなる、一価の飽和又は部分不飽和の単環系又は二環系を指す。特定の実施態様では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4から7個の環原子からなる、一価の飽和単環系である。単環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-チエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル又はオキサゼパニルである。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノニル又は3-チア-9-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノニルである。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル又はジヒドロピラニルである。

【0032】

「芳香族」という用語は、文献、特にIUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)で定義されているような、芳香族性の一般的な考え方をいう。

【0033】

用語「アリール」は、6から10個の炭素環原子を含む、一価の芳香族炭素環式の単環又は二環系を指す。アリール部分の例は、フェニル及びナフチルを含む。

【0034】

用語「アルコキシ」は、R'がアリール基である式-O-R'の基を指す。アリールオキシの例は、フェノキシである。

【0035】

用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である5から12個の環原子からなる、一価の芳香族複素環式の単環又は二環系を指す。ヘテロアリール部分の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、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、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル又はキノキサリニル、とりわけピラゾリル又はピリジニルを含む。

【0036】

用語「ヒドロキシで置換されたピリジニル」は、その互変異性体形態のピリジン-オン

10

20

30

40

50

、例えば「ピリジン - 2 - オール」及びその互変異性体「3 H - ピリジン - 2 - オン」を等しく指す。



【 0 0 3 7 】

用語「アルキレン」は、1 から 7 個の炭素原子からなる直鎖飽和二価の炭化水素基又は 3 から 7 個の炭素原子からなる二価分岐飽和二価の炭化水素基を示す。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、2 - メチルプロピレン、ブチレン、2 - エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンを含む。

10

【 0 0 3 8 】

用語「アルキルアミノ」は、基 - N R ' R '' を示し、ここで R ' は水素であり、R '' はアルキルである。本明細書で用いられる「ジアルキルアミノ」という用語は、基 - N R ' R '' を示し、ここで R ' 及び R '' はいずれもアルキルである。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ及びエチルアミノを含む。アルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、及びジ (1 - メチルエチル) アミノを含む。

【 0 0 3 9 】

用語「医薬品有効成分」(又は「API」)は、特定の生物活性を有する薬学的組成物中の化合物又は分子を意味する。

20

【 0 0 4 0 】

用語「薬学的組成物」及び「薬学的製剤」(又は「製剤」)は、互換的に使用され、それを必要とする哺乳動物(例えばヒト)に1種以上の薬学的に許容される賦形剤とともに投与される、治療有効量の医薬品有効成分を含む混合物又は溶液を意味する。

【 0 0 4 1 】

「薬学的に許容される」という用語は、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではなく、動物及びヒトの医薬用途に許容される薬学的組成物を調製するのに有用な物質の属性を表す。

【 0 0 4 2 】

30

「薬学的に許容される賦形剤」、「薬学的に許容される担体」及び「治療的に不活性な賦形剤」という用語は、互換的に使用可能であり、例えば、医薬製品を製造する際に使用される崩壊薬、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝剤、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤又は潤滑剤など、治療活性を有さず、投与される対象に対して非毒性である、薬学的組成物中の任意の薬学的に許容される成分を指す。

【 0 0 4 3 】

「薬学的に許容される担体」は、薬学的組成物中の有効成分以外の成分で、対象に対して非毒性である成分を指す。薬学的に許容される担体は、限定されないが、緩衝剤、賦形剤、安定剤又は保存剤を含む。

【 0 0 4 4 】

40

「個体」又は「対象」とは、哺乳動物である。哺乳動物は、限定されないが、家畜動物(例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、ウマ)、霊長類(例えば、ヒト、サルなどの非ヒト霊長類)、ウサギ、げっ歯類(例えば、マウス及びラット)を含む。特定の実施態様において、個体又は対象はヒトである。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用する用語「動物」は、ヒト及び非ヒト動物を含む。一実施態様では、「非ヒト動物」は、哺乳動物、例えばラット又はマウスのようなげっ歯類である。一実施態様では、非ヒト動物は、マウスである。

【 0 0 4 6 】

疾患状態の「治療」(「treating」又は「treatment」)という用語は、疾患状態を阻

50

害すること、すなわち疾患状態又はその臨床症状の発症を阻止すること、又は疾患状態を緩和すること、すなわち疾患状態又はその臨床症状の一時的又は永続的退行を引き起こすことを含む。

【 0 0 4 7 】

疾患状態の「予防」（「preventing」又は「prevention」）という用語は、疾患状態にさらされるか、又は疾患状態にかかりやすくなっているが、未だ疾患状態を経験又は発症していない対象において、疾患状態の臨床症状が発症しないようにすることを意味する。

【 0 0 4 8 】

用語「F o x M 1 ポリペプチド」は、本明細書において、任意の動物（例えば、ヒトを含む哺乳動物種）由来の天然 F o x M 1 ポリペプチド及び F o x M 1 変異体を指すために用いられる。ヒト F o x M 1 A ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 1 に示され、ヒト F o x M 1 B のアミノ酸配列は、配列番号 2 に示され、また F o x M 1 C ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 3 に示される。

【 0 0 4 9 】

3 つの F o x M 1 変異体のヌクレオチド配列は、配列番号 4（F o x M 1 A）、配列番号 5（F o x M 1 B）及び配列番号 6（F o x M 1 C）に示される。

【 0 0 5 0 】

用語「F o x M 1 遺伝子のスプライシングを修飾する化合物」は、本明細書において、転写的に不活性な形態（特に F o x M 1 A）が生成されるように F o x M 1 スプライシングを修飾することにより、及び転写的に活性な F o x M 1 変異体（特に F o x M 1 B 及び F o x M 1 C）の生成を抑制することにより、F o x M 1 ポリペプチドの転写的に不活性な形態の生成に、特に F o x M 1 A 変異体の生成につながる化合物を指すために使用される。

【 0 0 5 1 】

生体物質中のポリペプチドの検出及び／又は測定のための方法は、当該技術分野では周知であり、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、E L I S A 又は R I A、又は様々なプロテオミクス手法を含むがこれらに限定されない。ポリペプチドを測定する方法の一例は、E L I S A である。この種のタンパク質定量は、特異抗原を捕捉可能な抗体及び捕捉された抗原を検出可能な二次抗体に基づく。前述のアッセイは、Harlow, E. and Lane, D. Antibodies: A Laboratory Manual, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press に記載されている。

【 0 0 5 2 】

生体物質中の R N A の検出及び／又は測定のための方法は当該技術分野では周知であり、ノーザンブロッティング、R N A プロテクションアッセイ、R T P C R を含むがこれらに限定されない。好適な方法は、Michael R. Green、Joseph Sambrook による Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第四版) Peter MacCallum 2012, 2,028 頁, ISBN 978-1-936113-42-2 に記載されている。

【 0 0 5 3 】

第一の態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子のスプライシングを修飾する化合物を提供し、ここで化合物は転写的に不活性な F o x M 1 変異体を誘導する。本発明の特定の実施態様において、転写的に不活性な F o x M 1 変異体は、F o x M 1 A である。

【 0 0 5 4 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関するものであり、ここで F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーは転写的に不活性な F o x M 1 変異体を誘導する。

【 0 0 5 5 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関するものであり、こ

10

20

30

40

50

ここで F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーは、転写的に不活性な F o x M 1 A 変異体を誘導する。

【 0 0 5 6 】

本発明の特定の実施態様において、F o x M 1 遺伝子は、ヒト F o x M 1 遺伝子である。

【 0 0 5 7 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関するものであり、ここで F o x M 1 遺伝子は、ヒト F o x M 1 遺伝子である。

【 0 0 5 8 】

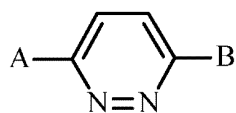
本発明の特定の実施態様において、がんは、肝臓、前立腺、脳、乳房、肺、結腸、膵臓、皮膚、子宮頸部、卵巣、口、血液及び神経系のがんからなる群より選択される。

【 0 0 5 9 】

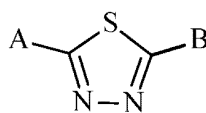
特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関するものであり、ここでがんは肝臓、前立腺、脳、乳房、肺、結腸、膵臓、皮膚、子宮頸部、卵巣、口、血液及び神経系のがんからなる群より選択される。

【 0 0 6 0 】

より詳細には、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物



(I)



(VI)

{ 式中、

A は、

C₁ - 4 アルキル、オキソ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ - C₁ - 4 アルキル、ジハロ - C₁ - 4 アルキル、トリハロ - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルコキシ - C₃ - 7 シクロアルキル、ハロ - C₁ - 4 アルコキシ、ジハロ - C₁ - 4 アルコキシ、トリハロ - C₁ - 4 アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている C₁ - 4 アルキル、アリールで置換されている C₁ - 4 アルコキシ、アミノ、- C (O) N H - C₁ - 4 アルキル - ヘテロアリール、- N H C (O) - C₁ - 4 アルキルヘテロアリール、C₁ - 4 アルキル - C (O) N H - ヘテロアリール、C₁ - 4 アルキル - N H C (O) - ヘテロアリール、C₃ - 7 シクロアルキル、5 - 7 員シクロアルケニル、又は S、O 及び N から独立に選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含有する 5、6 若しくは 9 員複素環

(ここで 2 つの C₁ - 4 アルキル基は、それらが結合している原子と組み合わせさせて 5 - 6 員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6 又は 9 個の環原子、N、O 及び S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルケニル、C₁ - 4 アルコキシ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 アルキル - O H、トリハロ - C₁ - 4 アルキル、モノ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 アルキルアミノ、- C (O) N H₂、- N H₂、N O₂、ヒドロキシ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ヒドロキシ - C₁ - 4 アルキル、4 - 7 員複素環 - C₁ - 4 アルキル、アミノ - C₁ - 4 アルキル、モノ - C₁ - 4 アルキルアミノ - C₁ - 4 アルキル、及びジ - C₁ - 4 アルキルアミノ - C₁ - 4 アルキルから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている)

から独立に選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか；又は

10

20

30

40

50

Aは、3位において任意選択的にヒドロキシで置換されており、かつ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-5} アルコキシ（ここでアルコキシは無置換であるか、又は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 $-NH-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキレン-4-7員複素環、4-7員複素環、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノで置換されている）から選択される0、1又は2つの置換基でさらに置換されている2-ナフチルであるか；又は

Aは、1-3個の環窒素原子を有する6員ヘテロアリールであって、フェニル又は5若しくは6個の環原子を有するヘテロアリール、N、O及びSから独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子によって置換されており、かつ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル及びモノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであるか；又は

Aは、9から10個の環原子、N、O又はSから独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリールであって、シアノ、オキシム、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであるか；又は

Aは、12又は13個の環原子、N、O又はSから独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有する三環式ヘテロアリールであって、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、並びに5、6又は9個の環原子、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有するヘテロアリールから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されており、かつ、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、トリハロ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、4-7員複素環- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであるか；又は

Aは、 C_{1-4} アルキル、オキソ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ジハロ- C_{1-4} アルキル、トリハロ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、ジハロ- C_{1-4} アルコキシ、トリハロ- C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルキル、アリールで置換されている C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)NH-C_{1-4}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-NH-C(O)-C_{1-4}$ アルキルヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH$ -ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル- $NH-C(O)$ -ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5-7員シクロアルケニル又はS、O及びNから独立に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する5、6若しくは9員複素環

（ここで2つの C_{1-4} アルキル基は、それらが結合している原子と組み合わせさせて5-6員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6又は9個の環原子、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル

10

20

30

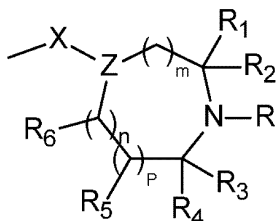
40

50

-OH、トリハロ-C₁₋₄アルキル、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ、-C(O)NH₂、-NH₂、-NO₂、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、4-7員複素環-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₄アルキル、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、及びジ-C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されている)

から独立に選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；

Bは、式



10

の基であり、[式中、

m、n及びpは、0又は1から独立に選択され；

R、R₁、R₂、R₃及びR₄は、水素及びC₁₋₄アルキルからなる群より独立に選択され(ここでアルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ又はジ-C₁₋₄アルキルアミノで任意選択的に置換されている)；

20

R₅及びR₆は、水素及びフッ素から独立に選択され；又は

R及びR₃が組み合わさって、N、O又はSから選択される0又は1個のさらなる環ヘテロ原子を有する縮合5又は6員複素環を形成するか；又は

R₁及びR₃が組み合わさって、C₁₋₃アルキレン基を形成するか；又は

R₁及びR₅が組み合わさって、C₁₋₃アルキレン基を形成するか；又は

R₃及びR₄が、それらが結合する炭素原子と組み合わさって、スピロ環式C₃₋₆シクロアルキルを形成し；

Xは、C R_A R_B、O、N R₇又は結合であり；

R₇は、水素又はC₁₋₄アルキルであり；

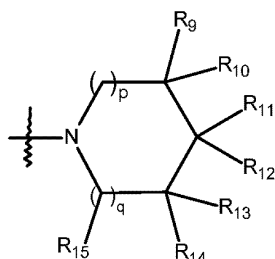
R_A及びR_Bは、水素及びC₁₋₄アルキルから独立に選択されるか、又はR_A及びR_Bは、組み合わさって、二価のC₂₋₅アルキレン基を形成し；

30

Zは、C R₈又はNであり(但しZがNの場合、Xは結合である)；

R₈は、水素であるか、又はR₆と組み合わさって二重結合を形成する]又は

Bは、式



40

の基であり、[式中、

p及びqは、0、1及び2からなる群より独立に選択され；

R₉及びR₁₃は、水素及びC₁₋₄アルキルから独立に選択され；

R₁₀及びR₁₄は、水素、アミノ、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ、及び、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ又はジ-C₁₋₄アルキルアミノで任意選択的に置換されているC₁₋₄アルキルから独立に選択され；

R₁₁は、水素、C₁₋₄アルキル、アミノ、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ又はジ-

50

C₁₋₄ アルキルアミノであり；

R₁₂ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

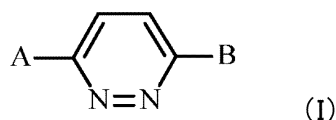
R₉ 及び R₁₁ は組み合わせあって、1 から 3 つの C₁₋₄ アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環 (azacycle) を形成するか；又は

R₁₁ 及び R₁₂ が組み合わせあって、1 から 3 つの C₁₋₄ アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環 (azacycle) を形成する] }

又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイヤーに関する。

【 0 0 6 1 】

本発明の特定の実施態様において、F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイヤーは、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のために、式 (I)：



{ 式中、

A は、

C₁₋₄ アルキル、オキソ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ - C₁₋₄ アルキル、ジハロ - C₁₋₄ アルキル、トリハロ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシ - C₃₋₇ シクロアルキル、ハロ - C₁₋₄ アルコキシ、ジハロ - C₁₋₄ アルコキシ、トリハロ - C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている C₁₋₄ アルキル、アリールで置換されている C₁₋₄ アルコキシ、アミノ、- C (O) NH - C₁₋₄ アルキル - ヘテロアリール、

- NH C (O) - C₁₋₄ アルキルヘテロアリール、C₁₋₄ アルキル - C (O) NH - ヘテロアリール、C₁₋₄ アルキル - NH C (O) - ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル、5 - 7 員シクロアルケニル、又は S、O 及び N から独立に選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含有する 5、6 若しくは 9 員複素環

(ここで 2 つの C₁₋₄ アルキルは、それらが結合している原子と組み合わせあって 5 - 6 員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6 又は 9 個の環原子、N、O 及び S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルケニル、C₁₋₄ アルコキシ、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₄ アルキル - OH、トリハロ - C₁₋₄ アルキル、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ アルキルアミノ、- C (O) NH₂、- NH₂、NO₂、ヒドロキシ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ヒドロキシ - C₁₋₄ アルキル、4 - 7 員複素環 - C₁₋₄ アルキル、アミノ - C₁₋₄ アルキル、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ - C₁₋₄ アルキル、及びジ - C₁₋₄ アルキルアミノ - C₁₋₄ アルキルから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている)

から独立に選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか；又は

A は、3 位において任意選択的にヒドロキシで置換されており、かつ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₁₋₅ アルコキシ (ここでアルコキシは無置換であるか、又は、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、アミノ、- NH C (O) - C₁₋₄ アルキル、- NH C (O) O - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - 4 - 7 員複素環、4 - 7 員複素環、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、及びジ - C₁₋₄ アルキルアミノで置換されている) から選択される 0、1 又は 2 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルであるか；又は

A は、1 - 3 個の環窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであって、フェニル又は 5 若

10

20

30

40

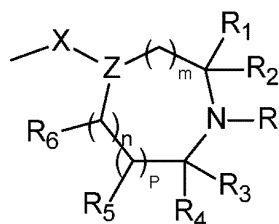
50

しくは6個の環原子を有するヘテロアリール、N、O及びSから独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子によって置換されており、かつ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル及びモノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであるか；又は

Aは、9から10個の環原子、N、O又はSから独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリールであって、シアノ、オキシム、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであるか；又は

Aは、12又は13個の環原子、N、O又はSから独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有する三環式ヘテロアリールであって、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、並びに5、6又は9個の環原子、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有するヘテロアリールから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されており、かつ、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、トリハロ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、4-7員複素環- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されているものであり；又は

Bは、式



の基であり、[式中、

m、n及びpは、0又は1から独立に選択され；

R、R₁、R₂、R₃及びR₄は、水素及び C_{1-4} アルキルからなる群より独立に選択され（ここでアルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ又はジ- C_{1-4} アルキルアミノで任意選択的に置換されている）；

R₅及びR₆は、水素及びフッ素から独立に選択され；又は

R及びR₃は、組み合わせあって、N、O又はSから選択される0又は1個のさらなる環ヘテロ原子を有する縮合5又は6員複素環を形成するか；又は

R₁及びR₃は、組み合わせあって、 C_{1-3} アルキレン基を形成するか；又は

R₁及びR₅が組み合わせあって、 C_{1-3} アルキレン基を形成し；又は

R₃及びR₄は、それらが結合する炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

Xは、 $CR_A R_B$ 、O、 NR_7 又は結合であり；

R₇は、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

R_A及びR_Bは、水素及び C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、又はR_A及びR_Bは、組み合わせあって、二価の C_{2-5} アルキレン基を形成し；

10

20

30

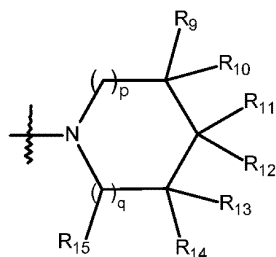
40

50

Z は、C R₈ 又は N であり（但し Z が N の場合、X は結合である）；

R₈ は、水素であるか、又は R₆ と組み合わせさせて二重結合を形成する] 又は

B は、式



10

の基であり、[式中、

p 及び q は、0、1 及び 2 からなる群より独立に選択され；

R₉ 及び R₁₃ は、水素及び C₁₋₄ アルキルから独立に選択され；

R₁₀ 及び R₁₄ は、水素、アミノ、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ アルキルアミノ、及び、ヒドロキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ又はジ - C₁₋₄ アルキルアミノで任意選択的に置換されている C₁₋₄ アルキルから独立に選択され；

R₁₁ は、水素、C₁₋₄ アルキル、アミノ、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ又はジ - C₁₋₄ アルキルアミノであり；

20

R₁₂ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

R₉ 及び R₁₁ は組み合わせさせて、1 から 3 つの C₁₋₄ アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環を形成するか；又は

R₁₁ 及び R₁₂ が組み合わせさせて、1 から 3 つの C₁₋₄ アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環を形成する] }

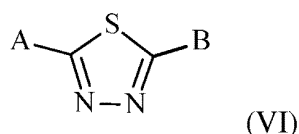
の化合物又はその薬学的に許容される塩

から選択される。

【 0 0 6 2 】

本発明の特定の実施態様において、FoxM1 遺伝子スプライシングモディファイヤーは、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のために、式 (VI) ；

30



{ 式中、

A は、1 - 3 個の環窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであって、フェニル又は 5 若しくは 6 個の環原子を有するヘテロアリール、N、O 及び S から独立に選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ原子によって置換されており、かつ、シアノ、C₁₋₄ アルキル、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ヒドロキシ - C₁₋₄ アルキルアミノ、ヒドロキシ - C₁₋₄ アルキル、アミノ - C₁₋₄ アルキル及びモノ - C₁₋₄ アルキルアミノ - C₁₋₄ アルキル、及びジ - C₁₋₄ アルキルアミノ - C₁₋₄ アルキルから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されているものであるか；又は

40

A は、9 から 10 個の環原子、N、O 又は S から独立に選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリールであって、シアノ、オキシム、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシで置換されている C₁₋₄ アルコキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ アルキルアミノ、及びジ - C₁₋₄ アルキルアミノから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されているものであるか；又は

A は、C₁₋₄ アルキル、オキシ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ - C₁₋₄ アルキル、ジハロ - C₁₋₄ アルキル、トリハロ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋

50

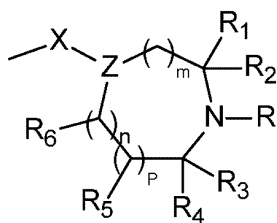
C_4 アルコキシ - $C_3 - 7$ シクロアルキル、ハロ - $C_1 - 4$ アルコキシ、ジハロ - $C_1 - 4$ アルコキシ、トリハロ - $C_1 - 4$ アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている $C_1 - 4$ アルキル、アリールで置換されている $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-C(O)NH - C_1 - 4$ アルキル - ヘテロアリール、 $-NHC(O) - C_1 - 4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキル - $C(O)NH -$ ヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキル - $NHC(O) -$ ヘテロアリール、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、5 - 7 員シクロアルケニル又はS、O及びNから独立に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する5、6若しくは9員複素環

(ここで2つの $C_1 - 4$ アルキル基は、それらが結合している原子と組み合わせあって5 - 6員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6又は9個の環原子、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルケニル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_1 - 4$ アルキル - OH、トリハロ - $C_1 - 4$ アルキル、モノ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ヒドロキシ - $C_1 - 4$ アルキル、4 - 7 員複素環 - $C_1 - 4$ アルキル、アミノ - $C_1 - 4$ アルキル、モノ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ - $C_1 - 4$ アルキル、及びジ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ - $C_1 - 4$ アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されている)

から独立に選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；

Bは、式



の基であり、[式中、

m 、 n 及び p は、0 又は 1 から独立に選択され；

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、水素及び $C_1 - 4$ アルキルからなる群より独立に選択され(ここでアルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ - $C_1 - 4$ アルキルアミノ又はジ - $C_1 - 4$ アルキルアミノで任意選択的に置換されている)；

R_5 及び R_6 は、水素及びフッ素から独立に選択され；又は

R 及び R_3 は、組み合わせあって、N、O 又は S から選択される0 又は 1 個のさらなる環ヘテロ原子を有する縮合5 又は 6 員複素環を形成するか；又は

R_1 及び R_3 は、組み合わせあって、 $C_1 - 3$ アルキレン基を形成するか；又は

R_1 及び R_5 が組み合わせあって、 $C_1 - 3$ アルキレン基を形成し；又は

R_3 及び R_4 は、それらが結合する炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 $C_3 - 6$ シクロアルキルを形成し；

X は、 $CR_A R_B$ 、O、 NR_7 又は結合であり；

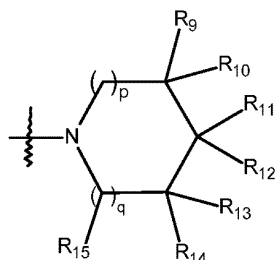
R_7 は、水素又は $C_1 - 4$ アルキルであり；

R_A 及び R_B は、水素及び $C_1 - 4$ アルキルから独立に選択されるか、又は R_A 及び R_B は、組み合わせあって、二価の $C_2 - 5$ アルキレン基を形成し；

Z は、 CR_8 又は N であり(但し Z が N の場合、X は結合である)；

R_8 は、水素であるか、又は R_6 と組み合わせあって二重結合を形成する] 又は

B は、式



の基であり、[式中、

p 及び q は、0、1 及び 2 からなる群より独立に選択され；

R_9 及び R_{13} は、水素及び C_{1-4} アルキルから独立に選択され；

R_{10} 及び R_{14} は、水素、アミノ、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ、及び、ヒドロキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ又はジ - C_{1-4} アルキルアミノで任意選択的に置換されている C_{1-4} アルキルから独立に選択され；

R_{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ又はジ - C_{1-4} アルキルアミノであり；

R_{12} は、水素又は C_{1-4} アルキルであり；又は

R_9 及び R_{11} は組み合わせあって、1 から 3 つの C_{1-4} アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環を形成するか；又は

R_{11} 及び R_{12} が組み合わせあって、1 から 3 つの C_{1-4} アルキル基で任意選択的に置換されている、4 から 7 個の環原子を有する飽和アザ環を形成する] }

の化合物又はその薬学的に許容される塩

から選択される。

【 0063 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) 又は式 (V I) [ここで、

A は、

C_{1-4} アルキル、オキソ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ - C_{1-4} アルキル、ジハロ - C_{1-4} アルキル、トリハロ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - C_{3-7} シクロアルキル、ハロ - C_{1-4} アルコキシ、ジハロ - C_{1-4} アルコキシ、トリハロ - C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルキル、アリールで置換されている C_{1-4} アルコキシ、アミノ、

- $C(O)NH - C_{1-4}$ アルキル - ヘテロアリール、
- $NHC(O) - C_{1-4}$ アルキルヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル - $C(O)NH -$ ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル - $NHC(O) -$ ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 - 7 員シクロアルケニル、又は S、O 及び N から独立に選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含有する 5、6 若しくは 9 員複素環

(ここで 2 つの C_{1-4} アルキルは、それらが結合している原子と組み合わせあって 5 - 6 員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6 又は 9 個の環原子、N、O 及び S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル - OH、トリハロ - C_{1-4} アルキル、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ、- $C(O)NH_2$ 、- NH_2 、 NO_2 、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、4 - 7 員複素環 - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルキル、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキル、及びジ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキルから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている)

から独立に選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フ

フェニルであるか；又は

Aは、3位において任意選択的にヒドロキシで置換されており、かつ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-5} アルコキシ（ここでアルコキシは無置換であるか、又は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 $-NH-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキレン-4-7員複素環、4-7員複素環、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノで置換されている）から選択される0、1又は2つの置換基でさらに置換されている2-ナフチルであるか；又は

Aは、 C_{1-4} アルキル、オキソ、オキシム、ヒドロキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ジハロ- C_{1-4} アルキル、トリハロ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、ジハロ- C_{1-4} アルコキシ、トリハロ- C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルキル、アリールで置換されている C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-NH-C_{1-4}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-NH-C(O)-C_{1-4}$ アルキルヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-NH$ -ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル- $NH-C(O)-$ ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5-7員シクロアルケニル又はS、O及びNから独立に選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する5、6若しくは9員複素環

（ここで2つの C_{1-4} アルキル基は、それらが結合している原子と組み合わせさせて5-6員環を形成することができ；

ヘテロアリールは、5、6又は9個の環原子、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を有し、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、トリハロ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、4-7員複素環- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されている）

から独立に選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルである]；
の化合物又はその薬学的に許容される塩

から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための、FoxM1遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0064】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又は式(VI)〔ここで、Aは、 C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヘテロアリール、及び、ヒドロキシ又はアミノで置換されている C_{1-4} アルキル（ここでヘテロアリールは、5又は6個の環原子、N、O及びSから選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し、かつ、 C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、4-7員複素環- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される0、1又は2つの置換基で置換されている）から独立に選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されている2-ヒドロキシ-フェニルである〕の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための、FoxM1遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0065】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (VI) [ここで A は、3 位においてヒドロキシで任意選択的に置換されており、かつ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ (ここでアルコキシは、無置換であるか、又は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 $-N(H)C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(H)C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、4 - 7 員複素環、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ - C_{1-4} アルキルアミノで置換されている) から選択される 0、1 又は 2 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

10

【 0 0 6 6 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (VI) [ここで、A は、 C_{1-4} アルキル、ハロ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アミノ、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ、ヘテロアリアル、及び、ヒドロキシ又はアミノで置換されている C_{1-4} アルキル (ここでヘテロアリアルは、5 又は 6 個の環原子、N、O 及び S から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ原子を有し、かつ、 C_{1-4} アルキル、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、4 - 7 員複素環 - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルキル、モノ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキル、及びジ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキルから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている) から独立に選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されているフェニルである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

20

【 0 0 6 7 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (VI) [ここで、A は、シアノ及びヘテロアリアルから選択される 1 つのさらなる置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか；又は
A は、3 位においてヒドロキシで任意選択的に置換されており、かつ、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルコキシから選択される 0 又は 1 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルであるか；又は
A は、ハロゲン及びヘテロアリアルから独立に選択される 2 又は 3 つの置換基で置換されているフェニルであって；
ヘテロアリアルは、5 又は 6 個の環原子 (そのうちの 1 又は 2 個は窒素) を有し、 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されている] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための、F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

30

【 0 0 6 8 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (VI) [ここで、A は、シアノ及びヘテロアリアルから選択される 1 つのさらなる置換基で置換されている 2 - ヒドロキシ - フェニルであるか；又は
A は、3 位においてヒドロキシで任意選択的に置換されており、かつ、ヒドロキシ及びメトキシから選択される 0 又は 1 つの置換基でさらに置換されている 2 - ナフチルであるか；又は
A は、クロロ、フルオロ、及びヘテロアリアルから独立に選択される 2 又は 3 つの置換基で置換されているフェニルであって；
ヘテロアリアルは、メチル及びヒドロキシから独立に選択される 0、1 又は 2 つの置換基で置換されているピラゾリル又はピリジニルである]

40

50

の化合物又はその薬学的に許容される塩

から選択される、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 6 9 】

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、A が式 (I) のピリダジニル部分又は式 (V I) のチアジアゾリル部分の結合点の隣 (すなわちオルト位において) でハロ、シアノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ又はヒドロキシで置換されており、別の位置でも本明細書に記載の 0、1 又は 2 つのさらなる置換基によりさらに置換されている化合物から選択される F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

10

【 0 0 7 0 】

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、A が式 (I) のピリダジニル部分又は式 (V I) のチアジアゾリル部分の結合点の隣 (すなわちオルト位において) でフルオロ、クロロ又はヒドロキシで置換されており、別の位置でも本明細書に記載の 0、1 又は 2 つのさらなる置換基によりさらに置換されている化合物から選択される F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

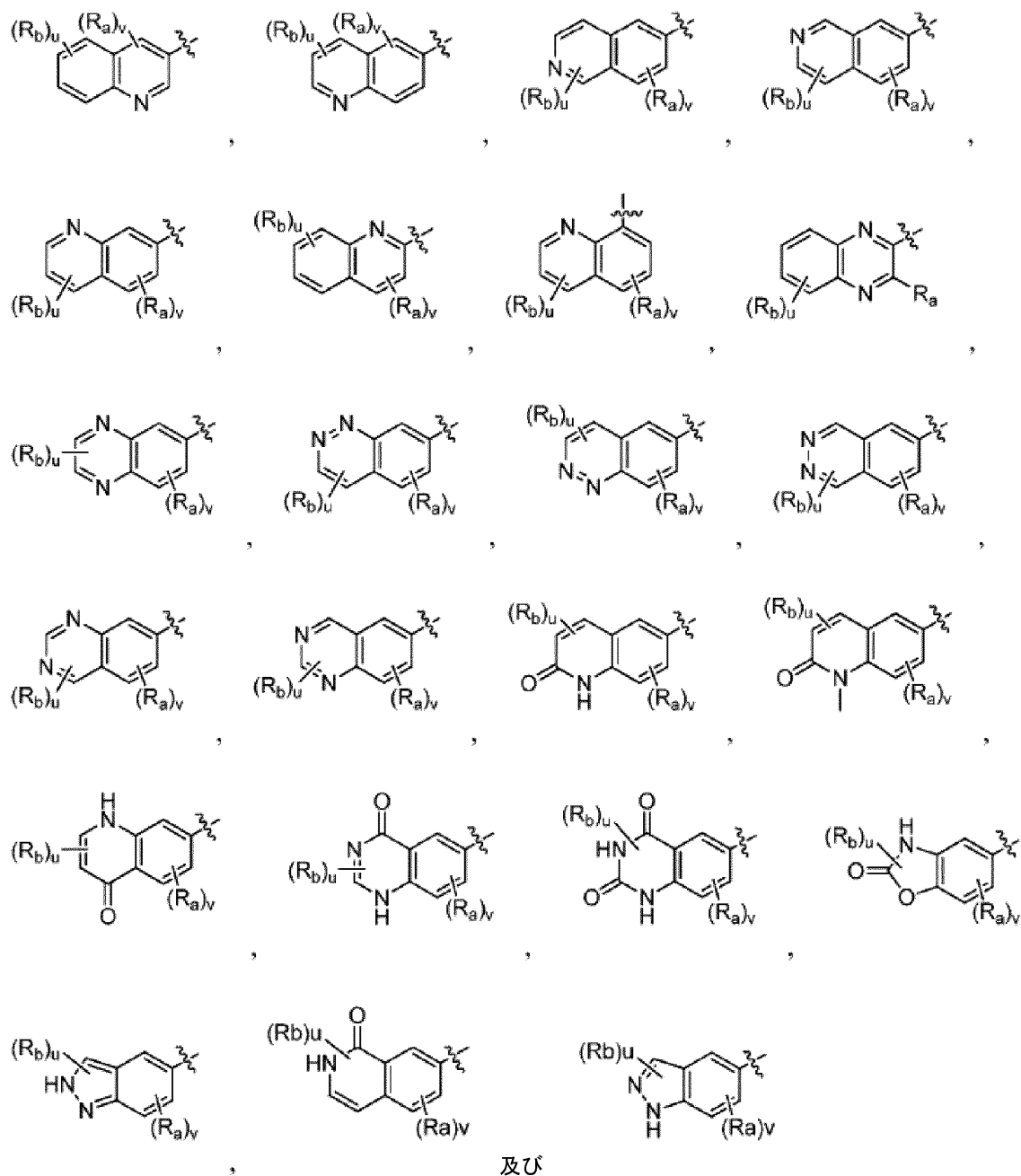
【 0 0 7 1 】

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、A が式 (I) のピリダジニル部分又は式 (V I) のチアジアゾリル部分の結合点の隣 (すなわちオルト位において) でフルオロ、クロロ又はヒドロキシで置換されている化合物から選択される F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

20

【 0 0 7 2 】

特定の実施態様において、本発明は、A が以下から選択される式 (I) 又は式 (V I) の化合物：



(上式中、 u 及び v はそれぞれ独立に、0、1、2 又は 3 であり；

各 R_a 及び R_b は独立に、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-アリール、 C_{1-4} アルキル-ヘテロシクリル、 C_{1-4} アルキル-ヘテロアリール、 C_{1-4} アルコキシ-アリール、 C_{1-4} アルコキシ-ヘテロシクリル、 C_{1-4} アルコキシ-ヘテロアリール、並びにヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ、及びジ- C_{1-4} アルキルアミノで置換されている C_{1-4} アルコキシから選択される) 又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための FoxM1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0073】

特定の実施態様において、本発明は、A が以下から選択される式 (I) 又は式 (VI) の化合物：

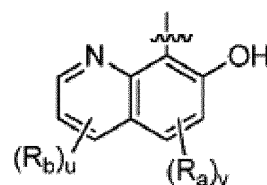
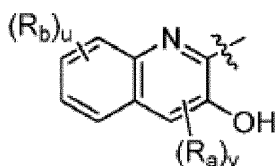
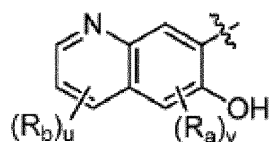
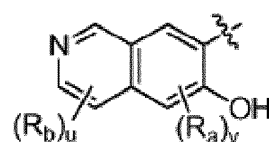
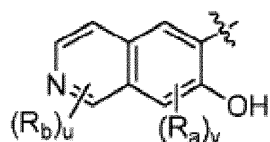
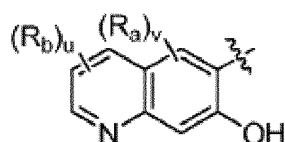
10

20

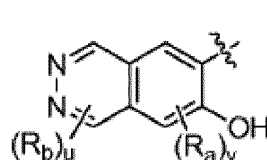
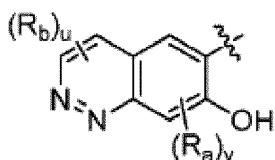
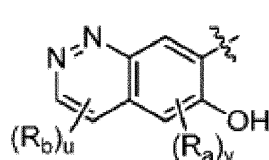
30

40

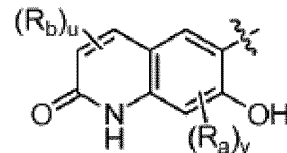
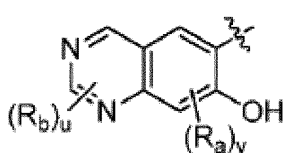
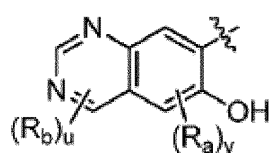
50



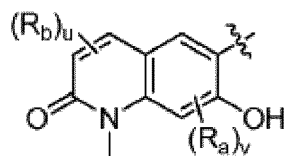
10



20



及び



30

(上式中、u及びvはそれぞれ独立に、0、1、2又は3であり；

各R_a及びR_bは独立に、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4アルキル、C₂ - 4アルケニル、C₂ - 4アルキニル、C₁ - 4アルコキシ、C₃ - 7シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル - C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルキル - アリール、C₁ - 4アルキル - ヘテロシクリル、C₁ - 4アルキル - ヘテロアリール、C₁ - 4アルコキシ - アリール、C₁ - 4アルコキシ - ヘテロシクリル、C₁ - 4アルコキシ - ヘテロアリール、ヒドロキシ、C₁ - 4アルコキシ、アミノ、モノ - C₁ - 4アルキルアミノ、及びジ - C₁ - 4アルキルアミノで置換されているC₁ - 4アルコキシから選択される)又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のためのFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

40

【0074】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又は式(VI)の化合物であって、Aが本明細書に記載の1つ以上の置換基で置換されており、Aの置換基の1つが、式(I)のピリダジン又は式(VI)のチアジアゾールに対してオルト位にあるヒドロキシである化合物；又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のためのFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアー

50

に関する。

【 0 0 7 5 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、A が本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で置換されており、A の置換基の 1 つが、式 (I) のピリダジン又は式 (V I) のチアジアゾールに対して 2 位にあるヒドロキシである化合物；又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 7 6 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物であって、A が本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で置換されており、A の置換基の 1 つが、式 (I) のピリダジンに対してオルト位にあるヒドロキシである化合物；又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

10

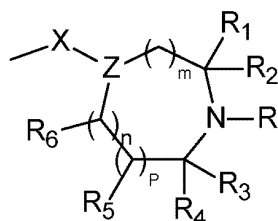
【 0 0 7 7 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (V I) の化合物であって、A が本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で置換されており、A の置換基の 1 つが、式 (V I) のチアジアゾールに対してオルト位にあるヒドロキシである化合物；又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

20

【 0 0 7 8 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、B が式



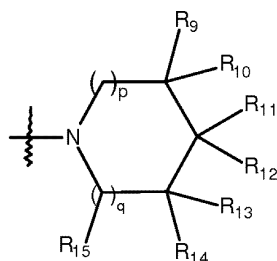
30

(式中、m、n 及び p は、0 又は 1 から独立に選択され；R、R₁、R₂、R₃、及び R₄ は、水素と、アルキルがヒドロキシ、アミノ、モノ - C₁ - 4 アルキルアミノ又はジ - C₁ - 4 アルキルアミノで任意選択的に置換されている C₁ - 4 アルキルとからなる群より独立に選択され；R₅ 及び R₆ は、水素であり；又は R₅ 及び R₆ は、組み合わせあって、N、O 又は S から選択される 0 又は 1 個のさらなる環ヘテロ原子を有する縮合 5 又は 6 員複素環を形成し；R₁ 及び R₃ は、組み合わせあって、C₁ - 3 アルキレン基を形成し；R₁ 及び R₅ は、組み合わせあって、C₁ - 3 アルキレン基を形成し；R₃ 及び R₄ は、それらが結合する炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 C₃ - 6 シクロアルキルを形成し；X は、C R_A R_B、O、N R₇ 又は結合であり；R_A 及び R_B は、水素及び C₁ - 4 アルキルから独立に選択され；又は R_A 及び R_B は、組み合わせあって、二価の C₂ - 5 アルキレン基を形成し；Z は、C R₈ 又は N であり；Z が N の場合、X は結合であり；R₈ 水素であるか、又は R₆ と組み合わせあって二重結合を形成する) の基である化合物
又はその薬学的に許容される塩から選択される、
がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

40

【 0 0 7 9 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物であって、B が式



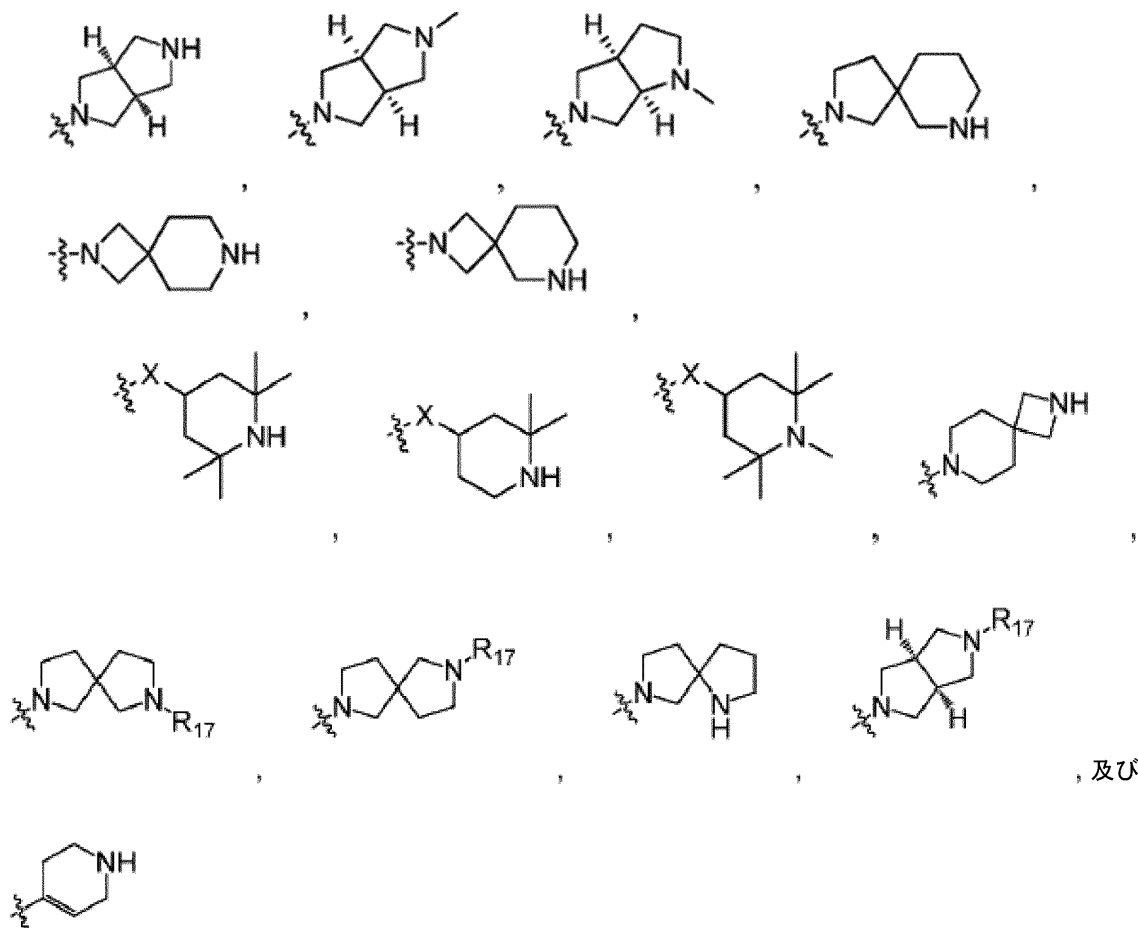
10

20

20

20

20



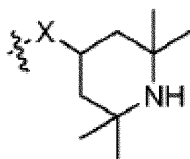
40

50

がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 1 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物 [式中、B は



10

であり、X は O 又は - N (C H ₃) - である] 又はその薬学的に許容される塩から選択される、

．がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 2 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物 [式中、X は O である] 又はその薬学的に許容される塩から選択される、

．がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

20

【 0 0 8 3 】

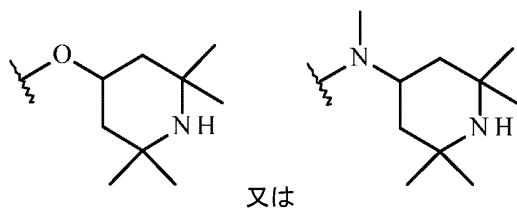
特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) [ここで、X は、

- N (C H ₃) - である] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、

．がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 4 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物 [式中、B は、



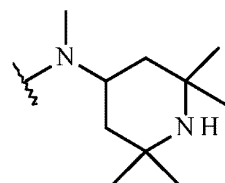
30

である] 又はその薬学的に許容される塩から選択される、

．がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 5 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物 [式中、B は、



40

である] 又はその薬学的に許容される塩から選択される、

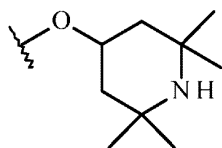
がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライ

50

シングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 6 】

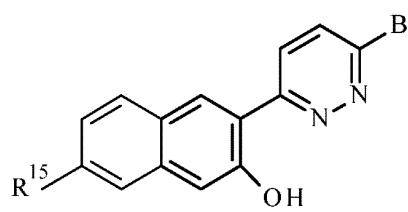
特定の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物又は式 (V I) の化合物 [式中、B は、



である] 又はその薬学的に許容される塩から選択される、
がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライ
シングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 7 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I I) :



(II)

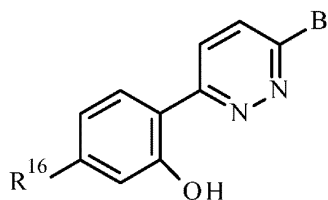
[式中、 R^{15} は水素、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシであり、ここでアルコキシは、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、モノ - メチルアミノ、ジ - メチルアミノ又はモルホリンで任意選択的に置換されている] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 8 8 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I I) [式中、 R^{15} は水素、ヒドロキシ又はメトキシである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、
予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモ
ディファイアーに関する。

【 0 0 8 9 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I I I) :



(III)

[式中、 R^{16} は、シアノ、2 個の環窒素原子を有する 5 員ヘテロアリール又は 1 個の環窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであり ; ここで 5 員ヘテロアリールは C_{1-4} アルキルで任意選択的に置換されており ; 6 員ヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシから選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 0 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I I I) [式中、 R^{16} は、シアノ、ピラゾリル又はピリジニルであり、ここでピラゾリルはメチルで任意選択的に置換されており、
ピリジニルは、メチル及びヒドロキシから選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に

10

20

30

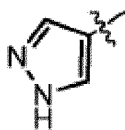
40

50

置換されている」の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 1 】

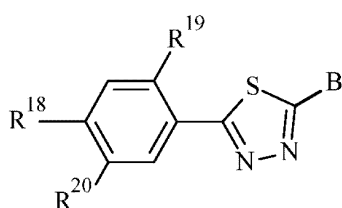
特定の実施態様において、本発明は、式 (I I) [式中、 R^{16} は、



である」の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 2 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (V I I) :



(VII)

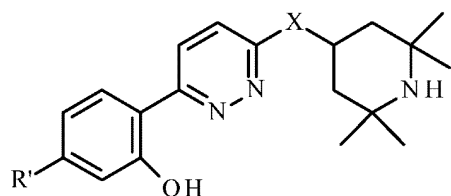
[式中、 R^{18} は、2個の環窒素原子を有する5員ヘテロアリール又は1個の環窒素原子を有する6員ヘテロアリールであり、ここで5員ヘテロアリールは C_{1-4} アルキルで任意選択的に置換されており；6員ヘテロアリールは、 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシから選択される1又は2つの置換基で任意選択的に置換されており； R^{19} は、水素又はハロゲンであり； R^{20} も、水素又はハロゲンである」の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 3 】

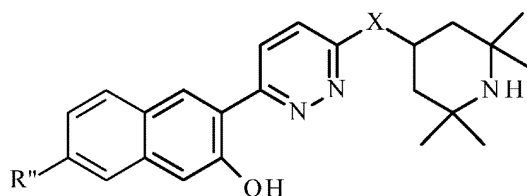
特定の実施態様において、本発明は、式 (V I I) [式中、 R^{18} は、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリルであるか、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルであり； R^{19} は、水素、クロロ又はフルオロであり； R^{20} も、水素、クロロ又はフルオロである」の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 4 】

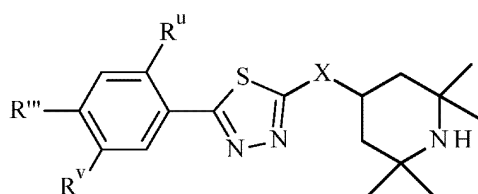
特定の実施態様において、本発明は、式 (I V) 又は式 (V) 又は式 (V I I I) :



(IV)



(V)



(VIII)

10

20

30

40

50

[式中、
 Xは、- O - 又は - N (C H ₃) - であり；R ' は、シアノ、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリルであるか、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルであり；R " は、水素、メチル又はメトキシであり；R ' " は、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリルであるか、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルであり；R ^u は、水素、クロロ又はフルオロであり；R ^v も、水素、クロロ又はフルオロである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 5 】

10

特定の実施態様において、本発明は、式 (I V) [式中、Xは、- O - 又は - N (C H ₃) - であり；R ' は、シアノ、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリルであるか、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 0 9 6 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (V) [式中、Xは、- O - 又は - N (C H ₃) - であり；R " は、水素、メチル又はメトキシである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

20

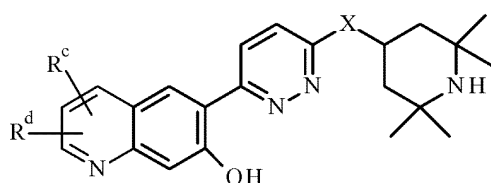
【 0 0 9 7 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (V I I I) [式中、Xは、- O - 又は - N (C H ₃) - であり；R ' " は、メチルで任意選択的に置換されているピラゾリルであるか、又はメチル及びヒドロキシで置換されているピリジニルであり；R ^u は、水素、クロロ又はフルオロであり；R ^v も、水素、クロロ又はフルオロである] の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

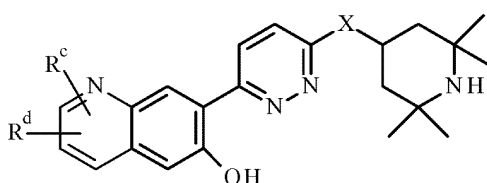
【 0 0 9 8 】

特定の実施態様において、本発明は、式 (I X) 又は式 (X) 又は式 (X I) 又は式 (X I I) 又は式 (X I I I) 又は式 (X I V) 又は式 (X V) ；

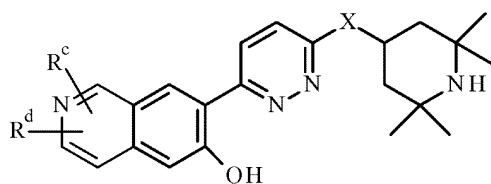
30



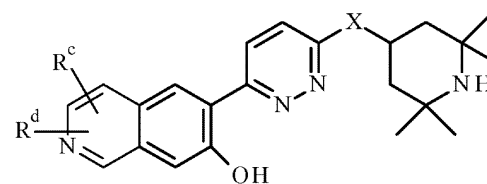
(IX),



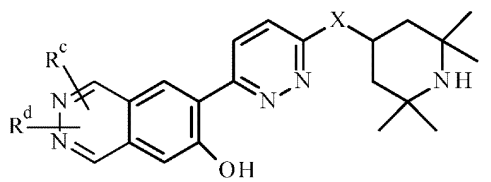
(X),



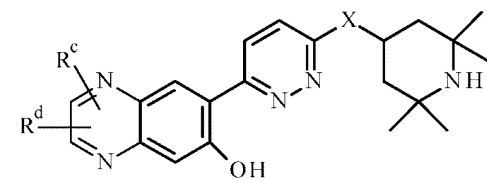
(XI),



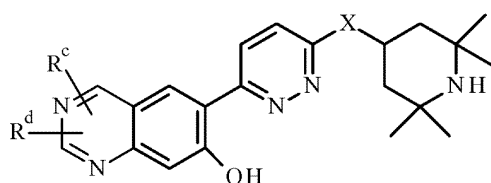
(XII),



(XIII),



(XIV),



(XV)

〔上式中、Xは、-O-又は-N(CH₃)-であり；各R^c及びR^dは独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-4アルキル、C₂-4アルケニル、C₂-4アルキニル、C₁-4アルコキシ、C₃-7シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル-C₁-4アルキル、C₁-4アルキル-アリール、C₁-4アルキル-ヘテロシクリル、C₁-4アルキル-ヘテロアリール、C₁-4アルコキシ-アリール、C₁-4アルコキシ-ヘテロシクリル、C₁-4アルコキシ-ヘテロアリール、ヒドロキシ、C₁-4アルコキシ、アミノ、モノ-C₁-4アルキルアミノ及びジ-C₁-4アルキルアミノで置換されているC₁-4アルコキシから選択される〕の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のためのFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0099】

特定の実施態様において、本発明は、

6-(ナフタレン-2-イル)-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン；

6-(ベンゾ[b]チオ-フェン-2-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラ-メチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン；

2-(6-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ)-ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-(メチル-(2,2,6,6-テトラ-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[b]-チオフェン-5-カルボニトリル；

6-(キノリン-3-イル)-N-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン；

3-(ベンゾ[b]-チオフェン-2-イル)-6-(2,2,6,6-テトラ-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン；

2-(6-(メチル-(2,2,6,6-テトラ-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)フェノール；

6 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

6 - (ベンゾ [b] - チオフェン - 2 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン ;

6 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン ;

N - メチル - 6 - (キノリン - 7 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

N - メチル - 6 - (キノリン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (イソキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

メチル - [6 - (6 - フェニル - ピリジン - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

メチル - [6 - (6 - ピロール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

メチル - (6 - キノキサリン - 2 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

メチル - (6 - キノリン - 3 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

N - メチル - 6 - (フタラジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサ - ジアゾール - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (2 - メチルベンゾ - [d] オキサゾール - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

5 - クロロ - 2 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - (6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

5 - クロロ - 2 - (6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

3 - [6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - オール ;

2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルフェノール ;

2 - フルオロ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

10

20

30

40

50

3, 5 - ジメトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

4, 5 - ジメトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

5 - メトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

4, 5 - ジフルオロ - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

5 - フルオロ - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

1 - アリル - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

6 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - N - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

N - アリル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド ;

2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

5 - (4 - ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (3 - アミノ - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - { 6 - [メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

2 - { 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - 5 - ピラゾール - 1 - イル -

10

20

30

40

50

フェノール；

2 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((2 S , 4 R , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール；

5 2 - (6 - ((2 , 6 - ジ - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((2 , 6 - ジ - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール；

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール； 10

2 - (6 - ((- 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール；

(S) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

(R) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール；

2 - [6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール； 20

5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノール；

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

2 - (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

3 - [6 - (アゼチジン - 3 - イル - アミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - オール；

2 - [6 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール； 30

2 - [6 - (3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - (6 - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - { 6 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリダジン - 3 - イル } - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (3 , 6 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール； 40

2 - [6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (3 - ヒドロキシ - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (1 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 7 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (4 - アミノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール；

2 - [6 - (3 - ジメチル - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル 50

-] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
 2 - [6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピ
 リダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
 2 - [6 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] -
 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
 2 - (6 - (7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] - ノナ
 ン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノー
 ル ;
 2 - (6 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノー
 ル ;
 3 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジ
 オール ;
 5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン -
 4 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノール ;
 2 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イ
 ル - フェノール ;
 3 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラ - ヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 -
 イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 3 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イ
 ル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 3 - (6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン
 - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 3 - (6 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダ
 ジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 3 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジ
 オール ;
 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダ
 ジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ
) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダ
 ジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
 [3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラ メチル -
 ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - ナフタレン - 2 - イルオ
 キシ) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;
 7 - (3 - アミノ - プロボキシ) - 3 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメ
 チル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } ナフタレン - 2 - オ
 ール ;
 N - [3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラ メチ
 ル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } ナフタレン - 2 - イル
 オキシ) - プロピル] - アセトアミド ;
 7 - (3 - ヒドロキシプロボキシ) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメ
 チルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 7 - (3 - メトキシプロボキシ) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチ
 ルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペ
 リジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 3 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 -
 オール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル
ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 - トリメチルピペリジン - 4 - イル)
アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

2 - (6 - ((6 S) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチルピ
ペリジン - 4 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H ピラゾール - 1 - イル)
フェノール ;

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - ナフトニトリル ;

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ナフタレン - 2 - オール ;

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ナフタレン - 2 - オール ;

1 - ブロモ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)
アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

1 - クロロ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)
アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン -
4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 ,
6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン
- 2 - オール ;

3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ナフタレン
- 2 - オール ;

7 - (ジフルオロメチル) - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

7 - ((4 - ヒドロキシ - 2 - メチル ブタン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (6 - (メ
チル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 -
イル) ナフタレン - 2 - オール ;

7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 ,
6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン -
2 - オール ;

2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジオ
ール ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル
ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ)
フェノール ;

2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (ト
リフルオロメトキシ) フェノール ;

10

20

30

40

50

2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
 ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメ
 トキシ) フェノール ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリ
 ジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) フェノール ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダ
 ザゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (6
 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン
 - 3 - イル) フェノール ;

3 ' 5 - ジメトキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジ
 ン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - オー
 ル ;

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペ
 リジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール -
 2 - イル) フェノール ;

3 - エトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)
 フェノール ;

5 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テト
 ラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチル
 オキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

2 - メチル - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
 イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール ;

5 - クロロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
 イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル
 ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル
) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

2 - (6 - ((2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イ
 ル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ
) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ
) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ
) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a
] ピラジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テト
 ラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - (シクロペント - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 -

10

20

30

40

50

- テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;
- 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェノール ;
- 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 - (1 H) - オン ;
- 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ; 10
- 5 - (1 H - インダゾール - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;
- 4 - クロロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;
- 4 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;
- 5 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ; 20
- 5 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;
- 5 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェノール ;
- 5 , 6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン ; 30
- 6 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロインデノ [1 , 2 - c] ピラゾール - 7 - オール ;
- 6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン オキシム塩酸塩 ;
- 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 , 6 - ジオール ;
- 2 - アミノ - 6 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 8 H - インデノ [1 , 2 - d] チアゾール - 5 - オール 塩酸塩 ; 40
- 1 5 9 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [5 , 1 - a] イソキノリン - 8 - オール 塩酸塩 ;
- 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ベンズアミド ;
- 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ; 50

5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチル
 ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピリダジン - 3 - イル)フェノール;

6 - (3 - (ベンジルオキシ)イソキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2, 2,
 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリダジン - 3 - アミン;

6 - (1 - (ベンジルオキシ)イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2, 2,
 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリダジン - 3 - アミン;

3 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2,
 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェ
 ノール 塩酸塩;

4 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テト
 ラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル)ピリジン -
 2 (1H) - オン 塩酸塩;

4 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テト
 ラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチ
 ルピリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩;

5 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テト
 ラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチ
 ルピリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩;

3 - フルオロ - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2, 2, 6, 6 -
 テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール 塩
 酸塩;

5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピ
 ペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール 塩酸塩;

3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェノ
 ール 塩酸塩;

3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1Hピラゾール - 4 - イ
 ル)フェノール 塩酸塩;

5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 -
 テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジ
 ン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル)ピリジン - 2 - オール;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジ
 ン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル)ピリジン - 2 - オール;

5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 -
 テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール;

15 5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル
 ピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 3 - (トリフルオ
 ロメチル)ピリジン - 2 - オール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリ
 ジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2
 (1H) - オン;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリ
 ジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2
 (1H) - オン;

5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 -
 テトラメチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル)フェニル)ピリジン - 2 - オール;

10

20

30

40

50

5 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル - 1 - メチル 1 ピリジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フェノール ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - オール ;

1 - シクロプロピル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェノール ;

5 - (シクロペント - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェノール ;

10

20

30

40

50

ール；

25 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェノール；

5 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド；

10

2 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

20

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((3 a R, 6 a R) - 1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

2 - (6 - (2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；及び

4 - (4 - (6 - (2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

30

6 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - t チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール；

5 - (2 - メトキシキノリン - 3 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (3 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

40

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

4 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

50

5 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ;

5 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

N - メチル - 5 - (2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

1 - メチル - 4 - (4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (4 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ;

3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (5 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール 臭化水素酸塩 ;

3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - オール ;

2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

3 - クロロ - 2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

3 - メトキシ - 2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール 1 - 2 - イル) フェノール ;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

2 - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (7 - メトキシキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

6 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル ;

3 - フルオロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル ;

メチル 3 - フルオロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾエート ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

7 - メトキシ - 6 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

N - メチル - 5 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン 塩酸塩 ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジア

10

20

30

40

50

ゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

10

5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

20

2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

30

5 - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

40

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル)

50

- 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

6 - メトキシ - 2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R, 6 a R) - 1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

1 - (4 - (5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) モルホリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2 - メチル - 2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 7 - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2, 6 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

5 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

3 - フルオロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

6 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

2 - (5 - (2, 6 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

2 - (5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

10

20

30

40

50

3 - フルオロ - 2 - (5 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c]
ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H
- ピラゾール - 4 - イル) フェノール 二塩酸塩 ;

3 - クロロ - 2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4
- イル) フェノール ;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - ((2 ,
2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール
;

2 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (10
2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

2 - (5 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] n ノナン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - チ
アジアゾール - 2 - イル) - 3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェ
ノール ;

4 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2
(1 H) - オン ; 20

3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
- 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R
, 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) イル) - 1 , 3 ,
4 - チアジアゾール 塩酸塩 ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2 , 7 -
ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール 塩酸塩 ;

(R) - (4 - (5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル)
- 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール 塩酸塩
;

2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
- 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボニトリ
ル ; 及び

5 - (3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 ,
6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミ
ン ;

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ; 40

6 - (6 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロ
ール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

6 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミ
ノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノキノリン - 7 - オール ;

4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリ
ジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ; 50

3 - ブロモ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - エチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;

10

3 - イソプロピル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 3 , 7 - ジオール ;

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 3 - カルボニトリル ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

20

3 - クロロ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (3 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 6 - イル - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

8 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 , 6 - ジオール ;

30

7 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

1 - シクロプロピル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

6 - (1 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

40

2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 - メチル - 1 H ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - クロロ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ

50

ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 7
- オール ;

3 - クロロ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

3 - ブロモ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

10

5 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリ
ジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 4 (1 H) - オン ;

2 , 3 - ジメチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン -
4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;

2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;

3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;

20

4 - メトキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 -
テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オ
ール ;

7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル ;

4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチ
ルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチ
ル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イ
ル) キノリン - 7 - オール ;

30

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H ピラン - 4 - イル) キ
ノリン - 7 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) キノリン - 7 - オ
ール ;

4 - (ジメチルアミノ) - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリ
ジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

40

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (1 H) - オン ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 7 - オール ;

7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2
(1 H) - オン ;

7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2
(1 H) - オン ;

50

- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボニトリル ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボキサミド ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;
- メチル 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキシレート ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;
- 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 7 - オール ;
- 1 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 1 , 3 - ジメチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボニトリル ;
- 1 - アミノ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジメチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン ;
- 6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾイ - 2 (3 H) - オン ;
- 2 - メチル - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 H - インダゾール - 6 - オール ;
- 1 - メチル - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - オール ;
- 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 1 - エトキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダ

ジン - 3 - イル) イソキノリン - 1, 6 - ジオール;

7 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) - 3 - フェニルイソキノリン - 6 - オール;

3 - メチル - 7 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール;

3 - シクロプロピル - 7 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール;

3 - イソプロピル - 7 - (6 - (メチル(2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール;

3 - プロピル - 7 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール;

3 - イソプロピル - 7 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール; 及び

3 - メチル - 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール;

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、

がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0100】

特定の実施態様において、本発明は、

6 - (ナフタレン - 2 - イル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

6 - (ベンゾ[b]チオ - フェン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

2 - (6 - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾ[b] - チオフェン - 5 - カルボニトリル;

6 - (キノリン - 3 - イル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

3 - (ベンゾ[b] - チオフェン - 2 - イル) - 6 - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ピリダジン;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

6 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール;

6 - (ベンゾ[b] - チオフェン - 2 - イル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラ - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

7 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン;

6 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン;

N - メチル - 6 - (キノリン - 7 - イル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

N - メチル - 6 - (キノリン - 6 - イル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

6 - (イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

6 - (イソキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン;

6 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - メチル
 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 メチル - [6 - (6 - フェニル - ピリジン - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 メチル - [6 - (6 - ピロール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラ メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 メチル - (6 - キノキサリン - 2 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 メチル - (6 - キノリン - 3 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 N - メチル - 6 - (フタラジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;
 6 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサ - ジアゾール - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;
 6 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;
 6 - (2 - メチルベンゾ - [d] オキサゾール - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;
 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 5 - クロロ - 2 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;
 3 - (6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 5 - クロロ - 2 - (6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;
 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;
 3 - [6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - オール ;
 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルフェノール ;
 2 - フルオロ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 5 - メトキシ - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 5 - フルオロ - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;
 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;
 1 - アリル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
 6 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - N - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

10

20

30

40

50

N - アリル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド ;

2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

5 - (4 - ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

10

5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (3 - アミノ - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - フェノール ;

20

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

30

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

2 - { 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;

2 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

2 - (6 - ((2 S , 4 R , 6 R) - 2 , 6 - diメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 2 - (6 - ((2 , 6 - ジ - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

40

2 - (6 - ((2 , 6 - ジ - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - ((- 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

(S) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

(R) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (ピロリジン - 3 - イル

50

- メトキシ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール ;
- 2 - (6 - ((3 - フルオロピペリジン - 4 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール ;
- 2 - [6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノール ;
- 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ)ピリダジン - 3 - イル)フェノール ;
- 2 - (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ; 10
- 3 - [6 - (アゼチジン - 3 - イル - アミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - オール ;
- 2 - [6 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - (6 - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ; 20
- 2 - { 6 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリダジン - 3 - イル } - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (3 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (3 - ヒドロキシ - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (1 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 7 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ; 30
- 2 - [6 - (4 - アミノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (3 - ジメチル - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - [6 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - フェノール ;
- 2 - (6 - (7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] - ノナン - 2 - イル)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェノール ; 40
- 2 - (6 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル)ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェノール ;
- 3 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
- 5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノール ;
- 2 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - ピラゾール - 1 - イル - 50

ル - フェノール ;

3 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラ - ヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

3 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (6 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (6 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ; 10

3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

[3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } - ナフタレン - 2 - イル オキシ) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ; 20

7 - (3 - アミノ - プロポキシ) - 3 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } ナフタレン - 2 - オール ;

N - [3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - { 6 - [メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ピリダジン - 3 - イル } ナフタレン - 2 - イル オキシ) - プロピル] - アセトアミド ;

7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ; 30

7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

3 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 - トリメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

2 - (6 - ((6 S) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ; 40

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - ナフトニトリル ;

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ナフタレン - 2 - オール ;

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ナフタレン - 2 - オール ; 50

- 1 - ブロモ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
- 1 - クロロ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;
- 7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 7 - (ジフルオロメチル) - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 7 - ((4 - ヒドロキシ - 2 - メチル ブタン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジオール ;
- 3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;
- 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール ;
- 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール ;
- 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール ;
- 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;
- 3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) フェノール ;
- 3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フェノール ;
- 5 - (1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン

ン - 3 - イル) フェノール ;

3' 5 - ジメトキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - オール ;

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

3 - エトキシ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

10

5 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) フェノール ;

2 - メチル - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール ;

5 - クロロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

20

3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

2 - (6 - ((2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) フェノール ;

30

4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - (シクロペント - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェノール ;

4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ;

40

4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 - (1 H) - オン ;

4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール ;

5 - (1 H - インダゾール - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

4 - クロロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

50

4 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェノール ;

5 , 6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン ;

6 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロインデノ [1 , 2 - c] ピラゾール - 7 - オール ;

6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン オキシム塩酸塩 ;

5 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 , 6 - ジオール ;

2 - アミノ - 6 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 8 H - インデノ [1 , 2 - d] チアゾール - 5 - オール 塩酸塩 ;

15 9 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [5 , 1 - a] イソキノリン - 8 - オール 塩酸塩 ;

4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ベンズアミド ;

4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

6 - (3 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

6 - (1 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

3 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール 塩酸塩 ;

4 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 塩酸塩 ;

30 4 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン 塩酸塩 ;

10

20

30

40

50

5 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩;

3 - フルオロ - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール 塩酸塩;

5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール 塩酸塩;

3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール 塩酸塩;

3 - フルオロ - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール 塩酸塩;

5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール;

5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン;

5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール;

5 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル - 1 - メチル1ピリジン - 2 (1H) - オン;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フェノール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - オール;

1 - シクロプロピル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン;

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

）フェノール；

5 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

5 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

5 - (イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェノール；

5 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェノール；

2 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェノール；

5 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール；

1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド；

2 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

2 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

10

20

30

40

50

ル；

2 - (6 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H ピラゾール - 4 - イル) フェノール；

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - ((3 a R , 6 a R) - 1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

2 - (6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール；及び

4 - (4 - (6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、
がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 1 0 1 】

特定の実施態様において、本発明は、

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

6 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - t チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール；

5 - (2 - メトキシキノリン - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (3 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

4 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

5 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール；

5 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン；

N - メチル - 5 - (2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン；

1 - メチル - 4 - (4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン -

10

20

30

40

50

4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン;

5 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

10

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン;

20

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - オール;

3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2, 7 - ジオール;

3 - (5 - ((3aR, 6aS) - ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール - 2 (1H) - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2, 7 - ジオール;

3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール 臭化水素酸塩;

30

3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - オール;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン;

3 - クロロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

40

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン;

3 - メトキシ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (5 - メチルオキサゾール1 - 2 - イル) フェノール;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

2 - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5

50

- (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール ;
- 5 - (7 - メトキシキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 6 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 3 - メトキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル ;
- 3 - フルオロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル ;
- メチル 3 - フルオロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾエート ;
- 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 7 - メトキシ - 6 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 4 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 5 - (2 - クロロ - 4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- N - メチル - 5 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン 塩酸塩 ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;
- 5 - (2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 5 - (4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;
- 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ;

5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

6 - メトキシ - 2 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

10

20

30

40

50

ル - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - クロロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (4 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R , 6 a R) - 1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 1 , 3 , 4 - チジアゾール ;

1 - (4 - (5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1

10

20

30

40

50

, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) モルホリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2 - メチル - 2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 7 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2, 6 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

10

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

5 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール;

20

3 - フルオロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

6 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン;

30

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

2 - (5 - (2, 6 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

2 - (5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

40

3 - フルオロ - 2 - (5 - ((3 a R, 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール 二塩酸塩;

3 - クロロ - 2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール;

2 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (

50

2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール ;
 2 - (5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] n ノナン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チ
 アジアゾール - 2 - イル) - 3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノ
 ール ;

4 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペ
 リジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピ
 ペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2
 (1 H) - オン ;

3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

1 - メチル - 3 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
 ル) アミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - ((3 a R
 , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) イル) - 1, 3,
 4 - チジアゾール 塩酸塩 ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 5 - (2, 7 -
 ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チジアゾール 塩酸塩 ;

(R) - (4 - (5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル)
 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール 塩酸塩
 ;

2 - (5 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ)
 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボニトリ
 ル ; 及び

5 - (3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - N - メチル - N - (2, 2,
 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミ
 ン ;

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、

がんの治療、予防及び / 又は進行の遅延における使用のための、本明細書に記載の F o x
 M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 1 0 2 】

特定の実施態様において、本発明は、

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4
 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

6 - (6 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロ
 ール - 2 (1 H) - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピ
 ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン ;

6 - (6 - (メチル (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミ
 ノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
 ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノキノリン - 7 - オール ;

4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリ
 ジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - プロモ - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
 ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - エチル - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
 ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - (6 - (メチル (2, 2, 6, 6 - テト

10

20

30

40

50

ラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - イソプロピル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 3 , 7 - ジオール ;

7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 3 - カルボニトリル ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - クロロ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

6 - (3 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 6 - イル - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

8 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 , 6 - ジオール ;

7 - (6 - (メチル (1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

1 - シクロプロピル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

6 - (1 - (ベンジルオキシ) イソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン ;

7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (1 - メチル - 1 H ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;

2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;

4 - クロロ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;

6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;

3 - クロロ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ

10

20

30

40

50

- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;
- 3 - ブロモ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;
- 3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;
- 5 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 6 - オール ;
- 6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 4 (1 H) - オン ;
- 2 , 3 - ジメチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;
- 2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;
- 3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - オール ;
- 4 - メトキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル ;
- 4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H ピラン - 4 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 2 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (1 H) - オン ;
- 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 7 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボニトリル ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4

- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボキサミド ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;
- メチル 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジ
- ン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキシレート ;
- 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリ
- ン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリ
- ン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オー
- ル ;
- 7 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イ
- ル) キノリン - 6 - オール ;
- 1 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 7 - オール ;
- 1 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 1 , 3 - ジメチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン -
- 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
- ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボニトリ
- ル ;
- 1 - アミノ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジメチル - 6 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメ
- チルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) キナゾリン - 2 , 4 (1 H
- , 3 H) - ジオン ;
- 6 - ヒドロキシ - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾイ - 2 (3 H) - オン ;
- 2 - メチル - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 H - インダゾール - 6 - オール ;
- 1 - メチル - 5 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - オール ;
- 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピ
- ペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン
- ;
- 2 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジ
- ン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 1 - エトキシ - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 -
- イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;
- 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダ
- ジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 , 6 - ジオール ;
- 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ
-) - ピリダジン - 3 - イル) - 3 - フェニルイソキノリン - 6 - オール ;
- 3 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イ
- ル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

3 - シクロプロピル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

3 - イソプロピル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

3 - プロピル - 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

3 - イソプロピル - 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ; 及び

3 - メチル - 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール ;

10

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、
がんの治療、予防及び/又は進行の遅延における使用のための、FoxM1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【0103】

特定の実施態様において、本発明は、

3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

20

2 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール ;

5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリダジン - 3 - イル) - フェノール ;

5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール ;

3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

30

3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオール ;

7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

40

4 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ;

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、

50

がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーに関する。

【 0 1 0 4 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延のための医薬の調製のための、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーの使用に関する。

【 0 1 0 5 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延のための、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーの使用に関する。

【 0 1 0 6 】

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーの有効量を対象に、特に哺乳動物に投与することを含む、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延のための方法に関する。

【 0 1 0 7 】

特定の実施態様において、本発明は、がんの治療、予防及び／又は進行の遅延における使用のための、本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアーを含む薬学的組成物に関する。

【 0 1 0 8 】

特定の実施態様において、本発明は、治療的有效量の本明細書に記載の F o x M 1 遺伝子スプライシングモディファイアー又はその薬学的に許容される塩と、1以上の治療的に活性な共薬剤とを含む組み合わせに関する。

【 0 1 0 9 】

製造方法

式 (I) の化合物は、参照により本明細書に援用される国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号又は国際公開第 2 0 1 5 / 0 1 7 5 8 9 号に開示されている方法に従って調製することができる。一般的な合成方法は、国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号の 3 4 から 3 7 頁に、また実施例の具体的な調製物については 3 7 から 1 8 8 頁に記載されている。

【 0 1 1 0 】

式 (V I) の化合物は、参照により本明細書に援用される国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 6 8 4 5 号に開示の方法に従って調製することができる。一般的な合成方法は、その 3 8 から 4 1 頁に、また実施例の具体的な調製物については 4 1 から 1 2 3 頁に記載されている。

【 0 1 1 1 】

薬学的組成物、投与、及び使用

別の実施態様は、本発明の化合物及び治療上不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物又は医薬、並びにそのような組成物及び医薬を調製するための、本発明の化合物の使用方法を提供する。一実施例では、式 I の化合物は、周囲温度で、適切な pH 及び所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いる用量及び濃度でレシピエントに対して非毒性の担体と混合することによりガレヌス (g a l e n i c a l) 投与形態に製剤化されうる。製剤の pH は主に、特定の用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは約 3 から約 8 までの範囲である。一実施例では、式 I の化合物は、酢酸緩衝液中 pH 5 で製剤化される。別の実施態様において、式 I の化合物は無菌である。該化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥組成物として、又は水溶液として保存されてもよい。

【 0 1 1 2 】

組成物は、医療実施基準 (good medical practice) にかなう方式で製剤化され、用量化され、投与される。この観点において考慮すべき要因は、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与日程及び医療従事者が知る他の要因を包含する。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって決まり、F o x M 1 遺伝子スプライシングを修飾するのに必要

10

20

30

40

50

な最小量である。例えば、そのような量は、正常な細胞又は哺乳動物全体にとって毒性である量より少ないであろう。

【0113】

本発明の化合物は、経口、局所（口腔及び舌下を含む）、直腸内、膣内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内及び硬膜外及び鼻腔内、並びに、必要に応じて局所治療、病巣内投与を含む任意の適切な方法により投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与が含まれる。

【0114】

本発明の化合物は、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ジェル、乳液、パッチ等の任意の簡便な投与形態で投与され得る。そのような組成物は、薬学的調製物において一般的な成分、例えば希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、充填剤、及びさらなる活性薬剤を含有し得る。

10

【0115】

典型的な組成物は、本発明の化合物と担体又は賦形剤とを混合することにより調製される。適切な担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、例えばAnsel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及びRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細な記載がある。組成物はまた、薬物（すなわち本発明の化合物又はその薬学的組成物）を見栄え良く提供するため、又は薬学的製品（すなわち医薬）の製造を補助するための1以上の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤、及びその他既知の添加剤も含み得る。

20

【0116】

適切な経口剤形の一例は、約90 - 30mgの無水ラクトース、約5 - 40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5 - 30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約1 - 10mgのステアリン酸マグネシウムを配合した本発明の化合物を約25mg、50mg、100mg、250mg又は500mg含有する錠剤である。粉末成分は最初に混ぜ合わせ、次にPVPの溶液と混合する。得られた組成物は、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、一般的な装置を使用して錠剤の形態に圧縮することができる。エアロゾル組成物の一例は、例えばリン酸緩衝液等の適切な緩衝液中に例えば5 - 400mgの本発明の化合物を溶解させ、必要に応じて等張化剤（tonicifier）、例えば塩化ナトリウム等の塩を添加することによって調製することができる。この溶液を、不純物及び混入物を除去するために、例えば0.2ミクロンのフィルターを用いて濾過してもよい。

30

【0117】

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載のFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアー又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物に関する。

【0118】

40

特定の実施態様において、本発明は、本明細書に記載のFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアー又はその薬学的に許容される塩を1以上の薬学的に許容される賦形剤と共に含む薬学的組成物に関する。

【0119】

特定の実施態様において、本発明は、治療的有効量の本明細書に記載のFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアー又はその薬学的に許容される塩を1以上の薬学的に許容される賦形剤と共に含む薬学的組成物に関する。

【0120】

特定の実施態様において、本発明は、治療的有効量の本明細書に記載のFoxM1遺伝子スプライシングモディファイアー又はその薬学的に許容される塩と、1以上の他の治療

50

的に活性な医薬品有効成分とを含む組み合わせに関する。

【0121】

特定の実施態様では、本発明の化合物によって治療されるがんは、白血病、急性骨髄性白血病、結腸がん、胃がん、黄斑変性、急性単球白血病、乳がん、肝細胞癌、錐体杆体変性、胞巣状軟部肉腫、骨髄腫、皮膚黒色腫、前立腺炎、脾炎、脾臓がん、網膜炎、腺癌、咽頭扁桃炎、腺様嚢胞癌、白内障、網膜変性、消化管間質腫瘍、ウェグナー肉芽腫症、肉腫、筋障害、前立腺腺癌、ホジキンリンパ腫、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、腎細胞癌、移行上皮癌、結腸直腸がん、慢性リンパ球性白血病、未分化大細胞型リンパ腫、腎臓がん、乳がん、子宮頸がんである。

10

【0122】

特定の態様において、本発明に従って予防及び／又は治療されるがんは、基底細胞癌、杯細胞異形成又は悪性神経膠腫、肝臓、乳房、肺、前立腺、子宮頸部、子宮、結腸、脾臓、腎臓、胃、膀胱、卵巣又は脳のがんである。

【0123】

特定の態様において、本発明に従って予防及び／又は治療されるがんは、限定されないが、頭頸部、眼、口、喉、食道、食道、胸部、骨、肺、腎臓、結腸、直腸又は他の胃腸管の器官、胃、脾臓、骨格筋、皮下組織、前立腺、乳房、卵巣、睾丸又は他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓及び脳又は中枢神経系のがんを含む。

【0124】

20

本発明に従って予防及び／又は治療されうるがんの具体例は、限定されないが、次のものを含む：腎がん、腎臓がん、多形神経膠芽腫、転移性乳がん、乳癌；乳房肉腫；神経線維腫；神経線維腫症；小児腫瘍；神経芽細胞腫；悪性黒色腫；上皮の癌；白血病（例えば、限定されないが、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病（例えば、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血病及び骨髄異形成症候群）、慢性白血病（例えば、限定されないが、慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病））；真性多血症；リンパ腫（例えば、限定されないが、ホジキン病、非ホジキン病）；多発性骨髄腫（例えば、限定されないが、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化症骨髄腫、形質細胞白血病、孤立性形質細胞腫及び髄外性形質細胞腫）；ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症；意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症；良性単クローングロブリン血症；H鎖病；骨がん及び結合組織肉腫（例えば、限定されないが、骨肉腫、骨髄腫骨疾患、多発性骨髄腫、コレステリン腫誘導性骨肉腫、骨のページェット病、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟組織肉腫、血管肉腫（血管内皮腫）、線維肉腫、カボシ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫及び滑膜肉腫）；脳腫瘍（例えば、限定されないが、神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上索腫、乏突起神経膠腫、非グリア腫瘍、聴神経腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫及び原発性脳リンパ腫）；乳がん（例えば、限定されないが、腺癌、小葉（小細胞）癌、乳管内癌、髄様乳がん、粘液性乳がん、管状乳がん、乳頭状乳がん、ページェット病（若年性ページェット病を含む）及び炎症性乳がん）；副腎がん（例えば、限定されないが、クロム親和性細胞腫及び副腎皮質癌）；甲状腺がん（例えば、限定されないが、乳頭状又は濾胞性甲状腺がん、甲状腺髄様がん及び甲状腺未分化がん）；脾臓がん（例えば、限定されないが、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍及びカルチノイド又は脾島細胞腫瘍）；下垂体がん（例えば、限定されないが、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症及び尿崩症）；眼のがん（例えば、限定されないが、眼内黒色腫（例えば、虹彩黒色腫、脈絡膜悪性黒色腫及び毛様体黒色腫）及び網膜芽細胞腫）；膣がん（例えば、扁平上皮癌、腺癌及び黒色腫）；外陰がん（例えば、扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫及びページェット病）；子宮頸がん（例えば、限定されないが、扁平上皮癌及び腺癌）；子宮がん（例えば、限定されないが、子宮内膜癌及び子宮肉腫）；卵巣がん（例えば、限定されないが、卵巣上皮癌

30

40

50

、境界腫瘍、胚細胞腫瘍及び間質腫瘍)；子宮頸癌；食道がん(例えば、限定されないが、扁平上皮がん、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、いぼ状癌及び燕麦細胞(小細胞)癌)；胃がん(例えば、限定されないが、腺癌、菌状(ポリープ状)、潰瘍性、表在拡大型、びまん性拡大型、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫及び癌肉腫)；結腸がん；K R A S 変異型結腸直腸がん；結腸癌；直腸がん；肝臓がん(例えば、限定されないが、肝細胞癌及び肝芽細胞腫、胆嚢がん(例えば、腺癌)；胆管癌(例えば、限定されないが、乳頭状、結節状及びびまん性)；肺がん(例えば、K R A S 変異型非小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌及び小細胞肺癌)；肺癌；精巣がん(例えば、限定されないが、生殖細胞腫瘍、精上皮腫、未分化、古典的(定型)、精母細胞、非精上皮腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌(卵黄嚢腫瘍))、前立腺がん(例えば、限定されないが、アンドロゲン非依存性前立腺がん、アンドロゲン依存性前立腺がん、腺癌、平滑筋肉腫及び横紋筋肉腫)；陰茎(p e n a l)がん；口腔がん(例えば、限定されないが、扁平上皮癌)；基底がん；唾液腺がん(例えば、限定されないが、腺癌、粘表皮癌及び腺様嚢胞癌)；咽頭がん(例えば、限定されないが、扁平上皮がん及びいぼ状がん)；皮膚がん(例えば、限定されないが、基底細胞癌、扁平上皮癌及び黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端黒子型黒色腫)；腎臓がん(例えば、限定されないが、腎細胞がん、腺癌、グラヴィッツ腫瘍、線維肉腫、移行上皮がん(腎盂及びノ又は子宮))；腎癌；ウィルムス腫瘍；膀胱がん(例えば、限定されないが、移行上皮癌；扁平上皮がん、腺癌、癌肉腫)。さらに、がんは、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮細胞肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原性癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌及び乳頭腺癌を含む。

【0125】

特定の実施態様では、本発明に従って予防及びノ又は治療され得るがんは、次のものを含む：小児固形腫瘍、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、神経線維腫、上皮の癌、悪性黒色腫、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、腎性癌、乳癌、乳房肉腫、転移性乳がん、H I V 関連カポジ肉腫、前立腺がん、アンドロゲン非依存性前立腺がん、アンドロゲン依存性前立腺がん、神経線維腫症、肺がん、非小細胞肺癌、K R A S 変異型非小細胞肺癌、悪性黒色腫、黒色腫、結腸がん、K R A S 変異型結腸直腸がん、多形神経膠芽腫、腎がん、腎臓がん、膀胱がん、卵巣がん、肝細胞癌、甲状腺癌、横紋筋肉腫、急性骨髄性白血病、及び多発性骨髄腫。

【0126】

特定の実施態様において、本発明に従って予防及びノ又は治療されるがん及び疾患に関連するものは、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝癌、卵巣癌、莢膜細胞腫、男性胚細胞腫、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮内膜過形成、子宮内膜症、線維肉腫、絨毛癌、頭頸部がん、鼻咽頭癌、咽頭癌、肝芽細胞腫、カポジ肉腫、黒色腫、皮膚癌、血管腫、海綿状血管腫、血管芽細胞腫、脾臓癌、網膜芽細胞腫、星状細胞腫、膠芽細胞腫、シュワン腫、乏突起神経膠腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、骨原性肉腫、平滑筋肉腫、尿路癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌、前立腺癌、母斑症(p h a k o m a t o s e s)に関連する異常な血管増殖、浮腫(例えば、脳腫瘍に関連するもの)又はメイグス症候群である。特定の実施態様では、がんは、星状細胞腫、乏突起神経膠腫、乏突起神経膠腫要素と星状細胞腫要素との混合型、上衣腫、髄膜腫、下垂体腺腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、原発性中枢神経系(C N S)リンパ腫又はC N S 胚細胞腫瘍である。

【0127】

特定の実施態様では、本発明に従って治療されるがんは、聴神経腫、未分化星状細胞腫、及び多形神経膠芽腫又は髄膜腫である。

【0128】

他の特定の実施態様では、本発明に従って治療されるがんは、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性星状細胞腫、髄芽腫、視神経膠腫、原始神経外胚葉性腫瘍又は横紋筋肉腫様腫瘍である。

【実施例】

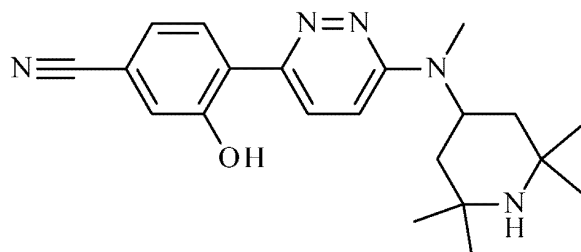
【0129】

本願の主題であるすべての化合物は、国際公開第2014/028459号、国際公開第2014/116845号又は国際公開第2015/017589号に開示され、特徴付けられている。国際公開第2014/028459号、国際公開第2014/116845号、及び国際公開第2015/017589号は、本願の主題である化合物の調製方法を開示している。国際公開第2014/028459号、国際公開第2014/116845号、及び国際公開第2015/017589号は、参照により本明細書に援用される。

【0130】

10

化合物1

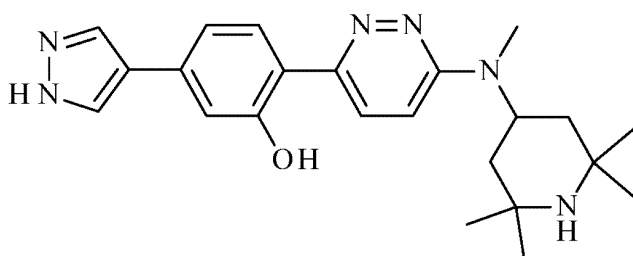


実施例5-1については、国際公開第2014/028459号の59-60頁に記載のとおりにして、3-ヒドロキシ-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリルを調製した。

20

【0131】

化合物2

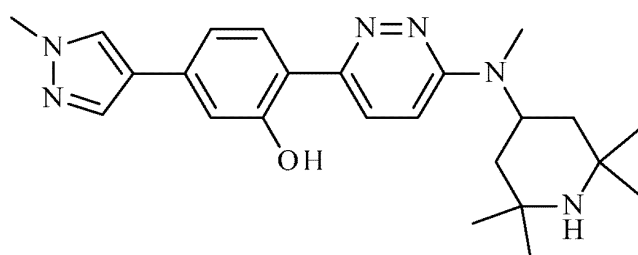


30

実施例14-1については、国際公開第2014/028459号の69-71頁に記載のとおりにして、5-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェノールを調製した。

【0132】

化合物3

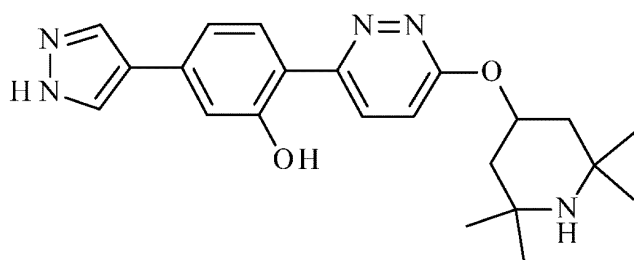


40

実施例16-2については、国際公開第2014/028459号の74頁に記載のとおりにして、2-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノールを調製した。

【0133】

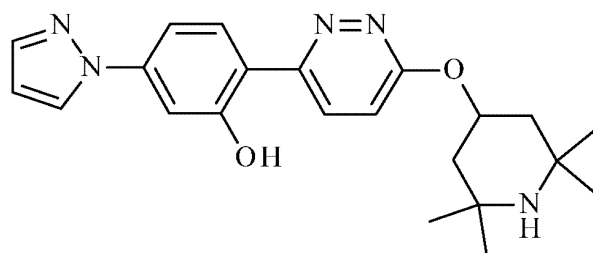
化合物4



実施例 17 - 13 については、国際公開第 2014 / 028459 号の 81 - 83 頁に記載のとおりにして、5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノールを調製した。

【0134】

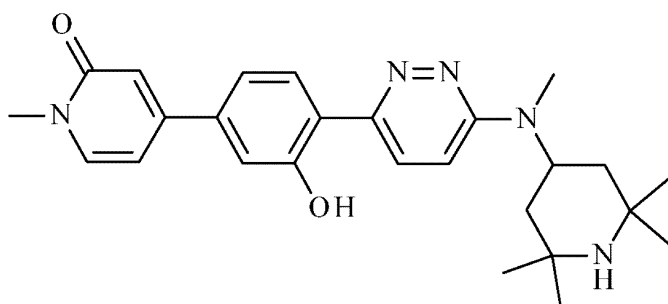
化合物 5



実施例 17 - 12 については、国際公開第 2014 / 028459 号の 81 頁に記載のとおりにして、5 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - [6 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェノールを調製した。

【0135】

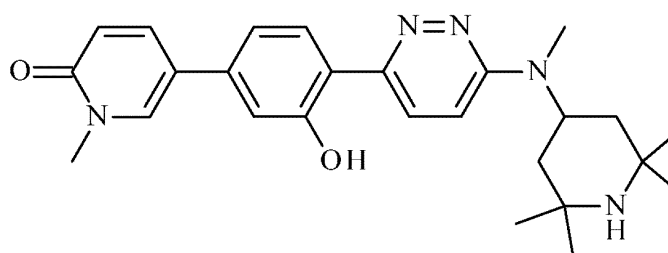
化合物 6



実施例 41 - 7 については、国際公開第 2014 / 028459 号の 168 - 169 頁に記載のとおりにして、4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンを調製した。

【0136】

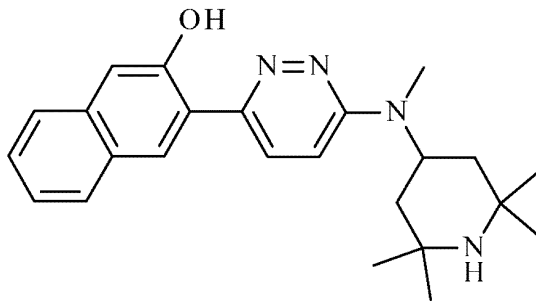
化合物 7



実施例 14 - 6 については、国際公開第 2014 / 028459 号の 168 頁に記載のとおりにして、5 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (メチル - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンを調製した。

【 0 1 3 7 】

化合物 8

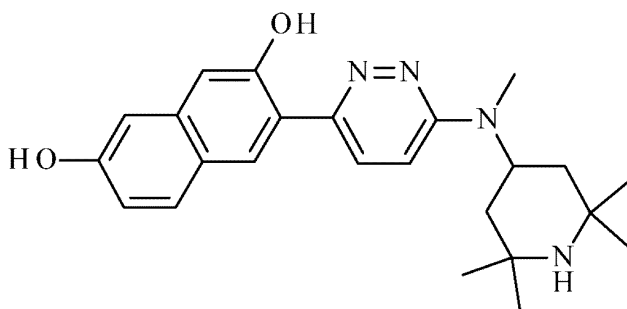


10

実施例 3 - 1 については、国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号の 5 5 頁に記載のとおりにして、3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オールを調製した。

【 0 1 3 8 】

化合物 9

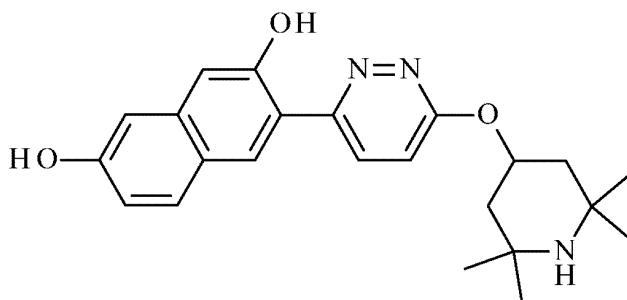


20

実施例 2 0 - 2 については、国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号の 9 2 - 9 3 頁に記載のとおりにして、3 - (6 - (メチル - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオールを調製した。

【 0 1 3 9 】

化合物 1 0

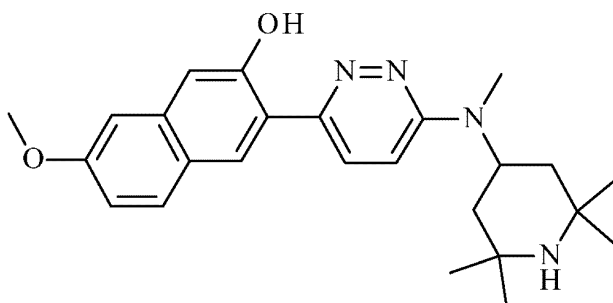


30

実施例 2 0 - 1 については、国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号の 9 2 頁に記載のとおりにして、3 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 , 7 - ジオールを調製した。

【 0 1 4 0 】

化合物 1 1



40

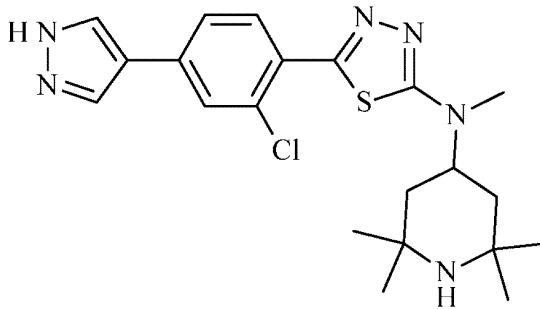
実施例 2 4 - 6 については、国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 4 5 9 号の 1 1 8 頁に記載の

50

とおりにして、7 - メトキシ - 3 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オールを調製した。

【 0 1 4 1 】

化合物 1 2

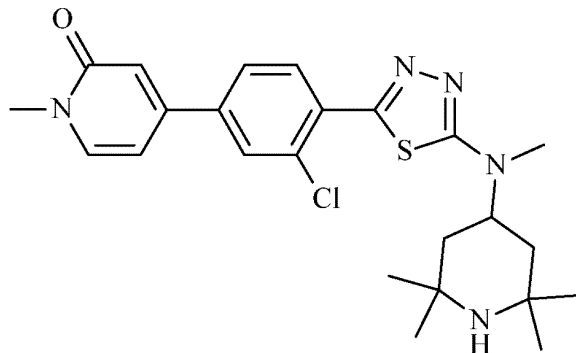


10

実施例 4 0 については、国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 6 8 4 5 号の 7 4 頁に記載のとおりにして、5 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミンを調製した。

【 0 1 4 2 】

化合物 1 3

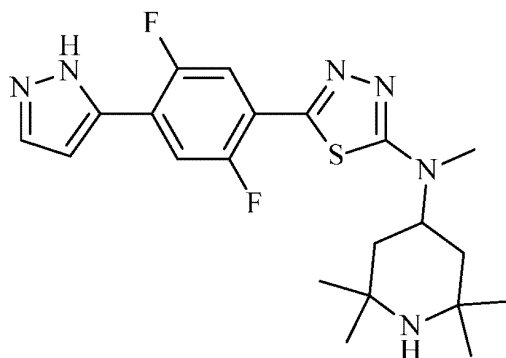


20

実施例 3 9 については、国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 6 8 4 5 号の 7 4 頁に記載のとおりにして、4 - (3 - クロロ - 4 - (5 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンを調製した。

【 0 1 4 3 】

化合物 1 4



30

40

実施例 5 1 については、国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 6 8 4 5 号の 7 8 頁に記載のとおりにして、5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミンを調製した。

50

【 0 1 4 4 】

実施例 1

リアルタイム定量 P C R を用いた F o x M 1 スプライス変異体の発現レベルのモニタリング

細胞培養インキュベーター内 (3 7 ° C 、 5 % C O 2 、 相対湿度 1 0 0 %) で、 G l u t a M A X 及び 1 0 % F B S を含む D M E M 2 0 0 μ l の入った 9 6 ウェルプレートに 1 0 0 0 0 個細胞 / ウェルで、ヒト線維芽細胞をプレーティングした。次いで、異なる濃度 (0 . 1 - 3 0 0 n M 、それぞれ 0 . 5 % D M S O 中) の化合物で 2 4 時間、細胞を三重 (in triplicate) 処理した。A p p l i e d B i o s y s t e m s (登録商標) の A m b i o n (登録商標) C e l l s - t o - C T ^{T M} キットに記載の指示に従って、R N A 抽出を実施した。R N A 試料を、さらなる解析まで - 2 0 ° で凍結させた。内部標準として G A P D H を使用し、全長 F o x M 1 (F o x M 1 _ F L) 又はエクソン V I I a 欠失 F o x M 1 (F o x M 1 _ V I I a) の相対発現レベルを、ワンステップ多重逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) 法を用いて測定した。F o x M 1 _ F L 又は F o x M 1 _ V I I a 発現レベルの相対的定量には T a q M a n (登録商標) F A M プローブを使用し、ヒト G A P D H レベルの相対的定量には T a q M a n (登録商標) V I C プローブを使用した。増幅法の忠実度を、定量 P C R の C t 相対的定量法を用いて決定した。

10

【 0 1 4 5 】

化合物は、全長 F o x M 1 に対する F o x M 1 の選択的スプライシングを誘導する。

20

F o x M 1 のスプライシングに対する効果を調べるために、用量応答の本発明の化合物でヒト線維芽細胞を 2 4 時間処理し、(F o x M 1 _ F L) を含む m R N A 又はエクソン V I I a を除く (F o x M 1 _ V I I a) m R N A の存在について R T - q P C R により分析した。図 1 は、すべての化合物が F o x M 1 _ F L m R N A の発現を増加させることを示す。それに応じて、F o x M 1 _ V I I a の m R N A は減少した。このデータは、本発明の化合物での処理による F o x M 1 _ V I I a のダウンレギュレーションによる F o x M 1 _ F L のアップレギュレーションが直接的に相関していることを実証し、F o x M 1 の選択的スプライシングに対する化合物の効果を示している。F o x M 1 _ V I I a スプライス変異体の得られた濃度依存曲線をヒルの結合方程式にフィットさせ、表 1 に記載の I C 5 0 値を得た。このデータは、すべての化合物が、0 . 7 から 3 4 5 n M の I C 5 0 値に及ぶ様々な効力で F o x M 1 スプライシングに影響を及ぼすことを示している。まとめると、データは、F o x M 1 遺伝子のスプライシング修飾活性をはっきり示す。これは、化合物処理によって作出された F o x M 1 _ F L 変異体が機能的に不活性であり、それゆえ機能的 F o x M 1 の前増殖効果 (pro-proliferating effect) を弱めるであろうことから、細胞周期の停止及びアポトーシスの誘導をもたらし得る (H. Ye, T. F. Kelly, U. Samadani, L. Lim, S. Rubio, D. G. Overdier, K. A. Roebuck, R. H. Costa, Mol. Cell Biol. 17 (1997) 1626-1641) 。

30

化合物	FoxM1__Δ VIIa IC50	SMNタンパク質 EC50
1	41nM	54nM
2	0.9nM	4nM
3	9.8nM	15nM
4	17nM	17nM
5	278nM	31nM
6	1.5nM	7nM
7	167nM	10nM
8	3.7nM	10nM
9	0.7nM	4nM
10	—	18nM
11	0.8nM	6nM
12	265nM	34nM
13	345nM	50nM
14	144nM	85nM

10

20

表1 FoxM1__Δ VIIa スプライス変異体及びSMNタンパク質の最大半量効果ヒルの結合方程式を用い、FoxM1__Δ VIIa IC50 値を図1の濃度依存曲線から算出した。SMNタンパク質EC50 値は、国際公開第2014/028459号の189から192頁、国際公開第2014/116845号の124から141頁、及び国際公開第2015/017589号の131から139頁の活性表から得た。

【0146】

30

実施例2

リアルタイム定量PCRを用いたSMNスプライス変異体の発現レベルのモニタリング

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、運動ニューロン生存遺伝子(SMN)における突然変異に起因する神経筋障害である。SMNの喪失は、運動ニューロンに有害であり、この疾患の特徴である神経筋機能不全をもたらす。遺伝的な観点から、SMAは、5q13に位置するSMN1遺伝子の破壊によって引き起こされる常染色体劣性条件である(Lefebvre S. et al. (1995) Cell 80: 155-165)。脊髄性筋萎縮症の患者の98%以上が、欠失、再編成又は突然変異によるSMN1のホモ接合破壊を有する。とはいえ、これらの患者は皆、関連するSMN2遺伝子の少なくとも1コピーを保持する。

【0147】

40

本発明の化合物はSMN2遺伝子の有効なスプライシングモディファイアーであり、したがってSMNタンパク質のアップレギュレーションに、ひいてはSMAの治療に適していると、国際公開第2014/028459号、国際公開第2014/116845号及び国際公開第2015/017589号に記載されている。

【0148】

SMNタンパク質の最大半量効果(EC50)によって評価されるSMN2スプライシング調節に関する本発明の化合物の効力は、国際公開第2014028459号の189から192頁の活性表及び国際公開第2014116845号の124から141頁の活性表から明らかである。

【0149】

50

S M Nタンパク質上昇に対する化合物の効果を測定するための細胞 S M N E L I S Aの方法は、国際公開第 2 0 1 4 0 2 8 4 5 9 号の 1 8 9 頁及び国際公開第 2 0 1 4 1 1 6 8 4 5 号の 1 2 3 頁に記載されている。

【 0 1 5 0 】

F o x M 1 遺伝子のスプライシング調節の効力は、S M N 2 遺伝子のスプライシング調節の効力と直線的に相関する。

驚くべきことに、S M N 2 遺伝子のスプライシングを調節するために調査されたすべての化合物の効力は、F o x M 1 遺伝子のスプライシングを調節する効力と線形関係にあることが見出された。

図 2 は、F o x M 1 __ V I I a スプライス変異体 (I C 5 0) の最大半量効果を S M N 10
Nタンパク質の最大半量効果 (E C 5 0) に対してプロットしたグラフを示す。

これらの値の回帰分析により、以下の数式 1 による線形相関が得られた。

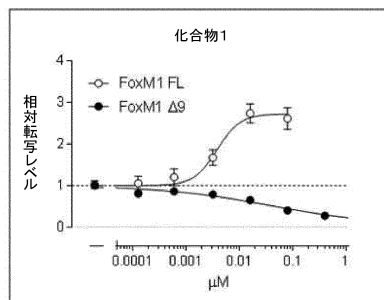
$$Y = 0.102 * X + 15.2 \quad (\text{数式 1})$$

式中、 $Y = \log(\text{F o x M 1 __ V I I a I C 5 0})$ 及び $X = \log(\text{S M N タンパク質 E C 5 0})$; この線形相関により、以下の数式 2 に従った、S M N タンパク質 E C 5 0 値からの F o x M 1 __ V I I a I C 5 0 値の算出が可能になる。

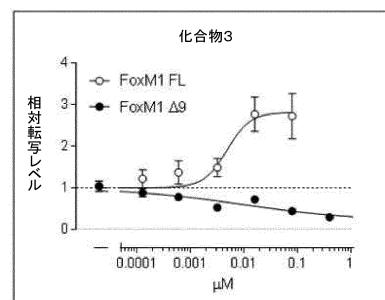
$$\text{FoxM1_}\Delta\text{VIIa IC50} = 10^{(0.102 * \log(\text{SMNタンパク質 EC50}) + 15.2)} \quad (\text{数式 2})$$

数式 1 の線形相関の勾配は、0.102 である。したがって、線形相関の勾配は、F o 20
x M 1 遺伝子における 5 0 % のスプライシング補正を達成するために、S M N 2 遺伝子と比較して、平均で 1 0 倍高い濃度 ($1 / 0.102 = 9.8$) の各化合物が必要であることを示唆する。

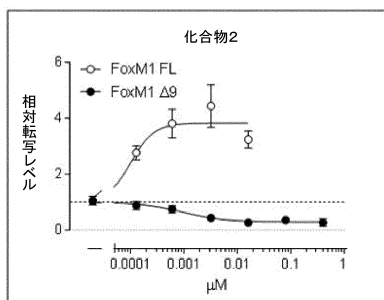
【 図 1 A 】



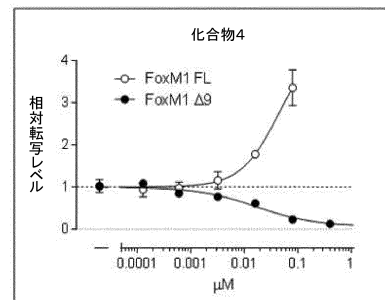
【 図 1 C 】



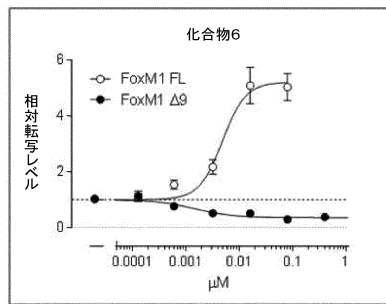
【 図 1 B 】



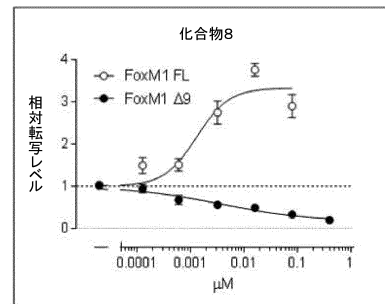
【 図 1 D 】



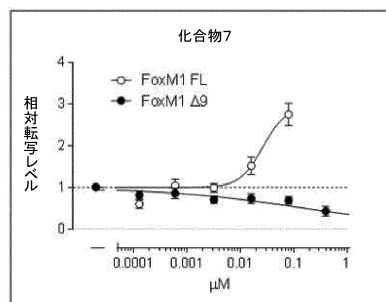
【図 1 E】



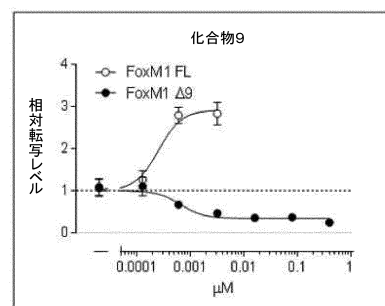
【図 1 G】



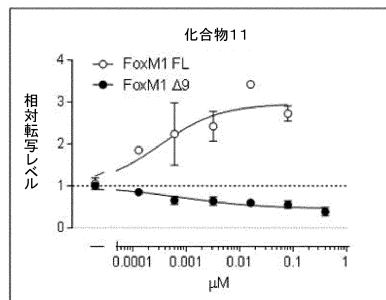
【図 1 F】



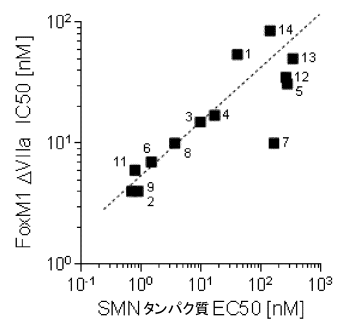
【図 1 H】



【図 1 I】



【図 2】



【配列表】

0006884102000001.app

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2014/028459(WO,A1)

国際公開第2014/110163(WO,A2)

特表2008-503234(JP,A)

Molecular and Cellular Biology, 1997年, Vol.17, No.3, p.1626-1641

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61P 35/00

A61P 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)