

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-500657

(P2011-500657A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011. 1. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 177 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-529456 (P2010-529456)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成20年10月13日 (2008. 10. 13)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月14日 (2010. 6. 14)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050936		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02009/050506	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成21年4月23日 (2009. 4. 23)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	60/979, 898	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成19年10月15日 (2007. 10. 15)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 組合せ059

(57) 【要約】

本発明は、MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品に、そして患者における抗癌効果の産生（それ故に、患者における癌の治療に有用である）のための方法に関する。より具体的には、本発明は、MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品；MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなるパーツのキットを含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品；本明細書に定義されるような組合せ製品の、癌の治療における使用；本明細書に定義されるような組合せ製品を患者へ投与することを含んでなる、癌を治療する方法に関する。本明細書に定義されるような組合せ製品と本発明の方法は、MEK及び／又はmTORの活性に関連した他の疾患の治療にも有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

MEK 阻害剤又はその医薬的に許容される塩、及び
mTOR 選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を
医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒に含んでなる組合せ製品。

【請求項 2】

以下の成分：

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒にの MEK 阻害剤又はその医薬的に許容される塩；及び

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒にの mTOR 選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を含んでなるパーツのキットを含み、

ここで上記成分は、連続、分離、及び／又は同時投与に適している形態で提供され、そして上記成分を連続的、分離的、及び／又は同時に投与するための説明書をさらに含んでなる、組合せ製品。

【請求項 3】

MEK 阻害剤が AZD 6244 又はその医薬的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の組合せ製品。

【請求項 4】

MEK 阻害剤が AZD 6244 硫酸水素塩である、請求項 1 又は 2 に記載の組合せ製品。

【請求項 5】

MEK 阻害剤が 2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド又はその医薬的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の組合せ製品。

【請求項 6】

MEK 阻害剤が 4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド又はその医薬的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の組合せ製品。

【請求項 7】

mTOR 選択的阻害剤が TORC2 を阻害する、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の組合せ製品。

【請求項 8】

mTOR 選択的阻害剤が TORC1 及び TORC2 を阻害する、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組合せ製品。

【請求項 9】

mTOR 選択的阻害剤が：

5-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド；

4-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕アニリン；

6-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-1H-インダゾール-3-アミン；

8-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オン；

5-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド；

5-〔2, 4-ビス〔（3S）-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕ピリジン-2-アミン；

10

20

30

40

50

N-〔3-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕フェニル〕メタンスルホンアミド；

3-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕アニリン；

5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔6, 5-d〕ピリミジン-7-イル〕-2-エトキシベンズアミド；

5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-N-メチルベンズアミド；

5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-1H-インダゾール-3-アミン；

〔5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2-メトキシフェニル〕メタノール；

N-〔〔4-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕フェニル〕メチル〕メタンスルホンアミド；

5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン；

6-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン；

3-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-N-メチルベンズアミド；

5-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド；

6-〔2, 4-ビス〔(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリド〔5, 6-e〕ピリミジン-7-イル〕-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン；

〔5-〔2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド〔6, 5-d〕ピリミジン-7-イル〕-2-メトキシフェニル〕メタノール；及び

〔2-メトキシ-5-〔2-(3-メチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド〔6, 5-d〕ピリミジン-7-イル〕フェニル〕メタノールのいずれか1つより選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の組合せ製品。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の組合せ製品の、癌の治療に使用の医薬品の製造における使用。

【請求項11】

癌が、肺癌、メラノーマ、結直腸癌、肝細胞癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、甲状腺癌、膵臓癌、肝癌、急性骨髄性白血病、又は多発性骨髄腫より選択される、請求項10に記載の使用。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか1項に記載の組合せ製品の、癌を有するか又は有することが疑われる患者への投与を含む、癌を治療する方法。

【請求項13】

癌が、肺癌、メラノーマ、結直腸癌、肝細胞癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、甲状腺癌、膵臓癌、肝癌、急性骨髄性白血病、又は多発性骨髄腫より選択される、請求項12に記載の癌を治療する方法。

【請求項14】

癌の治療に使用のための、請求項1～9のいずれか1項に記載の組合せ製品。

【請求項15】

癌が、肺癌、メラノーマ、結直腸癌、肝細胞癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、甲状腺癌、膵臓癌、肝癌、急性骨髄性白血病、又は多発性骨髄腫より選択される、癌の治療に使用のための、請求項14に記載の組合せ製品。

【請求項 16】

MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩とmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を含んでなる組合せ製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品に、そして患者における抗癌効果の産生（それ故に、患者における癌の治療に有用である）のための方法に関する。より具体的には、本発明は、MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品；MEK阻害剤及びmTOR選択的阻害剤を含んでなるパーツのキットを含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品；本明細書に定義されるような組合せ製品の、癌の治療における使用；本明細書に定義されるような組合せ製品を患者へ投与することを含んでなる、癌を治療する方法に関する。本明細書に定義されるような組合せ製品と本発明の方法は、MEK及び／又はmTORの活性に関連した他の疾患の治療にも有用である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

Ras、Raf、MAPプロテインキナーゼ／細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ（MEK）、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）経路は、細胞の増殖、分化、生存、不死化、浸潤、及び血管新生が含まれる、細胞の状況（context）に依存した、多様な細胞機能の調節に中心的な役割を担う（Peyssonnaud and Eychene, Biology of the Cell, 2001, 93, 3-62 に概説されている）。実際、ras依存性raf-MEK-MAPKカスケードは、細胞表面からの分裂誘発性及び侵襲性の両方のシグナルを核へ伝えて遺伝子発現と細胞運命に変化をもたらすことの原因となる主要なシグナル伝達経路の1つである。

【0003】

Ras/Raf/MEK/ERK経路は、不死化、増殖因子非依存性の増殖、増殖阻害性シグナルへの非感受性、浸潤及び転移する能力、血管新生の刺激、及びアポトーシスの阻害を誘導することによって、腫瘍形成性の表現型へ貢献すると報告されてきた（Kolch et al., Exp.Rev. Mol. Med., 2002, 25 April に概説されている）。事実、すべてのヒト腫瘍のほぼ30%でERKリン酸化が高まっている（Hoshino et al., Oncogene, 1999, 18, 813-822）。このことは、RAS及びBRAF遺伝子が含まれる、この経路の主要メンバーの過剰発現及び／又は突然変異の結果であり得る。

【0004】

mTOR（ラパマイシンの哺乳動物での標的）は、主要な細胞周期及び増殖制御の調節因子である。mTORは、ほぼ289kDのサイズである、哺乳動物のセリン／スレオニンキナーゼであり、C末端の触媒ドメインに加えて、FKBP12／ラパマイシン複合体結合ドメイン（FRB）を含有する。FK-506-結合タンパク質FKBP12及びSEP（シロリムスエフェクタータンパク質）とmTORの相互作用のために、mTORは、あるいは、FRAP（FKBP12及びラパマイシン関連タンパク質）、RAFT1（ラパマイシン及びFKBP12標的1）、RAPT1（ラパマイシン標的1）とも呼ばれる。mTORタンパク質は、PI3-キナーゼや他のファミリーメンバー、例えば、DNAPKcs（DNA依存性プロテインキナーゼ）、ATM（毛細管拡張性運動失調、突然変異型）とのC末端相同性（触媒ドメイン）により、PI3キナーゼ様タンパク質キナーゼ（PI3K）ファミリーのメンバーとなっている。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）／AKTシグナル伝達経路の増殖因子又はマイトジェン活性化は、最終的にはmTORをもたらす（Brown, et al., Nature, 369, 756-758 (1994); Chiu, et al., Proc Natl Acad Sci, 91, 12574-12578 (1994); Sabatini, et al., Cell, 78, 35-43, (1994); Sabers, et al., J Biol Chem, 270, 825-822 (1995)）。

【0005】

mTORは、細胞成長の主要な調節因子であり、翻訳、転写、mRNA代謝回転、タンパク安定性、アクチン細胞骨格再構成、及び自食作用が含まれる、広範囲の細胞機能を調節することが示されてきた (Jacinto and Hall, *Nature Reviews Molecular and Cell Biology*, 2005, 4, 117-126)。S6キナーゼ (S6K1) のmTOR依存性リン酸化は、細胞周期の進行に関与するリボソームタンパク質の翻訳を可能にする (Burnett, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 95, 1432-1437 (1998); Terada, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 91, 11477-11481 (1994); Jeffries, et al., *EMBO J*, 16, 3693-3704 (1997))。キャップ依存性翻訳は、真核生物翻訳開始因子4E (eIF4E) -結合タンパク質1 (4E-BP1 (PHAS-1)) のリン酸化によって調節されている。この修飾は、PHAS-1がeIF4Eへ結合することを妨げて、それにより活性のeIF4F翻訳複合体の形成を可能にする (Bjornsti and Houghton, *Nat Rev Cancer*, 4, 335-348 (2004); Gingras, et al., *Genes Dev*, 13, 1422-1437 (1999); Gingras, et al., *Genes Dev*, 15, 807-826 (2001))。これらのシグナル伝達エレメントの活性化は、インスリン、他の増殖因子、及び栄養素に依存していて、好ましい環境条件下でのみ細胞周期の進行を制御する、mTORのゲートキーパーの役割を示唆する。PI3K/AKTシグナル伝達カスケードは、mTORの上流に存在して、これは、ある種の癌では脱調節されていることが示されて、例えばPTEN欠損細胞では、増殖因子非依存性の活性化をもたらす。mTORは、この経路の制御の軸に存在して、このキナーゼの阻害剤 (例、シロリムス (ラパマイシン又はRapamuneTM) とエベロリムス (RAD001又はCorticinTM)) は、免疫抑制と薬物溶出ステントのためにすでに承認されていて (Neuhaus, et al., *Liver Transplantation*, 7, 473-484 (2001); Woods and Marks, *Ann Rev Med*, 55, 169-178 (2004) に概説されている)、今や癌治療の新規薬剤として特別な関心を受けている。

【0006】

mTORを細胞周期調節 (G1からS相へ) と結び付ける証拠と、mTORの阻害がこれらの調節イベントの阻害をもたらすことに加えて、mTOR活性のダウンレギュレーションが細胞成長阻害をもたらすことが示されてきた (参考文献: Burnett et al; Huang and Houghton, *Curr Opin Pharmacol*, 3, 371-377 (2003); Sawyers, *Cancer Cell*, 4, 343-348 (2003) に概説されている)。mTORの既知の阻害剤、ラパマイシンは、平滑筋のようなある範囲の組織型に由来する細胞、T細胞、並びに、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、及び髄芽細胞腫、小細胞肺癌、骨肉腫、膵臓癌、乳癌、及び前立腺癌が含まれる多様な範囲の腫瘍型に由来する細胞の増殖又は成長を強力に阻害する (Huang and Horton)。ラパマイシンは、免疫抑制薬として承認されて臨床使用されていて、その臓器拒絶の予防は、成功していて、従来の治療法より副作用が少ない (Huang and Houghton, *Curr Opin in Invest Drugs*, 3, 295-304 (2002); Brunn, et al., *EMBO J*, 15, 5256-5267 (1996))。ラパマイシンとその類似体 (RAD001, CCI-779) によるmTORの阻害は、FK506結合タンパク質、FKBP12とその薬物の事前の相互作用によってもたらされる。引き続き、FKBP12/ラパマイシンの複合体がmTORのFRBドメインへ結合して、mTORから下流のシグナル伝達を阻害する。

【0007】

さらに、内皮細胞増殖もmTORシグナル伝達に依存している可能性があるという証拠がある。内皮細胞増殖は、PI3K-Akt-mTORシグナル伝達経路の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 活性化により刺激される (Dancey, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2005, 14, 313-328)。さらに、mTORキナーゼシグナル伝達は、低酸素症誘導因子-1 α (HIF-1 α) の発現に対する効果を介してVEGF合成を一部制御すると考えられている (Hudson et al., *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22, 7004-7014)。故に、腫瘍の血管新生は、腫瘍と支質細胞による低酸素症誘導性のVEGF合成によるものと、PI3K-Akt-mTORシグナル伝達を介した内皮の増殖及び生存のVEGF刺激による、2つのやり方でmTORキナーゼシグナル伝達に依存する可能性がある。

【0008】

10

20

30

40

50

上記の知見は、mTORキナーゼの薬理的阻害剤が、癌腫及び肉腫のような固形腫瘍と白血病及びリンパ様悪性腫瘍を含んでなる様々な形態の癌の治療にとって療法的に有用であることを示唆する。特に、mTORキナーゼの阻害剤は、例えば、乳癌、結直腸癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる）及び前立腺癌と、胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、脾臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、頸部及び外陰部の癌、並びに白血病（ALL及びCMLが含まれる）、多発性骨髄腫、及びリンパ腫の治療に療法的に有用であるはずである。

【0009】

最近、mTORは、2つの複合体、即ち、ラパマイシン感受性であるラプター（raptor）との複合体（TORC1）とラパマイシン非感受性複合体であるリクター（riCTOR）との複合体（TORC2）で存在することが示された。4E-BP1及びp70S6キナーゼのTORC1依存性リン酸化は、細胞周期の進行に關与するタンパク質の翻訳をもたらす。TORC2複合体は、パキシリンのリン酸化のように、細胞骨格の標的に奏効することが示された。さらに、TORC2は、上流のキナーゼAktを直接リン酸化して活性化する。TORC1単独の阻害は、p70S6キナーゼとIRS1の間のネガティブフィードバックループを阻害することによってAktリン酸化を刺激することができて、これは、ラパマイシン類似体について臨床的に示された機序である。この知見は、TORC1とTORC2の複合体をとともに阻害し得る、mTORの阻害剤に療法上の利点があることを裏付ける。

【0010】

今日までのmTOR薬理学の大多数は、ラパマイシン又はその類似体を介したmTORの阻害に集中してきた。しかしながら、強力であるが非特異的なPI3Kの阻害剤である、LY294002とウォルトマンニンも、mTORのキナーゼ機能を阻害して、このタンパク質の触媒ドメインに標的指向することを介して作用することが示されている（Brunn et al.）。増殖阻害（細胞成長抑制）を独自に誘導するラパマイシンの能力に加えて、ラパマイシンとその誘導体は、シスプラチン、カンプトテシン、及びドキソルビシンが含まれる多数の化学療法剤の細胞毒性を増強することが示されている（Huang and Horton）。mTORの阻害の後では、イオン化放射線誘発性の細胞殺傷の増強も観測されてきた（Eshleman, et al., Cancer Res, 62, 7291-7297 (2002)）。実験証拠と臨床証拠は、ラパマイシン類似体が単独で、又は他の治療法との組合せにおいて、癌を治療するのに有効であることの証拠を示していることを示してきた（Bjornsti and Houghton; Huang and Houghton）。

【0011】

従って、MAPKキナーゼ経路のタンパク質の阻害剤は、増殖性又は浸潤性疾患の封じ込め及び／又は治療に使用の抗増殖アポトーシス誘導剤としても、抗浸潤剤としても有用であると認められている。さらに、mTORの阻害剤は、増殖性疾患の封じ込め及び／又は治療において増殖と細胞成長をとともに阻害するのに有用であると認められている。このように、MAPKキナーゼ経路におけるタンパク質の阻害とmTORの阻害は、両経路が細胞の成長及び生存に必須であるので、特に有用であるはずである。

【0012】

国際特許公開公報番号：WO2006044453は、17-ヒドロキシウォルトマンニン類似体である、ある種の化合物を記載する。この出願は、MEK阻害剤のような他の化合物と組み合わせて使用し得る、ある種の17-ヒドロキシウォルトマンニン類似体を記載する。この出願人は、17-ヒドロキシウォルトマンニン類似体がTOR（mTOR）阻害剤であると主張しているが、出願人自身の認識によれば、これらの化合物は、専らPI3Kの阻害剤なのである。

【0013】

驚くべきことに、我々は、mTORの選択的阻害剤を使用する、MEKとmTORの両方の同時阻害が、MEK単独の阻害又はmTOR単独の選択的阻害と比較して、腫瘍細胞系の成長又は生存能力の相乗的又は相加的な阻害をもたらすことを見出した。我々は、m

T O R 阻 害 剤 の ラ パ マ イ シ ン を 使 用 し て 、 M E K 及 び m T O R の 同 時 阻 害 が 腫 瘍 細 胞 系 の 成 長 又 は 生 存 能 力 の 相 乗 的 又 は 相 加 的 な 阻 害 を も た ら す こ と を 見 出 し た 。 し か し な が ら 、 我 々 は 、 試 験 し た 細 胞 系 の い く つ か で は 、 M E K 阻 害 剤 及 び ラ パ マ イ シ ン の 組 合 せ に よ っ て 達 成 さ れ る 細 胞 成 長 の 最 大 阻 害 が 、 M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 組 合 せ に よ っ て 達 成 さ れ る も の よ り 小 さ い こ と を 見 出 し た 。 in vivo の 結 果 は 、 m T O R の 選 択 的 阻 害 剤 を 用 い た M E K 及 び m T O R の 同 時 阻 害 が H C T - 1 1 6 腫 瘍 異 種 移 植 片 の 相 乗 的 な 阻 害 と L o V o 、 C a l u - 6 、 及 び A 5 4 9 a の 腫 瘍 異 種 移 植 片 の 相 加 的 な 阻 害 を 生 じ る こ と を 示 し て い る 。 m T O R 阻 害 剤 の ラ パ マ イ シ ン を 使 用 す る M E K 及 び m T O R の 同 時 阻 害 が L o V o 及 び C a l u - 6 の 腫 瘍 異 種 移 植 片 の 相 加 的 な 阻 害 を 生 じ る の に 対 し 、 A 5 4 9 a 腫 瘍 異 種 移 植 片 に お い て 、 こ の 組 合 せ は 拮 抗 的 で あ る (即 ち 、 こ の 組 合 せ は 、 ラ パ マ イ シ ン 単 独 使 用 に 優 る 効 果 を 生 じ な か っ た) 。 し か し な が ら 、 我 々 は 、 試 験 し た 腫 瘍 異 種 移 植 片 に お い て 、 M E K 阻 害 剤 及 び ラ パ マ イ シ ン の 組 合 せ に よ っ て 達 成 さ れ る も の よ り 大 き い 度 合 い の 腫 瘍 成 長 阻 害 が M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 組 合 せ に よ っ て 達 成 さ れ た こ と を 見 出 し た 。 癌 に 関 与 す る こ と が 知 ら れ て い る 成 長 因 子 シ グ ナ ル 伝 達 経 路 の 2 つ の 主 要 成 分 を 阻 害 す る こ と は 、 M E K 又 は m T O R の い ず れ か 単 独 の 阻 害 に よ っ て 達 成 さ れ 得 る も の よ り 大 き な 腫 瘍 成 長 又 は 生 存 能 力 の 阻 害 を も た ら す と 予 測 さ れ て い る 。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 を 含 ん で な る 組 合 せ 製 品 を 提 供 す る 。 本 発 明 の 組 合 せ 製 品 は 、 抗 癌 効 果 の 患 者 に お け る 産 生 の 方 法 に 有 用 で あ り 、 従 っ て 、 そ れ は 癌 の 患 者 に お け る 治 療 に 有 用 で あ る 。

20

【0015】

本発明の第一の側面により、

M E K 阻 害 剤 又 は そ の 医 薬 的 に 許 容 さ れ る 塩 、 及 び

m T O R 選 択 的 阻 害 剤 又 は そ の 医 薬 的 に 許 容 さ れ る 塩 を 医 薬 的 に 許 容 さ れ る ア ジ ュ バ ン ト 、 希 釈 剤 、 又 は 担 体 と 一 緒 に 含 ん で な る 組 合 せ 製 品 を 提 供 す る 。

【0016】

本発明の組合せ製品は、M E K 阻 害 剤 の m T O R 選 択 的 阻 害 剤 と 一 緒 の 投 与 を 提 供 す る 。 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 は 、 M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 組 合 せ 調 製 品 の 形 態 で あ っ て よ い 。 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 は 、 M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 を 含 ん で な る パ ー ツ の キ ャ ッ プ を 含 ん で よ い 。 M E K 阻 害 剤 と m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 は 、 連 続 的 、 分 離 的 、 及 び / 又 は 同 時 的 に 投 与 し て よ い 。 1 つ の 態 様 に お い て 、 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 は 、 同 時 的 に (任 意 選 択 的 に は 反 復 的 に) 投 与 さ れ る 。 1 つ の 態 様 に お い て 、 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 は 、 連 続 的 に (任 意 選 択 的 に は 反 復 的 に) 投 与 さ れ る 。 1 つ の 態 様 に お い て 、 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 は 、 分 離 的 に (任 意 選 択 的 に は 反 復 的 に) 投 与 さ れ る 。 当 業 者 は 、 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 が 連 続 的 又 は 順 に 投 与 さ れ る 場 合 、 こ の こ と は 、 M E K 阻 害 剤 に 続 い て m T O R 選 択 的 阻 害 剤 、 又 は m T O R 選 択 的 阻 害 剤 に 続 い て M E K 阻 害 剤 を 投 与 す る こ と で あ り 得 る 。 1 つ の 態 様 に お い て 、 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 は 、 交 替 的 な 投 薬 様 式 で 投 与 し て よ い 。 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 の M E K 阻 害 剤 及 び m T O R 選 択 的 阻 害 剤 の 個 別 製 剤 の 投 与 が 連 続 的 又 は 分 離 的 で あ る 場 合 、 第 二 の 製 剤 を 投 与 す る と き の 遅 れ は 、 こ の 組 合 せ 療 法 の 有 益 な 効 果 を 失 わ せ る よ う な も の で あ っ て は な ら ない 。 こ の よ う に 、 本 発 明 は 、 M E K 阻 害 剤 又 は そ の 医 薬 的 に 許 容 さ れ る 塩 と m T O R 選 択 的 阻 害 剤 又 は そ の 医 薬 的 に 許 容 さ れ る 塩 を 含 ん で な る 、 癌 の 治 療 に お い て 連 続 的 、 分 離 的 、 及 び / 又 は 同 時 的 に 使 用 す る た め の 本 明 細 書 に 定 義 さ れ る よ う な 組 合 せ 製 品 を 提 供 す る 。

30

40

50

【0017】

別の側面では、以下の成分：

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒にのMEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩；及び

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒にのmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を含んでなるパーツのキットを含み、ここで該成分は、連続、分離、及び／又は同時投与に適している形態で提供される、本明細書に定義されるような組合せ製品を提供する。

【0018】

1つの態様において、パーツのキットは：

MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒に含んでなる第一の容器；及び

mTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と一緒に含んでなる第二の容器、及び前記第一及び第二の容器を含有するための容器手段を含む。

【0019】

1つの態様において、パーツのキットは、その成分を連続的、分離的、及び／又は同時に投与するための説明書をさらに含む。1つの態様において、パーツのキットは、本明細書に定義されるような組合せ製品が癌の治療に使用し得ることを示す説明書をさらに含む。

【0020】

別の側面では、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩とmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品を提供する。

【0021】

別の側面では、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩とmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

1つの態様において、MEK阻害剤は、低分子量化合物である。1つの態様において、MEK阻害剤は、ATP競合的MEK阻害剤、非ATP競合的MEK阻害剤、又はATP非競合的MEK阻害剤のいずれか1つより選択される。1つの態様において、MEK阻害剤は、国際特許公開公報番号：WO03/077914に記載されるようなAZD6244、2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド、PD-0325901（ファイザー）、PD-184352（ファイザー）、XL-518（Exelixis）、AR-119（Ardea Biosciences, Valeant Pharmaceuticals）、AS-701173（メルク・セローノ）、AS-701255（メルク・セローノ）、360770-54-3（ワイス）のいずれか1つより選択される。1つの態様において、MEK阻害剤は、下記に記載のように、AZD6244、2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、又は4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドより選択される。1つの態様において、MEK阻害剤は、下記に記載のように、AZD6244又は2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドより選択される。1つの態様において、MEK阻害剤は、AZD6244硫酸水素塩である。AZD6244硫酸水素塩は、国際特許公開公報番号：WO07/076245に記載の方法に従って合成することができる。

10

20

30

40

50

【0022】

別の態様において、MEK阻害剤は、例えば、mRNA安定性又は翻訳に干渉することによって、遺伝子発現を阻害する場合がある。1つの態様において、MEK阻害剤は、低分子干渉性RNA (siRNA) (短鎖干渉性RNA又はサイレンシングRNAとして知られる場合がある) 又は短鎖ヘアピンRNA (shRNA) (低分子ヘアピンRNAとして知られる場合がある) より選択される。

【0023】

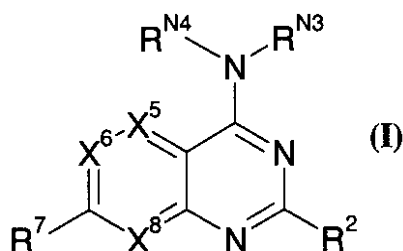
1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、PI3Kに優ってmTORに選択的である。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、PI3Kに優ってmTORに2倍以上選択的である。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、PI3Kに優ってmTORに10倍以上選択的である。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、PI3Kに優ってmTORに100倍以上選択的である。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、TORC2を阻害する。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、TORC1とTORC2を阻害する。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、低分子量化合物である。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、ATP競合的mTOR選択的阻害剤、非ATP競合的mTOR選択的阻害剤、又はATP非競合的mTOR選択的阻害剤のいずれか1つより選択される。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、国際特許公開公報番号：WO2006/090167、WO2006/090169、WO2007/080382、WO2007/060404又は国際特許出願番号：PCT/GB2007/003179に開示される低分子量化合物、又はその医薬的に許容される塩のいずれか1つより選択される。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、OSI-027 (OSI Pharmaceuticals) である。

【0024】

1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、式I：

【0025】

【化1】



【0026】

[式中：

X⁵、X⁶、及びX⁸の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R⁷は、ハロ、OR^{O1}、SR^{S1}、NR^{N1}R^{N2}、NR^{N7a}C(=O)R^{C1}、NR^{N7b}SO₂R^{S2a}、置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基、又は置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基より選択され、

ここでR^{O1}とR^{S1}は、H、置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基、置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基、又は置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基より選択され；R^{N1}とR^{N2}は、独立して、H、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基、置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基、置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基より選択されるか、又はR^{N1}とR^{N2}は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{C1}は、H、置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基、置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基、又はNR^{N8}R^{N9}より選択され、ここでR^{N8}とR^{N9}は、独立して、H、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基、置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基、置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基より選択されるか、又はR^{N8}とR^{N9}は、それらが結合する

窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{S2a} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

R^{N7a} と R^{N7b} は、Hと C_{1-4} アルキル基より選択され；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する] の化合物、又はその医薬的に許容される塩である [但し；

R^2 が未置換モルホリノであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に未置換モルホリノを形成して R^7 が未置換フェニルであり、そして X^5 がCHであるとき、このとき X^6 はNでなくて X^8 はCHでないか、又は X^6 はCHでなくて X^8 はNでない、そして

R^2 が未置換ピペリジニルであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に未置換ピペリジニルを形成して R^7 が未置換フェニルであり、そして X^5 がCHであるとき、このとき X^6 はCHでなくて X^8 はNでない]。

【0027】

第一の側面の1つの態様において、 R^2 が未置換モルホリノであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に未置換モルホリノを形成し、 R^7 が未置換モルホリノ又はジメチルアミノであり、そして X^6 がCHであるとき、このとき X^5 はNでなくて X^8 はCHでないか、又は X^5 はCHでなくて X^8 はNでない。

【0028】

第一の側面の別の態様において、 R^2 が未置換ピペラジノ又はN-ホルミルピペラジノであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に、未置換モルホリノ、未置換ピペリジニル、又は未置換オキシドチオモルホリノを形成し、 R^7 が未置換モルホリノ又はベンジルアミノであり、そして X^6 がCHであるとき、このとき X^5 はNでなくて X^8 はCHでないか、又は X^5 はCHでなくて X^8 はNでない。

【0029】

第一の側面の別の態様において、 R^2 が、未置換モルホリノ、未置換ピペリジノ、未置換ピロリジノであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に、モルホリノ、ピペラジニル、未置換ピペリジニル、又は未置換ピロリジニルを形成し、 R^7 が、未置換モルホリノ、未置換ピペリジニル、未置換ピロリジニルであり、そして X^5 がCHであるとき、このとき X^6 はNでなくて X^8 はCHでないか、又は X^6 はCHでなくて X^8 はNでない。

【0030】

本発明の別の側面により、式 I (A)：

【0031】

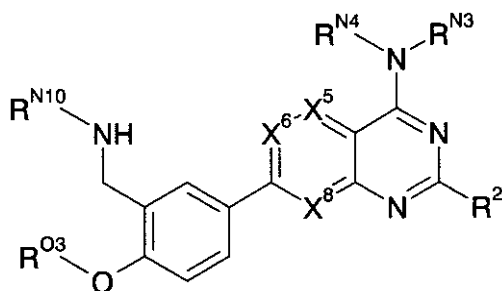
10

20

30

40

【化 2】



I(A)

10

【0032】

〔式中：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{O3} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基より選択され；そして

R^{N10} は、 $C(=O)R^{C2}$ 、 $C(=S)R^{C3}$ 、 SO_2R^{S3} 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} と R^{C3} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；そして、 R^{S3} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択される]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0033】

従って、本発明の別の側面は、式 I (B)：

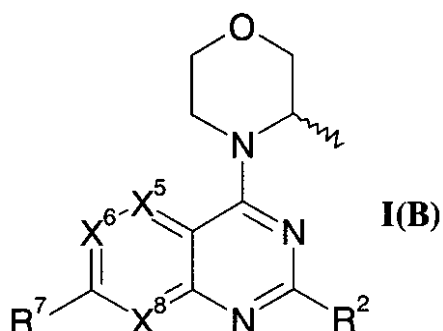
【0034】

20

30

40

【化 3】



10

【0035】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

20

R^{C1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ より選択され、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{S2a} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

30

R^{N7a} と R^{N7b} は、Hと C_{1-4} アルキル基より選択され；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

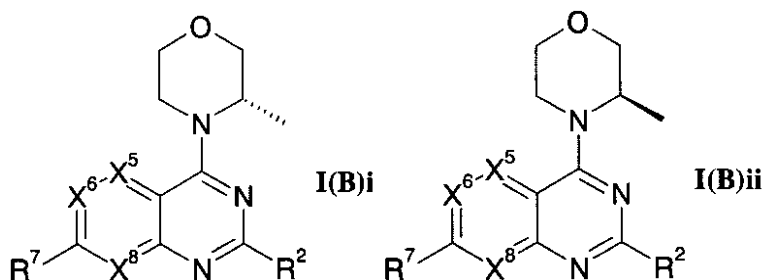
40

【0036】

本発明の別の側面により、式I(B)i又はI(B)ii：

【0037】

【化 4】



【0038】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{C1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ より選択され、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{S2a} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

R^{N7a} と R^{N7b} は、Hと C_{1-4} アルキル基より選択され；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0039】

本発明の別の側面により、式 I (B) i :

【0040】

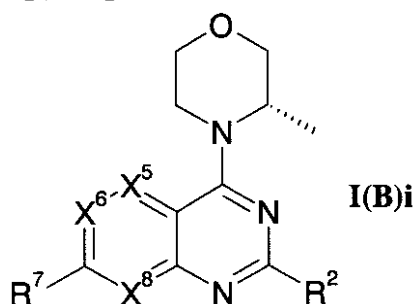
10

20

30

40

【化 5】



【0041】

〔式中：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{C1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ より選択され、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{S2a} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

R^{N7a} と R^{N7b} は、Hと C_{1-4} アルキル基より選択され；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する」の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0042】

定義：

「芳香族環」という用語は、本明細書において慣用的な意味で使用されて、環式芳香族の構造、即ち、非局在化 π 電子軌道を有する構造を意味する。

【0043】

3～8の環原子を有する窒素含有複素環式環：本明細書に使用される「3～8の環原子を有する窒素含有複素環式環」という用語は、少なくとも1つの窒素環原子を含有する3～8員の複素環式環を意味する。本明細書に使用する「それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する」という用語は、少なくとも1つの

10

20

30

40

50

窒素環原子を含有する 3～8 員の複素環式環に関連する。これらの基の例には、限定されないが：

N_1 ：アジリジン (C_3 、即ち 3 員)、アゼチジン (C_4 、即ち 4 員)、ピロリジン (テトラヒドロピロール) (C_5 、即ち 5 員)、ピロリン (例えば、3-ピロリン、2, 5-ジヒドロピロール) (C_5 、即ち 5 員)、2H-ピロール又は 3H-ピロール (イソピロール、イソアゾール) (C_5 、即ち 5 員)、ペペリジン (C_6 、即ち 6 員)、ジヒドロピリジン (C_6 、即ち 6 員)、テトラヒドロピリジン (C_6 、即ち 6 員)、アゼピン (C_7 、即ち 7 員)；

N_2 ：イミダゾリジン (C_5 、即ち 5 員)、ピラゾリジン (ジアゾリジン) (C_5 、即ち 5 員)、イミダゾリン (C_5 、即ち 5 員)、ピラゾリン (ジヒドロピラゾール) (C_5 、即ち 5 員)、ピペラジン (C_6 、即ち 6 員)；

N_1O_1 ：テトラヒドロオキサゾール (C_5 、即ち 5 員)、ジヒドロオキサゾール (C_5 、即ち 5 員)、テトラヒドロイソオキサゾール (C_5 、即ち 5 員)、ジヒドロイソオキサゾール (C_5 、即ち 5 員)、モルホリン (C_6 、即ち 6 員)、テトラヒドロオキサジン (C_6 、即ち 6 員)、ジヒドロオキサジン (C_6 、即ち 6 員)、オキサジン (C_6 、即ち 6 員)；

N_1S_1 ：チアゾリン (C_5 、即ち 5 員)、チアゾリジン (C_5 、即ち 5 員)、チオモルホリン (C_6 、即ち 6 員)；

N_2O_1 ：オキサジアジン (C_6 、即ち 6 員)；

$N_1O_1S_1$ ：オキサチアジン (C_6 、即ち 6 員) が含まれる。

【0044】

アルキル：本明細書に使用する「アルキル」という用語は、(他に特定されなければ) 1～20 の炭素原子を有する、脂肪族又は脂環式であり得て、飽和又は不飽和 (例、一部不飽和、完全不飽和) であり得る、炭化水素化合物の炭素原子より水素原子を除去することによって得られる 1 価部分に関連する。このように、「アルキル」という用語には、下記に考察される、サブクラスの飽和アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、等が含まれる。他に特定されなければ、好ましい「アルキル」基は、飽和アルキル又は飽和シクロアルキル基であり、より好ましくは、飽和アルキル基である。

【0045】

アルキル基に関連して、接頭辞 (例、 C_{1-4} 、 C_{1-7} 、 C_{1-20} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、等) は、炭素原子の数、又は炭素原子数の範囲を意味する。例えば、本明細書に使用する「 C_{1-4} アルキル」という用語は、1～4 の炭素原子を有するアルキル基に関連する。アルキル基の例には、 C_{1-4} アルキル (「低級アルキル」)、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-20} アルキルが含まれる。最初の接頭辞が他の制限により変動し得ることに注目されたい；例えば、不飽和アルキル基では、最初の接頭辞は少なくとも 2 でなければならない；環式アルキル基では、最初の接頭辞は少なくとも 3 でなければならない；等。

【0046】

飽和アルキル基という用語には、飽和の直鎖アルキルと飽和の分岐鎖アルキルが含まれる。

(未置換) 飽和アルキル基の例には、限定されないが、メチル (C_1)、エチル (C_2)、プロピル (C_3)、ブチル (C_4)、ペンチル (C_5)、ヘキシル (C_6)、ヘプチル (C_7)、オクチル (C_8)、ノニル (C_9)、デシル (C_{10})、ウンデシル (C_{11})、ドデシル (C_{12})、トリデシル (C_{13})、テトラデシル (C_{14})、ペンタデシル (C_{15})、及びエイコデシル (C_{20}) が含まれる。

【0047】

(未置換) 飽和の直鎖アルキル基の例には、限定されないが、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 n -ペンチル (アミル) (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、及び n -ヘプチル (C_7) が含まれる。

【0048】

(未置換) 飽和の分岐鎖アルキル基の例には、イソプロピル (C_3)、イソブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、イソペンチル (C_5)、及びネオペンチル (C_5) が含まれる。

【0049】

アルケニル：本明細書に使用する「アルケニル」という用語は、1以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に関連する。アルケニル基の例には、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-20} アルケニルが含まれる。

【0050】

(未置換) 不飽和アルケニル基の例には、限定されないが、エテニル (ビニル、 $-CH=CH_2$)、1-プロペニル ($-CH=CH-CH_3$)、2-プロペニル (アリル、 $-CH=CH-CH_2$)、イソプロペニル (1-メチルビニル、 $-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル (C_4)、ペンテニル (C_5)、及びヘキセニル (C_6) が含まれる。

【0051】

アルキニル：本明細書に使用する「アルキニル」という用語は、1以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に関連する。アルキニル基の例には、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{2-20} アルキニルが含まれる。

【0052】

(未置換) 不飽和アルキニル基の例には、限定されないが、エチニル (エチニル、 $-C \equiv CH$) 及び2-プロピニル (プロパルジル、 $-CH_2-C \equiv CH$) が含まれる。

シクロアルキル：本明細書に使用する「シクロアルキル」という用語は、シクリル基；即ち、炭素環式化合物の炭素環式環の脂環式環原子より水素原子を除去することによって得られる1価部分でもあるアルキル基に関連し、該炭素環式環は、飽和又は不飽和 (例、一部不飽和、完全不飽和) であり得て、該部分は、(他に特定されなければ) 3~20の環原子が含まれる、3~20の炭素原子を有する。このように、「シクロアルキル」という用語には、サブクラスのシクロアルケニル及びシクロアルキニルが含まれる。好ましくは、それぞれの環は、3~7の環原子を有する。シクロアルキル基の例には、 C_{3-20} シクロアルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルが含まれる。

【0053】

シクロアルキル基の例には、限定されないが、以下より誘導されるものが含まれる：

飽和単環式炭化水素化合物：シクロプロパン (C_3)、シクロブタン (C_4)、シクロペンタン (C_5)、シクロヘキサン (C_6)、シクロヘプタン (C_7)、メチルシクロプロパン (C_4)、ジメチルシクロプロパン (C_5)、メチルシクロブタン (C_5)、ジメチルシクロブタン (C_6)、メチルシクロペンタン (C_6)、ジメチルシクロペンタン (C_7)、メチルシクロヘキサン (C_7)、ジメチルシクロヘキサン (C_8)、メンタン (C_{10})；

不飽和単環式炭化水素化合物：シクロプロペン (C_3)、シクロブテン (C_4)、シクロペンテン (C_5)、シクロヘキセン (C_6)、メチルシクロプロペン (C_4)、ジメチルシクロプロペン (C_5)、メチルシクロブテン (C_5)、ジメチルシクロブテン (C_6)、メチルシクロペンテン (C_6)、ジメチルシクロペンテン (C_7)、メチルシクロヘキセン (C_7)、ジメチルシクロヘキセン (C_8)；

飽和多環式炭化水素化合物：ツジャン (C_{10})、カラシ (C_{10})、ピナン (C_{10})、ボルナン (C_{10})、ノルカラシ (C_7)、ノルピナン (C_7)、ノルボルナン (C_7)、アダマンタン (C_{10})、デカリン (デカヒドロナフタレン) (C_{10})；

不飽和多環式炭化水素化合物：カンフェン (C_{10})、リモネン (C_{10})、ピネン (C_{10})；

芳香族環を有する多環式炭化水素化合物：インデン (C_9)、インダン (例、2,3-ジヒドロ-1H-インデン) (C_9)、テトラリン (1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン) (C_{10})、アセナフテン (C_{12})、フルオレン (C_{13})、フェナレン (C_{13})、アセフェナントレン (C_{15})、アセアントレン (C_{16})、コラントレン (C_{16})；

10

20

30

40

50

20)。

【0054】

ヘテロシクリル：本明細書に使用する「ヘテロシクリル」という用語は、複素環式化合物の環原子より水素原子を除去することによって得られる1価部分に関連し、該部分は、（他に特定されなければ）3～20の環原子を有し、このうち1～10は、環ヘテロ原子である。好ましくは、それぞれの環は、3～7の環原子を有して、このうち1～4が環ヘテロ原子である。好ましくは、環ヘテロ原子は、O、N、及びSより選択される。複素環式環は、他に特定されなければ、炭素又は窒素連結でよく、そしてここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ に置き換えられていてもよく、そして環イオウ原子は、酸化されてS-オキシドを形成してもよい。

10

【0055】

この文脈において、接頭辞（例、 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 、等）は、炭素原子であれヘテロ原子であれ、環原子の数、又は環原子の数の範囲を意味する。例えば、本明細書に使用する「 C_{5-6} ヘテロシクリル」又は「5～6員のヘテロシクリル」という用語は、5又は6の環原子を有するヘテロシクリル基に関連する。ヘテロシクリル基の例には、 C_{3-20} ヘテロシクリル（即ち、3～20員のヘテロシクリル）、 C_{5-20} ヘテロシクリル（即ち、5～20員のヘテロシクリル）、 C_{3-15} ヘテロシクリル（即ち、3～15員のヘテロシクリル）、 C_{5-15} ヘテロシクリル（即ち、5～15員のヘテロシクリル）、 C_{3-12} ヘテロシクリル（即ち、3～12員のヘテロシクリル）、 C_{5-12} ヘテロシクリル（即ち、5～12員のヘテロシクリル）、 C_{3-10} ヘテロシクリル（即ち、3～10員のヘテロシクリル）、 C_{5-10} ヘテロシクリル（即ち、5～10員のヘテロシクリル）、 C_{3-7} ヘテロシクリル（即ち、3～7員のヘテロシクリル）、 C_{5-7} ヘテロシクリル（即ち、5～7員のヘテロシクリル）、及び C_{5-6} ヘテロシクリル（即ち、5～6員のヘテロシクリル）が含まれる。

20

【0056】

単環式ヘテロシクリル基の例には、限定されないが、以下より誘導されるものが含まれる：

N_1 ：アジリジン（ C_3 、即ち3員）、アゼチジン（ C_4 、即ち4員）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（ C_5 、即ち5員）、ピロリン（例、3-ピロリン、2, 5-ジヒドロピロール）（ C_5 、即ち5員）、2H-ピロール又は3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）（ C_5 、即ち5員）、ピペリジン（ C_6 、即ち6員）、ジヒドロピリジン（ C_6 、即ち6員）、テトラヒドロピリジン（ C_6 、即ち6員）、アゼピン（ C_7 、即ち7員）；

30

O_1 ：オキシラン（ C_3 、即ち3員）、オキセタン（ C_4 、即ち4員）、オキシラン（テトラヒドロフラン）（ C_5 、即ち5員）、オキソール（ジヒドロフラン）（ C_5 、即ち5員）、オキサン（テトラヒドロピラン）（ C_6 、即ち6員）、ジヒドロピラン（ C_6 、即ち6員）、ピラン（ C_6 、即ち6員）、オキセピン（ C_7 、即ち7員）；

S_1 ：チイラン（ C_3 、即ち3員）、チエタン（ C_4 、即ち4員）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（ C_5 、即ち5員）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（ C_6 、即ち6員）、チエパン（ C_7 、即ち7員）；

40

O_2 ：ジオキシラン（ C_5 、即ち5員）、ジオキサン（ C_6 、即ち6員）、及びジオキセパン（ C_7 、即ち7員）；

O_3 ：トリオキサン（ C_6 、即ち6員）；

N_2 ：イミダゾリジン（ C_5 、即ち5員）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（ C_5 、即ち5員）、イミダゾリン（ C_5 、即ち5員）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（ C_5 、即ち5員）、ピペラジン（ C_6 、即ち6員）；

N_1O_1 ：テトラヒドロオキサゾール（ C_5 、即ち5員）、ジヒドロオキサゾール（ C_5 、即ち5員）、テトラヒドロイソオキサゾール（ C_5 、即ち5員）、ジヒドロイソオキサゾール（ C_5 、即ち5員）、モルホリン（ C_6 、即ち6員）、テトラヒドロオキサジン（ C_6 、即ち6員）、ジヒドロオキサジン（ C_6 、即ち6員）、オキサジン（ C_6 、即ち

50

6員)；

$N_1 S_1$ ：チアゾリン (C_5 、即ち5員)、チアゾリジン (C_5 、即ち5員)、チオモルホリン (C_6 、即ち6員)；

$N_2 O_1$ ：オキサジアジン (C_6 、即ち6員)；

$O_1 S_1$ ：オキサチオール (C_5 、即ち5員) 及びオキサチアン (チオキサン) (C_6 、即ち6員)；並びに、

$N_1 O_1 S_1$ ：オキサチアジン (C_6 、即ち6員)。

【0057】

置換 (非芳香族) 単環式ヘテロシクリル基の例には、環式型の糖、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、及びキシロフラノースのようなフラノース (C_5 、即ち5員)、並びにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、及びタロピラノースのようなピラノース (C_6 、即ち6員) より誘導されるものが含まれる。

10

【0058】

スピロ $C_3 - 7$ シクロアルキル又はヘテロシクリル：本明細書に使用する「スピロ $C_3 - 7$ シクロアルキル又はヘテロシクリル」という用語は、両環に共通の単原子によって別の環へ結合した $C_3 - 7$ シクロアルキル又は $C_3 - 7$ ヘテロシクリル環 (3～7員) を意味する。

【0059】

$C_5 - 20$ アリール：本明細書に使用する「 $C_5 - 20$ アリール」という用語は、 $C_5 - 20$ 芳香族化合物の芳香族環原子より水素原子を除去することによって得られる1個部分に関連し、前記化合物は、1つの環、又は2以上の環 (例、縮合) を有して、5～20の環原子を有し、そしてここで前記環 (複数) の少なくとも1つは、芳香族環である。好ましくは、それぞれの環は、5～7の環原子を有する。

20

【0060】

環原子は、「カルボアリール基」におけるようにすべて炭素原子であってよく、この場合、その基は、簡便にも、「 $C_5 - 20$ カルボアリール」基と呼ばれる場合がある。

環ヘテロ原子を有さない $C_5 - 20$ アリール基 (即ち、 $C_5 - 20$ カルボアリール基) の例には、限定されないが、ベンゼン (即ち、フェニル) (C_6)、ナフタレン (C_{10})、アントラセン (C_{14})、フェナントレン (C_{14})、及びピレン (C_{16}) より誘導されるものが含まれる。

30

【0061】

あるいは、環原子には、「ヘテロアリール基」にあるように、限定されないが、酸素、窒素、及びイオウが含まれる、1以上のヘテロ原子を含めてよい。この場合、その基は、簡便にも「 $C_5 - 20$ ヘテロアリール」基と呼ばれる場合があり、ここで「 $C_5 - 20$ 」は、炭素原子であれヘテロ原子であれ、環原子を示す。好ましくは、それぞれの環は、5～7の環原子を有して、このうち0～4が環ヘテロ原子である。通常、ヘテロ原子は、酸素、窒素、又はイオウより選択される。

【0062】

$C_5 - 20$ ヘテロアリール基の例には、限定されないが、フラン (オキソール)、チオフェン (チオール)、ピロール (アゾール)、イミダゾール (1, 3-ジアゾール)、ピラゾール (1, 2-ジアゾール)、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、及びオキサトリアゾールより誘導される C_5 ヘテロアリール基 (5員のヘテロアリール基)；並びに、イソオキサジン、ピリジン (アジン)、ピリダジン (1, 2-ジアジン)、ピリミジン (1, 3-ジアジン；例、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1, 4-ジアジン)、及びトリアジンより誘導される C_6 ヘテロアリール基 (6員のヘテロアリール基) が含まれる。

40

【0063】

ヘテロアリール基は、炭素又は複素環原子を介して結合してよい。

縮合環を含む $C_5 - 20$ ヘテロアリール基の例には、限定されないが、ベンゾフラン、

50

イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドールより誘導される C_9 ヘテロアリール基（9員のヘテロアリール基）；キノリン、イソキノリン、ベンゾジアジン、ピリドピリジンより誘導される C_{10} ヘテロアリール基（10員のヘテロアリール基）；アクリジン及びキサンテンより誘導される C_{14} ヘテロアリール基（14員のヘテロアリール基）が含まれる。

【0064】

上記に定義した基（例、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、等）は、単独でも、又は別の置換基の一部でも、それ自体が、それ自体と以下に列挙する追加の置換基より選択される1以上の基で置換されていてもよい。

【0065】

ハロ：-F、-Cl、-Br、及び-I。

ヒドロキシ：-OH。

エーテル：-OR、ここでRは、エーテル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基（ C_{1-7} アルコキシ基とも呼ばれる）、 C_{3-20} ヘテロシクリル基（ C_{3-20} ヘテロシクリルオキシ基とも呼ばれる）、又は C_{5-20} アリール基（ C_{5-20} アリールオキシ基とも呼ばれる）であり、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。

【0066】

ニトロ：-NO₂。

シアノ（ニトリル、カルボニトリル）：-CN。

アシル（ケト）：-C(=O)R、ここでRは、アシル置換基、例えば、H、 C_{1-7} アルキル基（ C_{1-7} アルキルアシル又は C_{1-7} アルカノイルとも呼ばれる）、 C_{3-20} ヘテロシクリル基（ C_{3-20} ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる）、又は C_{5-20} アリール基（ C_{5-20} アリールアシルとも呼ばれる）であり、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。アシル基の例には、限定されないが、-C(=O)CH₃（アセチル）、-C(=O)CH₂CH₃（プロピオニル）、-C(=O)C(CH₃)₃（ブチリル）、及び-C(=O)Ph（ベンゾイル、フェノン）が含まれる。

【0067】

カルボキシ（カルボン酸）：-COOH。

エステル（カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル）：-C(=O)OR、ここでRは、エステル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基であり、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。エステル基の例には、限定されないが、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、及び-C(=O)OPhが含まれる。

【0068】

アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド）：-C(=O)NR¹R²、ここでR¹とR²は、独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である。アミド基の例には、限定されないが、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃、及び-C(=O)N(CH₂CH₃)₂、並びに、R¹とR²が、それらが付く窒素原子と一緒に、例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、及びピペラジニルカルボニルにあるような複素環式構造を形成するアミド基が含まれる。

【0069】

アミノ：-NR¹R²、ここでR¹とR²は、独立して、アミノ置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基（ C_{1-7} アルキルアミノ又はジ C_{1-7} アルキルアミノとも呼ばれる）、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、H又は C_{1-7} アルキル基であるか、又は「環式」アミノ基の場合、R¹とR²は、それらが付く窒素原子と一緒に、4～8の環原子を有する複素環式環を形成する。アミノ基の例には、限定されないが、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-NHPhが含まれる。環式アミノ基の例には、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、

10

20

30

40

50

ペルヒドロジアゼピニル、モルホリノ、及びチオモルホリノが含まれる。環式アミノ基は、上記に定義した置換基、例えば、カルボキシ、カルボキシレート、及びアミドのいずれによっても、その環上で置換されてよい。

【0070】

アミノスルホニル： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ここで R^1 と R^2 は、それぞれ独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である。アミノスルホニル基の例には、限定されないが、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ が含まれる。

【0071】

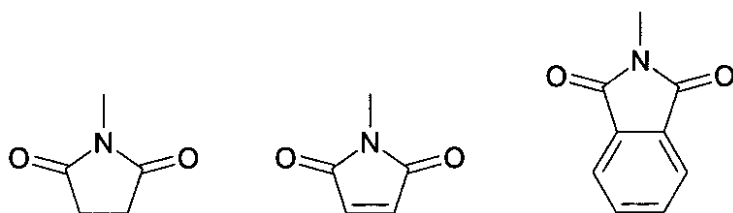
アシルアミド（アシルアミノ）： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ 、ここで R^1 は、アミド置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 H 又は C_{1-7} アルキル基、最も好ましくは、 H であり、そして R^2 は、アシル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。アシルアミド基の例には、限定されないが、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ が含まれる。 R^1 と R^2 は、例えば、スクシンイミジル、マレイミジル、及びフタリミジル：

10

【0072】

【化6】

20



スクシンイミジル

マレイミジル

フタリミジル

【0073】

にあるような環式構造を一緒に形成してよい。

30

ウレイド： $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、ここで R^2 と R^3 は、独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基であり、そして R^1 は、ウレイド置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、水素又は C_{1-7} アルキル基である。ウレイド基の例には、限定されないが、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 、 $-\text{NMeCONEt}_2$ 、及び $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHPh}$ が含まれる。

【0074】

アシルオキシ（リバースエステル）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、ここで R は、アシルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。アシルオキシ基の例には、限定されないが、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （アセトキシ）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ が含まれる。

40

【0075】

チオール： $-\text{SH}$ 。

チオエーテル（スルフィド）： $-\text{SR}$ 、ここで R は、チオエーテル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基（ C_{1-7} アルキルチオ基とも呼ばれる）、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。 C_{1-7} アル

50

キルチオ基の例には、限定されないが、 $-SCH_3$ 及び $-SCH_2CH_3$ が含まれる。

【0076】

スルホキシド（スルフィニル）： $-S(=O)R$ 、ここでRは、スルホキシド置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。スルホキシド基の例には、限定されないが、 $-S(=O)CH_3$ 及び $-S(=O)CH_2CH_3$ が含まれる。

【0077】

スルホン（スルホン）： $-S(=O)_2R$ 、ここでRは、スルホン置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。スルホン基の例には、限定されないが、 $-S(=O)_2CH_3$ （メタンスルホン、メシル）、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、及び4-メチルフェニルスルホン（トシル）が含まれる。

【0078】

チオアミド（チオカルバミル）： $-C(=S)NR^1R^2$ 、ここで R^1 と R^2 は、独立してアミノ基について定義したようなアミノ置換基である。チオアミド基の例には、限定されないが、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ 、及び $-C(=S)NHCH_2CH_3$ が含まれる。

【0079】

スルホンアミノ： $-NR^1S(=O)_2R$ 、ここで R^1 は、アミノ基について定義したようなアミノ置換基であり、Rは、スルホンアミノ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは、 C_{1-7} アルキル基である。スルホンアミノ基の例には、限定されないが、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2Ph$ 、及び $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ が含まれる。

【0080】

加えるに、2以上の隣接置換基は、それらが付く原子と一緒に C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、又は C_{5-20} アリール環を形成するように、連結してよい。

【0081】

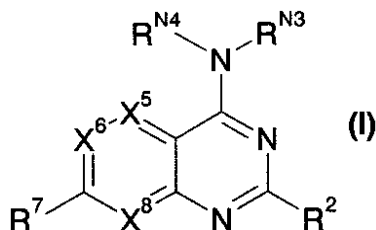
上記に言及したように、上記に収載した置換基を形成する基、例えば、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、及び C_{5-20} アリールは、それ自体が置換されてよい。このように、上記の定義には、置換されている置換基が含まれる。

【0082】

従って、本発明のさらなる側面は、式I：

【0083】

【化7】



【0084】

[式中：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシ

10

20

30

40

50

ルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基であり、

10

20

ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

30

R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式基は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

40

50

R^{C1} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ であり、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

10

R^{S2a} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

20

30

R^{N7a} と R^{N7b} は、H 又は C_{1-4} アルキル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

40

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、

50

スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基であり、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する[但し、 R^2 が未置換モルホリノであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に未置換モルホリノ

10

20

30

40

50

を形成して R^7 が未置換フェニルであり、そして X^5 が CH であるとき、このとき X^6 は N でなくて X^8 は CH でないか、又は X^6 は CH でなくて X^8 は N でない、そして

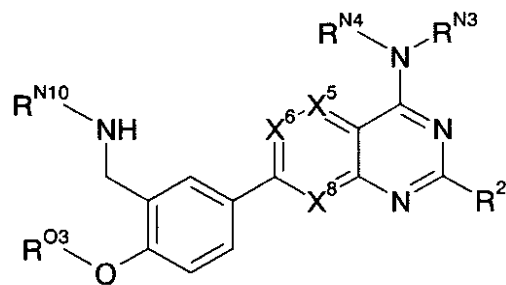
R^2 が未置換ピペリジニルであり、 R^{N3} と R^{N4} が、それらが付く窒素原子と一緒に未置換ピペリジニルを形成して R^7 が未置換フェニルであり、そして X^5 が CH であるとき、このとき X^6 は CH でなくて X^8 は N でない]。

【0085】

本発明のさらなる側面により、式 I (A) :

【0086】

【化8】



I(A)

【0087】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20}

アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基であり、

ここで R^{O^2} と R^{S^2b} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N^5} と R^{N^6} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{O^3} は、水素、又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_3-7 シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択さ

れる 1 以上の基によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；そして

R^{N10} は、 $C(=O)R^{C2}$ 、 $C(=S)R^{C3}$ 、 SO_2R^{S3} ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、

ここで R^{C2} と R^{C3} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ であり、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよく、そして R^{S3} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよい]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

10

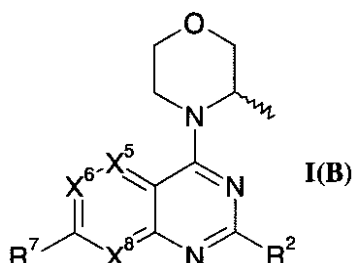
20

【0088】

本発明のさらなる側面により、式 I (B) :

【0089】

【化9】



30

【0090】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり;

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$; ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基; 又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオ

40

50

キシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基であり、

ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式基は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{C1} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ であり、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、

R^{S 2 a} は、H、C₅₋₂₀ アリール基、C₅₋₂₀ ヘテロアリール基、又は C₁₋₇ アルキル基であり、ここでそれぞれの C₁₋₇ アルキル、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、又は C₅₋₂₀ アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C₁₋₇ アルキル、C₂₋₇ アルケニル、C₂₋₇ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルケニル、C₃₋₂₀ ヘテロシクリル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇ アルキル、C₂₋₇ アルケニル、C₂₋₇ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルケニル、C₃₋₂₀ ヘテロシクリル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R² は、H、ハロ、OR^{O 2}、SR^{S 2 b}、NR^{N 5}R^{N 6}；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又はC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又はC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基であり、

ここで R^{O-2} と R^{S-2b} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、

アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

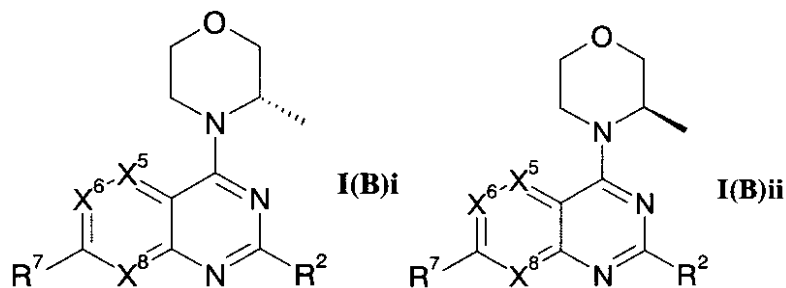
R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい」の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0091】

本発明のさらなる側面により、式 I (B) i 又は I (B) ii :

【0092】

【化10】



【0093】

[式中：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオ

アミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよいC₅₋₂₀ヘテロアリール基;又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又はC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよいC₅₋₂₀アリール基であり、

10

ここでR^{O1}とR^{S1}は、H、C₅₋₂₀アリール基、C₅₋₂₀ヘテロアリール基、又はC₁₋₇アルキル基であり、ここでそれぞれのC₁₋₇アルキル、C₅₋₂₀ヘテロアリール、又はC₅₋₂₀アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又はC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよく;

20

R^{N1}とR^{N2}は、独立して、H、C₁₋₇アルキル基、C₅₋₂₀ヘテロアリール基、C₅₋₂₀アリール基であるか、又はR^{N1}とR^{N2}は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれのC₁₋₇アルキル、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₅₋₂₀アリール、又は複素環式基は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又はC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよく;

30

40

R^{C1}は、H、C₅₋₂₀アリール基、C₅₋₂₀ヘテロアリール基、C₁₋₇アルキル基、又はNR^{N8}R^{N9}であり、ここでR^{N8}とR^{N9}は、独立して、H、C₁₋₇アルキル基、C₅₋₂₀ヘテロアリール基、C₅₋₂₀アリール基より選択されるか、又はR^{N8}とR^{N9}は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれのC₁₋₇アルキル、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₅₋₂₀アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ

50

10

20

30

40

50

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

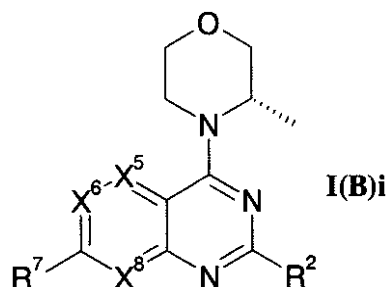
R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい」の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0094】

本発明のさらなる側面により、式 I (B) i :

【0095】

【化11】



【0096】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つ又は2つはNであり、そして他のものはCHであり；

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシ

ルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい $C_5 - 20$ ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよい $C_5 - 20$ アリール基であり、

ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、 $C_5 - 20$ アリール基、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール基、又は $C_1 - 7$ アルキル基であり、ここでそれぞれの $C_1 - 7$ アルキル、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、又は $C_5 - 20$ アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール基、 $C_5 - 20$ アリール基であるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの $C_1 - 7$ アルキル、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、 $C_5 - 20$ アリール、又は複素環式基は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_2 - 7$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、 $C_5 - 20$ アリール、 $C_5 - 20$ ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい）より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{C1} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ であり、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R^{S2a} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N7a} と R^{N7b} は、H 又は C_{1-4} アルキル基であり；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ ；ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）より選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基；又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ（それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カル

ボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよい C_{5-20} アリール基であり、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、 C_{5-20} アリール基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、又は C_{1-7} アルキル基であり、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、又は C_{5-20} アリールは、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよく；

R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、 C_{1-7} アルキル基、 C_{5-20} ヘテロアリール基、 C_{5-20} アリール基であるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し、ここでそれぞれの C_{1-7} アルキル、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、又は複素環式環は、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、及びチオール、又は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノ(それぞれ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、チオール、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、エーテル、アシル、エステル、アミド、アミノ、アシルアミド、ウレイド、アシルオキシ、チオエーテル、スルホキシド、スルホニル、チオアミド、及びスルホンアミノより選択される1以上の基で置換されていてもよい)より選択される1以上の基によって置換されていてもよい]の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0097】

(i)さらなる選好物：

以下の選好物は、本発明のそれぞれの側面へ適宜適用することができる。それぞれの基の選好物は、他の基のありとあらゆる選好物と適宜組み合わせるよい。

【0098】

X^5 、 X^6 、及び X^8 ：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の2つがNであるとき、好ましくは、 X^5 と X^8 がNである。

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであることが好ましい。より好ましくは、 X^5 及び X^8 の1つがNであり、そして最も好ましくは、 X^8 がNである。

【0099】

R^7 ：

R^7 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、 OR^{O1} 、 SR^S 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、及び $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ より選択され、ここで R^{O1} 、 R^S 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N7a} 、 R^{N7b} 、 R^{C1} 、及び

10

20

30

40

50

R^{S2a} は、先に定義した通りである。 R^7 が、好ましくは、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、 OR^{O1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ 、及び $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ より選択されることがさらに好ましい。

【0100】

R^7 が OR^{O1} であるならば、このとき好ましくは、 R^{O1} は C_{1-7} アルキル基であり、これは置換されてよい。

R^7 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるならば、このとき好ましくは、 R^{N2} は、H 及び C_{1-4} アルキル（例、メチル）より選択され、より好ましくは、H である。 R^{N1} が C_{1-7} アルキルであるならば、それは、好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキルより選択される。 R^{N1} が C_{5-20} アリールであるならば、それは、好ましくは、 C_{5-10} アリール、より好ましくは、 C_{5-6} アリール（例、フェニル、ピロリル、ピリジル、フラニル、チオフェニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル）より選択される。特に好ましい基には、フェニル、ピリジル、ピロリル、及びチオフェニルが含まれる。上述の基は、置換されていてもよく、そしていくつかの態様において、好ましくは置換されている。置換基には、限定されないが、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、カルボキシ、エステル、ヒドロキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、及びアミノを含めてよい。

【0101】

R^7 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるならば、このとき好ましくは、 R^{N2} は、H 及び C_{1-4} アルキル（例、メチル）より選択され、より好ましくは、H である。 R^{N1} が C_{1-7} アルキルであるならば、それは、好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキルより選択される。 R^{N1} が C_{5-20} アリールであるならば、それは、好ましくは、 C_{5-10} アリール（例、フェニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、フラニル、チオフェニル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル）より選択され、より好ましくは、 C_{5-6} アリール（例、フェニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、フラニル、チオフェニル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル）より選択される。特に好ましい基には、フリル、フェニル、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、及びチオフェニルが含まれる。上述の基は、置換されていてもよく、そしていくつかの態様において、好ましくは置換されている。置換基には、限定されないが、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、カルボキシ、エステル、エーテル（例、 C_{1-7} アルコキシ）、ヒドロキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、及びアミノを含めてよい。

【0102】

R^7 が $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ であるならば、このとき R^{N7a} は、好ましくは、H である。 R^{C1} は、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基（例、フェニル、イミダゾリル、キノキサリニル）、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{1-7} アルキル（例、プロペニル、メチル（チオフェニルで置換されている））、又は $NR^{N8}R^{N9}$ であり得る。 R^{N8} は、好ましくは、水素であり、 R^{N9} は、好ましくは、 C_{1-7} アルキル（例、エチル）である。

【0103】

R^7 が $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ であるならば、このとき R^{N7b} は、好ましくは、H である。 R^{S2a} は、好ましくは、 C_{1-7} アルキル（例、メチル）である。

R^7 が C_{5-20} アリール基であるならば、それは、好ましくは、 C_{5-10} アリールであり、より好ましくは、 C_{5-6} アリール基である。最も好ましくは、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される。

【0104】

R^7 が C_{5-20} アリール基であるならば、それは、好ましくは、置換されていてもよい C_{5-10} アリールであり、より好ましくは、置換されていてもよい C_{5-6} アリール

10

20

30

40

50

基である。最も好ましくは、それは、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリールアミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

【0105】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_{5-10} アリール基であり、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに、 C_{1-7} アルキル及び C_{1-7} アルコキシより選択される（ここで該アルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）。別の態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基であり、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} アルキル及び C_{1-7} アルコキシより選択される（ここで該アルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）。さらなる態様において、 R^7 は、チオフェニル基、又はクロロ、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、エトキシ、*i*-プロポキシ、ベンジルオキシ、及びヒドロキシメチルより選択される1以上の基によって置換されていてもよいフェニル基である。さらなる態様において、 R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基である。

【0106】

R^7 が5～20員のヘテロアリール基であれば、それは、好ましくは、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールであり、より好ましくは、置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリール基である。

【0107】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基又は置換されていてもよい5～20員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、スルホンアミノ（例えば、 $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ アルキル）、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-7} アルキル)アミノ)、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ アルキル、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

【0108】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、スルホンアミノ（例えば、 $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ アルキル）、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-7} アルキル)アミノ)、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ アルキル、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

【0109】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

【0110】

10

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、 N -メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択される。

【0111】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、 N -メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択される。

20

【0112】

1つの態様において、 R^7 は、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、メトキシ、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、及び $-CONHCH(CH_3)_2$ より選択される。

【0113】

30

1つの態様において、 R^7 は、ピリジン基のような、置換されていてもよい5若しくは6員の窒素含有ヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CO_2NH_2$ 、 $-CO_2NHC_{1-7}$ アルキル、 $-CO_2N(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

40

【0114】

1つの態様において、 R^7 は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CO_2NH_2$ 、 $-CO_2NHC_{1-7}$ アルキル、 $-CO_2N(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）で置換されていてもよいピリジニル基であり、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。

50

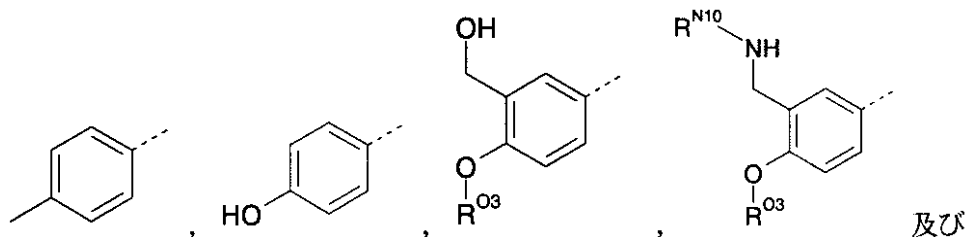
【0115】

1つの態様において、 R^7 は、 NH_2 で置換されていてもよいピリジニル基である。

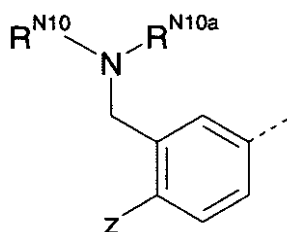
1つの態様において、 R^7 は：

【0116】

【化12】



10



20

【0117】

[式中；

Z は、 H 、 F 、又は OR^{O3} であり；

R^{O3} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基より選択され；

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、 $C(S)R^{C3}$ 、 SO_2R^{S3} 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} と R^{C3} は、 H 、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、 H 、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；そして R^{S3} は、 H 、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；

30

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択される；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する」より選択される、置換されていてもよいフェニル基である。

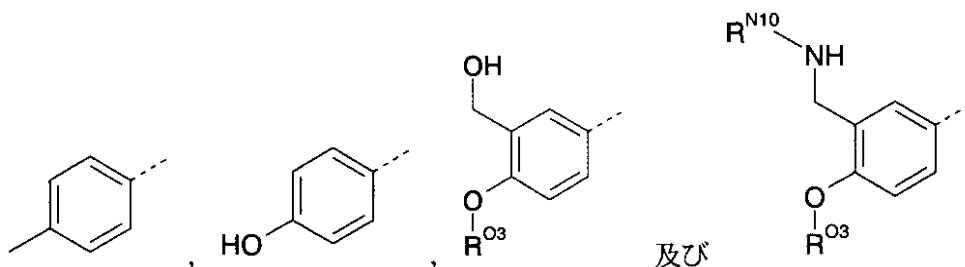
40

【0118】

1つの態様において、 R^7 は：

【0119】

【化 1 3】



【0 1 2 0】

[式中:]

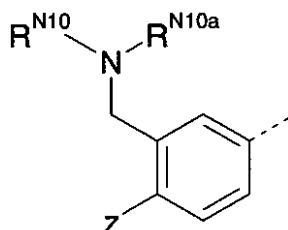
R^{O3} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基より選択され；そして
 R^{N10} は、 $C(O)R^{C2}$ 、 $C(S)R^{C3}$ 、 SO_2R^{S3} 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} と R^{C3} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；そして R^{S3} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択される] より選択される、置換されていてもよいフェニル基である。

【0 1 2 1】

1つの態様において、 R^7 は：

【0 1 2 2】

【化 1 4】



【0 1 2 3】

[式中:]

 Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択される；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有

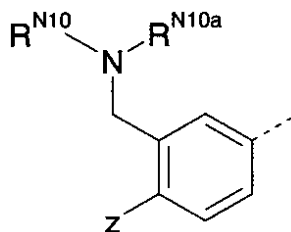
する、置換されていてもよい複素環式環を形成する] である。

【0124】

1つの態様において、 R^7 は：

【0125】

【化15】



10

【0126】

[式中：

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_6 アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、 CH_3 又は CH_2OH より選択され；

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択される；
又は

20

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し；

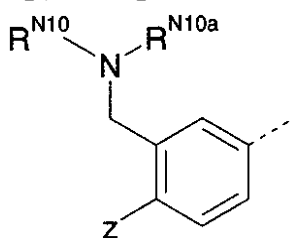
そしてここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択される] である。

【0127】

1つの態様において、 R^7 は：

【0128】

【化16】



30

【0129】

[式中：

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

40

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5若しくは6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し；

そしてここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択される] である。

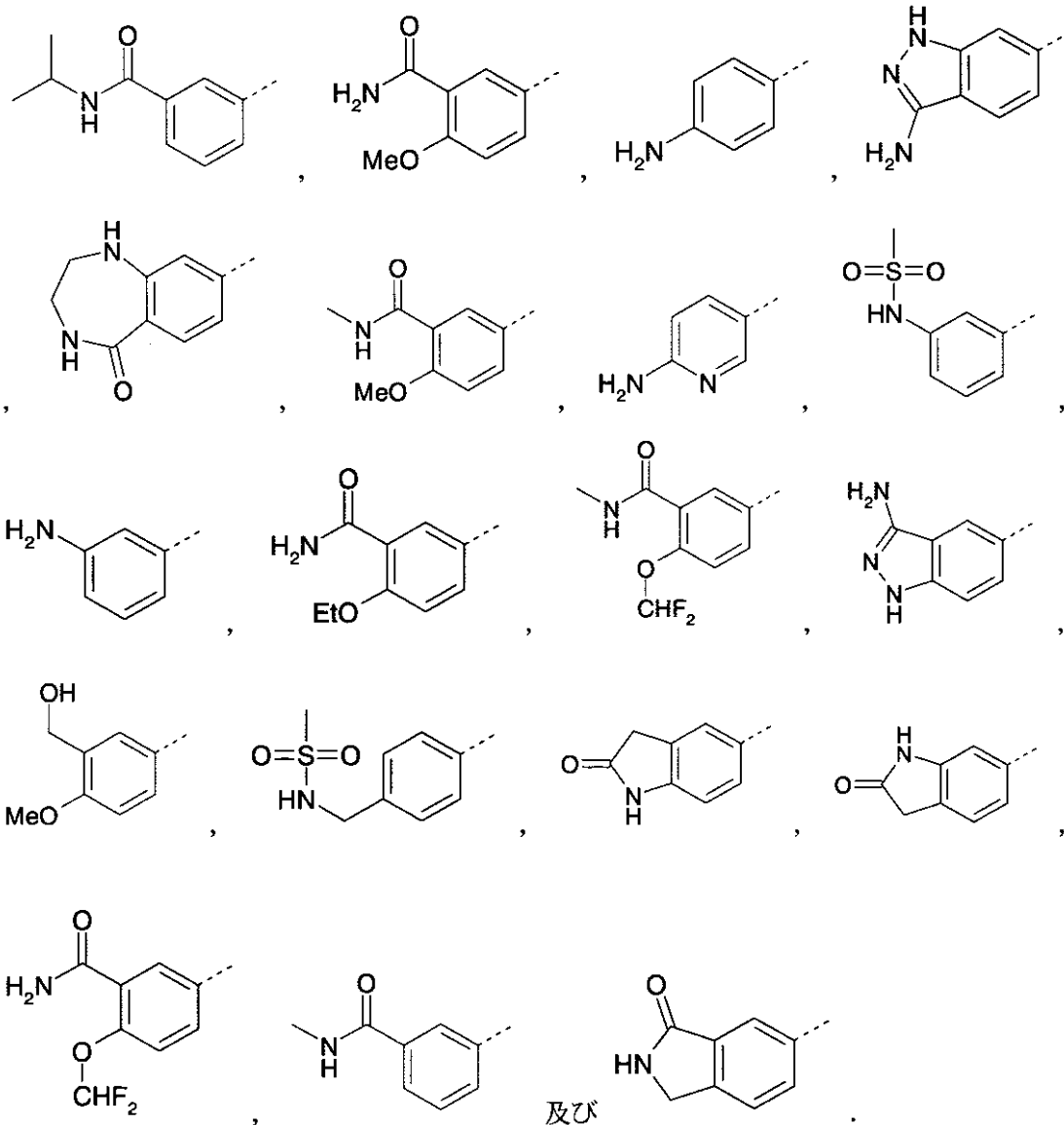
50

【0130】

本発明のさらなる態様において、 R^7 は：

【0131】

【化17】



10

20

30

【0132】

より選択される。

R^{N10} :

R^{N10} は、好ましくは、 $C(=S)R^{C3}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、及び置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C3} は、先に定義した通りである。

40

【0133】

R^{N10} が $C(=S)R^{C3}$ であるならば、このとき好ましくは、 R^{C3} は、 $NR^{N11}R^{N12}$ であり、ここで R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する。

【0134】

R^{N10} が C_{5-20} ヘテロアリール基であるならば、それは、好ましくは、 C_{5-10} ヘテロアリール基であり、より好ましくは、 C_{5-6} ヘテロアリール基である。最も好ましくは、それは、置換されていてもよいピラゾール基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される。

50

【0135】

R^{N10} が C_{5-20} アリール基であるならば、それは、好ましくは、 C_{5-10} アリールであり、より好ましくは、 C_{5-6} アリール基である。最も好ましくは、それは、置換されていてもよいフェニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される。

【0136】

R^{N10} が C_{1-10} アルキル基であるならば、それは、好ましくは、 C_{1-10} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-10} アルキル基である。最も好ましくは、それは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル（例えば、 C_{1-7} アルコキシ）、チオエーテル（例えば、 C_{1-7} アルキルチオ）、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル（例えば $-C(=O)OR$ （ここで R は、 C_{1-7} アルキルである））、及びアミノ（例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ）より選択される。

【0137】

R^{O3} :

R^{O3} は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。より好ましくは、 R^{O3} は、未置換 C_{1-3} アルキル基、好ましくは、メチル基である。

【0138】

R^{N3} と R^{N4} :

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、5と7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する。好ましい、置換されていてもよい基には、限定されないが、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、及びピロリジニルが含まれる。

【0139】

より好ましくは、形成される基は、好ましくは未置換である、モルホリノ又はチオモルホリノである。最も好ましい基は、モルホリノである。

R^2 :

1つの態様において、 R^2 は、 OR^{O2} であり、ここで R^{O2} は、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基である。

【0140】

1つの態様において、 R^2 は、 OR^{O2} であり、ここで R^{O2} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ である。

【0141】

1つの態様において、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される。

別の態様において、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される。

【0142】

さらなる態様において、 R^2 は、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、ホルミル、シアノ、メチル、アミド、メチル、メトキシメチル、及びヒドロキシメチルより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基である。

【0143】

好ましくは、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、先に定義した通りであり、そしてより好ましくは、 R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する。この環は、好ましくは、5～7の環原子を有する。好ましい、置換されていてもよい基には、限

10

20

30

40

50

定されないが、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、及びピロリジニルが含まれる。

【0144】

好ましくは、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、先に定義した通りであり、より好ましくは、 R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する。この環は、好ましくは、5～7の環原子を有する。好ましい、置換されていてもよい基には、限定されないが、イミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、及びピロリジニルが含まれる。

10

【0145】

ピペラジニル及びホモピペラジニル基に好ましいN置換基には、エステル、特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ が含まれる。

【0146】

ピペラジニル及びホモピペラジニル基に好ましいN置換基には、 C_{1-7} アルキル基又はエステル、特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ が含まれる。

20

【0147】

その基に好ましいC置換基には、 C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルが含まれる。該基は、1以上の置換基、例えば、1又は2の置換基を担ってよい。

その基に好ましいC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及び C_{1-4} アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる。該基は、1以上の置換基、例えば、1又は2の置換基を担ってよい。

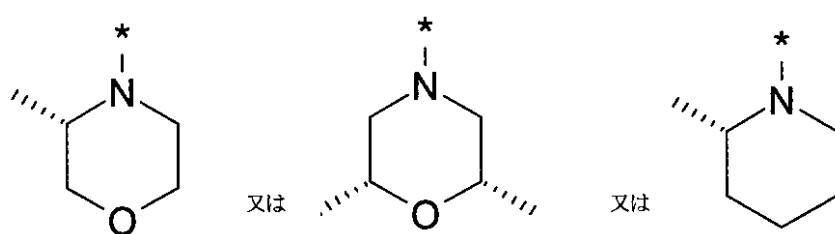
【0148】

より好ましい基は、モルホリノ及びピペリジニルである。これらは、好ましくは、1又は2のメチル置換基で置換される。これらの基が2つのメチル置換基を担うならば、これらは、好ましくは、別々の炭素原子上にある。特に好ましい基には：

【0149】

30

【化18】



【0150】

が含まれる。

40

1つの態様において、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、エステル、 C_{3-7} シクロアルキル環、 C_6 カルボアリール環、5～7の環原子を含有する複素環式環、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該複素環式環、該シクロアルキル環、該カルボアリール環、該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される。

【0151】

1つの態様において、 R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それ

50

らが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びにC₁ - 7 飽和アルキル及びC₁ - 7 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、C₁ - 7 アルコキシ、アミノ、及びC₅ - 6 アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される。

【0152】

1つの態様において、R²は、NR^{N5}R^{N6}であり、ここでR^{N5}は、置換されていてもよいC₁ - 7 アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基であり、R^{N6}は水素である。

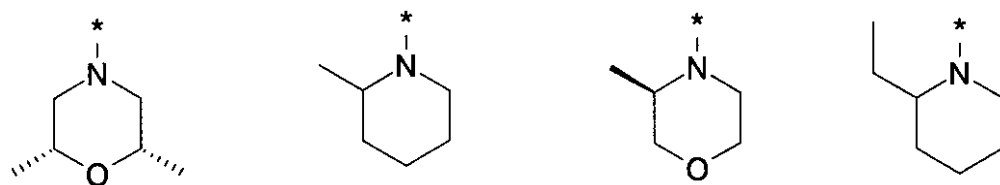
【0153】

1つの態様において、R²は、NR^{N5}R^{N6}であり、ここでR^{N5}は、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、シクロペンチル、又はフェニル基であり、R^{N6}は水素である。

より好ましい基は、モルホリノ及びピペラジニルである。これらは、好ましくは、1以上のアルキル置換基、例えば、メチル又はエチル置換基で置換される。より好ましくは、これらは、1又は2のメチル置換基で置換される。これらの基が2つのメチル置換基を担うならば、これらは、好ましくは、別々の炭素原子上にある。特に好ましい基には、メチルモルホリノ基、ジメチルモルホリノ基、及びメチルピペリジニル基、例えば：

【0154】

【化19】



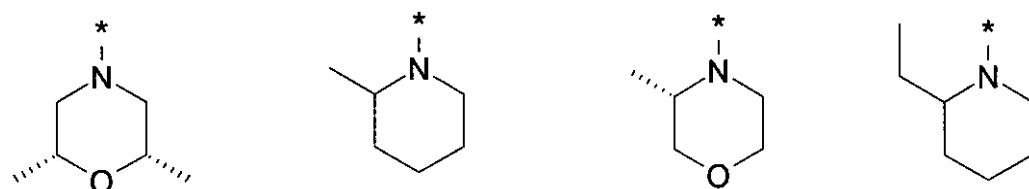
【0155】

が含まれる。

好ましいR²基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、及びホモピペラジニル基である。より好ましい基は、モルホリノ及びピペラジニルである。これらは、好ましくは、1以上のアルキル置換基、例えば、メチル又はエチル置換基で置換される。より好ましくは、これらは、1又は2のメチル置換基で置換される。これらの基が2つのメチル置換基を担うならば、これらは、好ましくは、別々の炭素原子上にある。このアルキル置換基も、置換されていてもよい。このアルキル置換基の任意選択の置換基の例には、ハロ、ヒドロキシ、エーテル、又はアミノが含まれる。特に好ましい基には、メチルモルホリノ基、ジメチルモルホリノ基、及びメチルピペリジニル基、例えば：

【0156】

【化20】



【0157】

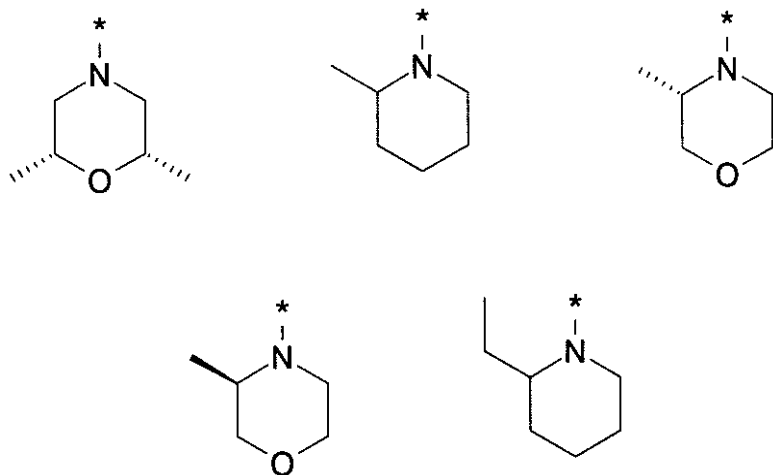
が含まれる。

好ましいR²基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、及びホモピペラジニル基である。より好ましい基は、モルホリノ及びピペラジニルである。これらは、好ましくは、1以上のアルキル置換基、例えば、メチル又はエチル置換基で置換される。より好ましくは、これらは、1又は2のメチル置換基で置換される。これらの基が2つのメチル置換基を担うならば、これらは、好ましくは、別々の炭素原子上にある。このアルキル置換基も、置換されていてもよい。このアルキル置換基の任意選択の置換基の例には、ハロ、

ヒドロキシ、エーテル、又はアミノが含まれる。特に好ましい基には、メチルモルホリノ基、ジメチルモルホリノ基、及びメチルピペリジニル基、例えば：

【0158】

【化21】



10

【0159】

が含まれる。

さらに好ましい R^2 基は、置換されていてもよいピロリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、及びホモピペラジニルであり、ここで任意選択の置換基は、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、アミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ ）、エステル（例えば、 $-CO_2C_{1-7}$ アルキル）、 C_6 アリール、及び3～7の員のヘテロシクリル基より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、アリール、又はヘテロシクリル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 $-NH_2$ 、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される1以上の基によってさらに置換されていてもよい。より好ましい基は、ヒドロキシル、メチル、エチル、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、フェニル、ピロリジニル、モルホリノ、及びピペラジニルより選択される1以上の基によって置換されていてもよい、モルホリノ、ピペラジニル、及びホモピペラジニルである。

20

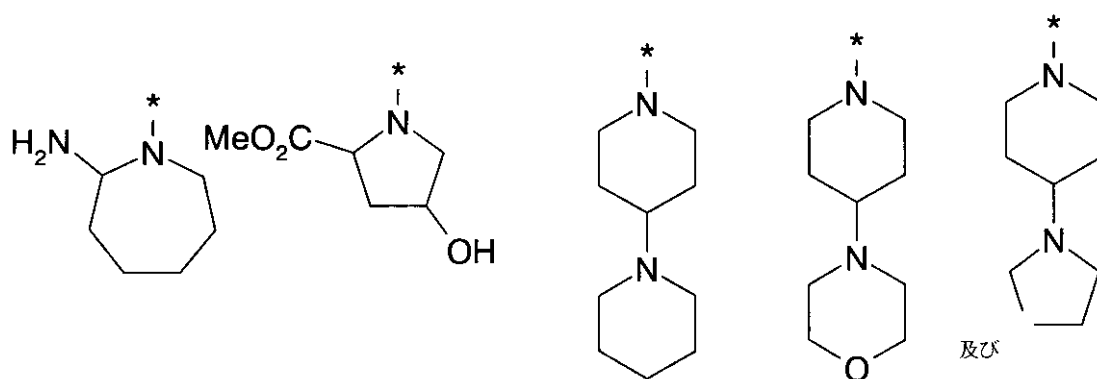
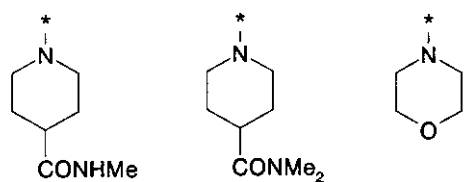
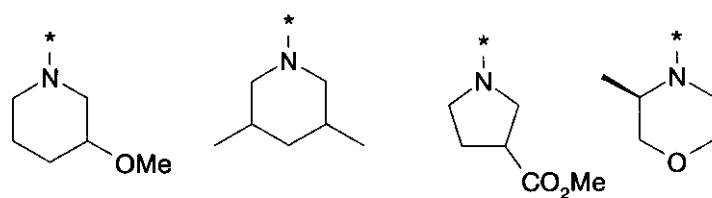
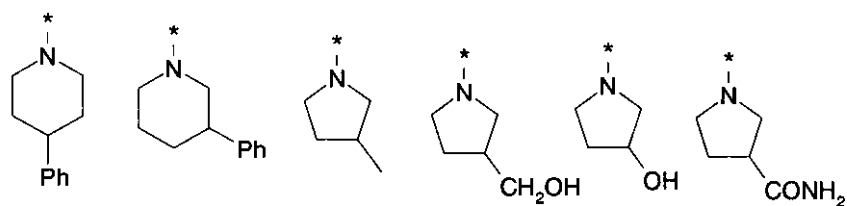
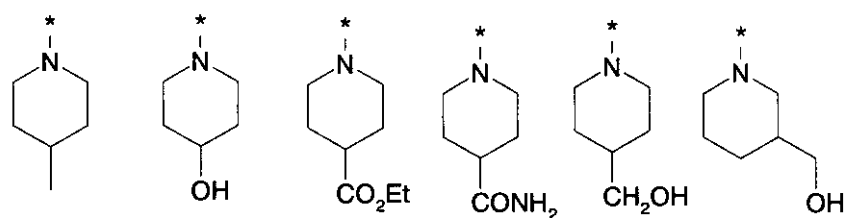
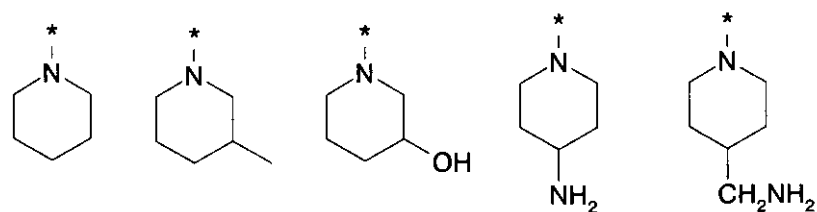
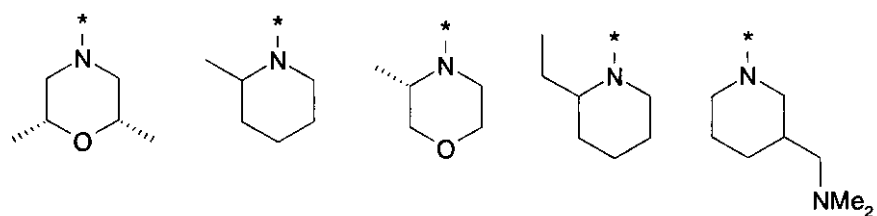
30

【0160】

本発明のさらなる態様において、 R^2 は：

【0161】

【化 2 2】



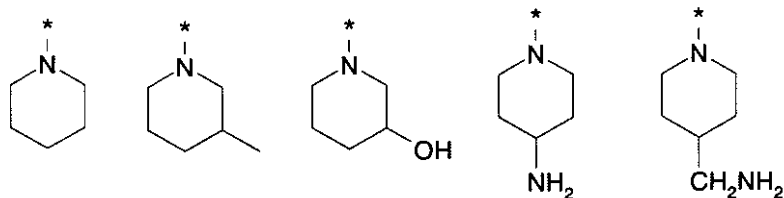
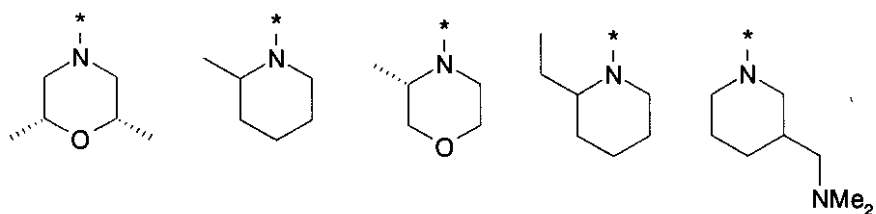
【 0 1 6 2 】

より選択される。

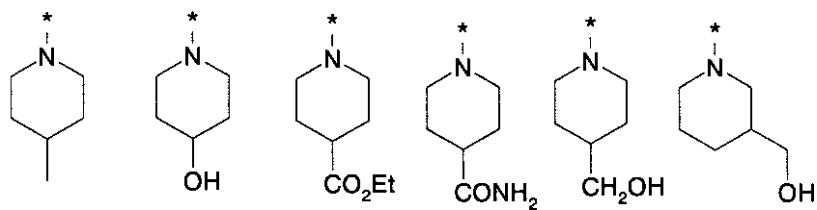
本発明のさらなる態様において、 R^2 は：

【0163】

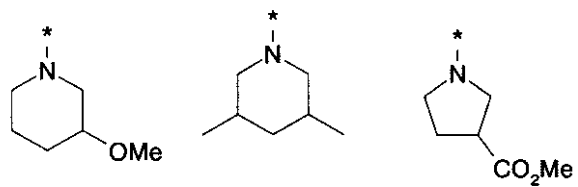
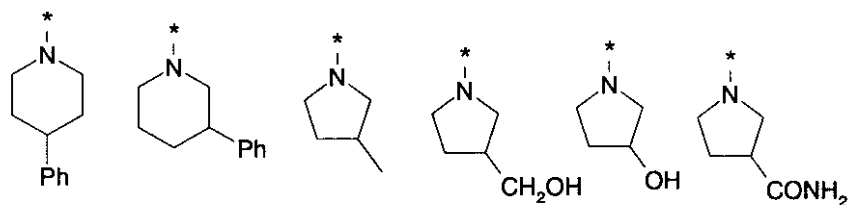
【化23】



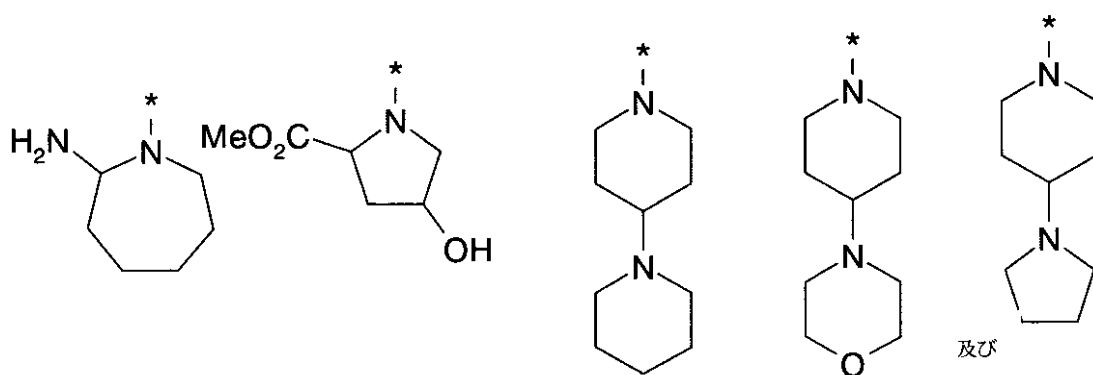
10



20



30



40

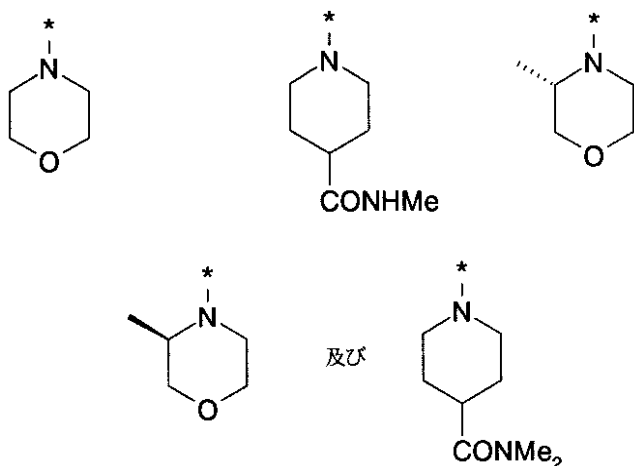
【0164】

より選択される。

本発明のさらなる態様において、 R^2 は：

【0165】

【化 2 4】



10

【0166】

より選択される。

本発明の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、 OR^{O1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、及び $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ より選択され；

20

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、5と7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される、式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0167】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基であり、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} アルキル及び C_{1-7} アルコキシ（ここで該アルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択され；

30

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0168】

別の態様において：

40

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基であり、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} アルキル及び C_{1-7} アルコキシ（ここで該アルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択され；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する、式

50

(I) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0169】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基であり、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} アルキル及び C_{1-7} アルコキシ（ここで該アルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択され；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成する、式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

【0170】

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

R^7 は、クロロ、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、ベンジルオキシ、及びヒドロキシメチルより選択される1以上の基によって置換されていてもよい、チオフェニル基又はフェニル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成する、式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

20

30

【0171】

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

R^7 は、クロロ、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、ベンジルオキシ、及びヒドロキシメチルより選択される1以上の基によって置換されていてもよい、チオフェニル基又はフェニル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、炭素上で、1以上の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、モルホリノ、チオモルホリノ、ペペリジニル、ペペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモペペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成する、式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

40

【0172】

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

R^7 は、クロロ、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、ベンジルオキシ、及びヒドロキシメチルより選択される1以上の基によって置換されていてもよい、チオフェニル基又はフェニル基であり；

50

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、モルホリノ又はチオモルホリノを形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、炭素上で、1以上の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成する、式（I）の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0173】

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

10

R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基であり；

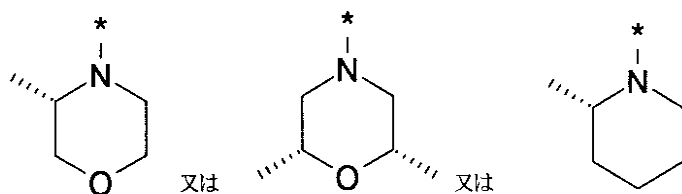
R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、モルホリノ又はチオモルホリノを形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に；

【0174】

【化25】

20



【0175】

基を形成する、式（I）の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

30

X^8 がNであり；

R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基であり；

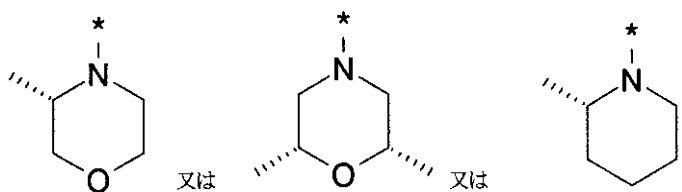
R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、未置換モルホリノを形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0176】

【化26】

40



【0177】

基を形成する、式（I）の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

本発明の態様において：

50

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^{N10} は、 $C(=S)R^{C3}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、及び置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C3} は、先に定義した通りであり；

R^{O3} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、5と7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される、式I(A)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

【0178】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^{N10} は、 $C(=S)R^{C3}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、ここで R^{C3} は、 $NR^{N11}R^{N12}$ であり、そしてここで R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{O3} は、未置換 C_{1-3} アルキル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式I(A)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

20

【0179】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^{N10} は、 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 基（ここで R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する）、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル（例えば、 C_{1-7} アルコキシ）、チオエーテル（例えば、 C_{1-7} アルキルチオ）、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル（例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここでRは、 C_{1-7} アルキルである）、及びアミノ（例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ）より選択される1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

30

R^{O3} は、メチル基であり；

40

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成する、式I(A)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0180】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり；

R^{N10} は、 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 基（ここで R^{N11} と R^{N12} は、それら

50

が結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する)、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル(例えば、 C_{1-7} アルコキシ)、チオエーテル(例えば、 C_{1-7} アルキルチオ)、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル(例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここでRは、 C_{1-7} アルキルである)、及びアミノ(例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ)より選択される1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり;

10

R^{O^3} は、メチル基であり;

R^{N^3} と R^{N^4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル(好ましくは、N置換)、ホモピペラジニル(好ましくは、N置換)、又はピロリジニル基を形成し;そして

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル(好ましくは、N置換)、ホモピペラジニル(好ましくは、N置換)、又はピロリジニル基を形成する、式I(A)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

20

【0181】

さらなる態様において:

X^8 がNであり;

$R^{N^{10}}$ は、 $C(=S)NR^{N^{11}}R^{N^{12}}$ 基(ここで $R^{N^{11}}$ と $R^{N^{12}}$ は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する)、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル(例えば、 C_{1-7} アルコキシ)、チオエーテル(例えば、 C_{1-7} アルキルチオ)、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル(例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここでRは、 C_{1-7} アルキルである)、及びアミノ(例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ)より選択される1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり;

30

R^{O^3} は、メチル基であり;

R^{N^3} と R^{N^4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル(好ましくは、N置換)、ホモピペラジニル(好ましくは、N置換)、又はピロリジニル基を形成し;そして

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル(好ましくは、N置換)、ホモピペラジニル(好ましくは、N置換)、又はピロリジニル基を形成する、式I(A)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

40

【0182】

さらなる態様において:

X^8 がNであり;

$R^{N^{10}}$ は、 $C(=S)NR^{N^{11}}R^{N^{12}}$ 基(ここで $R^{N^{11}}$ と $R^{N^{12}}$ は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する)、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基

50

、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル（例えば、 C_{1-7} アルコキシ）、チオエーテル（例えば、 C_{1-7} アルキルチオ）、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル（例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここでRは、 C_{1-7} アルキルである）、及びアミノ（例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ）より選択される1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{O^3} は、メチル基であり；

R^{N^3} と R^{N^4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、モルホリノ又はチオモルホリノ基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、炭素上で、1以上の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成する、式 I (A) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0183】

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

$R^{N^{10}}$ は、 $C(=S)NR^{N^{11}}R^{N^{12}}$ 基（ここで $R^{N^{11}}$ と $R^{N^{12}}$ は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する）、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル（例えば、 C_{1-7} アルコキシ）、チオエーテル（例えば、 C_{1-7} アルキルチオ）、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル（例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここでRは、 C_{1-7} アルキルである）、及びアミノ（例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ）より選択される1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

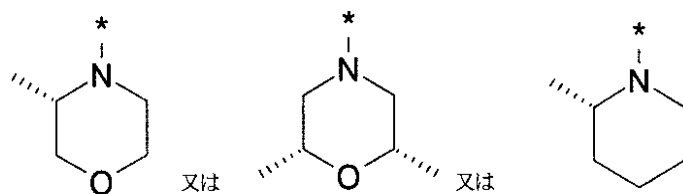
R^{O^3} は、メチル基であり；

R^{N^3} と R^{N^4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、モルホリノ又はチオモルホリノ基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0184】

【化27】



【0185】

基を形成する、式 I (A) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

X^8 がNであり；

$R^{N^{10}}$ は、 $C(=S)NR^{N^{11}}R^{N^{12}}$ 基（ここで $R^{N^{11}}$ と $R^{N^{12}}$ は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成する）、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、及び C_{1-7} アルコキシより選択される1以上の基で置換されていてもよいピラゾール基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル

10

20

30

40

50

、及び C_{1-7} アルコキシより選択される 1 以上の基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、エーテル（例えば C_{1-7} アルコキシ）、チオエーテル（例えば、 C_{1-7} アルキルチオ、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロアリール、シアノ、エステル（例えば、 $-C(=O)OR$ 、ここで R は、 C_{1-7} アルキルである）、及びアミノ（例えば、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ C_{1-7} アルキルアミノ、及び C_{1-7} アルコキシカルボニルアミノ）より選択される 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

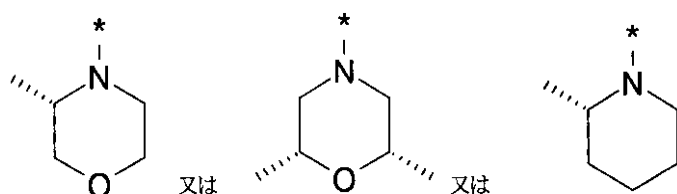
R^{O3} は、メチル基であり；

R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、好ましくは、未置換モルホリノ基を形成し；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0186】

【化28】



【0187】

基を形成する、式 I (A) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

本発明の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい 5 ~ 20 員のヘテロアリール基、 OR^{O1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、及び $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ より選択され；そして

R^2 は、 OR^{O2} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0188】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-7} アルキル) アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ (C_{1-7} アルキル) アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていてもよく；そして

R^2 は、 OR^{O2} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0189】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

10

20

30

40

50

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていてもよく；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0190】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ）、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル）より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ（ C_{1-7} アルキル）アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていてもよく；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、 C_{1-7} アルキル基又はエステル（特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及び C_{1-4} アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0191】

本発明の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい 5～20 員のヘテロアリール基、 OR^{O1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、及び $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ より選択され；そして

R^2 は、 OR^{O2} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される、式 I (B)、I (

B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0192】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-7} アルキル) アミノ)、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル) より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ (C_{1-7} アルキル) アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていてもよく；そして

R^2 は、 OR^{O2} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0193】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-7} アルキル) アミノ)、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル) より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ (C_{1-7} アルキル) アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていてもよく；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7 の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0194】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり；

R^7 は、置換されていてもよい C_{5-6} アリール基又は置換されていてもよい 5 若しくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 C_{5-6} アリールアミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-7} アルキル) アミノ)、及びアミド（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-7}$ アルキル、 $-CON(C_{1-7}$ アルキル) $_2$ 、及び $-CONH$ ヘテロシクリル) より選択され、ここでその置換基のアルキル、アルコキシ、又はアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{5-6} アリール、 C_{5-6} アリールアミノ、ジ (C_{1-7} アルキル) アミノ、及び C_{1-7} アルキルアミノより選択される 1 以上の基によってさらに置換されていても

よく；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、 C_{1-7} アルキル基又はエステル（特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及び C_{1-4} アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

【0195】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

R^7 は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

20

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、エステル、 C_{3-7} シクロアルキル環、 C_6 カルボアリール環、5～7の環原子を含有する複素環式環、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該複素環式環、該シクロアルキル環、該カルボアリール環、該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

30

【0196】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり； X^8 は、N であり

R^7 は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

40

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、 C_{1-7} アルキル基又はエステル（特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ）が含まれ、そしてイミダゾリ

50

ル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及びC₁ - 4アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式I (B)、I (B) i、又はI (B) i iの化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0197】

さらなる態様において：

X⁵とX⁶がそれぞれCHであり；

X⁸は、Nであり；

R⁷は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、-NH₂、フルオロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONHCH₂CH₂F、-CONHCH₂CHF₂、-CONHCH₂CH₂OH、-CONMeEt、-CONMe₂、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

R²は、NR^{N5}R^{N6}であり、ここでR^{N5}とR^{N6}は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、C₁ - 7アルキル基又はエステル（特に、C₁ - 7アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、及び-C(=O)OC(CH₃)₃）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及びC₁ - 4アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式I (B)又はI (B) iの化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0198】

さらなる態様において：

X⁵とX⁶がそれぞれCHであり；

X⁸は、Nであり；

R⁷は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、-NH₂、フルオロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONHCH₂CH₂F、-CONHCH₂CHF₂、-CONHCH₂CH₂OH、-CONMeEt、-CONMe₂、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

R²は、NR^{N5}R^{N6}であり、ここでR^{N5}とR^{N6}は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、C₁ - 7アルキル基又はエステル（特に、C₁ - 7アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、及び-C(=O)OC(CH₃)₃）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及びC₁ - 4アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式I (B)、I (B) i、又はI (B) i iの化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0199】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

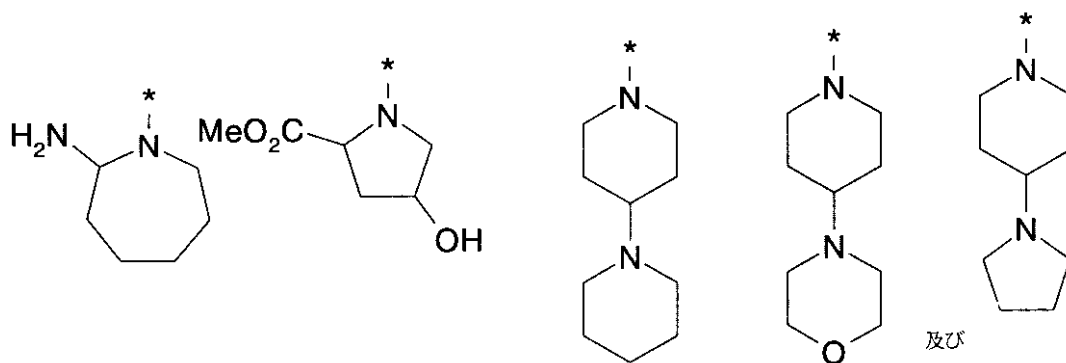
R^7 は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び 4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

10

R^2 は：

【0200】

10



より選択される基である、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

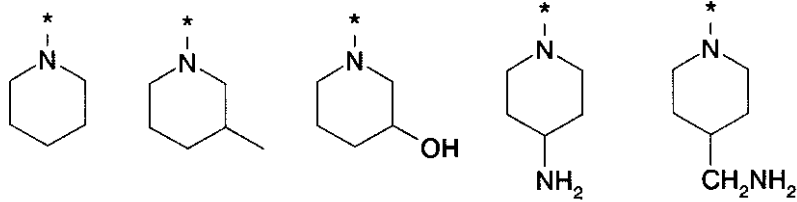
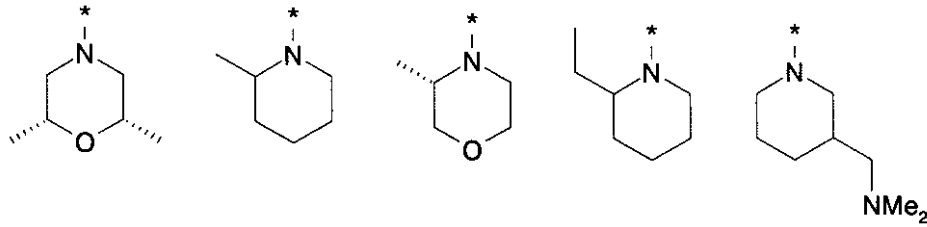
X^8 は、N であり；

R^7 は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置換基は、好ましくは、 $-NH_2$ 、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONHCH_2CH_2F$ 、 $-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONMeEt$ 、 $-CONMe_2$ 、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び 4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

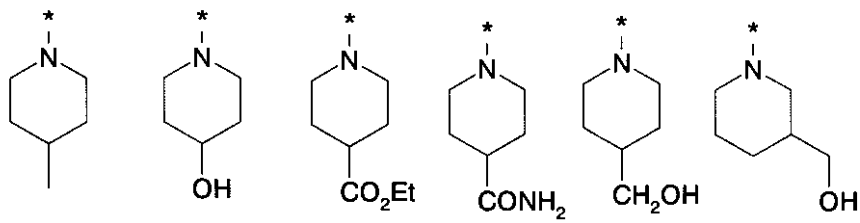
R^2 は：

【0202】

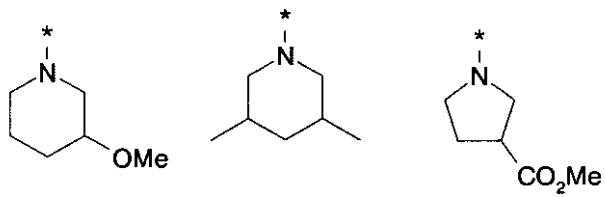
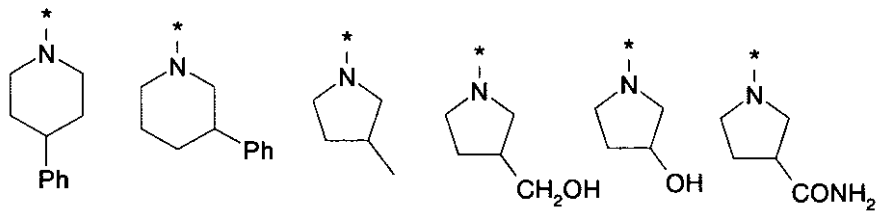
【化 30】



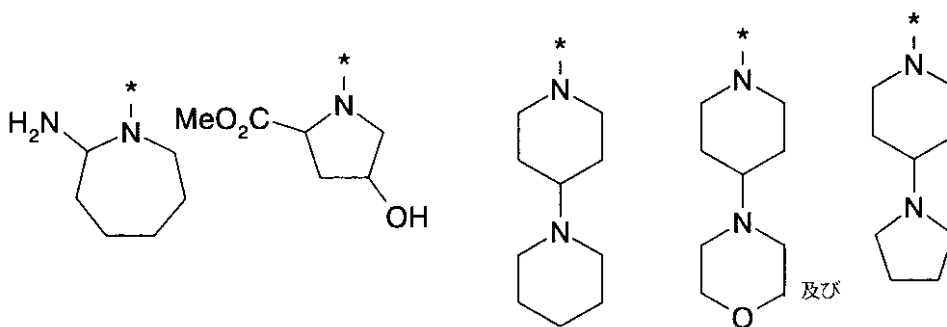
10



20



30



40

【0203】

より選択される基である、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

X⁵ と X⁶ がそれぞれ CH であり；

X⁸ は、N であり；

R⁷ は、置換されていてもよいフェニル又はピリジニル基であり、ここで任意選択の置

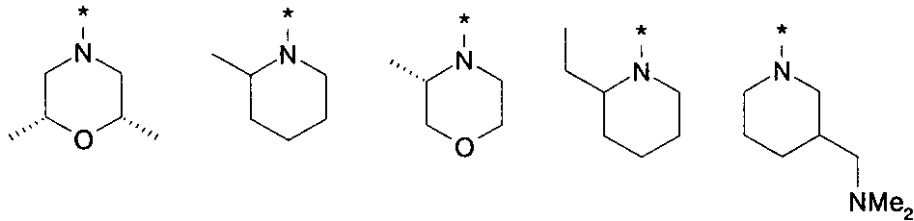
50

換基は、好ましくは、 $-\text{NH}_2$ 、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、メチル、メトキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONMeEt}$ 、 $-\text{CONMe}_2$ 、N-メチルピペラジニルカルボニル、及び4-ヒドロキシピペリジニルカルボニルより選択され；そして

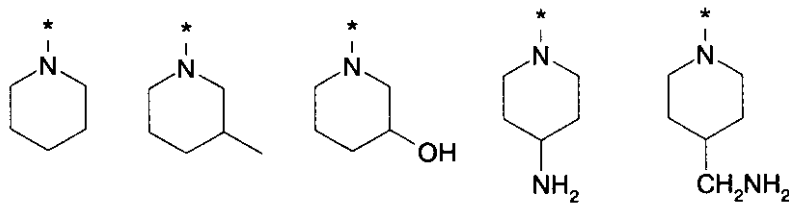
R^2 は：

【0204】

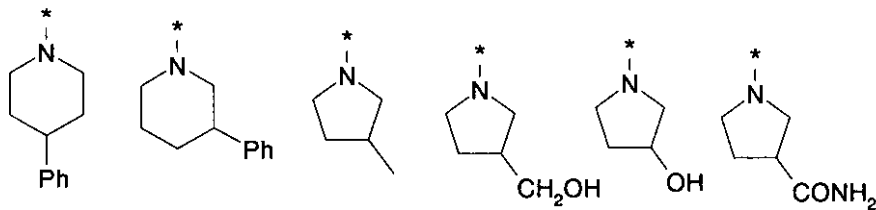
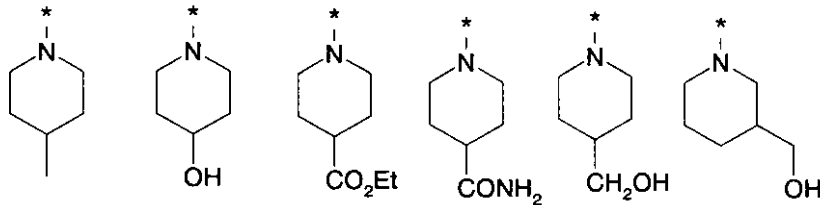
【化31】



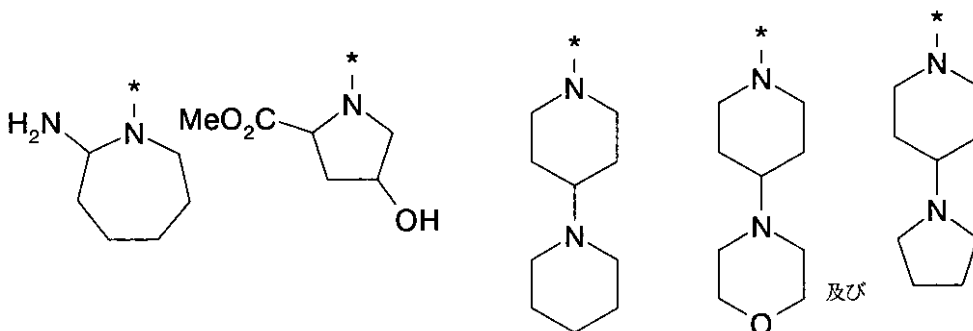
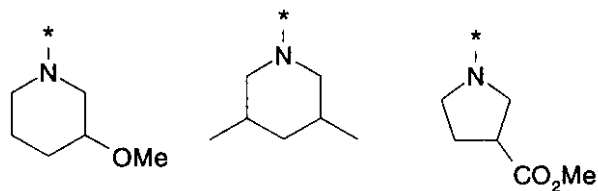
10



20



30



40

【0205】

より選択される基である、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) ii の化合物及びその

50

医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

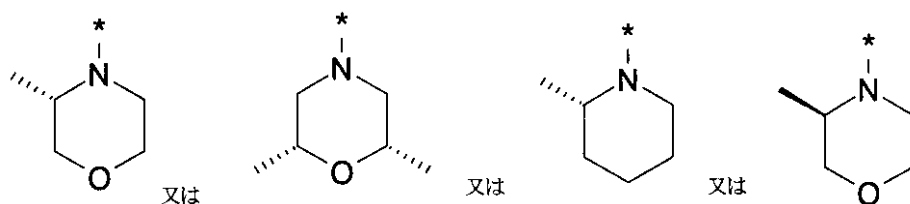
R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に：

10

【0206】

【化32】



【0207】

の基を形成する、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

20

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

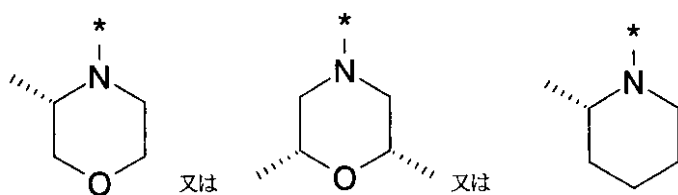
R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に：

30

【0208】

【化33】



【0209】

の基を形成する、式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

40

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

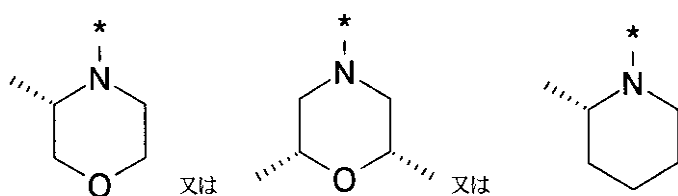
R^7 は、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は3-ヒドロキシメチルフェニル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に：

50

【0210】

【化34】



【0211】

の基を形成する、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に 10
許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

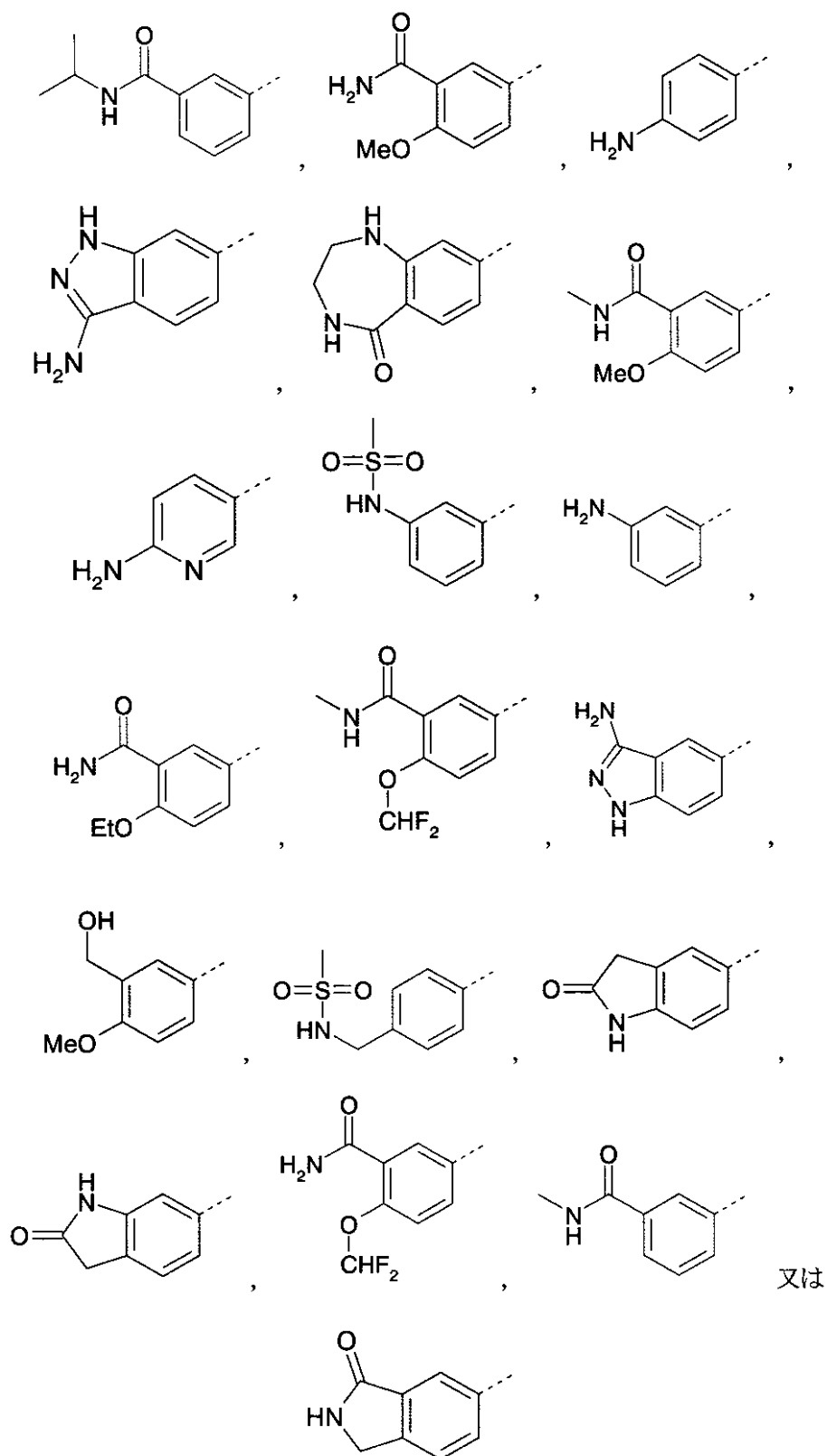
X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

R^7 は；

【0212】

【化 3 5】



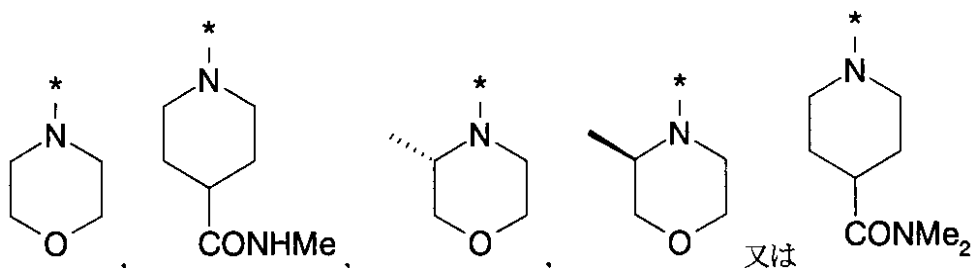
【0213】

の基であり、そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に：

【0214】

【化 3 6】



【0 2 1 5】

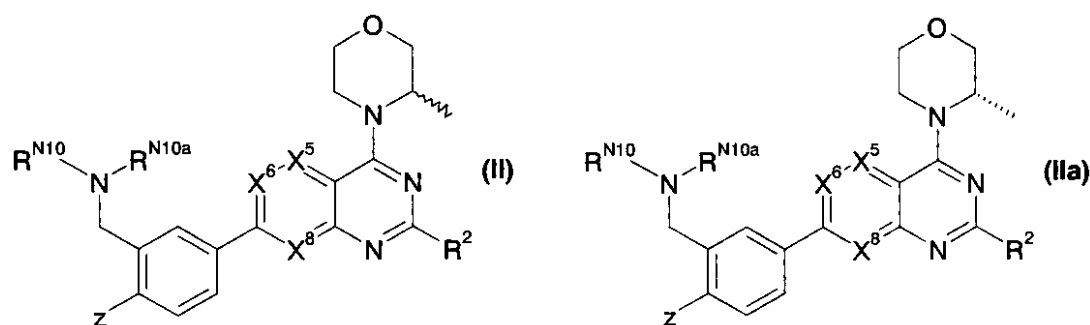
10

の基を形成する、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) i i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

本発明の態様において、式 (I I) 又は (I I a) :

【0 2 1 6】

【化 3 7】



20

【0 2 1 7】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり、そして他のものは CH であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

30

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択される；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し；

40

R^{O3} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される」の化合物である式 I (B) 又は I (B) i の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0 2 1 8】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の 1 つだけが N であり、そして他のものは CH であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基

50

、置換されていてもよい C_6 アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、 CH_3 又は CH_2OH より選択され、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択され；

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択される；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択され；

R^{O3} は、未置換 C_{1-3} アルキル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式 (I I) 又は (I I a) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0219】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり；

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5若しくは6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} はメチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 (I I) 又は (I I a) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0220】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり；

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5若しくは6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハ

ロ、ヒドロキシル、 $C_1 - 7$ アルキルオキシより選択され；

R^{O^3} はメチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、 $C_1 - 7$ アルキル基又はエステル（特に、 $C_1 - 7$ アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及び $C_1 - 4$ アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式 (I I) 又は (I I a) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

【0221】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれCHであり；

X^8 は、Nであり；

Zは、H、F、又は OR^{O^3} であり；

$R^{N^{10}}$ は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

20

$R^{N^{10a}}$ は、水素である；又は

$R^{N^{10}}$ と $R^{N^{10a}}$ は、それらが結合する窒素と一緒に、5若しくは6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - 7$ アルキルオキシより選択され；

R^{O^3} はメチル基であり；そして

30

R^2 は、 $NR^{N^5}R^{N^6}$ であり、ここで R^{N^5} と R^{N^6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに $C_1 - 7$ 飽和アルキル及び $C_1 - 7$ 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - 7$ アルコキシ、アミノ、及び $C_5 - 6$ アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 (I I) 又は (I I a) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0222】

さらなる態様において：

40

X^5 と X^6 がそれぞれCHであり；

X^8 は、Nであり；

Zは、H、F、又は OR^{O^3} であり；

$R^{N^{10}}$ は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

$R^{N^{10a}}$ は、水素である；又は

50

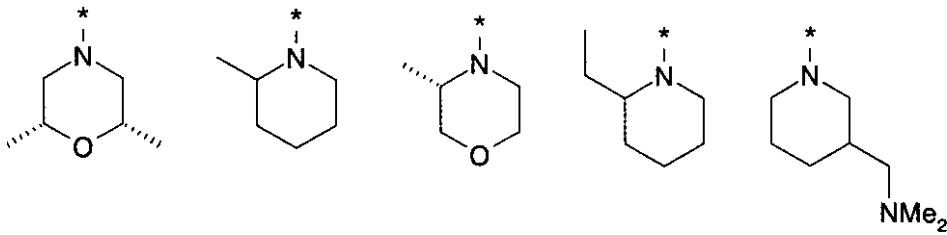
R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5 若しくは 6 の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} はメチル基であり；そして

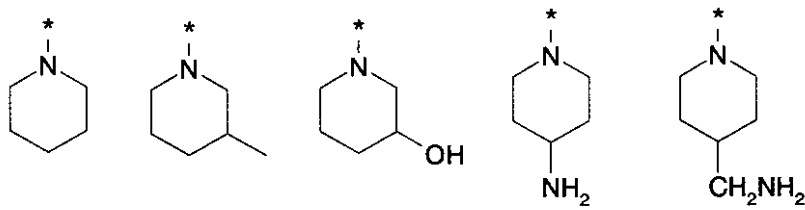
R^2 は：

【0223】

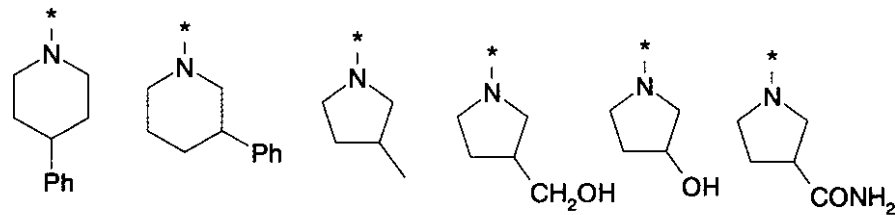
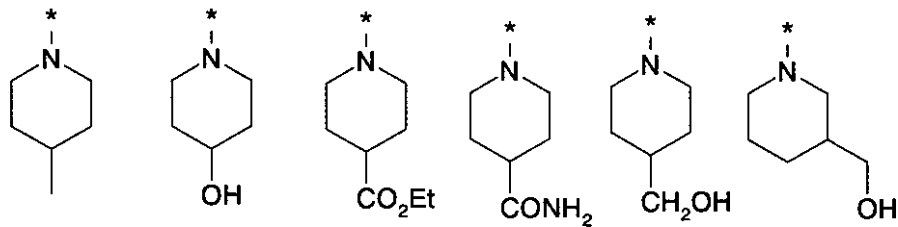
【化38】



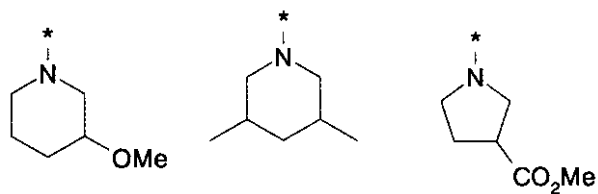
10



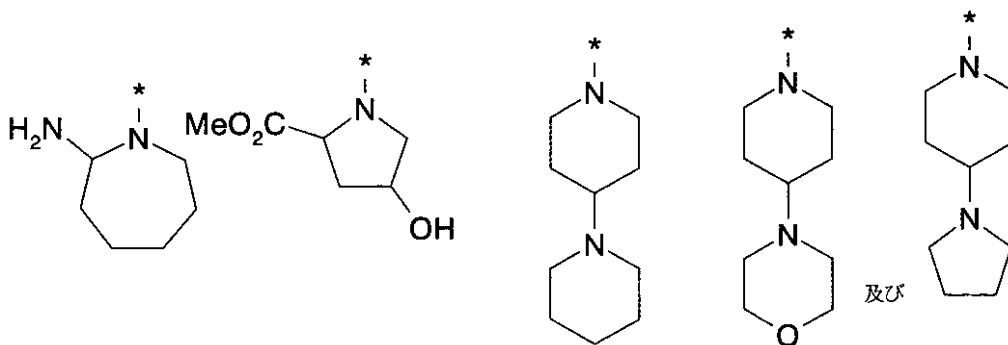
20



30



40



及び

【0224】

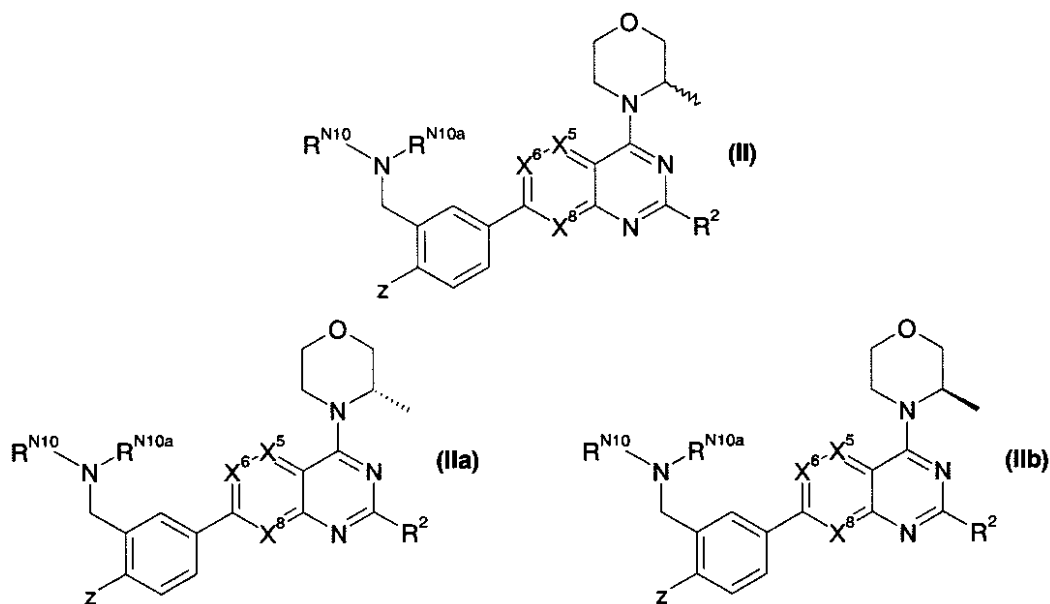
50

より選択される基である、式 (I I) 又は (I I a) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

本発明の態様において、式 (I I)、(I I a)、又は (I I b) :

【0225】

【化39】



10

20

【0226】

[式中:]

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり;

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり;

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N11}R^{N12}$ より選択され、ここで R^{N11} と R^{N12} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロシクリル基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N11} と R^{N12} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し;

30

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択される; 又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し;

R^{O3} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり; そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択される] の化合物である、式 I (B)、I (B) i、又は I (B) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

40

【0227】

別の態様において:

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり;

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり;

R^{N10} は、水素、 $C(O)R^{C2}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_6 アリール基、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで R^{C2} は、 CH_3 又は CH_2OH より選択され、ここで任意選択

50

の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択され；

R^{N10a} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基より選択され、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択される；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、及びジ C_{1-7} アルキルアミノより選択され；

R^{O3} は、未置換 C_{1-3} アルキル基であり；そして

10

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-6} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_6 アリール基より選択される、式(I I)、(I I a)、又は(I I b)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

【0228】

別の態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり；

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

20

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} は、メチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、5～7の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式(I I)、(I I a)、又は(I I b)の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

30

【0229】

さらなる態様において：

X^5 、 X^6 、及び X^8 の1つだけがNであり、そして他のものはCHであり；

Zは、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

40

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} は、メチル基であり；そして

50

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニルを形成し、ここでピペラジニル及びホモピペラジニル基上の任意選択のN置換基には、 C_{1-7} アルキル基又はエステル（特に、 C_{1-7} アルキル基をエステル置換基として担うエステル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ）が含まれ、そしてイミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はピロリジニル基の任意選択のC置換基には、フェニル、エステル、アミド、及び C_{1-4} アルキル、好ましくは、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、又はヒドロキシエチルが含まれる、式 (I I)、(I I a)、又は (I I b) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

【0230】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

20

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含む、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} は、メチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル（好ましくは、N置換）、ホモピペラジニル（好ましくは、N置換）、又はピロリジニル基を形成し、ここで任意選択の置換基は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、並びに C_{1-7} 飽和アルキル及び C_{1-7} 飽和アルコキシ（ここで該飽和アルキル及びアルコキシ基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、及び C_{5-6} アリールより選択される1以上の基によって置換されていてもよい）より選択される、式 (I I)、(I I a)、又は (I I b) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

30

【0231】

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

40

X^8 は、N であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含

50

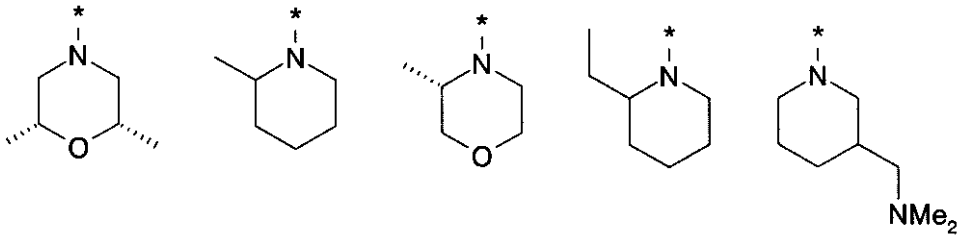
有する、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{03} は、メチル基であり；そして

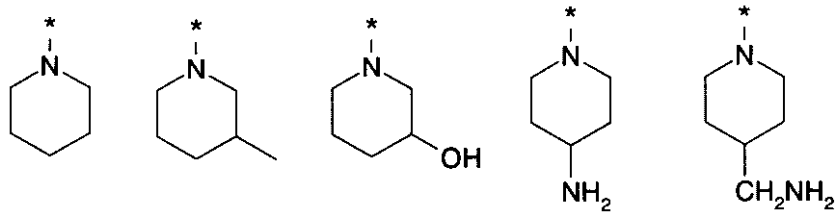
R^2 は：

【0232】

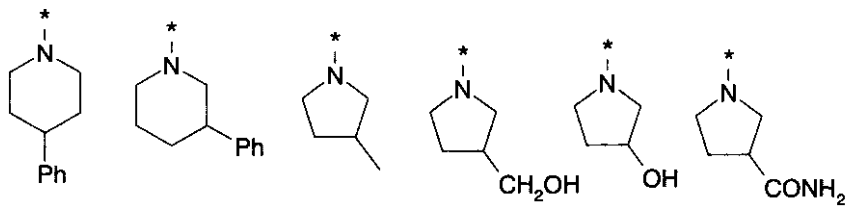
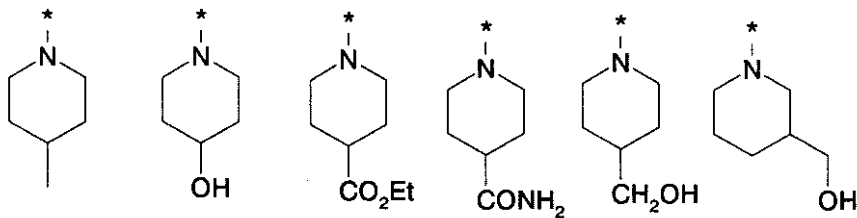
【化40】



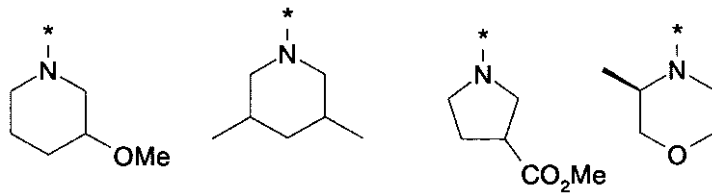
10



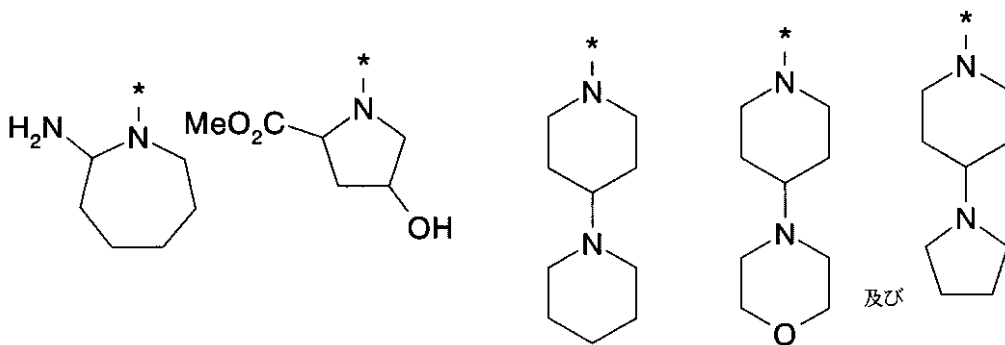
20



30



40



【0233】

より選択される基である、式 (II)、(IIa)、又は (IIb) の化合物及びその医

50

薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

10

R^{N10a} は、水素である；又は

R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含む、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

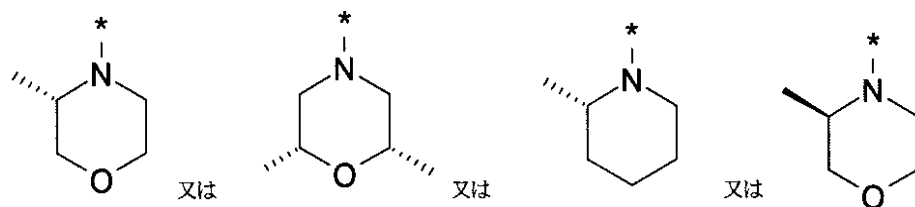
R^{O3} は、メチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0234】

【化41】

20



【0235】

の基を形成する、式 (II)、(IIa)、又は (IIb) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

さらなる態様において：

30

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

R^{N10a} は、水素である；又は

40

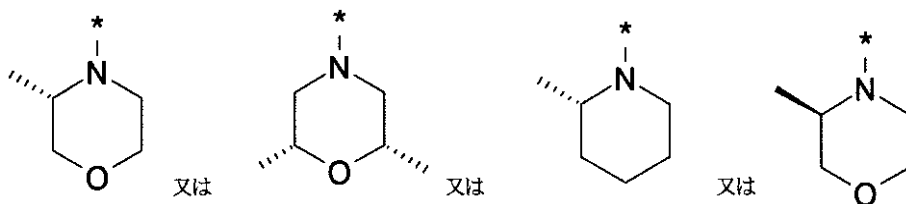
R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含む、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} は、メチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0236】

【化 4 2】



【0 2 3 7】

の基を形成する、式 (I I)、(I I a)、又は (I I b) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

10

さらなる態様において：

X^5 と X^6 がそれぞれ CH であり；

X^8 は、N であり；

Z は、H、F、又は OR^{O3} であり；

R^{N10} は、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $-CH_2$ シクロプロピル、メチルシクロヘキシル、シアノシクロヘキシル、ピラゾリル、ヒドロキシピロリジニル、 $-CH_2$ イミダゾールより選択され；

20

R^{N10a} は、水素である；又は

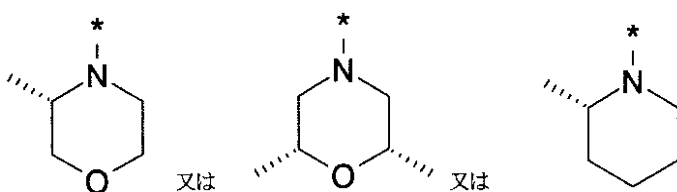
R^{N10} と R^{N10a} は、それらが結合する窒素と一緒に、5又は6の間の環原子を含む、置換されていてもよい複素環式環を形成し、ここで任意選択の置換基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-7} アルキルオキシより選択され；

R^{O3} は、メチル基であり；そして

R^2 は、 $NR^{N5}R^{N6}$ であり、ここで R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、

【0 2 3 8】

【化 4 3】



30

【0 2 3 9】

の基を形成する、式 (I I)、(I I a)、又は (I I b) の化合物及びその医薬的に許容される塩のサブセットを提供する。

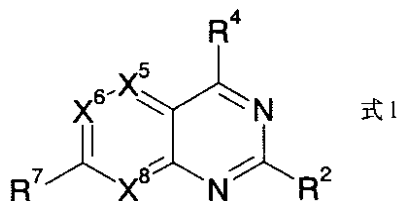
一般合成法

式 I の化合物は、式 1：

40

【0 2 4 0】

【化 4 4】



【0 2 4 1】

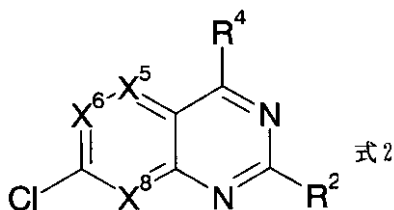
[式中、 R^4 は、 $NR^{N3}R^{N4}$ を表す] によって表すことができる。

50

式 1 の化合物は、式 2 :

【 0 2 4 2 】

【 化 4 5 】



【 0 2 4 3 】

10

の化合物より合成することができる。

R^7 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるとき、これは、 R^7H との反応による。 R^7 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるとき、これは、 $R^7B(OAlk)_2$ との反応による（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。 R^7 が、アミド、尿素、又はスルホンアミド基であるとき、これは、アンモニアとの反応に続く、得られる一級アミドの適正な酸クロリド、イソシアネート、又は塩化スルホニルとの反応による。 R^7 が OR^{O1} 又は SR^{S1} であるとき、これは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の炭酸カリウムとの反応による。

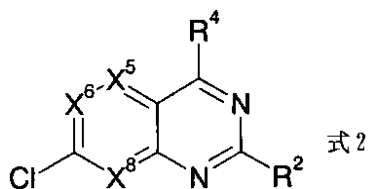
【 0 2 4 4 】

20

故に、本発明のさらなる側面により、式 2 :

【 0 2 4 5 】

【 化 4 6 】



【 0 2 4 6 】

30

[式中 :

R^4 は、 $NR^{N3}R^{N4}$ であり、ここで R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^2 は、H、ハロ、 OR^{O2} 、 SR^{S2b} 、 $NR^{N5}R^{N6}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、

ここで R^{O2} と R^{S2b} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され、そして

R^{N5} と R^{N6} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、及び置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N5} と R^{N6} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成する」の化合物からの式 I の化合物の製造法を提供し、該方法は：

40

(a) R^7 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるときは、式 2 の化合物の R^7H との反応；又は

(b) R^7 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるときは、式 2 の化合物の $R^7B(OAlk)_2$ との反応（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）；又は

(c) R^7 が、アミド、尿素、又はスルホンアミド基であるときは、式 2 の化合物のア

50

ンモニアとの反応に続く、得られる一級アミンの適正な酸クロリド、イソシアネート、又は塩化スルホニルとの反応；又は

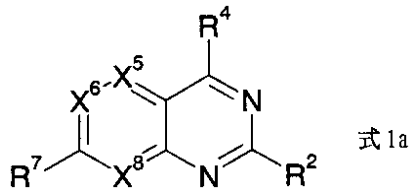
(d) R^7 が OR^{O1} 又は SR^{S1} であるときは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の塩基の存在下での式 1 の化合物の反応による、を含んでなる。

【0247】

式 I (A) の化合物は、式 1 a :

【0248】

【化 47】



10

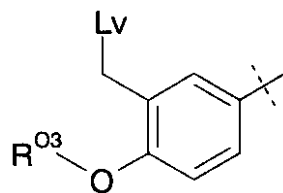
【0249】

[式中、 R^4 は、 $NR^{N3}R^{N4}$ を表し、そして

R^7 は、

【0250】

【化 48】



20

【0251】

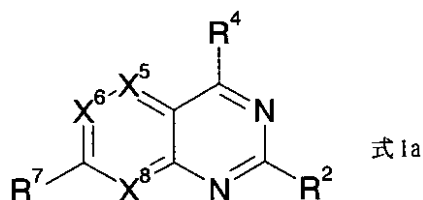
{式中、 Lv は、ハロゲン（例えば塩素）又は OSO_2R 基のような脱離基であり、ここで R は、メチルのようなアルキル又はアリールである} である] の化合物の $R^{N10}NH_2$ との反応によって合成することができる。

【0252】

式 1 a :

【0253】

【化 49】



30

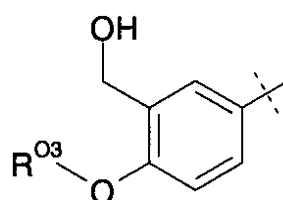
【0254】

[式中、 R^4 は、 $NR^{N3}R^{N4}$ を表し、そして

R^7 は、

【0255】

【化 50】



40

50

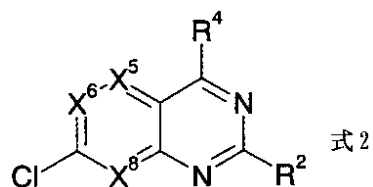
【0256】

である]の化合物は、式1bの化合物の、塩基の存在下でのアルキル又はアリアルスルホニルクロリドとの反応によって合成することができる。

式1bの化合物は、式2：

【0257】

【化51】



10

【0258】

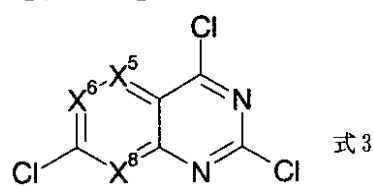
の化合物を $R^7 B(OAlk)_2$ (ここでそれぞれの Alk は、独立して $C_1 - 7$ アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 $C_5 - 7$ ヘテロシクリル基を形成する) と反応させることによって合成することができる。

【0259】

式2の化合物は、式3：

【0260】

【化52】



20

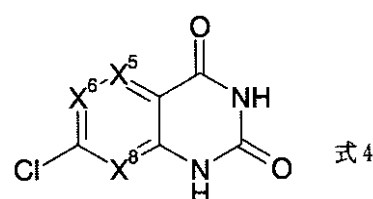
【0261】

の化合物より、 HR^4 ($HNR^{N3}R^{N4}$) との反応に続く、 HR^2 との反応によって合成することができる。

式3の化合物は、式4：

【0262】

【化53】



30

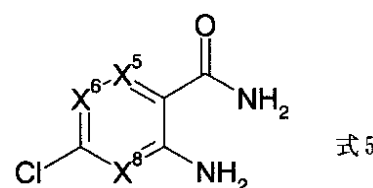
【0263】

の化合物より、例えば、 $POCl_3$ 及び N,N -ジイソプロピルアミンでの処理によって合成することができる。

式4の化合物は、式5：

【0264】

【化54】



40

【0265】

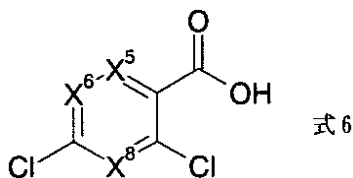
の化合物より、例えば、塩化オキサリルでの処理によって合成することができる。

50

式 5 の化合物は、式 6 :

【 0 2 6 6 】

【 化 5 5 】



【 0 2 6 7 】

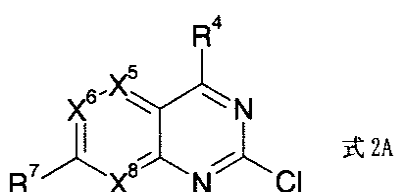
の化合物より、例えば、液体アンモニアとの反応に続く、塩化チオニル及びアンモニアガスとの反応によって合成することができる。

10

あるいは、式 1 の化合物は、式 2 A :

【 0 2 6 8 】

【 化 5 6 】



20

【 0 2 6 9 】

の化合物より合成することができる。

R^2 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるとき、これは、 R^2H との反応による。 R^2 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるとき、これは、 $R^2B(OAlk)_2$ との反応による（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。 R^2 が OR^{O2} 又は SR^{S2b} であるとき、これは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の炭酸カリウムとの反応による。

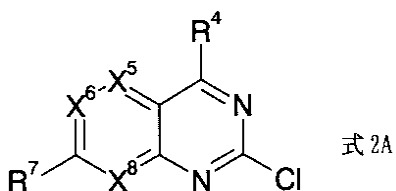
【 0 2 7 0 】

故に、本発明のさらなる側面により、式 2 A :

30

【 0 2 7 1 】

【 化 5 7 】



【 0 2 7 2 】

[式中 :

40

R^4 は、 $NR^{N3}R^{N4}$ であり、ここで R^{N3} と R^{N4} は、それらが結合する窒素と一緒に、3 と 8 の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；そして

R^7 は、ハロ、 OR^{O1} 、 SR^{S1} 、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 、 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択され、

ここで R^{O1} と R^{S1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され； R^{N1} と R^{N2} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N1} と R^{N2} は、それらが結合する窒素と一

50

緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{C1} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、又は $NR^{N8}R^{N9}$ より選択され、ここで R^{N8} と R^{N9} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基より選択されるか、又は R^{N8} と R^{N9} は、それらが結合する窒素と一緒に、3と8の間の環原子を含有する複素環式環を形成し；

R^{S2a} は、H、置換されていてもよい C_{5-20} アリール基、置換されていてもよい C_{5-20} ヘテロアリール基、又は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基より選択され；及び

R^{N7a} と R^{N7b} は、Hと C_{1-4} アルキル基より選択される] の化合物からの式 I の化合物の製造法を提供し、該方法は：

(a) R^2 が $NR^{N5}R^{N6}$ であるときは、式 2 A の化合物を R^2H と反応させること；又は

(b) R^2 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるときは、式 2 A の化合物を $R^2B(OAlk)_2$ と反応させること（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）；又は

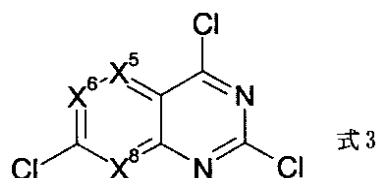
(c) R^2 が OR^{O2} 又は SR^{S2b} であるときは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の塩基の存在下で式 2 A の化合物を反応させることによる、を含んでなる。

【0273】

式 2 A の化合物は、式 3：

【0274】

【化58】



【0275】

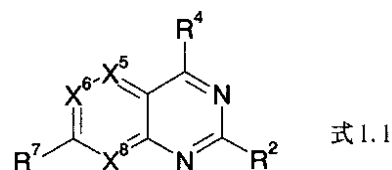
の化合物より、 HR^4 ($HNR^{N3}R^{N4}$) との反応に続く、 HR^7 又は HR^7 同等物との反応によって合成することができる。例えば、 R^7 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるとき、これは、 $R^7B(OAlk)_2$ との反応による（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。

【0276】

式 I (B) の化合物は、式 1. 1：

【0277】

【化59】



【0278】

[式中、 R^4 は：

【0279】

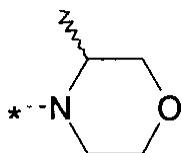
10

20

30

40

【化 6 0】



【 0 2 8 0】

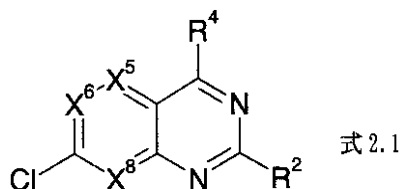
を表す] によって表すことができる。

式 1. 1 の化合物は、式 2. 1 :

【 0 2 8 1】

10

【化 6 1】



式 2.1

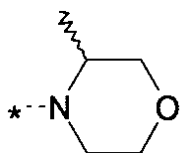
【 0 2 8 2】

[式中、 R^4 は :

【 0 2 8 3】

20

【化 6 2】



【 0 2 8 4】

を表す] の化合物より合成することができる。

R^7 が $NR^{N1}R^{N2}$ であるとき、これは、 R^7H との反応による。 R^7 が、アミド、尿素、又はスルホンアミド基であるとき、これは、アンモニアとの反応に続く、得られる一級アミドの適正な酸クロリド、イソシアネート、又は塩化スルホニルとの反応による。 R^7 が OR^{O1} 又は SR^{S1} であるとき、これは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の炭酸カリウムとの反応による。 R^7 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるとき、これは、 $R^7B(OAlk)_2$ との反応による（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。

30

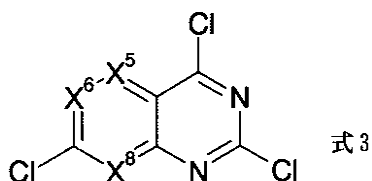
【 0 2 8 5】

式 2. 1 の化合物は、式 3 :

【 0 2 8 6】

【化 6 3】

40



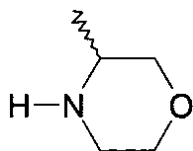
式 3

【 0 2 8 7】

の化合物より、 HR^4 (例えば、

【 0 2 8 8】

【化 6 4】



【0 2 8 9】

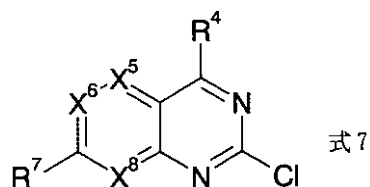
）との反応に続く HR^2 との反応によって合成することができる。

あるいは、式 1 の化合物と式 1. 1 の化合物は、式 7 :

【0 2 9 0】

10

【化 6 5】



【0 2 9 1】

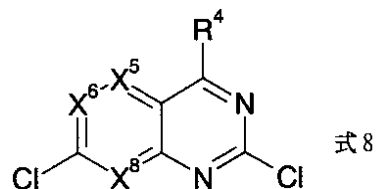
の化合物より、 HR^2 との反応によって合成することができる。

式 7 の化合物は、式 8 :

【0 2 9 2】

20

【化 6 6】



【0 2 9 3】

の化合物より合成することができる。

R^7 が $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ であるとき、これは、 R^7H との反応による。 R^7 が、アミド、尿素、又はスルホンアミド基であるとき、これは、アンモニアとの反応に続く、得られる一級アミドの適正な酸クロリド、イソシアネート、又は塩化スルホニルとの反応による。 R^7 が $\text{OR}^{\text{O}1}$ 又は $\text{SR}^{\text{S}1}$ であるとき、これは、適正なアルコール又はチオール溶媒中の炭酸カリウムとの反応による。 R^7 が、置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基であるとき、これは、 $\text{R}^7\text{B}(\text{OAlk})_2$ との反応による（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。

30

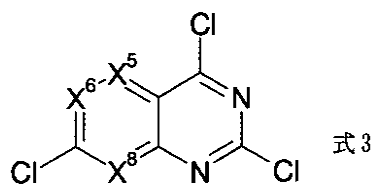
【0 2 9 4】

式 8 の化合物は、式 3 :

【0 2 9 5】

40

【化 6 7】

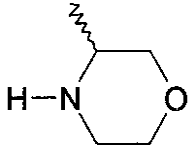


【0 2 9 6】

の化合物より、 HR^4 （例えば、

【0 2 9 7】

【化 6 8】



【0 2 9 8】

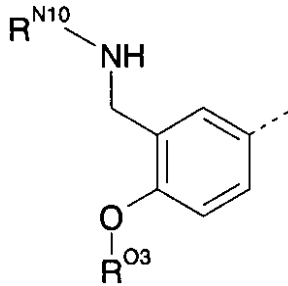
) との反応によって合成することができる。

R⁷ が：

【0 2 9 9】

10

【化 6 9】



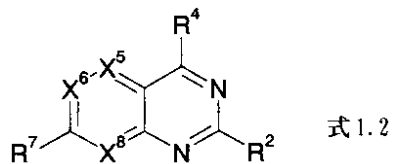
【0 3 0 0】

20

であるとき、式 I I の化合物は、式 1. 2 :

【0 3 0 1】

【化 7 0】



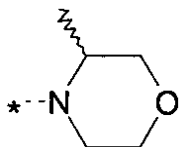
【0 3 0 2】

[式中、R⁴ は、

30

【0 3 0 3】

【化 7 1】



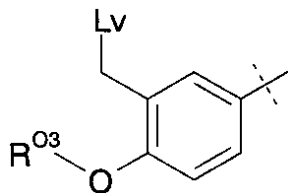
【0 3 0 4】

を表し、そして R⁷ は、

【0 3 0 5】

【化 7 2】

40



【0 3 0 6】

{ 式中、Lv は、ハロゲン (例えば塩素) 又は OSO₂R 基のような脱離基であり、ここで R は、メチルのようなアルキル又はアリールである } である] の化合物の R^{N 1 0} NH₂ との反応によって製造することができる。

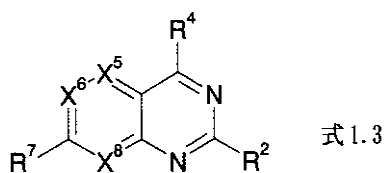
50

【 0 3 0 7 】

式 1 . 2 の化合物は、式 1 . 3 :

【 0 3 0 8 】

【 化 7 3 】



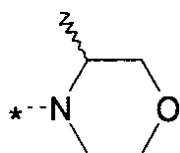
【 0 3 0 9 】

10

[式中、 R^4 は、

【 0 3 1 0 】

【 化 7 4 】



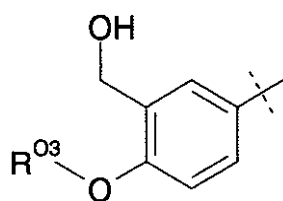
【 0 3 1 1 】

を表し、そして R^7 は、

20

【 0 3 1 2 】

【 化 7 5 】



【 0 3 1 3 】

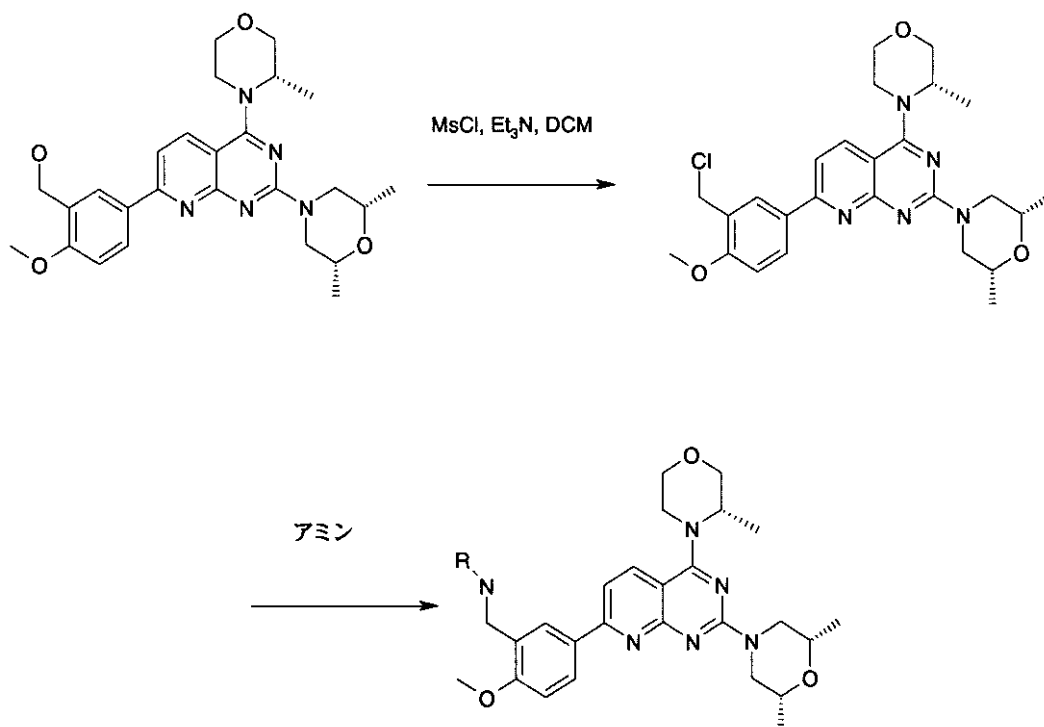
である」の化合物の、塩基の存在下でのアルキル又はアリールスルホニルクロリドとの反応によって合成することができる。

30

例えば：

【 0 3 1 4 】

【化 7 6】



10

20

【0315】

式 1. 3 の化合物は、 $\text{R}^7\text{B}(\text{OAlk})_2$ との反応によって製造することができる（ここでそれぞれの Alk は、独立して C_{1-7} アルキルであるか、又はそれらが付く酸素と一緒に、 C_{5-7} ヘテロシクリル基を形成する）。

【0316】

1 つの態様において、mTOR 選択的阻害剤は：

[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール；

[5-[2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール；

30

[5-[2-(2-エチルピペリジン-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール；

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-フェニルピリド[3, 2-e]ピリミジン；

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェノール；

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン；

40

[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール；

3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェノール；

[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール；

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-フェニルピリド[2, 3-d]ピリミジン；

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-チオフエン-3-イルピリド[2, 3-d]ピ

50

リミジン；

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール；

7-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ピリジン-2-アミン；

7-(6-クロロピリジン-2-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(2-クロロピリジン-4-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[2, 3-d]ピリミジン；

7-(5-クロロピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

7-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[2, 3-d]ピリミジン；

7-(4-フルオロフェニル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ-N-プロピルベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ安息香酸；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N-エチル-2-フルオロベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド；

7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-

10

20

30

40

50

- e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-3-カルボン酸メチル；
 7- (2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) -2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N-メチルベンズアミド；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N-プロパン-2-イルベンズアミド；
 2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (4-メチルスルホニルフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (3-メチルスルホニルフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N-メチルベンズアミド；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N- (2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド；
 2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -7-ピリジン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド；
 N- [3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタンスルホンアミド；
 7- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロベンゾニトリル；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンゾニトリル；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] 安息香酸；
 7- (2, 6-ジフルオロピリジン-4-イル) -2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アニリン；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] 安息香酸メチル；
 7- [3- (メトキシメチル) フェニル] -2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン；
 [5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メタノール；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンゼンスルホンアミド；
 3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N- (2-メトキシエチル) ベンズアミド；
 [3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] - (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン；
 5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシ安息香酸メチル；

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- [3- (1 H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- [4- (1 H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7- [4-フルオロ-3- (1 H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

N- [5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メタンスルホンアミド;

4- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンゾニトリル;

7- (1 H-インドール-5-イル) -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (4-ニトロフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7- (4-メトキシフェニル) -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7- (4-クロロフェニル) -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (2-メチルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (3-メチルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7- (3-メトキシフェニル) -2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7-ピリジン-3-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-フラン-3-イル-2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

4- [2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] ベンゾニトリル;

[3- [2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[4- [2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

3- [2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェノール;

2- [(2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (2-メチルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2- [(2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] -7- (3-メチルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -7- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリ

10

20

30

40

50

ド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-(3-メトキシフェニル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-ピリジン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-フラン-3-イル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

4-[2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェノール;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-(1H-インドール-5-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(4-ニトロフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-(4-メトキシフェニル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸;

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-3H-キナゾリン-4-オン;

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-エトキシベンズアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-エトキシベンゾニトリル;

7-(1H-インダゾール-5-イル)-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2H-フタラジン-1-オン;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-プロパン-2-イルオキシベンゾニトリル;

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-(ヒドロキシメチル) フェノール;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン;

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-プロパン-2-イルオキシベンズアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド;

10

20

30

40

50

- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-アミン ;
- 4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロベンズアミド ;
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1 H-ピリジン-2-オン ;
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N-メチルピリジン-2-アミン ; 10
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N, N-ジメチルピリジン-2-アミン ;
- 8- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オン ;
- 7- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オン ;
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド ; 20
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N-メチルベンズアミド ;
- 4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシベンズアミド ;
- 4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシ-N-メチルベンズアミド ;
- 2-メトキシ-N-メチル-5- [4- [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド ;
- 6- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1 H-インダゾール-3-アミン ; 30
- N- [4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-イル] アセトアミド ;
- 2-メトキシ-5- [4- [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2-チオモルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド ;
- 2-メトキシ-5- [4- [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド ;
- 2-メトキシ-5- [4- [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド ; 40
- N- [3- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -8-オキシドピリド [5, 6-e] ピリミジン-8-イウム-7-イル] フェニル] メタンスルホンアミド ;
- 3- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アニリン ;
- 5- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1 H-インダゾール-3-アミン ;
- 6- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン ;
- N- [[4- [2, 4-ビス [(3 S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [50

5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] メタンスルホンアミド;

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N-エチル-2-フルオロベンズアミド;

7-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-3, 4-ジヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン;

7-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-3H-キナゾリン-4-オン;

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン;

N-[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタンスルホンアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシアニリン;

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(1H-ピロロ[3, 2-e]ピリジン-5-イル)ピリド[3, 2-e]ピリミジン;

[5-[2, 4-ビス[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン;

N-[3-[4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-モルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタンスルホンアミド;

3-[4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

7-(4-クロロフェニル)-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 2-e]ピリミジン;

3-[2-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

3-[2-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

5-[4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ピリジン-2-アミン;

3-[2-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

[1-[7-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-2-イル]メタノール;

3-[2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

3-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ベンズアミド;

2-[1-[7-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-[[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]エタノール;

10

20

30

40

50

- 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;
 [3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]-ピペラジン-1-イルメタノン;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド;
 [3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]メタノン;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2-フルオロエチル)ベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミド;
 [3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン;
 [3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(オキサン-4-イル)ベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メチル-N-プロパン-2-イルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2, 2-ジフルオロエチル)ベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N-エチル-N-メチルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N, N-ジエチルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メチル-N-プロプ-2-エニルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メチル-N-プロプ-2-イニルベンズアミド;
 3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-tert-ブチル-N-メチルベンズアミド;
 [3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フェニル]-(2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン;
 5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド;
 5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N-エチル-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
 5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド;
 5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-N, N-ジエチル-2-フルオロベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロ-N-メチル-N-プロパン-2-イルベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロ-N-メチル-N-プロプ-2-エニルベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] -N-エチル-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロ-N-メチル-N-プロプ-2-イニルベンズアミド;

4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N, N-ジメチルベンズアミド;

5- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

1- [4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] -N-メチルメタンアミン;

[4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタンアミン;

(3R)-1- [[4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] ピロリジン-3-オール;

(3S)-1- [[4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] ピロリジン-3-オール;

N- [[4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] オキサ-4-アミン;

2- [[4- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチルアミノ] エタノール;

7- [3- (エトキシメチル) フェニル] -2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2- [[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチルアミノ] エタノール;

[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタンアミン;

N- [[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] シクロプロパンアミン;

N- [[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] プロパン-2-アミン;

1- [3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] -N-メチルメタンアミン;

N- [[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] オキサ-4-アミン;

1- [3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] -N- (シクロプロピルメチル) メタンアミン;

N- [[3- [2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -2-メトキシエタンアミン;

10

20

30

40

50

N- [[3- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] - 1 H-ピラゾール-3-アミン ;

7- [3- (イミダゾール-1-イルメチル) フェニル] - 2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

(3 R) - 1- [[3- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] ピロリジン-3-オール ;

(3 S) - 1- [[3- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] ピロリジン-3-オール ;

10

2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 7- [3- (メチルスルホニルメチル) フェニル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メタンアミン ;

N- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] シクロプロパンアミン ;

N- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] プロパン-2-アミン ;

20

1- [5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] - N-メチルメタンアミン ;

N- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] オキサソ-4-アミン ;

1- [5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] - N- (シクロプロピルメチル) メタンアミン ;

30

N- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] - 2-メトキシエタンアミン ;

N- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] - 2-フルオロエタンアミン ;

2- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチルアミノ] エタノール ;

(3 R) - 1- [[5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] メチル] ピロリジン-3-オール ;

40

7- [4-フルオロ-3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] - 2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

1- [5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-フルオロフェニル] - N, N-ジメチルメタンアミン ;

7- [4-フルオロ-3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] - 2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

50

(3R) - 1 - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - フルオロフェニル] メチル] ピペリジン - 3 - オール ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - フルオロフェニル] メチル] - N - メチルプロパン - 2 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン ;

(3S) - 1 - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - フルオロフェニル] メチル] ピロリジン - 3 - オール ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] シクロプロパンアミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] プロパン - 2 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] シクロペンタンアミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] シクロヘキサンアミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 1 - チオフェン - 2 - イルメタンアミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] オキサン - 4 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 1 - エチニルシクロヘキサン - 1 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [6, 5 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - N', N' - ジエチルプロパン - 1, 3 - ジアミン ;

N - [[5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [6, 5 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メチル] - 2 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン ;

1 - [5 - [2, 4 - ビス [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] - N - (シクロプロピルメ

10

20

30

40

50

チル) メタンアミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]ブタン-1-アミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-メチルプロパン-1-アミン;

2-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチルアミノ]エタノール;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-メトキシエタンアミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-4-メチルシクロヘキサン-1-アミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-(4-メトキシフェニル)エタンアミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-(3H-イミダゾール-4-イル)エタンアミン;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]シクロオクタンアミン;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]アセトアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メトキシアセトアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]シクロプロパンカルボキサミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メチルプロパンアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]シクロブタンカルボキサミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メチルブタンアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチルアセトアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[

10

20

30

40

50

5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N, 2-ジメチルプロパンアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N-メチルシクロブタンカルボキサミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N, 3-ジメチルブタンアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド;

10

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N-メチルメタンスルホンアミド;

N-[[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N-メチルエタンスルホンアミド;

N-[[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] アセトアミド;

N-[[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -N-メチルアセトアミド;

20

N-[[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メチル] -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] アセトアミド;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] -2-メトキシアセトアミド;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] シクロプロパンカルボキサミド;

30

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] -2-メチルプロパンアミド;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] シクロブタンカルボキサミド;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] -3-メチルブタンアミド;

40

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-フルオロフェニル] メチル] -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド;

[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フラン-2-イル] メタノール;

2-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フラン-2-イル] メチルアミノ] エタノール;

N-[[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド[5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フラン-2-イル] メチル] -N', N'-ジメチ

50

ルエタン-1, 2-ジアミン;

1-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]-N-メチルメタンアミン;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]エタンアミン;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]シクロプロパンアミン;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]オキサン-4-アミン;

1-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]-N-(シクロプロピルメチル)メタンアミン;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]-2-メトキシエタンアミン;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]-1H-ピラゾール-3-アミン;

2-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチルアミノ]アセトアミド;

N-[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フラン-2-イル]メチル]プロパン-2-アミン;

3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンズアミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N, N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド;

7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン;

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-1-メチルピリジン-2-オン;

N-[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-フェニルプテリジン;

2-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)プテリジン;

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)プテリジン;

2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-フェニルプテリジン;

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)プテリジン;

10

20

30

40

50

7- (2-メトキシピリジン-4-イル) -2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2- [5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-イル] オキシ-N, N-ジメチルエタンアミン;

4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-カルボニトリル;

4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド; 10

5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-カルボニトリル;

4- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -N-メチルピリジン-2-アミン;

5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシ安息香酸;

5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシベンズアミド;

N- [3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] -2-ヒドロキシエタンスルホンアミド; 20

N- [3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] プロパン-2-スルホンアミド;

N- [3- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] オキサラン-2-カルボキサミド;

N- [5- [2, 4-ビス [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-イル] アセトアミド;

2- [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -7-フェノキシピリド [2, 3-d] ピリミジン;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2- [(2R) -2-メチルピペリジン-1-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール; 30

[5- [2-アミノ-4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2-ピペリジン-1-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[5- [2- (アゼパン-1-イル) -4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール; 40

[5- [2- (3-アミノアゼパン-1-イル) -4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

3- [1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] フェノール;

2- [1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] エタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2- [50

3- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (3-メチルピペリジン-1-イル) ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (3-フェニルピペリジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-3-オール;

10

[5- [2- (2-ヨードイミダゾール-1-イル) -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[5- [2-アニリノ-4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (ピリジン-3-イルアミノ) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

20

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (ピリジン-2-イルアミノ) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2-ピロリジン-1-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチル;

30

[5- [2- [4- (アミノメチル) ピペリジン-1-イル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] -2- (4-メチルピペリジン-1-イル) ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボン酸エチル;

40

1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド;

[1- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] - (4-メトキシフェニル) メタノール;

[5- [2- [4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル] -4- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[5- [2- [3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル] -4- [(3S)-

50

3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2-(4-ピペリジン-1-イルピペリジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸メチル;

(3S) -1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピロリジン-3-オール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2-(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[5-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル) -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[5-[2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル) -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2-(4-(トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[5-[2-(3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

(2S) -1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸メチル;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] -2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[2-(3-メトキシピペリジン-1-イル) -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

(4-クロロフェニル) -[1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル] メタノール;

[5-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル) -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール;

1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] -4-フェニルピペリジン-4-オール;

1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] -4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル;

(2S) -1-[7-[3-(ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピロリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール;

[5-[2-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール;

[5-[2-[3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

4-クロロ-N-シクロプロピル-N-[1-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;

[5-[2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-メチルペンタン-2-イルアミノ)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール;

[5-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[2-メトキシ-5-[2-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール;

[5-[2-イミダゾール-1-イル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

3-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]イミダゾール-4-カルボン酸メチル;

3-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-5-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド;

[5-[2-(4-プロモイミダゾール-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[5-[2-(4-ブromo-2-メチルイミダゾール-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[5-[2-(5-エチル-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(2-フェニルモルホリン-4-イル)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェ

10

20

30

40

50

ニル] メタノール;

[5-[2-(2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[(2R)-2-メチルピペリジン-1-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

(3S)-1-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-3-オール;

(3R)-1-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-3-オール;

[5-[2-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

[5-[2-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

(3R)-1-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-オール;

[2-メトキシ-5-[2-[[2-(2R)-1-メトキシプロパン-2-イル]アミノ]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[2-メチルアミノ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

[5-[2-エチルアミノ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(プロパン-2-イルアミノ)ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

2-[[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]アミノ]エタノール;

[5-[2-(2-フルオロエチルアミノ)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

2-[[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]アミノ]アセトアミド;

[2-メトキシ-5-[2-(2-メチルアミノエチルアミノ)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル] メタノール;

(2R)-2-[[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-2-イル]アミノ]プロパン-1-オール;

10

20

30

40

50

(2S) - 2 - [[7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] プロパン - 1 - オール;

[2 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] メタノール;

[5 - [2 - (2, 2 - ジフルオロエチルアミノ) - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

[2 - メトキシ - 5 - [4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 2 - ピペラジン - 1 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] メタノール;

[5 - [2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

2 - [[7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール;

2 - [[7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] プロパン - 1, 3 - ジオール;

[5 - [2 - [2 - (ヒドロキシメチル) イミダゾール - 1 - イル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

4 - [7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - オン;

[2 - メトキシ - 5 - [4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] メタノール;

[2 - メトキシ - 5 - [4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 2 - チオモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] メタノール;

2 - [4 - [7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エタノール;

[5 - [2 - (ビス (2 - メトキシエチル) アミノ) - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

2 - [2 - ヒドロキシエチル - [7 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] エタノール;

[5 - [2 - [(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

[5 - [2 - [(2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [5, 6 - e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール;

[2 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - メチルイミダゾール - 1 - イル) - 4 - [(3S) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリド [6, 5 - d] ピリミジン - 7 - イル] フェ

10

20

30

40

50

ニル] メタノール;

4- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] - 3-メチルピペラジン-2-オン;

(2R) - 2- [[7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] アミノ] プロパンアミド;

(2S) - 2- [[7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] アミノ] プロパンアミド;

2- [[7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] - メチルアミノ] エタノール;

2- [[7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] - プロパン-2-イルアミノ] エタノール;

[5- [2- (1-ジメチルアミノプロパン-2-イルアミノ) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [2-メトキシ-4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[5- [2-エトキシ-4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;

2- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] オキシエタノール;

[2-メトキシ-5- [2- (2-メトキシエトキシ) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[5- [2- (2-ジメチルアミノエトキシ) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;

[5- [2- (1-ジメチルアミノプロパン-2-イルオキシ) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- (2-メチルスルホニルエトキシ) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5- [2- (2-メチルアミノエトキシ) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

3- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] オキシプロパンニトリル;

[2-メトキシ-5- [4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- (オキサジナン-2-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

7- (4-クロロフェニル) - 4- [(3S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- [(2S) - 2-メチルピペリジン-1-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7- (4-クロロフェニル) - 2- (2-エチルピペリジン-1-イル) - 4- [(3

10

20

30

40

50

- S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;
- 7- (4-クロロフェニル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- [(2 R) - 2-メチルピペリジン-1-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;
- 7- (4-クロロフェニル) - 2- [(2 S, 6 R) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;
- 7- (4-クロロフェニル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;
- 1- [7- (4-クロロフェニル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド; 10
- 1- [7- (6-アミノピリジン-3-イル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] -N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド;
- 5- [4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-アミン;
- 1- [7- (6-アミノピリジン-3-イル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] -N, N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド;
- [5- [2, 4-ビス [(3 R) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール; 20
- [5- [2, 4-ビス [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;
- [5- [2- (フラン-2-イル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;
- 3- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ベンズアルデヒド;
- [3- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] フェニル] メタノール; 30
- [2-メトキシ-5- [4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- (3-フェニルフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;
- [5- [2- [3- (アミノメチル) フェニル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール;
- [5- [2- (3-アミノフェニル) - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - 2-メトキシフェニル] メタノール; 40
- 3- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] -5-ニトロ安息香酸;
- 3- [7- [3- (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシフェニル] - 4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] 安息香酸メチル;
- [2-メトキシ-5- [4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2- (3-ニトロフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;
- [2-メトキシ-5- [4- [(3 S) - 3-メチルモルホリン-4-イル] - 2-ピ 50

リジン-3-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;
 3-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-
 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ベンズ
 アミド;

[2-メトキシ-5-[2-[3-(メトキシメチル) フェニル]-4-[(3S)-
 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニ
 ル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[
 3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フ
 ェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(
 3-メチルフェニル) ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノー
 ル;

[2-メトキシ-5-[2-(3-メトキシフェニル)-4-[(3S)-3-メチル
 モルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノ
 ール;

[3-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(3S)-3-メチルモル
 ホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール
 ;

[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-ピリジン-4-イ
 ルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-ピリジン-3-イ
 ルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[3-[2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(3S)-3-メチルモル
 ホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール
 ;

[3-[2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(3S)-3-メチルモル
 ホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール
 ;

[3-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[(3S)-3-メチルモル
 ホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール
 ;

[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(1-メチルピラ
 ゴール-4-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール
 ;

[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(1, 3, 5-トリ
 メチルピラゴール-4-イル) ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル
] メタノール;

7-(4-クロロフェニル)-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-
 2-ピリジン-3-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

N-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-
 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル]-3-
 メチルベンゼンスルホンアミド;

N-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-[(3S)-
 3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ベンズ
 アミド;

[1-[[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-7-フェニルピリド
 [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル] アセ
 テート;

[2-メトキシ-5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [

10

20

30

40

50

5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[2-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

4-[2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-(ヒドロキシメチル) フェノール;

[5-[2-(2-エチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イル-7-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イル-7-チオフエン-3-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

N-[3-[2-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタンスルホンアミド;

5-[2-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] ピリジン-2-アミン; 及び

2-メトキシ-N-メチル-5-[2-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] ベンズアミドのいずれか1つ又はその医薬的に許容される塩より選択される。

【0317】

1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は:

[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

7-(4-クロロフェニル)-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-7-(4-メトキシフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

[2-メトキシ-5-[2-(3-メチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

7-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-フェニルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-チオフエン-3-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

[2-メトキシ-5-[2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2, 6-ジメトキシフェノール;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェノール;

3-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェノール;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピ

10

20

30

40

50

リド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンゾニトリル ;

2- [2-ヒドロキシエチル- [7- [3- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシフェニル] -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] アミノ] プロパン-1-オール ;

[5- [4- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -2- (3-メチルモルホリン-4-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール ;

[3- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (フラン-2-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

7- (4-メチルフェニル) -2- (2-メチルピペリジン-1-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (5-メチルチオフェン-2-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

7- (4-メトキシフェニル) -2- (2-メチルピペリジン-1-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (4-メチルチオフェン-3-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (1H-インドール-5-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (5-メチルチオフェン-3-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-7- (4-ニトロフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7-フラン-3-イル-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

N- [3- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] アセトアミド ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-7-ピリジン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

[5- [4- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -2-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール ;

[5- [2- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] -2-メトキシフェニル] メタノール ;

1- [5- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] チオフェン-2-イル] エタノン ;

7- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;

3- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド ;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7- (3-メチルフェニル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

7- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

7- (5-クロロチオフェン-2-イル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;

10

20

30

40

50

- イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 3 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] 安息香酸メチル ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - ナフタレン - 1 - イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 5 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] チオフェン - 2 - カルバルデヒド ;
- 1 - [4 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] エタノン ; 10
- 5 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] チオフェン - 2 - カルボン酸 ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 7 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) - 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 3 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] ベンゾニトリル ; 20
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 7 - [3 - (メトキシメチル) フェニル] - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 7 - (1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - ピリジン - 3 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - キノリン - 8 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - ピリミジン - 5 - イルピリド [3, 2-e] ピリミジン ; 30
- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 4 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール ;
- [5 - [2 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [5, 6-e] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル] メタノール ;
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - (4 - プロパン - 2 - イルオキシフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン ;
- 7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [2, 3-d] ピリミジン ; 40
- 2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - (4 - フェニルメトキシフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン ;
- N - [[3 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [6, 5-d] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] メチリデン] ヒドロキシルアミン ;
- N - [1 - [3 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イルピリド [6, 5-d] ピリミジン - 7 - イル] フェニル] エチリデン] ヒドロキシルアミン ;
- [3 - [2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル 50

ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フラン-2-イル] メタノール;

[2-メトキシ-5-(4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル) フェニル] メタノール;

7-[4-(シクロヘキシルメトキシ) フェニル]-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-[4-(1-シクロヘクス-3-エニルオキシ) フェニル]-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

3-[4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェノキシ] プロパン-1-オール;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-(4-プロポキシフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-7-[4-(2, 2ジメチルプロポキシ) フェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

3-[4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェノキシ]-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール;

7-(4-ブト-2-エノキシフェニル)-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-7-(4-エトキシフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-2-(2-エチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-[4-(オキサラン-2-イルメトキシ) フェニル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-7-[4-(1-フェニルエトキシ) フェニル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-[4-[(3, 4-ジフルオロフェニル) メトキシ] フェニル]-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-7-[4-(4-メチルペントキシ) フェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-フェニルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-(3-フェノキシフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ]-3-ヒドロキシ安息香酸;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N, N-ジメチル-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-メチル-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-イソキノリン-5-イル-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] 安息香酸メチル;

4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

2- (2-メチルピペリジン-1-イル) - 4-モルホリン-4-イル-N-フェニル
ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- (4-メチルフェニル) - 4-
モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

N- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-
モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

N- (2-クロロ-6-メチル-4-ニトロフェニル) - 2- (2, 6-ジメチルモル
ホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-
アミン;

[3- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イ
ルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] フェニル] - フェニルメタノン
;

10

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-N- (3-
プロパン-2-イルフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-N-キ
ノリン-8-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- [4- [2- (4-メトキシフ
ェニル) エテニル] フェニル] - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミ
ジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-N- (4-
ピロール-1-イルフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

20

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-N- (1,
2, 4-トリアゾール-4-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

N- [4- (2-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] - 2- (2, 6-
ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピ
リミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- (3-メチルピリジン-4-イ
ル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

N- (4, 6-ジフルオロピリミジン-2-イル) - 2- (2, 6-ジメチルモルホリ
ン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミ
ン;

30

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- (2-メチルプロプ-2-エニ
ル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- (1-メチルピペリジン-4-
イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- (5-メチル-1, 2-オキサ
ゾール-3-イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-
アミン;

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - N- [5-メチル-2- (4-メチ
ルフェニル) ピラゾール-3-イル] - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e]
ピリミジン-7-アミン;

40

N- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル
) - 4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

5-クロロ-2- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリ
ン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アミノ] フェノール;

N- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イルピ
リド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] - N', N'-ジエチルベンゼン-1, 4-
ジアミン;

N- (4, 5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル) - 2- (2, 6-ジメチルモルホリ
ン-4-イル) - 4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミ

50

ン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -N- (2-メチルスルファニル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -N- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) フェニル] -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

N-シクロヘキシル-2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン；

N-シクロペンチル-2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン；

N-シクロプロピル-2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

N-シクロブチル-2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

N- (シクロプロピルメチル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N-プロパン-2-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -N- (4-メチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N-プロプ-2-エニルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

5- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アミノ] フラン-2-カルボン酸メチル；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -N- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] -5-フェニルフラン-3-カルボニトリル；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N-チオフエン-3-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

5- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アミノ] -3H-イミダゾール-4-カルボニトリル；

4- [[2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] -1-メチルピロール-2-カルボン酸メチル；

N- (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N- (9H-プリン-8-イル) ピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N- (1, 7-ナフチリジン-8-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-N- (2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン；

2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -N- [4- (フラン-2-イル) ピ

10

20

30

40

50

リミジン-2-イル]-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-[[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] アミノ] キノリン-8-オール;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-ピリジン-3-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-ピリジン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-ピリミジン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-N-ピラジン-2-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-6, 6-ジメチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [5, 4-b] キノリン-3-アミン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

7-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-アミン;

2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-アミン;

3-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-1-エチル尿素;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] ベンズアミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] シクロペンタンカルボキサミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル] ブト-2-エンアミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-フェニルスルファニルアセトアミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] キノキサリン-2-カルボキサミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アセトアミド;

5-アミノ-N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;

N-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] メタンスルホンアミド;

7-ブトキシ-2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [6, 5-d] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メチル]

10

20

30

40

50

シクロブタンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]シクロプロパンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-(3H-イミダゾール-4-イル)エタンアミン；

2-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチルアミノ]エタノール；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-2-(4-メトキシフェニル)エタンアミン；

1-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]-N-メチルメタンアミン；

N-(シクロプロピルメチル)-1-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-N', N'-ジエチルプロパン-1, 3-ジアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]オキサン-4-アミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-1-チオフエン-2-イルメタンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]シクロペンタンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]ブタン-1-アミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-3-メチルブタン-1-アミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]シクロオクタンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]シクロヘキサンアミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-4-メチルシクロヘキサン-1-アミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メチル]-3, 3-ジメチルブタン-1-アミン；

N-[[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4

10

20

30

40

50

－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
プロパン－2－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－3－エトキシプロパン－1－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－4－メチルペンタン－2－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－2－メチルプロパン－1－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－2－メトキシエタンアミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－2－メチルシクロヘキサン－1－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－1－エチニルシクロヘキサン－1－アミン；

2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] －3－(4－ニトロフェニル) プロパン酸；

1－(2, 3－ジメトキシフェニル) －N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホ
リン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イ
ル] －2－メトキシフェニル] メチル] メタンアミン；

2－[[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－
4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル
アミノ] メチル] シクロヘキサン－1－オール；

2－[[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－
4－イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル
アミノ] メチル] シクロヘプタン－1－オール；

2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－
イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] シクロヘキサン－1－カルボン酸エチル；

2－[2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリ
ン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メ
チルアミノ] エチルスルファニル] エタノール；

2－[[5－(ジメチルアミノメチル) フラン－2－イル] メチルスルファニル] －N
－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イ
ルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル] エタ
ンアミン；

2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－
イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] －4－メチルペンタン酸プロプ－2－エニル；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－
イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
－2, 3ジメチルシクロヘキサン－1－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－
イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]

10

20

30

40

50

－ 1 － （ 4 －フルオロフェニル）メタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 2－ (1－メチルピロリジン－ 2－イル) エタンアミン；

1－ [5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [6, 5－d] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] － N－ (オキシラン－ 2－イルメチル) メタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 2－エチルスルファニルエタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 1 H－ピラゾール－ 3－アミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
ピペリジン－ 1－カルボチオアミド；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 2－チオフエン－ 2－イルエタンアミン；

2－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] － 2－フェニル酢酸メチル；

[3－ [[[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン
－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチ
ルアミノ] メチル] フェニル] メタンアミン；

2－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [6, 5－d] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] プロパン－ 1－オール；

2－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [6, 5－d] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチルア
ミノ] － 3－ (4－ヒドロキシフェニル) プロパン酸；

N－ [5－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリ
ン－ 4－イルピリド [6, 5－d] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メ
チルアミノ] ペンチル] カルバミン酸 t e r t－ブチル；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 1－ (3－ニトロフェニル) メタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [6, 5－d] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 1－ (4－ニトロフェニル) エタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2－メトキシフェニル] メチル]
－ 2, 3－ジヒドロ－ 1 H－インデン－ 1－アミン；

1－ (2, 4－ジクロロフェニル) － N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリ
ン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル
] － 2－メトキシフェニル] メチル] メタンアミン；

1－ (2－クロロフェニル) － N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4－イルピリド [5, 6－e] ピリミジン－ 7－イル] － 2
－メトキシフェニル] メチル] メタンアミン；

N－ [[5－ [2－ (2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル) － 4－モルホリン－ 4

10

20

30

40

50

－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －4－モルホリン－4－イルアニリン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －1, 1－ジフェニルメタンアミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －4－フェニルメトキシアニリン；

3－[2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メ
 チルアミノ] －1－ヒドロキシエチル] フェノール；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －3－フェニルプロパン－1－アミン；

2－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチルア
 ミノ] －4－メチルスルファニルブタン－1－オール；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －1－メトキシ－3－フェニルプロパン－2－アミン；

N－[[5－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル]
 －4－ペントキシアニリン；

1－(1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)－N－[[5－[2－(2, 6－ジメ
 チルモルホリン－4－イル)－4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジ
 ン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メチル] メタンアミン；

3－アミノ－5－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－
 モルホリン－4－イルピリド [2, 3-d] ピリミジン－2－イル] 安息香酸；

3－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [2, 3-d] ピリミジン－2－イル] －5－ニトロ安息香酸；

[2－メトキシ－5－[4－モルホリン－4－イル－2－(3－ニトロフェニル) ピリ
 ド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] フェニル] メタノール；

[2－メトキシ－5－[2－(3－メチルフェニル) －4－モルホリン－4－イルピリ
 ド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] フェニル] メタノール；

[2－メトキシ－5－[2－(3－メトキシフェニル) －4－モルホリン－4－イルピ
 リド [6, 5-d] ピリミジン－7－イル] フェニル] メタノール；

[5－[2－(フラン－2－イル) －4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e]
 ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メタノール；

3－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [3, 2-e] ピリミジン－2－イル] ベンズアルデヒド；

[2－メトキシ－5－[2－[3－(メトキシメチル) フェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [5, 6-e] ピリミジン－7－イル] フェニル] メタノール；

3－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [2, 3-d] ピリミジン－2－イル] フェノール；

3－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [2, 3-d] ピリミジン－2－イル] ベンズニトリル；

3－[7－[3－(ヒドロキシメチル)－4－メトキシフェニル] －4－モルホリン－
 4－イルピリド [2, 3-d] ピリミジン－2－イル] ベンズアミド；

[5－[2－(3－アミノフェニル) －4－モルホリン－4－イルピリド [5, 6-e]
] ピリミジン－7－イル] －2－メトキシフェニル] メタノール；

10

20

30

40

50

[3-[7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] フェニル] メタノール;

[5-[2-[3-(アミノメチル) フェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

[2-メトキシ-5-[4-モルホリン-4-イル-2-(3-フェニルフェニル) ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

[5-[2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル] メタノール;

10

[2-メトキシ-5-[4-モルホリン-4-イル-2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] フェニル] メタノール;

2-(4-クロロフェニル)-7-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-2-ピリジン-3-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-2-(3-ニトロフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン;

20

3-[7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] ベンズアルデヒド;

7-(4-クロロフェニル)-2-(フラン-2-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-2-[3-(メトキシメチル) フェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン;

7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-2-(3-フェニルフェニル) ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

30

3-[7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] ベンゾニトリル;

3-[7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] ベンズアミド;

3-[7-(4-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イルピリド [3, 2-e] ピリミジン-2-イル] 安息香酸メチル; 及び

[3-[7-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-4-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] メタノールのいずれか1つ又はその医薬的に許容される塩より選択される。

40

【0318】

1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は:

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル] アニリン;

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-1H-インダゾール-3-アミン;

8-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [5, 6-e] ピリミジン-7-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾジアゼピ

50

ン-5-オン；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]ピリジン-2-アミン；

N-[3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタンスルホンアミド；

3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]アニリン；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-エトキシベンズアミド； 10

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-メチルベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-1H-インダゾール-3-アミン；

[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール；

N-[4-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]フェニル]メチル]メタンスルホンアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン； 20

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン；

3-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-N-メチルベンズアミド；

5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド；

6-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン；

[5-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール；及び 30

[2-メトキシ-5-[2-(3-メチルモルホリン-4-イル)-4-モルホリン-4-イルピリド[6, 5-d]ピリミジン-7-イル]フェニル]メタノールのいずれか1つ又はその医薬的に許容される塩より選択される。

【0319】

1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、[5-[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール又はその医薬的に許容される塩である。

【0320】

化合物は、コンピュータ・ソフトウェア (Openeye 製の Lexichem 1.6) を利用して命名した。 40

別の態様において、mTOR選択的阻害剤は、例えば、mRNA安定性又は翻訳に干渉することによって、遺伝子発現を阻害することができる。1つの態様において、mTOR選択的阻害剤は、例えば、siRNA又はshRNAより選択される。

【0321】

阻害剤の対応する塩、例えば、医薬的に許容される塩を製造、精製、及び／又は処理することが簡便であるか又は望ましい場合がある。MEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸との酸付加塩であってよい。そのような酸付加塩には、限定されないが、フ 50

マル酸塩、メタンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、及びマレイン酸塩、並びにリン酸及び硫酸と生成される塩が含まれる。MEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、十分に酸性である塩、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属の塩であってよい。そのようなアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、限定されないが、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム、又は有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミン、又はリジンのようなアミノ酸が含まれる。

【0322】

1つの態様において、MEK阻害剤は、AZD6244硫酸水素塩である。AZD6244硫酸水素塩は、国際特許公開公報番号：WO07/076245に記載の方法に従って合成することができる。

【0323】

本発明の別の側面において、mTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩へ連結した、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体とともに含んでなる、本明細書に定義されるような組合せ製品を提供する。

【0324】

本発明の組合せ製品は、患者における抗癌効果の産生を介して相乗的又は有益な効果を産生し、それ故に患者における癌の治療に有用であることが期待される。有益な効果が達成されるのは、その効果が、例えば、応答の程度、応答率、疾患進行までの時間、又は生存期間によって測定されるときに、その組合せ治療の成分の1つ又は他をその慣用の用量で投薬するときに達成され得るものより療法的に優れている場合である。有益な効果は、その組み合わせられた効果がMEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤で達成可能な個別効果の和より療法的に優れていれば、相乗的であり得る。さらに、有益な効果が得られるのは、MEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤単独に対しては応答しない（又は乏しく応答する）患者の群においてある効果が達成される場合である。加えて、その効果が有益な効果をもたらすものとして定義されるのは、その成分の1つがその慣用の用量で投薬されて、他の成分（複数）が低減された用量で投薬されて、例えば、応答の程度、応答率、疾患進行までの時間、又は生存期間によって測定されるような治療効果が、その組合せ治療の成分の慣用量を投薬するときに達成されるものと同等である場合である。特に、有益な効果が達成されているとみなされるのは、応答の程度、応答率、疾患進行までの時間、及び生存データの1以上に対して有害ではなく、特に、応答の期間に対して有害ではなく、各成分の慣用の用量を使用するときに生じるものより少ない、及び／又は問題がない副作用を伴って、MEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤の慣用の用量を低減し得る場合である。

【0325】

本発明の別の側面において、癌を治療する方法を提供し、該方法は、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の、癌を有しているか又は有していることが疑われる患者への投与を含む。1つの態様では、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩をmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩と連続的、分離的、及び／又は同時に投与する。1つの態様において、該方法は、追加的に、癌の治療を必要とする患者を選択することと、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の該患者への投与を含む。

【0326】

本発明の別の側面において、MEK及びmTORを阻害する方法を提供し、該方法は、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の患者への投与を含む。1つの態様では、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩をmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩と連続的、分離的、及び／又は同時に投与する。1つの態様において、該方法は、追加的に、MEK及び／又はmTOR阻害を必要とする患者を選択すること

10

20

30

40

50

と、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の該患者への投与を含む。

【0327】

本発明の別の側面において、免疫抑制、免疫寛容、自己免疫疾患、炎症、骨損失、腸障害、肝線維症、肝壊死、慢性関節リウマチ、再狭窄、心臓同種移植血管症、乾癬、β-サラセミア、真菌感染症、及びドライアイのような眼症状を治療する方法を提供し、該方法は、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の、上記状態のいずれか1以上を有しているか又は有していることが疑われる患者への投与を含む。1つの態様では、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩をmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩と連続的、分離的、及び／又は同時に投与する。1つの態様において、該方法は、追加的に、上記状態の1以上の治療を必要とする患者を選択することと、本明細書に定義されるような組合せ製品の治療有効量の該患者への投与を含む。

10

【0328】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品を患者における抗癌効果の産生における使用に提供し、従ってそれは、癌の治療に有用である。1つの態様において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、癌の治療における使用を提供する。

【0329】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品を患者におけるMEK及び／又はmTORの阻害における使用に提供し、従ってそれは、癌の治療に有用である。

20

【0330】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品をMEK及び／又はmTORの阻害における使用に提供する。

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品を、免疫抑制、免疫寛容、自己免疫疾患、炎症、骨損失、腸障害、肝線維症、肝壊死、慢性関節リウマチ、再狭窄、心臓同種移植血管症、乾癬、β-サラセミア、真菌感染症、及びドライアイのような眼症状の1以上の治療における使用に提供する。

【0331】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、患者における抗癌効果の産生における使用を提供し、従ってそれは、癌の治療に有用である。1つの態様において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、癌の治療における使用を提供する。

30

【0332】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、患者におけるMEK及び／又はmTORの阻害における使用を提供し、従ってそれは、癌の治療に有用である。

【0333】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、MEK及び／又はmTORの阻害への使用を提供する。

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、免疫抑制、免疫寛容、自己免疫疾患、炎症、骨損失、腸障害、肝線維症、肝壊死、慢性関節リウマチ、再狭窄、心臓同種移植血管症、乾癬、β-サラセミア、真菌感染症、及びドライアイのような眼症状の1以上の治療における使用を提供する。

40

【0334】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、患者における抗癌効果の産生に使用の医薬品の製造における使用を提供し、従ってそれは、癌の治療に有用である。

【0335】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、患者におけるMEK及び／又はmTORの阻害に使用の医薬品の製造における使用を提供し、従ってそ

50

れは、癌の治療に有用である。

【0336】

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、MEK及び／又はmTORの阻害に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

本発明の別の側面において、本明細書に定義されるような組合せ製品の、免疫抑制、免疫寛容、自己免疫疾患、炎症、骨損失、腸障害、肝線維症、肝壊死、慢性関節リウマチ、再狭窄、心臓同種移植血管症、乾癬、 β -サラセミア、真菌感染症、及びドライアイのような眼症状の1以上の治療に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

【0337】

1つの態様において、患者がMEK阻害に抵抗しない、上記に記載のような方法又は使用を提供する。

1つの態様において、患者がmTOR阻害に抵抗しない、上記に記載のような方法又は使用を提供する。

【0338】

本発明の組合せ製品は、限定されないが、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、多発性骨髄腫、血液悪性疾患又はリンパ腫のような非固形腫瘍、そしてまたメラノーマ（特に、転移性メラノーマ）、非小細胞肺癌、神経膠腫、肝細胞（肝臓）癌、膠芽腫、甲状腺の癌、胆管癌、胆管、骨、胃、脳／CNS、頭頸部、肝臓、胃、前立腺、乳房、腎臓、精巢、卵巣、頸部、皮膚、頸管、肺、筋肉、神経細胞、食道、膀胱、肺、子宮、外陰部、子宮内膜、腎臓、結腸、結直腸、膵臓、胸膜／腹膜、唾液腺、類表皮の腫瘍のような固形腫瘍とその転移、血液悪性疾患が含まれる、担癌患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0339】

本発明の組合せ製品は、急性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫が含まれる、リンパ系統の造血系腫瘍；急性及び慢性骨髄性白血病と前骨髄球性白血病が含まれる、骨髄系統の造血系腫瘍；線維肉腫及び横紋筋腫が含まれる、間葉起源の腫瘍；並びに、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、神経芽細胞腫、及び神経膠腫が含まれる他の腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0340】

本発明の組合せ製品は、肺癌、メラノーマ、乳癌、胃癌、結直腸癌、肝細胞（肝臓）癌、卵巣癌、甲状腺癌、膵臓癌、肝癌とその転移の患者の治療に、そしてまた急性骨髄性白血病又は多発性骨髄腫の患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0341】

本発明の組合せ製品はまた、mTORの阻害によって改善される腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

本発明の組合せ製品はまた、Ras-Raf-MEK-ERK経路に関連しているか、又はRas-Raf-MEK-ERK経路の生物学的活性だけに、又はそれに一部依存している腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0342】

本発明の組合せ製品はまた、MEKに関連しているか、又はMEKの生物学的活性だけに、又はそれに一部依存している腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

本発明の組合せ製品はまた、PI3K/AKT経路に関連しているか、又はPI3K/AKT経路の生物学的活性だけに、又はそれに一部依存している腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0343】

本発明の組合せ製品はまた、mTORに関連しているか、又はmTORの生物学的活性だけに、又はそれに一部依存している腫瘍の患者の治療に特に有用であることが期待される。

【0344】

MEK阻害剤及び／又はmTOR選択的阻害剤の所与の患者への投与量は、疾患の重症

10

20

30

40

50

度及び種類、体重、性別、食事、投与の時間及び経路、他の医薬品、及び他の関連した臨床要因が含まれる、薬物の作用を変化させることが知られている様々な要因を考慮に入れて、担当医によって決定されるものである。治療有効量は、*in vitro* 又は *in vivo* のいずれの方法によっても決定してよい。

【0345】

本明細書に記載のような、使用されるMEK阻害剤又はmTOR選択的阻害剤の治療有効量は、例えば、治療の目的、投与経路、及び患者の状態に依存するものである。従って、最適な治療効果を得るために求められるように、治療医が投与量を増減して投与経路を変更することが好ましい。典型的な1日投与量は、上記に言及した要因に依って、約0.0001mg/kg～250mg/kg又はそれ以上の範囲に及ぶ可能性がある。典型的には、臨床医は、本明細書に定義されるような組合せ製品を、所望の効果を達成する投与量に達するまで投与するものである。別個の製剤を投与する場合、MEK阻害剤又はその医薬的に許容される塩とmTOR選択的阻害剤又はその医薬的に許容される塩を投与し得る順序（即ち、連続、分離、及び／又は同時投与がどの順で、そしてどの時点で起こるか）は、医師又は熟練者が決定してよい。

10

【0346】

本発明の別の側面において、本発明の組合せ製品の、担癌患者への投与用医薬品の製造における使用を提供し、ここで該医薬品の投与は、約0.01mg/kg～250mg/kg又はそれ以上で、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、又は毎週を含む。医薬品の投与は、上記に記載のように起きてよく、例えば、MEK阻害剤とmTOR選択的阻害剤の別個の製剤を連続的、分離的、及び／又は同時に投与してよい。

20

【0347】

本発明の別の側面において、本発明の組合せ製品の、患者におけるMEK及び／又はmTORの阻害のために患者へ投与する医薬品の製造における使用を提供し、ここで該医薬品の投与パターンは、約0.01mg/kg～250mg/kg又はそれ以上で、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、又は毎週を含む。医薬品の投与は、上記に記載のように起きてよく、例えば、MEK阻害剤とmTOR選択的阻害剤の別個の製剤を連続的、分離的、及び／又は同時に投与してよい。

【0348】

本発明の別の側面において、本発明の組合せ製品の、免疫抑制、免疫寛容、自己免疫疾患、炎症、骨損失、腸障害、肝線維症、肝壊死、慢性関節リウマチ、再狭窄、心臓同種移植血管症、乾癬、β-サラセミア、真菌感染症、及びドライアイのような眼症状の1以上を担う患者への投与用医薬品の製造における使用を提供し、ここで該医薬品の投与パターンは、約0.01mg/kg～250mg/kg又はそれ以上で、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、又は毎週を含む。医薬品の投与は、上記に記載のように起きてよく、例えば、MEK阻害剤とmTOR選択的阻害剤の別個の製剤を連続的、分離的、及び／又は同時に投与してよい。

30

【0349】

上記の方法及び使用において、組合せ製品は、本明細書の定義のいずれにも従う、どの組合せ製品でもよい。

40

本発明の組合せ製品は、単独療法として使用しても、追加の外科又は放射線療法、又は追加の化学療法剤、又は治療用抗体を伴ってもよい。

【0350】

そのような化学療法剤には、以下の抗腫瘍剤のカテゴリーの1以上を含めてよい：

(i) アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド、及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、ゲンシタピンと、5-フルオロウラシル及びテガフルのようなフルオロピリミジン類、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素のような抗葉酸剤）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシンのようなアントラサイクリン類、ブレオマイシン、ドキシソルビシン

50

、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、及びミトラマイシン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビンのようなビンカアルカロイドと、タキソール及びタキソテルのようなタキソイド類、及びポロキナーゼ阻害剤）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン）のような、医科腫瘍学において使用される他の抗増殖／抗新生物薬とその組合せ；

（i i）抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン）、抗アンドロゲン（例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン）、並びにフィナステリドのような5 α -レダクターゼの阻害剤といった、細胞増殖抑止剤；

（i i i）抗浸潤剤（例えば、4-（6-クロロ-2, 3-メチレンジオキシアニリノ）-7-[2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ]-5-テトラヒドロピラ-ン-4-イルオキシキナゾリン（AZD0530；国際特許出願WO01/94341）及びN-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-2-〔6-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル〕-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ〕チアゾール-5-カルボキサミド（ダサチニブ；BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661）のようなc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、及びマリマスタトのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤、又はHeparanaseに対する抗体）；

（i v）増殖因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤には、増殖因子抗体と増殖因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体のトラストズマブ〔HerceptinTM〕、抗EGFR抗体のパニツムマブ、抗erbB1抗体のセツキシマブ〔ErbixTM〕、C225〕と、Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005 Vol. 54, pp11-29 により開示されるあらゆる増殖因子又は増殖因子受容体の抗体）が含まれる；そのような阻害剤にはまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリノプロボキシ）キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、ZD1839）、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、OSI-774）、及び6-アクリルアミド-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-モルホリノプロボキシ）-キナゾリン-4-アミン（CI 1033）のようなEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブのようなerbB2チロシンキナーゼ阻害剤）、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、イマチニブのような血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、セリン／スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ（BAY43-9006）のようなRasシグナル伝達阻害剤）、AKTキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、IGF受容体（インスリン様増殖因子）キナーゼ阻害剤；auroraキナーゼ阻害剤（例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、及びAX39459）、並びにCDK2及び／又はCDK4阻害剤のようなサイクリン依存性キナーゼ阻害剤が含まれる；

（v）血管内皮増殖因子の効果を阻害するような抗血管新生剤〔例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体のババシズマブ（AvastinTM）、及び4-（4-プロモ-2-フルオロアニリノ）-6-メトキシ-7-（1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ）キナゾリン（ZD6474；WO01/32651内の実施例2）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-

10

20

30

40

50

イルプロボキシ) キナゾリン (A Z D 2 1 7 1 ; W O 0 0 / 4 7 2 1 2 内の実施例 2 4 0)、バタラニブ (P T K 7 8 7 ; W O 9 8 / 3 5 9 8 5)、及び S U 1 1 2 4 8 (スニチニブ; W O 0 1 / 6 0 8 1 4) のような V E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願: W O 9 7 / 2 2 5 9 6、W O 9 7 / 3 0 0 3 5、W O 9 7 / 3 2 8 5 6、及び W O 9 8 / 1 3 3 5 4 に開示されるような化合物、並びに他の機序により作用する化合物 (例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、及びアンジオスタチン)] ;

(v i) コンブレタスタチン A 4 のような血管傷害剤と、国際特許出願: W O 9 9 / 0 2 1 6 6、W O 0 0 / 4 0 5 2 9、W O 0 0 / 4 1 6 6 9、W O 0 1 / 9 2 2 2 4、W O 0 2 / 0 4 4 3 4、及び W O 0 2 / 0 8 2 1 3 に開示される化合物;

(v i i) アンチセンス療法、例えば、I S I S 2 5 0 3、抗 r a s アンチセンスのよう
10 うな、上記に列挙される標的へ指向されるもの;

(v i i i) 異常 p 5 3 又は異常 B R C A 1 若しくは B R C A 2 のような異常遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌の窒素レダクターゼ酵素を使用するような G D E P T (遺伝子指向型酵素プロドラッグ療法) アプローチ、及び、多剤耐性遺伝子治療のような、化学療法又は放射線療法への患者耐性を高めるアプローチが含まれる、遺伝子治療アプローチ;

(i x) 例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるための ex-vivo 及び in-vivo アプローチ、T 細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた樹状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた腫瘍細胞系を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチが含まれる、免疫療法アプローチ。
20

【0351】

そのような併用治療は、その治療の個々の成分の同時、連続、又は分離投薬によって達成され得る。

従って、患者における癌の治療に有用である抗癌効果には、限定されないが、抗腫瘍効果、応答率、疾患進行への時間、及び生存率が含まれる。本発明の治療の方法の抗腫瘍効果には、限定されないが、腫瘍成長の阻害、腫瘍成長の遅れ、腫瘍の退縮、腫瘍の縮小、治療終了時の腫瘍再成長に至る時間の増加、疾患進行の鈍化が含まれる。本発明の組合せ製品を癌の治療を必要とする患者へ投与するとき、本明細書に定義されるような前記組合せ製品は、例えば: 抗腫瘍効果の程度、応答率、疾患進行への時間、及び生存率の 1 以上によって測定されるような効果をもたらすものである。抗癌効果には、既存疾患の治療だけでなく、予防的治療も含まれる。
30

【0352】

M E K 阻害剤又は m T O R 選択的阻害剤 (そのいずれも「活性化合物」である) の製剤は、本明細書に定義されるような M E K 阻害剤又は m T O R 選択的阻害剤を、1 以上の医薬的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、滑沢剤、又は当業者によく知られた他の材料、並びに任意選択的に他の治療又は予防薬剤と一緒に含む。M E K 阻害剤及び m T O R 選択的阻害剤の組合せ調製物は、本明細書に定義されるような M E K 阻害剤及び m T O R 選択的阻害剤を 1 以上の医薬的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、滑沢剤、又は当業者によく知られた他の材料、並びに任意選択的に他の治療又は予防薬剤と一緒に含む。
40

【0353】

このように、本発明は、上記に定義されるような製剤と、M E K 阻害剤又は m T O R 選択的阻害剤を本明細書に記載のような 1 以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定化剤、又は他の材料と一緒に混合することを含んでなる、医薬組成物を作製する方法をさらに提供する。

【0354】

10

20

30

40

50

本明細書に使用される「医薬的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症をもたらすことなく、被検者（例、ヒト）の組織と接触した使用に適していて、妥当な利益／リスク比と釣り合っている、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形に関連する。それぞれの担体、賦形剤、等はまた、製剤の他の成分と適合可能であるという意味において「許容され」なければならない。

【0355】

好適な担体、希釈剤、賦形剤、等は、標準的な製剤テキストに見出すことができる。例えば、「医薬添加剤の手引き（Handbook of Pharmaceutical Additives）」第2版（M. Ash and I. Ash 監修）、2001（Synapse Information Resources 社、ニューヨーク州エンディコット、アメリカ）；「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」第20版、出版元 Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 又は「医薬賦形剤の手引き（Handbook of Pharmaceutical Excipients）」、第2版（1994）を参照のこと。

【0356】

製剤は、簡便には、単位剤形で提示してよく、調剤の技術分野でよく知られたどの方法によっても調製してよい。そのような方法には、1以上の付属成分を構成する担体と活性化化合物を結び付ける工程が含まれる。一般に、製剤は、液体担体又は微細化固体担体又はその両方と活性化化合物を均質かつ緊密に結び付けることによって、そして必要ならばその生成物を成形することによって調製する。

【0357】

製剤は、液剤、溶液剤、懸濁液剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、トローチ剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、ペッサリー剤、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、スプレー剤、ミスト剤、フォーム剤、ローション剤、オイル剤、ポーラス剤、舐剤、又はエアゾール剤の形態であってよい。

【0358】

経口投与（例えば、摂取による）に適した製剤は、所定量の活性化化合物をそれぞれ含有する、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤のような離散単位として；散剤又は顆粒剤として；水性又は非水性の液体中の溶液剤又は懸濁液剤として；又は水中油型の液体乳剤又は油中水型の液体乳剤として；ポーラス剤として；舐剤として；又はペースト剤として提示してよい。

【0359】

錠剤は、任意選択的に1以上の付属成分とともに、慣用の手段（例えば、圧縮又は成形）によって作製することができる。圧縮錠剤は、好適な機械において、散剤又は顆粒剤のような自由浮遊形態の活性化化合物を、任意選択的に1以上の結合剤（例、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤又は希釈剤（例、乳糖、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例、ナトリウムデンプングリコラート、架橋連結ポビドン、架橋連結ナトリウムカルボキシメチルセルロース）；界面活性剤又は分散剤又は湿潤剤（例、ラウリル硫酸ナトリウム）；及び保存剤（例、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）と混合して、圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉碎化合物の混合物を好適な機械において成形することによって作製することができる。錠剤は、被覆しても、割線を入れてもよく、そして所望の放出プロファイルを提供するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な比率でそこに使用して活性化化合物の遅延又は制御放出をもたらすように製剤化してもよい。錠剤は、胃以外の腸の部分での放出をもたらすために、腸溶コーティング剤とともに提供してもよい。

【0360】

局所投与（例、経皮、鼻腔内、眼、頬内、及び舌下）に適した製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、又はオイル剤として製剤化してよい。あるいは、製剤は、活性化化合物がしみ込

んだ包帯又は絆創膏のようなパッチ剤又は包帯剤と、任意選択的に1以上の賦形剤又は希釈剤を含んでよい。

【0361】

口腔中での局所投与に適した製剤には、香味基剤、通常、ショ糖及びアカシア又はトラガカントに活性化合物を含んでなるローチ剤；ゼラチン及びグリセリン、又はショ糖及びアカシアのような不活性基剤に活性化合物を含んでなる香錠剤；及び、好適な液体担体に活性化合物を含んでなる洗口剤が含まれる。

【0362】

眼への局所投与に適した製剤には、活性化合物が好適な担体、具体的には活性化合物の水溶性溶媒に溶けているか又は懸濁している点眼剤も含まれる。

担体が固形物である経鼻投与に適した製剤には、鼻から吸入するやり方で（即ち、鼻の近くに固定した散剤の容器から鼻腔を通過する迅速な吸入によって）投与される、例えば約20～約500ミクロンの範囲に粒径を有する粗い散剤が含まれる。例えば、鼻腔スプレー剤、点鼻剤としての投与、又はネブライザーによるエアゾール投与に適した、担体が液体である製剤には、活性化合物の水溶性又は油性の溶液剤が含まれる。

【0363】

吸入による投与に適した製剤には、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の好適なガスのような好適な推進剤の使用を伴う、加圧バックからのエアゾールスプレー剤として提示されるものが含まれる。

【0364】

皮膚を介した局所投与に適した製剤には、軟膏剤、クリーム剤、及び乳剤が含まれる。軟膏剤として製剤化するとき、活性化合物は、パラフィン性又は水混和性のいずれの軟膏基剤とも利用してよい。あるいは、活性化合物は、水中油型のクリーム基剤とのクリーム剤で製剤化してよい。所望されるならば、クリーム基剤の水相には、例えば、少なくとも約30%（w/w）の多価アルコール、即ち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール、並びにこれらの混合物のような、2以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含めてよい。局所製剤には、望ましくは、皮膚又は他の罹患領域を介した活性化合物の吸収又は浸透を高める化合物を含めてよい。そのような皮膚浸透エンハンサーの例には、ジメチルスルホキシドと関連類似体が含まれる。

【0365】

外用（topical）乳剤として製剤化するとき、油相は、乳化剤（あるいは、エマルジェントとして知られる）だけを含んでも、脂肪又はオイルと、又は脂肪とオイルの両方と少なくとも1つの乳化剤の混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性の乳化剤を、安定化剤として作用する親油性の乳化剤と一緒に含める。オイルと脂肪とともに含めることも好ましい。総合すれば、安定化剤（複数）を伴うか又は伴わない乳化剤（複数）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、オイル及び／又は脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

【0366】

好適なエマルジェント及び乳化安定化剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。この製剤に適したオイル又は脂肪の選択は、医薬エマルジョン製剤に使用される可能性があるほとんどのオイルにおける活性化合物の溶解度がきわめて低い場合があるので、所望の美容特性を達成することに基づく。このように、クリーム剤は、好ましくは、チューブや他の容器からの漏れを回避するのに適した粘度（consistency）を有する、非油脂性、非汚染性、及び洗浄可能な製品であるべきである。ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、2-エチルヘキシルパルミテート、又はCrodamol CA

10

20

30

40

50

Pとして知られる分岐鎖エステル混和物のような、直鎖又は分岐鎖の一若しくは二塩基性アルキルエステルを使用してよく、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、求められる特性に応じて、単独で、又は組み合わせて使用してよい。あるいは、軟性白色ろう及び／又は流動パラフィンのような高融点脂質剤又は他の鉱油剤を使用することができる。

【0367】

直腸投与に適した製剤は、例えば、ココア脂又はサリチル酸塩を含んでなる好適な基剤と一緒に坐剤として提示してよい。

腔投与に適した製剤は、活性化化合物に加えて、当該技術分野で適正であることが知られているような担体を含む、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー製剤として提示してよい。

10

【0368】

非経口投与（例、皮膚、皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内注射が含まれる注射による）に適した製剤には、企図されるレシピエントの血液と該製剤を等張にする、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定化剤、静菌剤、及び溶質を含む、水性及び非水性の等張で発熱物質フリーの無菌注射溶液剤；並びに、懸濁剤と濃化剤を含めてよい水性及び非水性の無菌懸濁液剤、並びに血液成分又は1以上の臓器へ化合物を標的指向するように設計されたりポソーム剤又は他の微粒子系が含まれる。そのような製剤における使用に適した等張性担体の例には、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル溶液剤、又は乳酸添加リンゲル注射剤が含まれる。典型的には、その溶液剤中の活性化化合物の濃度は、約1 ng/ml～約10 µg/ml、例えば、約10 ng/ml～約1 µg/mlである。製剤は、単位用量又は多用量の密封容器、例えば、アンプル又はバイアルで提示してよく、無菌の液体担体、例えば、注射用水を使用直前に添加することだけを必要とする凍結－乾燥（凍結乾燥）状態で保存してよい。用時調製の注射溶液剤及び懸濁液剤は、無菌の散剤、顆粒剤、及び錠剤より調製してよい。製剤は、血液成分又は1以上の臓器へ活性化化合物を標的指向するように設計されたりポソーム剤又は他の微粒子系の形態であってよい。

20

【0369】

以下の用語は、他に示さなければ、以下の意味を有するように理解されたい：

阻害剤は、ポリペプチド、核酸、炭水化物、脂質、低分子量化合物、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、siRNA、アンチセンス、組換えタンパク質、抗体、ペプチド抗体（peptibody）、又はこれらのコンジュゲート若しくは融合タンパク質であってよい。

30

siRNAの概説については、Milhavet O, Gary DS, Mattson MP. (Pharmacol Rev. 2003 Dec; 55(4): 629-48)を参照のこと。アンチセンスの概説については、Opalinska JB, Gwirtz AM. Sci STKE. 2003 Oct 28; 2003 (206): pe 47を参照のこと。

【0370】

低分子量化合物は、2000ダルトン、1000ダルトン、700ダルトン、又は500ダルトン未満の分子量の化合物を意味する。

mTOR選択的阻害剤は、他のキナーゼに優ってmTORに選択的である。mTOR選択的阻害剤は、PI3Kに優ってmTORに選択的である。mTOR選択的阻害剤は、mTORの野生型又はあらゆる突然変異型の生物学的活性のどの阻害剤でもよい。

40

【0371】

患者は、ヒトのような、あらゆる温血動物である。

治療という用語には、療法的及び／又は予防的な治療が含まれる。

MEK阻害剤のAZD6244は、国際特許公開公報番号：WO03/077914に記載の方法に従って、特に実施例10に記載の方法に従って製造することができる。AZD6244硫酸水素塩は、国際特許公開公報番号：WO07/076245に記載の方法に従って製造することができる。

【0372】

MEK阻害剤、4-（4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カ

50

ルボキサミドは、以下の方法に従って製造することができる：

工程 A：2-（2-メチルヒドラゾノ）マロン酸ジエチルの製造：ケトマロン酸ジエチル（95 g，546 ミリモル）の EtOH（600 mL）溶液（熱電対、N₂ ライン、冷却器、及び機械撹拌子を取り付けた 2 L の 3 首フラスコ）へ MeNHNH₂（32 mL，600 ミリモル）を室温で、1 分量で加えた。この反応混合物を 60 °C（内部温度、加熱マントルによって加熱）へ温めて、6 時間撹拌した。この反応混合物を室温へ冷やして、一晚撹拌した。この反応混合物を減圧で濃縮して粗製の材料を固体の沈殿とともに得て、これをシリカゲルプラグ（3：2 ヘキサン：EtOAc）によって精製して、81 g（74 %）の所望の生成物を得た。

【0373】

工程 B：2-（2-メチル-2-プロピオニルヒドラゾノ）マロン酸ジエチルの製造：2-（2-メチルヒドラゾノ）マロネート（100 g，494 ミリモル）の THF（1 L）溶液へ 0 °C で LiHMDs（643 mL，643 ミリモル）を滴下漏斗により 45 分にわたり加えた。この反応混合物を 0 °C で 45 分間撹拌した。塩化プロピオニル（51.6 mL，593 ミリモル）を 1 分量で加えた。得られる混合物を室温へ温めて、20 時間撹拌した。この反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液（85 mL）と水（85 mL）で冷ました。この反応混合物を減圧で濃縮して、追加の水（300 mL）を加えた。得られる混合物を EtOAc（3 x 250 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 x 250 mL）に続いて塩水（250 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して、112 g（88 %）の粗生成物を得て、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【0374】

工程 C：4-ヒドロキシ-1，5-ジメチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の製造：LiHMDs（331 mL，331 ミリモル、THF 中 1 M 溶液）の THF（430 mL）溶液へ -78 °C で 2-（2-メチル-2-プロピオニルヒドラゾノ）マロネート（21.40 g，82.86 ミリモル）の THF（10 mL）溶液を加えた。得られる混合物を 1 時間にわたり -40 °C へゆっくり温めて、-40 °C で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物へ水（500 mL）を -40 °C で加えた。この反応混合物を室温へ温めて、3 時間撹拌した。この反応混合物を減圧で濃縮し、0 °C で、6 N HCl 水溶液で冷まして、pH 1 ~ 2 へ酸性化した。得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。沈殿を濾過して取り、CH₂Cl₂ で摩砕して、7.21 g（47 %）の所望の生成物を得た。濾液を EtOAc（3 x）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗製の材料を得て、これを CH₂Cl₂ で摩砕して、追加の 3.56 g（23 %）の所望の生成物を得た。水層を EtOAc（3 x）で再び抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗製の材料を得て、これを CH₂Cl₂ で摩砕して、追加の 1.32 g（9 %）の所望の生成物を得た。全量 12.09 g（79 %）の所望の生成物を入手した。

【0375】

工程 D：4-クロロ-1，5-ジメチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の製造：4-ヒドロキシ-1，5-ジメチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（35.4 g，192 ミリモル）、触媒量の DMF（3 滴）、及び POCl₃（178 mL，1.92 mol）の混合物を 90 °C で 2 日間加熱してから、POCl₃ を減圧で除去した。この粗製の材料を水で冷まして、この反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。この溶液より生成した沈殿を濾過して取り、エーテルで洗浄した。採取した沈殿をエーテルで摩砕して、11.7 g（30 %）の所望の生成物を得た。濾液を EtOAc（2 x）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗生成物を得て、これをエーテルで摩砕し、減圧で乾燥させて、追加の 9.56 g（24 %）の所望の生成物を得た。全量 21.29 g（55 %）の所望の生成物を入手した。

【0376】

10

20

30

40

50

工程 E：4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の製造：4-ブロモ-2-フルオロアニリン（22.6 g, 116 ミリモル）の THF（165 mL）溶液へ 78℃で LiHMDs の溶液（174 mL, 174 ミリモル、THF 中 1 M 溶液）をゆっくり加えた。得られる混合物を -78℃で 1 時間攪拌した。この混合物へ 4-クロロ-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（11.0 g, 54.4 ミリモル）を固形物として -78℃で加えた。この反応混合物を室温へゆっくり温めて、21 時間攪拌した。この反応物を冷まして、0℃で、10% HCl 水溶液（250 mL）で酸性化した。この混合物へ水（100 mL）、EtOAc（350 mL）、及び塩水（50 mL）を加えた。この反応混合物を室温へ温めて、30 分間攪拌した。有機層を分離させて、酸性の水層を EtOAc（2 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗製の材料を得て、これをエーテル（5 x）で摩砕し、濾過し、エーテルで洗浄し、減圧で乾燥させて、14.51 g（75%）の所望の生成物を得た。

10

【0377】

工程 F：4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-N-（2-（ビニルオキシ）エトキシ）-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの製造：4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（14.51 g, 40.74 ミリモル）及び HOBt（11.01 g, 81.48 ミリモル）の DMF（165 mL）懸濁液へ EDCI（15.62 g, 81.48 ミリモル）を室温で加えた。得られる混合物を 1.5 時間攪拌した。この活性化エステルへ O-（2-（ビニルオキシ）エチル）ヒドロキシルアミン（8.36 mL, 81.48 ミリモル）と TEA（11.36 mL, 81.48 ミリモル）を室温で加えた。1.5 時間攪拌後、この反応混合物を EtOAc で希釈して、飽和 NH₄Cl 水溶液、塩水、飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 x）、及び塩水で洗浄した。有機層を分離させ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製せずに直接使用した。

20

【0378】

工程 G：4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの製造：EtOH/THF（50 mL/50 mL）中の 4-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-N-（2-（ビニルオキシ）エトキシ）-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（17.98 g, 40.75 ミリモル）及び 6N HCl 水溶液（13.58 mL, 81.50 ミリモル）の混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧で濃縮して、水（50 mL）で希釈した。得られる混合物を EtOAc（2 x）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して粗製の材料を得て、これをシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（100% CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂ 中 2.5% MeOH）によって精製して、9.41 g（2 工程で 56%）の所望の生成物を得た。MS APCI(-) m/z 413, 415 (M-1, Br パターン) による検出；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 1.77 (s, 3H)。

30

40

【0379】

MEK 阻害剤：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドは、以下の方法に従って製造することができる。

【0380】

工程 A：2-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の製造：ジクロロニコチン酸（3.00 g, 15.6 ミリモル、アルドリッチ）より、米国特許第 3,682,932 号に記載の手順に従って、2-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジ

50

ヒドロピリジン-3-カルボン酸を製造して、1.31 g (48%) の所望の生成物を得た。

【0381】

工程B. 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの製造: 2-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.644 g, 3.71ミリモル) のDMF (20 mL) 溶液へ水素化リチウム (95%, 0.078 g, 9.28ミリモル) を加えて、この反応混合物をN₂下に40分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.508 mL, 1.16 g, 8.16ミリモル) を加えて、この反応混合物をさらに45分間攪拌した。この反応混合物を、pHが6~7になるまで、2M HClで冷ました。この反応混合物をEtOAcと飽和NaClで希釈して、層を分離させた。水層をEtOAc (1x) で再抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧で濃縮して、粗製の黄色い固形物を得た。HPLC分析は、2つの生成物を4:1比で示し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/EtOAc, 15:1~10:1) によって分離させて、0.466 g (62%) の純粋な所望の生成物を白い結晶性の固形物として得た。

10

【0382】

工程C. 5-ブロモ-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの製造: 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.100 g, 0.496ミリモル) のDMF (5 mL) 溶液へN-ブロモスクシンイミド (0.177 g, 0.992ミリモル) を加えて、この反応混合物をN₂下に室温で4時間攪拌した。この反応混合物を飽和重亜硫酸ナトリウムで冷ましてから、EtOAcとH₂Oで希釈して、層を分離させた。水層をEtOAc (2x) で再抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧で濃縮して、黄色い固形物を定量的な収率で得た。

20

【0383】

工程D. 2-クロロ-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの製造: 5-ブロモ-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.400 g, 1.43ミリモル) 及び1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (0.0587 g, 0.0713ミリモル) のジオキサン (8 mL) 懸濁液へN₂下に0℃でジメチル亜鉛 (0.713 mL, 1.43ミリモル、トルエン中2M溶液) を加えた。この反応混合物をすぐに100℃まで30分間加熱した。この反応混合物を0℃へ冷やして、MeOH (0.800 mL) で冷ました。この反応混合物をEtOAcで希釈して、1M HClで洗浄した。水層をEtOAc (1x) で再抽出した。合わせた有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧で濃縮して、濃黄色のゴムとした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/EtOAc, 15:1) による精製によって、0.164 g (53%) の純粋な所望の生成物を黄色い結晶性の固形物として得た。

30

【0384】

工程E: (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの製造: 2-フルオロ-4-ヨードベンゼンアミン (0.058 g, 0.31ミリモル) のTHF (2 mL) 溶液へN₂下に-78℃でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (0.56 mL, 0.56ミリモル、ヘキサン中1M溶液) を滴下した。この反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、2-クロロ-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.060 g, 0.28ミリモル) をTHF (1 mL) 中の溶液として滴下して、この反応混合物を-78℃で25分間攪拌した。この反応混合物をH₂Oの添加によって冷まして、pHを0.1M HClで調整してから、EtOAcと飽和NaClで希釈して、層を分離させた。水層をEtOAc (1x) で再抽出した。合わせたEtOAc層を乾燥 (Na₂SO₄) させて、減圧で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグ

40

50

ラフィー（塩化メチレン／EtOAc，20：1）による精製によって、0.086 g（84%）の純粋な所望の生成物を白い結晶性の固形物として得た。MS ESI(+) m/z 417 (M+1) による検出；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

【0385】

工程 F：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-N-（2-（ビニルオキシ）エトキシ）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの製造：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（0.500 g, 1.20ミリモル）の THF（60 mL）溶液へ O-（2-ビニルオキシ-エチル）-ヒドロキシルアミン（0.149 g, 1.44ミリモル）を加えた。この溶液を 0℃へ冷やして、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（4.81 mL, 4.81ミリモル）（ヘキサン中 1 M 溶液）を滴下した。この反応混合物を室温へ温めた。10 分間攪拌後、この反応混合物を 1 M HCl の添加によって冷まして、EtOAc と飽和 NaCl の間に分配した。層を分離させて、有機層を乾燥（Na₂SO₄）させ、減圧で濃縮して粗製の黄色い固形物を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【0386】

工程 G：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの製造：粗製の 2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-N-（2-（ビニルオキシ）エトキシ）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.585 g, 1.20ミリモル）のエタノール（10 mL）溶液へ 2 M HCl 水溶液（3 mL）を加えた。この反応混合物を室温で 45 分攪拌した。この反応混合物の pH を 1 M NaOH で pH 7 へ調整した。この反応混合物を EtOAc と H₂O で希釈した。有機層を分離させて、飽和 NaCl で洗浄した。合わせた水層を EtOAc（1 x）で再抽出した。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）させて、減圧で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／MeOH，15：1）による精製によって、2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.421 g；2 工程で 76%）を薄黄色い固形物として得た。MS ESI (+) m/z 462 (M+1) パターン検出；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。MS ESI (+) m/z 462 (M+1) パターン検出。

【0387】

これから本発明を以下の非限定的な実施例によって例解するが、これらは例示目的のためにのみ提供されるのであって、本明細書の教示を制限するものと解釈してはならない。ここで：

【図面の簡単な説明】

【0388】

【図 1】図 1. 96 時間 MTS 生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058 細胞系における化合物 A と AZD6244 の同時組合せを示す組合せ指数。

【図 2】図 2. 96 時間 MTS 生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058 細胞系における化合物 A と 2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの同時組合せを示す組合せ指数。

【図 3】図 3. 96 時間 MTS 生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058 細胞系におけるラパマイシン 300 nM と AZD6244 の同時組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する細胞生存度（%）。菱形は、AZD6244 単独療法を表し；三角形は、組合せを表す。

10

20

30

40

50

【図4】図4. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058細胞系におけるラパマイシン3nMとAZD6244の同時組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する細胞生存度（%）。菱形は、AZD6244単独療法を表し；三角形は、組合せを表す。

【図5】図5. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058細胞系におけるラパマイシン300nMと2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの同時組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。菱形は、2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド単独療法を表し；三角形は、組合せを表す。

【図6】図6. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、A2058細胞系におけるラパマイシン3nMと2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの同時組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。菱形は、2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド単独療法を表し；三角形は、組合せを表す。

【図7】図7. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、A549細胞系における化合物AとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、化合物A単独療法を表し；三角形は、化合物A+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、化合物A+333nM AZD6244を表し；菱形は、化合物A+1000nM AZD6244を表す。

【図8】図8. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、A549細胞系におけるラパマイシンとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、ラパマイシン+333nM AZD6244を表し；菱形は、ラパマイシン+1000nM AZD6244を表す。

【図9】図9. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、NCI-H460細胞系における化合物AとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、化合物A単独療法を表し；三角形は、化合物A+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、化合物A+333nM AZD6244を表し；菱形は、化合物A+1000nM AZD6244を表す。

【図10】図10. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、NCI-H460細胞系におけるラパマイシンとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、ラパマイシン+333nM AZD6244を表し；菱形は、ラパマイシン+1000nM AZD6244を表す。

【図11】図11. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、NCI-H23細胞系における化合物AとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、化合物A単独療法を表し；三角形は、化合物A+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、化合物A+333nM AZD6244を表し；菱形は、化合物A+1000nM AZD6244を表す。

【図12】図12. 96時間MTS生存細胞数エンドポイントを使用する、NCI-H23細胞系におけるラパマイシンとAZD6244の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の%としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン+20nM AZD6244を表し；逆三角形は、ラパマイシン+333nM AZD6244を表し；菱形は、ラパマイシン+1000nM AZD

10

20

30

40

50

6 2 4 4 を表す。

【図 1 3】図 1 3. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、N C I - H 2 2 9 1 細胞系における化合物 A と A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す組合せ指数。

【図 1 4】図 1 4. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、N C I - H 2 2 9 1 細胞系におけるラパマイシンと A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の % としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン + 2 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；逆三角形は、ラパマイシン + 3 3 3 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；菱形は、ラパマイシン + 1 0 0 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表す。

【図 1 5】図 1 5. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、N C I - H 7 2 7 細胞系における化合物 A と A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す組合せ指数。

10

【図 1 6】図 1 6. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、N C I - H 7 2 7 細胞系におけるラパマイシンと A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の % としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン + 2 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；逆三角形は、ラパマイシン + 3 3 3 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；菱形は、ラパマイシン + 1 0 0 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表す。

【図 1 7】図 1 7. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、C a l u - 6 細胞系における化合物 A と A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す組合せ指数。

20

【図 1 8】図 1 8. 9 6 時間 M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、C a l u - 6 細胞系におけるラパマイシンと A Z D 6 2 4 4 の組合せを示す曲線シフト解析プロット；濃度に対する対照の % としての細胞生存度（%）。円は、ラパマイシン単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン + 2 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；逆三角形は、ラパマイシン + 3 3 3 n M A Z D 6 2 4 4 を表し；菱形は、ラパマイシン + 1 0 0 0 n M A Z D 6 2 4 4 を表す。

【図 1 9】図 1 9. H C T - 1 1 6 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及び化合物 A の組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、化合物 A 単独療法を表し；三角形は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；逆三角形は、化合物 A 及び A Z D 6 2 4 4 の組合せを表す。

30

【図 2 0】図 2 0. L o v o 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及び化合物 A の組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、化合物 A 単独療法を表し；三角形は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；逆三角形は、化合物 A 及び A Z D 6 2 4 4 の組合せを表す。

【図 2 1】図 2 1. L o v o 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン単独療法を表し；逆三角形は、A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組合せを表す。

【図 2 2】図 2 2. C a l u - 6 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及び化合物 A の組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；三角形は、化合物 A 単独療法を表し；逆三角形は、化合物 A 及び A Z D 6 2 4 4 の組合せを表す。

40

【図 2 3】図 2 3. C a l u - 6 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン単独療法を表し；逆三角形は、A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組合せを表す。

【図 2 4】図 2 4. A 5 4 9 a 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及び化合物 A の組合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；三角形は、化合物 A 単独療法を表し；逆三角形は、化合物 A 及び A Z D 6 2 4 4 の組合せを表す。

【図 2 5】図 2 5. A 5 4 9 a 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組

50

合せ；投薬の日数に対する腫瘍体積（ cm^3 ）。四角形は、担体を表し；円は、A Z D 6 2 4 4 単独療法を表し；三角形は、ラパマイシン単独療法を表し；逆三角形は、A Z D 6 2 4 4 及びラパマイシンの組合せを表す。

【実施例】

【0389】

一般的な実験法

薄層クロマトグラフィーは、Merck Kieselgel 60 F_{254} ガラス支持プレートを使用して行った。UVランプ（254 nm）の使用によってプレートを可視化した。E. M. メルクより納入したシリカゲル60（孔径40～63 μm ）をフラッシュクロマトグラフィーに利用した。 ^1H NMRスペクトルは、Bruker DPX-300機器の300 MHzで記録した。化学シフトは、テトラメチルシランを基準にした。

10

【0390】

試料の精製

試料は、Gilson LCユニットで精製した。移動相A-0.1% TFA水溶液、移動相B-アセトニトリル；流速6 ml/分；勾配-典型的には、90% A/10% B、1分間より開始して、15分後に97%へ高めて2分間維持してから、開始条件へ戻る。カラム：Jones Chromatography Genesis 4 μm , C18カラム, 10 mm x 250 mm。254 nmでのUV検出に基づいてピーク獲得。

【0391】

試料の同定

質量スペクトルは、Finnegan LCQ機器において、陽イオンモードで記録した。移動相A-0.1%ギ酸水溶液。移動相B-アセトニトリル；流速2 ml/分；勾配-95% A/5% B、1分間より開始して、5分後に98% Bへ高めて3分間維持した後で、開始条件へ戻る。カラム：異なるが、大抵はC18 50 mm x 4.6 mm（今回は、Genesis C18 4 μm , Jones Chromatography）。PDA検出、Waters 996, スキャン範囲：210～400 nm。

20

【0392】

QC法QC2-Long

質量スペクトルは、Waters ZQ機器において、エレクトロスプレーイオン化モードで記録した。移動相A-0.1%ギ酸水溶液。移動相B-アセトニトリル中0.1%ギ酸；流速2 ml/分；勾配-95% A/5% Bより開始して、20分後に95% Bへ高めて3分間維持した後で、開始条件へ戻る。カラム：異なるが、大抵はC18 50 mm x 4.6 mm（今回は、Genesis C18 4 μm , 50 mm x 4.6 mm, Hichrom 社）。PDA検出、Waters 996, スキャン範囲：210～400 nm。

30

【0393】

マイクロ波合成

Personal ChemistryTM Emrys Optimiserマイクロ波合成ユニットをロボットアームを使用して、反応を行った。出力範囲：2.45 GHzで0～300 W。圧力範囲：0～20 บาร์；温度を2～5℃/秒の間で高める；温度範囲：60～250℃。

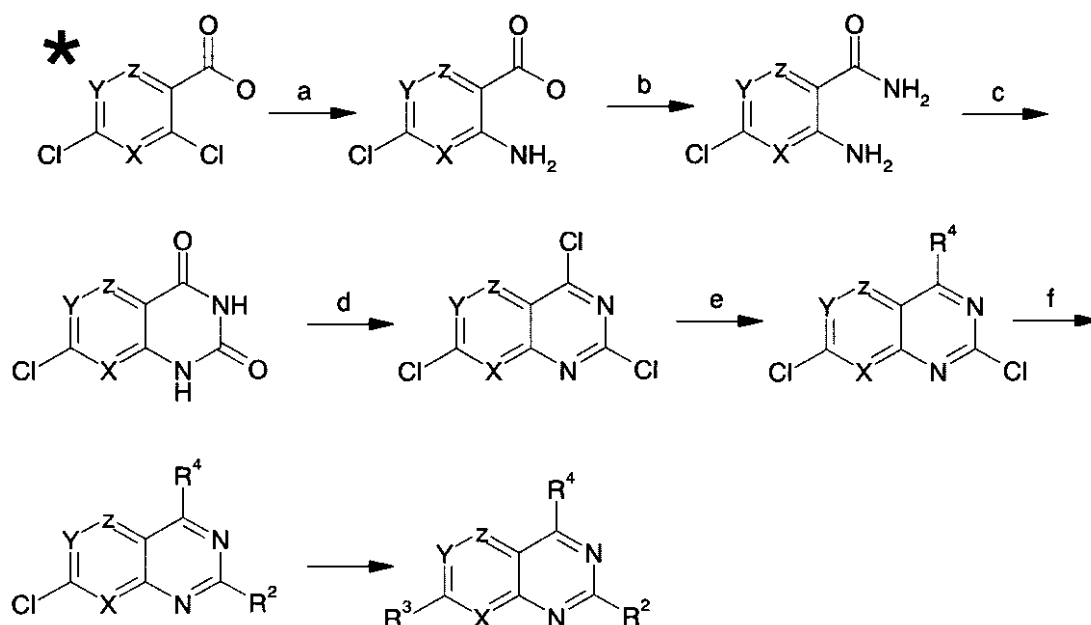
40

【0394】

2, 4, 7-置換ピリドピリミジン誘導体の合成の一般手順：

【0395】

【化 7 7】



10

【0396】

* 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 - X = N, Y = C, Z = C

* 3-アミノ-クロロイソニコチン酸 - X = C, Y = N, Z = C

* 3-アミノ-クロロピリジン-2-カルボン酸 - X = C, Y = C, Z = N

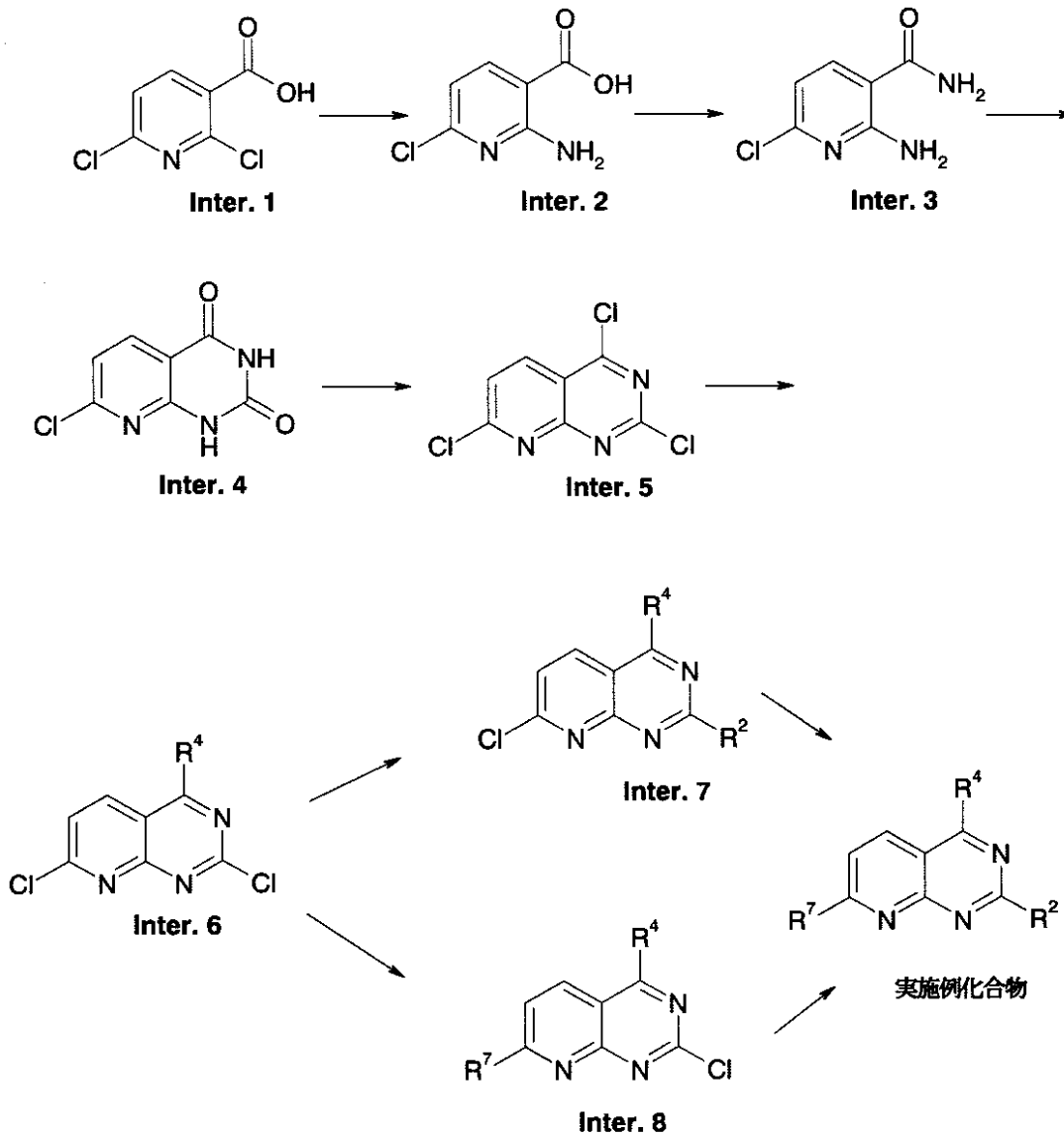
20

a) NH_3 , 14 バール; b) (i) SOCl_2 , THF, 室温 (ii) NH_3 ; c) 塩化オキサリル、トルエン、 Δ (加熱); d) DIPEA, POCl_3 , トルエン又はアニソール、 Δ ; e) 適正なアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 CH_2Cl_2 、又はアニソール; f) 適正なアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DMA, 70°C ;

2, 4, 7-置換ピリドピリミジン誘導体の合成

【0397】

【化 7 8】



Inter. = 中間体

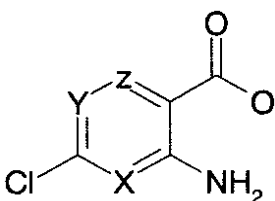
【0398】

中間体：

a)

【0399】

【化 7 9】



【0400】

適正なアミノ酸（1当量）へ液体アンモニア（基質の0.6Mアンモニア溶液を作製するのに十分な量）を加えた。この懸濁液を圧力容器に密閉してから、これを130℃までゆっくり加熱した。この温度で18バールの圧力が観測されることに留意した。この温度及び圧力をさらに16時間維持して、この時点でこの混合物を室温へ冷やした。圧力容器を開いて、反応物を氷冷水（1反応容量）へ注いだ。得られる溶液を、濃HClを使用し

10

20

30

40

50

てpH 1～2へ酸性化して、沈殿を生成させた。この酸性の混合物をそのまま室温へ温めて、このようにさらに30分間攪拌した。次いで、この懸濁液をジエチルエーテル（3 X 400 ml）で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を濾過し、濾液を真空で濃縮して白い固形物を得て、これをP₂O₅でさらに乾燥させて、表題化合物（典型的には、収率80～90%で、純度90%+）を好適には純粋な形態で得て、さらに精製せずに使用した。

【0401】

2-アミノ-6-クロロニコチン酸（中間体2）

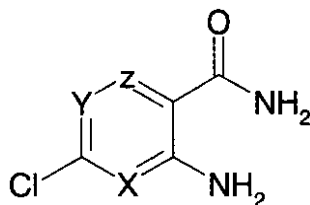
2, 6-ジクロロニコチン酸（中間体1）（1当量）へ液体アンモニア（基質の0.6 Mアンモニア溶液を作製するのに十分な量）を加えた。この懸濁液を圧力容器に密閉してから、これを130℃までゆっくり加熱した。この温度で18バールの圧力が観測されることに留意した。この温度及び圧力をさらに16時間維持して、この時点でこの混合物を室温へ冷やした。圧力容器を開いて、反応物を氷冷水（1反応容量）へ注いだ。得られる溶液を、濃HClを使用してpH 1～2へ酸性化して、沈殿を生成させた。この酸性の混合物をそのまま室温へ温めて、このようにさらに30分間攪拌した。次いで、この懸濁液をジエチルエーテル（3 X 400 ml）で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を濾過し、濾液を真空で濃縮して白い固形物を得て、これをP₂O₅でさらに乾燥させて、表題化合物（収率90%で、純度96%）を好適には純粋な形態で得て、さらに精製せずに使用した。m/z (LC-MS, ESP): 173 [M+H]⁺R/T = 3.63 分。

【0402】

b)

【0403】

【化80】



【0404】

アミノ酸（1当量）の無水THF中の0.3 M溶液へ不活性気体下に塩化チオニル（3.3当量）を滴下形式で加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この時間の後で、この反応物を真空で濃縮して、粗製の黄色い固体残渣を得た。この粗製固形物をTHF（最初の反応容量に等しい）に溶かし、真空で再び濃縮して、黄色い固体残渣を得た。この残渣をTHFにもう一度溶かして、前と同じように濃縮して固体残渣を得てから、これをTHFに溶かして（0.3 Mの溶液を得る）、この溶液にアンモニアガスを泡立てて1時間通した。得られる沈殿を濾過によって除去し、濾液を真空で濃縮して黄色い沈殿を得て、これを50℃で、水で摩砕してから乾燥させて、好適にはさらに精製せずに使用するのに十分純粋な表題化合物（典型的には、収率90～95%）を得た。

【0405】

2-アミノ-6-クロロニコチンアミド（中間体3）

2-アミノ-6-クロロニコチン酸（中間体2）（1当量）の無水THF中の0.3 M溶液へ不活性気体下に塩化チオニル（3.3当量）を滴下形式で加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この時間の後で、この反応物を真空で濃縮して、粗製の黄色い固体残渣を得た。この粗製の固形物をTHF（最初の反応容量に等しい）に溶かし、真空で再び濃縮して、黄色い固体残渣を得た。この残渣をTHFにもう一度溶かして、前と同じように濃縮して固体残渣を得てから、これをTHFに溶かして（0.3 Mの溶液を得る）、この溶液にアンモニアガスを泡立てて1時間通した。得られる沈殿を濾過によって除去し、濾液を真空で濃縮して黄色い沈殿を得て、これを50℃で、水で摩砕してから乾燥させて、好適にはさらに精製せずに使用し得る純粋な表題化合物（収率92%、純度93

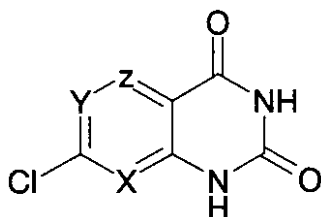
%)を得た。m/z (LC-MS, ESP): 172 [M+H]⁺ R/T = 3.19 分。

【0406】

c)

【0407】

【化81】



10

【0408】

基質 (1 当量) の無水トルエン中の攪拌溶液 (0.06 M) へ不活性気体下に塩化オキサリル (1.2 当量) を滴下方法で加えた。次いで、得られる混合物を 4 時間加熱して還流 (115 °C) させて、それからそれを冷やして、さらに 16 時間攪拌した。次いで、粗製の反応混合物をその半分量へ真空で濃縮し、濾過して、所望の生成物を、好適にはさらに精製せずに使用し得る純粋な形態で得た。

【0409】

7-クロロ-1H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン (中間体 4)

2-アミノ-6-クロロニコチンアミド (中間体 3) (1 当量) の無水トルエン中の攪拌溶液 (0.06 M) へ不活性気体下に塩化オキサリル (1.2 当量) を滴下方法で加えた。次いで、得られる混合物を 4 時間加熱して還流 (115 °C) させて、それからそれを冷やして、さらに 16 時間攪拌した。次いで、粗製の反応混合物をその半分量へ真空で濃縮し、濾過して、所望の生成物を、好適にはさらに精製せずに使用し得る純粋な形態 (収率 95%、純度 96%) で得た。m/z (LC-MS, ESP): 196 [M-H]⁻ R/T = 3.22 分。

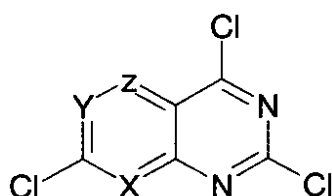
20

【0410】

d)

【0411】

【化82】



30

【0412】

適正なジオン (1 当量) の無水トルエン中の攪拌 0.5 M 懸濁液へ不活性気体下にジイソプロピルエチルアミン (3 当量) をゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を 70 °C まで 30 分間加熱してから、室温へ冷やした後で、POCl₃ (3 当量) を加えた。次いで、この反応物を 100 °C まで 2.5 時間加熱した後で冷やし、真空で濃縮して粗製のスラリーを得てから、これを EtOAc に懸濁させて、CeliteTM の薄いパッドに通して濾過した。濾液を真空で濃縮して茶褐色のオイルを得て、これを CH₂Cl₂ に溶かして、シリカゲル上で 30 分間攪拌した。この時間の後で、シリカを濾過によって除去し、濾液を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製して、表題化合物を分析的に純粋な形態で得た。

40

【0413】

2, 4, 7-トリクロロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン (中間体 5)

ジオン (中間体 4) (1 当量) の無水トルエン中の攪拌 0.5 M 懸濁液へ不活性気体下にジイソプロピルエチルアミン (3 当量) をゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を 70 °C まで 30 分間加熱してから、室温へ冷やした後で、POCl₃ (3 当量) を加えた

50

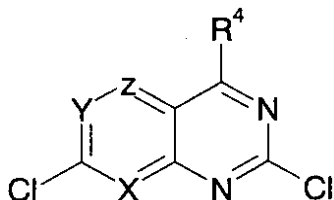
。次いで、この反応物を 100℃まで 2.5 時間加熱した後で冷やし、真空中で濃縮して粗製のスラリーを得てから、これを EtOAc に懸濁させて、CeliteTM の薄いパッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して茶褐色のオイルを得て、これを CH₂Cl₂ に溶かして、シリカゲル上で 30 分間攪拌した。この時間の後で、シリカを濾過によって除去し、濾液を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製して、表題化合物を分析的に純粋な形態 (収率 48%, 純度 96%) で得た。m/z (LC-MS, ESP): 234 [M+H]⁺ R/T = 4.21 分。

【0414】

e)

【0415】

【化83】



【0416】

適正なトリクロロ基質 (1 当量) の CH₂Cl₂ 中の冷却 (0~5℃) 攪拌溶液 (0.1 M) ヘジイソプロピルエチルアミン (1 当量) を滴下形式で加えた。次いで、この反応混合物へ適正なアミン (1 当量) を 1 時間にわたり少量ずつ加えた。この溶液をさらに 1 時間攪拌しながら室温で維持した後で、この混合物を水 (2 x 1 反応容量) で洗浄した。この水性抽出物を合わせて、CH₂Cl₂ (2 x 1 反応容量) で抽出した。次いで、この有機抽出物を合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、濾過し、真空中で濃縮して油状の残渣を得たが、これは長期乾燥時に固化した。この固形物をジエチルエーテルで摩砕してから濾過し、このケーキを冷ジエチルエーテルで洗浄すると、表題化合物が、さらに精製せずに使用し得る好適に純粋な形態で残った。

【0417】

4-アミノ-2,7-ジクロロピリドピリミジン (中間体 6)

トリクロロ基質 (中間体 5) (1 当量) の CH₂Cl₂ 中の冷却 (0~5℃) 攪拌溶液 (0.1 M) ヘジイソプロピルエチルアミン (1 当量) を滴下形式で加えた。次いで、この反応混合物へ適正なアミン (1 当量) を 1 時間にわたり少量ずつ加えた。この溶液をさらに 1 時間攪拌しながら室温で維持した後で、この混合物を水 (2 x 1 反応容量) で洗浄した。この水性抽出物を合わせて、CH₂Cl₂ (2 x 1 反応容量) で抽出した。次いで、この有機抽出物を合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、濾過し、真空中で濃縮して油状の残渣を得たが、これは長期乾燥時に固化した。この固形物をジエチルエーテルで摩砕してから濾過し、このケーキを冷ジエチルエーテルで洗浄すると、表題化合物が、さらに精製せずに使用し得る好適に純粋な形態で残った。

【0418】

中間体 6a: 2,7-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-ピリド [2,3-d] ピリミジン; R⁴ = モルホリノ; (収率 92%, 純度 90%) m/z (LC-MS, ESP): 285 [M+H]⁺ R/T = 3.90 分。

【0419】

中間体 6b: 2,7-ジクロロ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン; R⁴ = (2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリノ; (収率 99%, 純度 90%) m/z (LC-MS, ESP): 313 [M+H]⁺ R/T = 4.39 分。

【0420】

中間体 6c: 2,7-ジクロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン; R⁴ = (S)-3-メチル-モルホリン、X = N,

Y = C, Z = C : (収率 87%, 純度 92%) m/z (LC-MS, ESP): 301 [M+H]⁺ R/T = 4.13 分。

【0421】

中間体 6c : 2, 7-ジクロロ-4-((R)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン; R⁴ = (R)-3-メチル-モルホリン: (収率 9%, 純度 94%) m/z (LC-MS, ESP): 301 [M+H]⁺ R/T = 3.49 分。

【0422】

あるいは、適正なジオン (1 当量) の無水アニソール中の攪拌 0.47 M 懸濁液へ不活性気体下に POC1₃ (2.6 当量) を加えた。この混合物を 55℃ まで加熱してから、ジイソプロピルエチルアミン (2.6 当量) をゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を 85~90℃ まで 30 分間加熱した。水 (0.15 当量) を少量ずつ加えて、この反応混合物を 85~90℃ でさらに 30 分間維持した。この反応物を 50℃ へ冷やしてから、アニソール溶媒の 15% を真空蒸留によって除去した。次いで、この混合物を -5℃ へ冷やして、ジイソプロピルエチルアミン (1.1 当量) を加えた。次いで、この反応混合物へ適正なアミン (1.05 当量) のアニソール中の 4.9 M 溶液を 1 時間にわたり連続的に加えた。次いで、この溶液を 30℃ へ温めて、この反応を反応完了まで HPLC によってモニタリングした。

【0423】

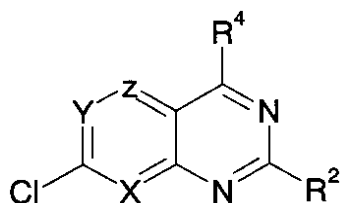
次いで、1.95 M 水酸化カリウム水溶液 (3.9 当量) 及び i-ブタノール (6.9 当量) の攪拌混合物へ上記の反応より得られる混合物の 1/3 を 60℃ で 10 分にわたり加えた。攪拌を止めて、相をそのまま分離させて、水相を除去した。攪拌を再開し、保持した有機相へ 1.95 M 水酸化カリウム水溶液 (3.9 当量) を加えた。次いで、上記の反応より得られる反応混合物の 2/3 を 60℃ で 10 分にわたり加えた。再び攪拌を止めて、相をそのまま分離させて、水相を除去した。攪拌を再開し、保持した有機相へ 1.95 M 水酸化カリウム水溶液 (3.9 当量) を加えた。上記の反応より得られる反応混合物の残る 1/3 を 60℃ で 10 分にわたり加えた。再び攪拌を止めて、相をそのまま分離させて、水相を除去した。次いで、この有機相へ攪拌しながら水を加えて、この攪拌混合物を 75℃ まで加熱した。攪拌を止めて、相をそのまま分離させて、水相を除去した。得られる有機相を攪拌してそのまま 30℃ へ冷やしてから、この混合物を 60℃ まで加熱しながら、ヘプタン (11.5 当量) を 20 分にわたり加えると、このときこの混合物は、約 40℃ であった。60℃ まで加熱した後で、この混合物を 2.5 時間にわたり 10℃ へ冷やした。30 分後、得られるスラリーを濾過して取り、10:1 ヘプタン:アニソール混合物 (2x1.4 当量) で洗浄してから、ヘプタン (2x1.4 当量) で洗浄した。次いで、この固形物を 50℃ の真空オーブンで乾燥させると、表題化合物が、さらに精製せずに使用し得る好適に純粋な形態で残った。

【0424】

f)

【0425】

【化 84】



【0426】

適正なジクロロ基質 (1 当量) の無水ジメチルアセトアミド溶液 (0.2 M) へ不活性気体下にジイソプロピルエチルアミン (1 当量) に続いて適正なアミン (1 当量) を加えた。得られる混合物を 70℃ で 48 時間加熱した後で、周囲温度へ冷やした。この反応物を CH₂Cl₂ (1 反応容量) で希釈してから、水 (3x1 反応容量) で洗浄した。この

有機抽出物を真空で濃縮してシロップを得て、これをEtOAc（1反応容量）に溶かして飽和塩水溶液で洗浄した後で乾燥（硫酸ナトリウム）させ、真空で濃縮してオイルを得た。この粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂,（7：3）から（1：1）へ移行するEtOAc：Hexで溶出）によって精製して、好適にも、さらに精製せずに使用し得るほどに純粋である黄色い固形物として表題化合物を得た。

【0427】

2, 4-ジアミノ-7-クロロピリドピリミジン（中間体7）

適正なジクロロ基質（中間体6a又は6b）（1当量）の無水ジメチルアセトアミド溶液（0.2M）へ不活性気体下にジイソプロピルエチルアミン（1当量）に続いて適正なアミン（1当量）を加えた。得られる混合物を70℃で48時間加熱した後で、周囲温度へ冷やした。この反応物をCH₂Cl₂（1反応容量）で希釈してから、水（3x1反応容量）で洗浄した。この有機抽出物を真空で濃縮してシロップを得て、これをEtOAc（1反応容量）に溶かして飽和塩水溶液で洗浄した後で乾燥（硫酸ナトリウム）させ、真空で濃縮してオイルを得た。この粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂,（7：3）から（1：1）へ移行するEtOAc：Hexで溶出）によって精製して、好適にも、さらに精製せずに使用し得るほどに純粋である黄色い固形物として表題化合物を得た。

10

【0428】

中間体7a：7-クロロ-2-（（2S, 6R）-2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル）-4-モルホリン-4-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン；R⁴=モルホリン, R²=cis-ジメチルモルホリン；（収率45%, 純度85%）m/z (LC-MS, ESP): 348.1 [M+H]⁺ R/T = 4.16 分。

20

【0429】

中間体7b：7-クロロ-4-（2-メチル-ピペリジン-1-イル）-2-モルホリン-4-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン；R⁴=モルホリン、R²=2-メチルピペリジン；（収率57%, 純度95%）m/z (LC-MS, ESP): 348.1 [M+H]⁺ R/T = 3.42 分。

【0430】

中間体7c：7-クロロ-4-（（2S, 6R）-2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル）-2-（（S）-3-メチル-モルホリン-4-イル）ピリド[2, 3-d]ピリミジン（化合物11kの中間体）；R⁴=cis-ジメチルモルホリン、R²=（S）-3-メチル-モルホリン；（収率48%, 純度90%）m/z (LC-MS, ESP): 378 [M+H]⁺ R/T = 3.74 分。

30

【0431】

中間体7d：7-クロロ-2-（（S）-3-メチル-モルホリン-4-イル）-4-モルホリン-4-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン（化合物11aの中間体）；R⁴=モルホリン、R²=（S）-3-メチル-モルホリン；（収率70%, 純度97%）m/z (LC-MS, ESP): 350 [M+H]⁺ R/T = 3.44 分。

【0432】

中間体7e：7-クロロ-2-（2-エチル-ピペリジン-1-イル）-4-モルホリン-4-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン（化合物11ayの中間体）；R⁴=モルホリン、R²=2-エチル-ピペリジン；（収率56%, 純度95%）m/z (LC-MS, ESP): 362 [M+H]⁺ R/T = 3.78 分。

40

【0433】

中間体7f：7-クロロ-4-（（S）-3-メチル-モルホリン-4-イル）-2-（（S）-3-メチル-モルホリン-4-イル）-ピリド[2, 3-d]ピリミジン；R⁴=（S）-3-メチル-モルホリン、R²=（S）-3-メチル-モルホリン、X=N、Y=C、Z=C；（収率71%, 純度90%）m/z (LC-MS, ESP): 364 [M+H]⁺ R/T = 3.52 分。

【0434】

50

中間体 7 g : 7-クロロ-2-((2-エチル-ピペリジン-1-イル)-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン; $R^4 = (S)$ -3-メチル-モルホリン、 $R^2 = 2$ -エチル-ピペリジン、 $X = N$ 、 $Y = C$ 、 $Z = C$: (収率 51%, 純度 98%) m/z (LC-MS, ESP): 376 $[M+H]^+$ $R/T = 3.88$ 分。

【0435】

中間体 7 h : 7-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン; $R^4 = (S)$ -3-メチル-モルホリン、 $R^2 =$ モルホリン、 $X = N$ 、 $Y = C$ 、 $Z = C$: (収率 72%, 純度 96%) m/z (LC-MS, ESP): 350 $[M+H]^+$ $R/T = 3.45$ 分。

【0436】

中間体 7 i : 7-クロロ-2-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン; $R^4 = (S)$ -3-メチル-モルホリン、 $R^2 = cis$ -ジメチルモルホリン : (収率 33%) m/z (LC-MS, ESP): 378 $[M+H]^+$ $R/T = 3.68$ 分。

【0437】

中間体 7 j : 7-クロロ-4-((R)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-2-((R)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン; $R^4 = R^2 = (R)$ -3-メチル-モルホリン : (収率 48%, 純度 100%) m/z (LC-MS, ESP): 364 $[M+H]^+$ $R/T = 2.80$ 分。

【0438】

2,7-ジクロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン(1当量)のN,N-ジメチルアセトアミド中の0.33M溶液へヒューニッヒ塩基(1当量)に続いて適正なアミン(1.1当量)を加えた。この反応混合物を40℃で1時間加熱した。この時間の後で、この反応物をそのまま冷やし、EtOAc(1反応容量)で希釈してから、水(1反応容量)で洗浄した。水性画分を取り出して、EtOAc(2X1反応容量)でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製の油状残渣を得て、EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂)によってこれを精製して、所望の生成物を好適にも純粋な形態で得た。

【0439】

中間体 7 k : 7-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-2-チオモルホリン-4-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン : (収率 30%, 純度 100%) m/z (LC-MS, ESP): 366.4 $[M+H]^+$ $R/T = 3.00$ 分。

【0440】

中間体 7 l : 7-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン : (収率 32%, 純度 95%) m/z (LC-MS, ESP): 363.4 $[M+H]^+$ $R/T = 2.37$ 分。

【0441】

g)

【0442】

【化85】



【0443】

適正なクロロ基質(1当量)をトルエン/エタノール(1:1)溶液(0.02M)に溶かした。次いで、炭酸ナトリウム(2当量)と適正なピナコラートボロンエステル又は

10

20

30

40

50

ボロン酸（１当量）に続いてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（０．１当量）を加えた。反応容器を密閉して、この混合物をマイクロ波照射（１４０℃，媒体（medium）吸収設定）へ３０分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、EtOAcで洗浄してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【０４４４】

４－アミノ－７－アリール－２－クロロピリドピリミジン（中間体８）

適正なボロン酸又はエステル（１当量）の水（１容量）溶液（０．０９Ｍ）へ適正な２，７－ジクロロ－４－アミノピリドピリミジン（１当量）（中間体６a又は６b）、炭酸カリウム（２．５当量）、及びアセトニトリル（１容量）を加えた。この混合物を、１５分間音波処理をしながら、この溶液に窒素を泡立てて通すことによって脱気した後で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０３当量）を加えた。この混合物をさらに５分間脱気した後で、不活性気体下に９５℃で２時間加熱した。完了後すぐに、この反応物を室温へ冷やして、真空中で濾過した。濾液を真空中で濃縮して固体残渣を得て、これをCH₂Cl₂（１容量）に溶かして、水（１容量）で洗浄した。次いで、この有機抽出物を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、真空中で濃縮して非結晶性の固形物を得て、これをEt₂Oで摩砕すると、所望の生成物が微粉末として残った。

【０４４５】

中間体８a（R⁴＝モルホリン、R⁷＝４－クロロフェニル）

２－クロロ－７－（４－クロロフェニル）－４－モルホリン－４－イル－ピリド〔２，３－d〕ピリミジン；¹H NMR（３００ MHz，溶媒 CDCl₃）δ ppm 8.29-7.96（m，２H），7.75（d，J＝8.70 Hz，１H），7.54-7.21（m，２H），5.29（s，１H），3.91（m，８H）。

【０４４６】

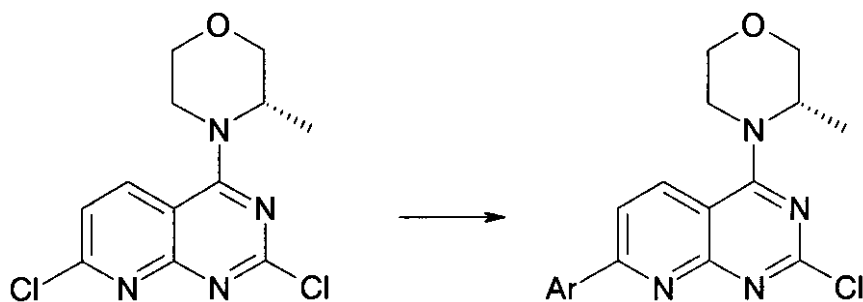
実施例 1：

２，４，７－置換ピリドピリミジン中間体の製造：

２－クロロ－４－（（S）－３－メチル－モルホリン－４－イル）－７－アリール１－ピリド〔２，３－d〕ピリミジン誘導体の合成手順

【０４４７】

【化 ８ ６】

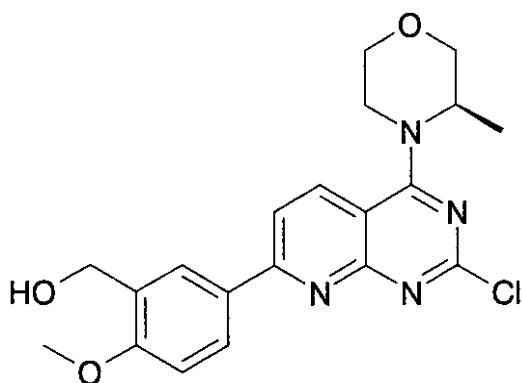


【０４４８】

２，７－ジクロロ－４－（（S）－３－メチル－モルホリン－４－イル）－ピリド〔２，３－d〕ピリミジン（１当量）のMeCN/H₂O（１：１混合物）（０．１Ｍ）溶液へ適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（１．１当量）と炭酸カリウム（３当量）を加えた。この混合物を窒素で２０分間脱気した後で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（０．０５当量）を加えた。この反応物をさらに５分間脱気した後で、不活性気体下に３時間加熱して還流させた。それから、それを真空中で濃縮して、粗製の残渣をCH₂Cl₂/H₂Oの間で分配した。有機画分を乾燥（MgSO₄）させ、濾過して真空中で濃縮してオイルを得て、CH₂Cl₂中５％ MeOHを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）によってこれをさらに精製した。

【０４４９】

【化 8 7】



10

【0 4 5 0】

{ 5 - [2 - クロロ - 4 - ((R) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - メトキシフェニル } - メタノール : (収率 9 7 % , 純度 9 3 %) m/z (LC-MS, ESP) : 401 [M + H] ⁺ , R/T = 3.42 分)。

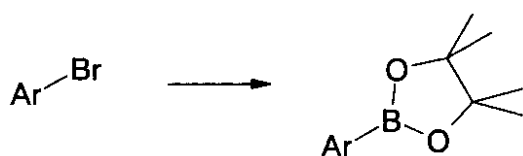
【0 4 5 1】

ボロン酸エステル合成の一般手順 :

【0 4 5 2】

【化 8 8】

20



【0 4 5 3】

ブローアリアル化合物 (1 当量) をジオキサン (0 . 1 M) に溶かした。ビス (ピナコラート) ジボロン (1 . 1 当量) 、酢酸カリウム (3 . 5 当量) 、及び d p p f (0 . 0 5 当量) を加えて、この混合物を窒素で 2 0 分間脱気した。 (1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウム (0 . 0 5 当量) を加えて、この混合物をさらに 5 分間脱気した。この反応混合物を窒素下に 1 2 0 ° C まで 2 時間加熱した。室温へ冷却後、この反応混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈して、C e l l i t e ^{T M} に通して濾過した。濾液を真空で濃縮して、黒ずんだオイルを得た。この残渣を E t O A c と飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配して、水層を E t O A c でさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、残渣を得た。この残渣は、再結晶によって精製しても、例えば、ヘキサン中 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してもよい。

30

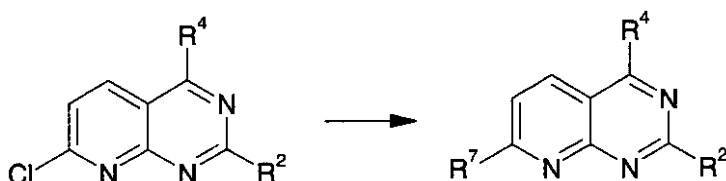
【0 4 5 4】

実施例 1 a の製造の手順

【0 4 5 5】

【化 8 9】

40



【0 4 5 6】

R ⁴ = (S) - 3 - メチル - モルホリン

R ² = (S) - 3 - メチル - モルホリン又は c i s - ジメチルモルホリン又は 2 - エチル - ピペリジン又はモルホリン又はチオモルホリン又は 4 - メチルピペラジン

R ⁷ = アリール又はヘテロアリール

50

Suzuki カップリングの手順：

適正なクロロ基質の合成については、中間体として本文書に記載した。適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸は、本文書に記載の合成に（中間体として）従って製造するか、又は典型的には以下の供給元より市販品を入手可能であった：

シグマ・アルドリッチ、Lancaster、Frontier Scientific、Boron Molecular、Interchim、Asymchem、Combi-blocks、Apollo Scientific、Fluorochem、ABCR、Digital Specialty Chemicals。

【0457】

条件 A：

適正なクロロ基質（1当量）をトルエン／エタノール（1：1）溶液（0.02M）に溶かした。次いで、炭酸ナトリウム（2当量）と適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1当量）に続いてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.1当量）を加えた。この反応物を密閉して、混合物をマイクロ波照射（140℃，媒体吸収設定）へ30分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、EtOAcで洗浄してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0458】

条件 B：

n-ブタノール中の適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（2.4当量）、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1.1当量）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）の混合物（0.03Mのクロロ基質）を120℃で2時間攪拌した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、CH₂Cl₂でよく洗浄してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

20

【0459】

条件 C：

アセトニトリル／水（1：1）中の適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（2.4当量）、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1.1当量）の混合物（0.041Mのクロロ基質）へテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）を加えた。この反応容器を密閉して、窒素雰囲気下にマイクロ波照射（150℃，媒体吸収設定）へ30分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、CH₂Cl₂及びメタノールで洗浄してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0460】

条件 D：

アセトニトリル／水（1：1）中の適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（1.2当量）、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1.2当量）の混合物（0.083Mのクロロ基質）へテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）を加えた。この反応容器を密閉して、窒素雰囲気下にマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ25分間曝露した。完了後すぐに、MeOH／CH₂Cl₂勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって試料を精製して所望の生成物を得て、これをジエチルエーテルより再結晶させた。

40

【0461】

条件 E：

アセトニトリル／水（1：1）中の適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（2.4当量）、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1.3当量）の混合物（0.041Mのクロロ基質）へテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）を加えた。この反応容器を密閉して、95℃で16時間加熱した。完了後すぐにこの反応混合物をHCl水溶液とCH₂Cl₂の間で分配して、HCl水溶液で洗浄した。合わせた水相をCH₂Cl₂（2x）で抽出し、NaOH水溶液（2N）で

50

中和して濁った溶液を得て、これを CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過して、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中0~4% MeOH で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0462】

条件F:

アセトニトリル／水(1:1)中の適正なクロロ基質(1当量)、炭酸カリウム(2.0当量)、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.5当量)の混合物(0.028Mのクロロ基質)ヘテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)を加えた。この反応容器を密閉して、窒素雰囲気下に120℃で2時間加熱した。完了後すぐにこの反応混合物を水と CH_2Cl_2 の間で分配して、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO_4)させ、濾過して、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中0~4% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン／ジエチルエーテルより再結晶させた。

10

【0463】

条件G:

アセトニトリル／水(1:1)中の適正なクロロ基質(1当量)、炭酸カリウム(3.0当量)、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.05当量)の混合物(0.068Mのクロロ基質)ヘテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)を加えた。この反応容器を密閉して、窒素雰囲気下に100℃で5時間加熱した。完了後すぐにこの反応混合物を塩水と CH_2Cl_2 の間で分配して、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO_4)させ、濾過して、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中0~4% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン／ CH_2Cl_2 より再結晶させた。

20

【0464】

条件H:

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質(1当量)、炭酸カリウム(3.0当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)の混合物(0.1Mのクロロ基質)を100℃で8時間攪拌した。完了後すぐに試料を真空で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0465】

条件I:

条件Iは、加熱方法:100℃、2時間以外は、条件Hに類似していた。

条件J:

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質(1当量)、炭酸カリウム(1.2当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.2当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)の混合物(0.03Mのクロロ基質)を100℃で2時間攪拌した。完了後すぐに試料を真空で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

40

【0466】

条件K:

条件Kは、加熱方法:100℃、16時間以外は、条件Gに類似していた。

条件L:

アセトニトリル／水(1:1)中の適正なクロロ基質(1当量)、炭酸カリウム(2.5当量)、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.10当量)の混合物(0.041Mのクロロ基質)ヘテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)を加えた。この反応容器を密閉して、マイクロ波照射(100℃、

50

媒体吸収設定)へ90分間曝露した。完了後すぐにこの反応混合物を一部濃縮した。この残渣を水と酢酸エチルの間で分配して、酢酸エチルとn-ブタノールで抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣を酢酸エチル中30~10%ヘキサンで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン/CH₂Cl₂より再結晶させた。

【0467】

条件M:

アセトニトリル/水中の適正なクロロ-基質(1当量)、フッ化セシウム(3.0当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)の混合物(0.09Mのクロロ-基質)を115℃で48時間攪拌した。完了後すぐに試料を真空中で元の半分量まで濃縮した。この残渣を水とCH₂Cl₂の間で分配した。有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣をヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0468】

条件N:

適正なクロロ-基質(1当量)、リン酸三カリウム(1.5当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.05当量)、及びビス(トリメチルホスフィン)パラジウム(0.05当量)の混合物をジオキサンに懸濁させた(0.16Mのクロロ-基質)。この反応容器を密閉して、マイクロ波照射(170℃,媒体吸収設定)へ45分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。この残渣を水とCH₂Cl₂の間で分配した。有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣をヘキサン中40~100%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

20

【0469】

条件O:

n-ブタノール中の適正なクロロ-基質(1当量)、炭酸カリウム(2.5当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)の混合物(0.068Mのクロロ-基質)を95℃で15分間攪拌した。完了後すぐに、この残渣を酢酸エチルと塩水の間で分配した。有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣をヘキサン中30~100%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これを酢酸エチル/ヘキサンより再結晶させた。

30

【0470】

条件P:

アセトニトリル/水(1:1)中の適正なクロロ-基質(1当量)、炭酸カリウム(2.0当量)、及び適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(2.0当量)の混合物(0.041Mのクロロ-基質)へテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)を加えた。この反応容器を密閉して、窒素雰囲気下にマイクロ波照射(120℃,媒体吸収設定)へ10分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、CH₂Cl₂でよく洗浄して、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

40

【0471】

条件Q:

適正なクロロ-基質(1当量)、炭酸カリウム(2.5当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸(1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム⁰(0.05当量)の混合物をn-ブタノールに溶かした(0.056Mのクロロ-基質)。この反応容器を密閉して、マイクロ波照射(150℃,媒体吸収設定)へ30分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、CH₂Cl₂とメタノールで洗浄してから、真空中で濃縮した。粗製の残渣を酢酸エチルに次いでCH

50

CH_2Cl_2 中 5% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0472】

条件 R :

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質 (1 当量)、炭酸カリウム (2.5 当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸 (1.2 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム⁰ (0.05 当量) の混合物 (0.05 M のクロロ基質) を 115℃ で 1.5 時間攪拌した。完了後すぐにこの粗製反応物を濾過して、濾液を真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 5~20% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0473】

条件 S :

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質 (1 当量)、炭酸カリウム (10.0 当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸 (1.2 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム⁰ (0.05 当量) の混合物 (0.1 M のクロロ基質) を 100℃ で 2 時間攪拌した。完了後すぐにこの反応混合物を水と CH_2Cl_2 の間で分配して、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 0~5% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン／ CH_2Cl_2 より再結晶させた。

20

【0474】

条件 T :

適正なクロロ基質 (1 当量)、炭酸カリウム (2.0 当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸 (2.0 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム⁰ (0.05 当量) の混合物をアセトニトリル／水に溶かした (0.02 M のクロロ基質)。この反応容器を密閉して、マイクロ波照射 (130℃, 媒体吸収設定) へ 30 分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 0~5% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0475】

条件 U :

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質 (1 当量)、炭酸カリウム (3.0 当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸 (1.0 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム⁰ (0.05 当量) の混合物 (0.1 M のクロロ基質) を 110℃ で 8 時間攪拌した。完了後すぐにこの反応混合物を水と CH_2Cl_2 の間で分配して、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 0~2% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン／ CH_2Cl_2 より再結晶させた。

40

【0476】

条件 V :

アセトニトリル／水中の適正なクロロ基質 (1 当量)、フッ化セシウム (3.0 当量)、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸 (1 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム⁰ (0.05 当量) の混合物 (0.1 M のクロロ基質) を 100℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水と CH_2Cl_2 の間で分配して、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して、真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 0~5% MeOH で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得て、これをヘキサン／ CH_2Cl_2 より再結晶させた。

50

【0477】

条件 W :

適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（2.5当量）、適正なピナコラートボロンエステル又はボロン酸（1当量）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）の混合物をアセトニトリル／水に溶かした（0.04Mのクロロ基質）。この反応容器を密閉して、マイクロ波照射（110℃、媒体吸収設定）へ10分間曝露した。粗製の残渣をTBME中0～2% MeOHで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0478】

表1:

【0479】

【表1】

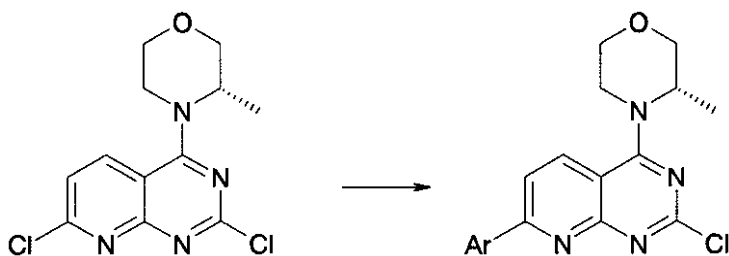
	純度 (%)	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺	条件	実施例の構造
1a	96	7.66	466.6	A	

【0480】

実施例 2

【0481】

【化90】



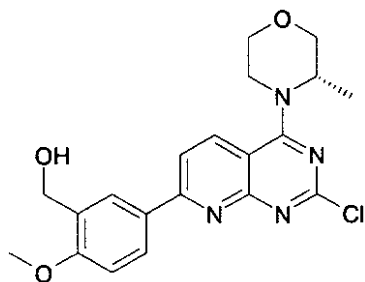
【0482】

このクロロ基質については、実施例1で報告した。

アセトニトリル／水（1：1）中の適正なクロロ基質（1当量）、炭酸カリウム（2.5当量）、及び適正なボロン酸（1.1当量）の混合物（0.033Mのクロロ基質）へテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰（0.05当量）を加えた。この懸濁液を窒素で脱気しながら5分間音波処理してから、95℃まで2時間加熱した。完了後すぐにこの反応混合物をそのまま室温へ冷やした。この反応混合物を元の半分量へ真空中で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過して真空中で濃縮して、黄色い固形物を得た。この残渣をジエチルエーテル中で音波処理し、真空濾過によって採取して、所望の生成物を黄色い粉末として得た。

【0483】

【化 9 1】



【0484】

{5-[2-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル}-メタノール：(収率78%, 純度100%) m/z (LC-MS, ESP): 401 [M+H]⁺R/T = 3.47 分。

【0485】

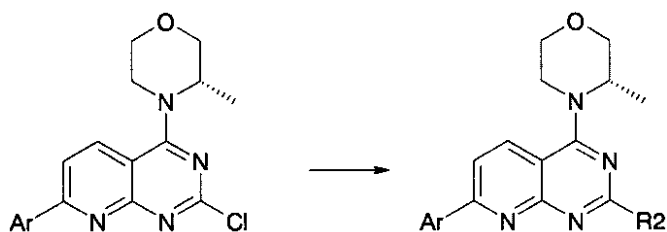
あるいは、窒素でパージした、N-メチルピロリジン(13.5当量)中のビス(ピナコラート)ジボロン(1.05当量)及び酢酸カリウム(3当量)の攪拌混合物へ対応するブロモベンジルアルコール(1当量)に続いてPdCl₂(dppf)(0.02当量)を加えた。次いで、この混合物を60℃まで加熱して10分間維持してから、70℃まで加熱して15分間維持して、最終的には80℃まで加熱して1時間維持した。次いで、適正なクロロ-基質(1当量)に続いて、PdCl₂(dppf)(0.02当量)とN-メチルピロリジン(4.5当量)を加えた。次いで、この温度を75℃に維持してから、4.3M炭酸カリウム水溶液(3.5当量)を13分にわたり加えてから、水(12当量)を加えて、この反応物を75℃で90分間攪拌した。次いで、攪拌しながら水(144当量)を70分にわたりゆっくり加えると、その間に温度が66℃へ低下した。次いで、この攪拌混合物の温度を64℃で30分間保ってから、2.5時間にわたり20℃へ冷やして、20℃で一晩維持した。得られるスラリーを濾過して、この固形物を初めは3:1 水:N-メチルピロリドン混合物(18当量の水)で洗浄し、次いで水(24当量)で洗浄してから、酢酸エチル(4x4.4当量)で洗浄した。次いで、この固形物を50℃の真空オーブンで乾燥させると、さらに精製せずに使用し得る好適に純粋な形態で表題化合物が残った。例えば、{5-[2-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル}-メタノール：(収率73%)。

【0486】

(化合物2a→2b)

【0487】

【化 9 2】



【0488】

条件 A：

適正なクロロ-基質(1当量)をDMAに溶かした(0.04M)。次いで、リン酸三カリウム(1.5当量)と適正な求核試薬(二級アミン)(1.5当量)を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射(200℃, 媒体吸収設定)へ30分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、EtOAcで洗浄してから、真空で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の

生成物を得た。

【0489】

条件B：

適正なクロロ基質（1当量）をプロパン-2-オール及びアンモニア水（1：3）溶液に懸濁させた（0.02M）。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（140℃，媒体吸収設定）へ20分間曝露した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【0490】

条件C：

適正なクロロ基質（1当量）をジオキサンに溶かした（0.04M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（5.0当量）と適正な求核試薬（二級アミン）（1.5当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ20分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0491】

条件D：

適正なクロロ基質（1当量）をジオキサンに溶かした（0.04M）。次いで、リン酸三カリウム（3.0当量）、キサントホス（0.05当量）、酢酸パラジウム（0.05当量）、及び適正な求核試薬（アミン）（1.5当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（150℃，媒体吸収設定）へ20分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、EtOAcで洗浄してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

20

【0492】

条件E：

適正なクロロ基質（1.0当量）をジオキサンに溶かした（0.04M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（5.0当量）と適正な求核試薬（BOC-保護化アミノ側鎖がある二級アミン）（1.5当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ20分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣へジオキサン中4M HCl溶液を加えた（0.15M）。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後すぐに試料を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0493】

条件F：

適正な求核試薬（置換イミダゾール）（10.0当量）をDMFに溶かした（0.4M）。次いで、水素化ナトリウム（5.0当量）を加えた。この反応混合物を窒素下に室温で10分間攪拌して、適正なクロロ基質（1.0当量）のDMF溶液（0.075M）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（150℃，媒体吸収設定）へ30分間曝露した。完了後すぐに試料をシリカカートリッジに通して濾過し、CH₂Cl₂で溶出してから、真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

40

【0494】

条件G：

適正なクロロ基質（1当量）をジオキサンに溶かした（0.04M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（5.0当量）と適正な求核試薬（二級アミン）（4.5当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ40分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【0495】

条件H：

50

適正なクロロ基質（1当量）をジオキサンに溶かした（0.04 M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（5.0当量）と適正な求核試薬（二級アミン）（10.0当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ60分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【0496】

条件I：

適正なクロロ基質（1当量）を1% DMAのジオキサン溶液に溶かした（0.04 M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（5.0当量）と適正な求核試薬（二級アミン）（10.0当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（180℃，媒体吸収設定）へ60分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0497】

条件J：

適正なクロロ基質（1当量）を1% DMAのジオキサン溶液に溶かした（0.04 M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（7.0当量）と適正な求核試薬（二級アミン）（3.0当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（150℃，媒体吸収設定）へ60分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

20

【0498】

条件K：

適正なクロロ基質（1当量）をDMFに溶かした（0.075 M）。次いで、炭酸カリウム（5.0当量）と適正な求核試薬（アルコール）（10.0当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（120℃，媒体吸収設定）へ20分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【0499】

条件L：

適正なクロロ基質（1当量）をDMFに溶かした（0.075 M）。次いで、炭酸カリウム（5.0当量）と適正な求核試薬（アルコール）（20.0当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（150℃，媒体吸収設定）へ40分間曝露した。完了後すぐに試料を真空中で濃縮した。次いで、粗製の残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0500】

条件M：

適正なクロロ基質（1当量）をDMAに溶かした（0.13 M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（2.0当量）と適正な求核試薬（アミン）（2.0当量）を加えた。この反応容器を100℃まで3時間加熱した。完了後すぐに、この反応混合物をジクロロメタンと水の間で分配して、水層をジクロロメタンでさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して黄色い残渣を得て、これをジエチルエーテルからの再結晶によって精製した。

40

【0501】

条件N：

5-[2-クロロ-4-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピリジン-2-イルアミン（1当量）をDMAに溶かした（0.21 M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（1.0当量）と適正な求核試薬（アミン）（1.1当量）を加えた。この反応容器を密閉して、混合物をマイクロ波照射（130℃，媒体吸収設定）へ10分間曝露した。完了後すぐに、この反応混合物をジクロロメタンと水の間で分配して、水層をCH₂Cl₂でさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して黄色い残渣を得て、

50

これを CH_2Cl_2 中0%~10% MeOHで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0502】

条件O:

適正なクロロ基質（1当量）をDMAに溶かした（0.16M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（1.0当量）と適正な求核試薬（アミン）（1.2当量）を加えた。この反応容器を80℃まで48時間加熱した。完了後すぐに、この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配して、有機層を塩水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥（ MgSO_4 ）させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得て、これを分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0503】

条件P:

適正なクロロ基質（1当量）をアニソール（10容量）に溶かした（0.25M）。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（1.3当量）と適正な求核試薬（アミン）（1.3当量）を加えた。この反応容器を125℃まで加熱して、11時間攪拌した。完了後すぐに、この反応混合物をそのまま50℃へ冷やした。20%クエン酸水溶液（7容量）を加え、5分間攪拌してから、そのまま分離・分配させた。水層を取り出して保持した。次いで、有機層を20%クエン酸水溶液のアリコート（3容量）でさらに抽出した。有機層を捨てて、水層を合わせた。合わせた水層を初めにアニソール（5容量）で洗浄してから、50%水酸化ナトリウム水溶液（1.23容量）をゆっくり加えた。得られる水相を酢酸エチル（10容量）で抽出した。水層を捨てて、有機層を初めは10%水酸化ナトリウム水溶液（5容量）で、次いで水（5容量）で洗浄した。次いで、有機層をSilicycle Si-チオ尿素スカベンジャーで、50℃で2時間スラリー化させてから、このスカベンジャーを濾過して除き、酢酸エチル（2x1容量）で洗浄した。有機相を20℃へ冷やし、種入れして再結晶を開始させて、スラリーが得られるまで攪拌した。このスラリーを真空下に50℃まで加熱して、酢酸エチル（3容量）を真空蒸留によって除去した。2-メチルペンタン（3.4容量）を加えて、混合物を60℃まで加熱してから、2時間にわたり20℃へゆっくり冷やした。得られるスラリーを濾過して、この固形物を1:1 酢酸エチル:ペンタン（2x0.5容量）で洗浄した。次いで、この固形物を真空オーブンにおいて50℃で乾燥させると、所望の生成物が残った。例えば、化合物1a（収率50.4%）を入手した。粗生成物（1当量）を50℃でDMSO（生成物重量に基づいて5容量）に溶かした。水（2容量）を加えて、生成物が結晶化するまで、この混合物を50℃で攪拌した。このスラリーを60℃まで加熱してから、温度を60℃に維持するように、水（3容量）を30分にわたりゆっくり加えた。この混合物を2時間にわたり20℃へゆっくり冷やしてから、20℃で30分間維持した。得られるスラリーを濾過し、この固形物を2:1 水:DMSO（0.5:1容量）に次いで水（3x2容量）で洗浄した。次いで、この固形物を真空オーブンにおいて50℃で乾燥させると、所望の生成物が残った。

20

30

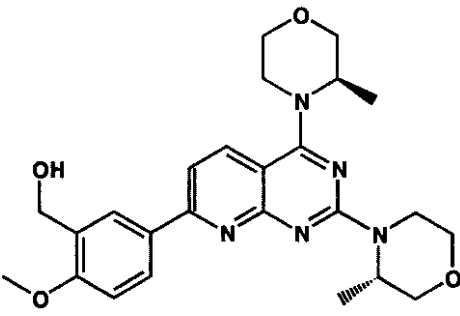
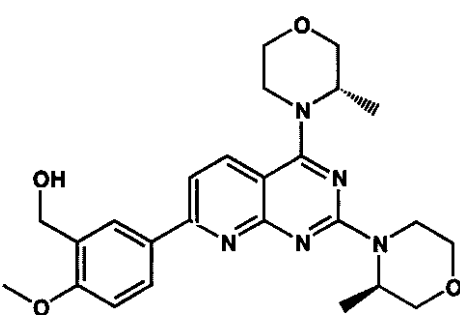
【0504】

表2

【0505】

40

【表 2】

	純度 (%)	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺	条件	実施例の構造
2ba	97	4.03	466.2	0	
2b	99	3.99	466.2	0	

【0506】

実施例 2 b a の NMR データ

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.10 (ArH, d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.97 (ArH, d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.42 (ArH, d, J = 8.46 Hz, 1H), 6.98 (ArH, d, J = 8.55 Hz, 1H), 4.88 (CH₂, d, J = 5.25 Hz, 1H), 4.77 (CH₂OH, s, 2H), 4.56 (CH₂, d, J = 13.38 Hz, 1H), 4.38-4.36 (CH₂, m, 1H), 4.02-3.51 (OCH₃ + CH₂, m, 11H), 3.43-3.33 (CH₂, m, 1H), 1.47 (CH₃, d, J = 6.77 Hz, 3H), 1.35 (CH₃, d, J = 6.78 Hz, 3H)。

【0507】

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 165.11, 162.27, 161.87, 159.54, 159.23, 134.74, 130.76, 129.41, 128.86, 128.39, 113.09, 110.32, 104.45, 71.20, 70.95, 67.17, 66.91, 61.80, 55.57, 52.82, 47.05, 44.44, 39.45, 14.74 及び 14.44。

【0508】

実施例 2 b の NMR データ

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.10 (ArH, d, J = 8.76 Hz, 2H), 7.98 (ArH, d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.42 (ArH, d, J = 8.46 Hz, 1H), 6.97 (ArH, d, J = 8.37 Hz, 1H), 4.88 (CH₂, d, J = 5.46 Hz, 1H), 4.77 (CH₂OH, s, 2H), 4.58-4.49 (CH₂, m, 1H), 4.39-4.36 (CH₂, d, J = 7.41 Hz, 1H), 4.02-3.51 (OCH₃+ CH₂, m, 11H), 3.43-3.33 (CH₂, m, 1H), 1.48 (CH₃, d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.35 (CH₃, d, J = 6.78 Hz, 3H)。

【0509】

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 165.05, 161.87, 159.45, 159.24, 134.78, 130.70, 129.44, 128.86, 128.38, 113.14, 110.33, 104.43, 71.19, 70.95, 67.16, 66.90, 61.77, 55.57, 52.82, 47.08, 44.44, 39.47, 14.76 及び 14.44。

【0510】

実施例 3 : M T S 生存細胞数エンドポイントを使用する、m T O R 選択的阻害剤 [5 -

10

20

30

40

50

[2, 4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5, 6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール(「化合物A」)とAZD6244又は2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの in vitro 組合せ試験

本アッセイの目的は、96時間生存細胞数エンドポイント(MTS)を使用して、AZD6244又は2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを化合物A又はラパマイシンと同時に組み合わせるときのA2058、NCI-H727、Calu-6、NCI-H2291、NCI-H23、A549、及びNCI-H460細胞系における in vitro 組合せの相互作用を判定することであった。

10

【0511】

A2058細胞系は、DMEM(フェノールレッドフリー)+10%胎仔ウシ血清(FCS)+1%グルタミンにおいて定型的に培養してアッセイした。A2058細胞系は、HRAS、KRAS、及びNRASについては野生型であり、BRAF V600E突然変異については突然変異体である。

【0512】

NCI-H727、Calu-6、NCI-H2291、NCI-H23、A549、及びNCI-H460細胞系は、RPMI(フェノールレッドフリー)+10%胎仔ウシ血清(FCS)+1%グルタミンにおいて定型的に培養してアッセイした。

20

【0513】

MTS生存細胞数アッセイを行って、96時間の指数増殖に必要とされる播種密度を決定した。細胞を、対数期増殖を可能にする予め定めた播種密度で96ウェルプレートへ播いた。4時間後、Hydra/ECHO 550プラットフォームを使用して、細胞に単独療法AZD6244、2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、化合物A、又はラパマイシンを投薬した。化合物と96時間のインキュベーションに続いて、MTS生存細胞数(PromegaTM)エンドポイントを使用して、96時間生存細胞数を定量した。

【0514】

30

【表 3】

細胞系	IC ₅₀ (95% CIR, n)			
	AZD6244	2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	化合物 A	ラパマイシン
A2058	0.526 μ M (1.77, n=5)	0.025 μ M (1.254, n=5)	0.046 μ M (2.923, n=5)	部分>10 μ M (n=5)
NCI-H727	0.036 μ M	-	0.068 μ M	>10 μ M (部分効果)
Calu-6	0.257 μ M	-	0.050 μ M	>10 μ M (部分効果)
NCI-H2291	0.704 μ M	-	0.023 μ M	>10 μ M (部分効果)
NCI-H23	1.845 μ M	-	0.030 μ M	>10 μ M (部分効果)
A549	12.37 μ M	-	0.037 μ M	>10 μ M (部分効果)
NCI-H460	32.40 μ M	-	0.026 μ M	>10 μ M (部分効果)

【0515】

表3. MTSによって96時間生存細胞数エンドポイントを判定するように試験した細胞系における、AZD6244、2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、化合物A、及びラパマイシンのIC₅₀単独療法値の要約(データは、Geomean(幾何平均)IC₅₀ μ M, 95% CIRとして表し、nは、個々の実験回数である)。

【0516】

同時組合せ：細胞を、対数期増殖を可能にする上記に決定した播種密度で、96ウェルプレートへ播いた。4時間後、Hydra/ECHO550プラットフォームを使用して、細胞に：

AZD6244+化合物A、

2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド+化合物A、

AZD6244+ラパマイシン、又は

2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド+ラパマイシンを同時に投薬した。化合物と96時間のインキュベーションに続いて、MTS生存細胞数(PromegaTM)エンドポイントを使用して、生存細胞数を定量した。

【0517】

非線形MEA(メジアン効果分析)：それぞれが十分に明確化されたIC₅₀単独療法での用量応答がある2種の活性薬剤間の組合せ相互作用について、この2つの薬剤の等しい阻害効果比率(IC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、IC₂₀、IC₁₀)を使用して評価した。組合せ指数(CI)<0.85は、相乗的な相互作用を示し、CI0.85~1.2は、相加性を示し、そしてCI>1.2は、拮抗作用を示す。

【0518】

A2058細胞系での曲線シフト解析：1剤だけが有効で、他のものが部分応答性である場合、曲線シフト解析により組合せ相互作用を評価した。即ち、一定量の部分活性薬剤を活性薬剤の完全応用量にわたって適用した（MTSアッセイ）。相対効力を、組合せIC50対単独療法IC50の比として定義する。1未満の相対効力は、その組合せが単独療法より強力であることを示した（ p 値<0.05, 2標本 t 検定）。

【0519】

表現型（MTS）では1つの薬剤だけが有効で、他のものが不活性（又は部分活性）である細胞系において、細胞系の3x8マトリックスを使用する曲線シフト解析によって、組合せ相互作用を評価した。即ち、一定量の不活性／部分活性薬剤を活性薬剤の完全応用量にわたって適用した。不活性薬剤の用量は、その薬力学的効果によって選択した。AZD6244の用量は、pERK1/2（Thr202/Tyr204）（ED50（20nm）、ED90（333nm）、及びED95（1000nm）に対するその薬力学的効果によって選択した。AZD6244と化合物Aの間の組合せの場合は、AZD6244が不活性（又は部分活性）であるNCI-H460、NCI-H23、及びA549細胞において、3x8マトリックス曲線シフト解析を使用した。ラパマイシンは、部分活性しか示さず、10 μ Mでは真のGI₅₀に達しなかったが、ラパマイシンを活性薬剤として処理して、NCI-H23、NCI-H460、NCI-H2291、A549、及びCalu-6細胞系において、8点の用量応答+3点の一定量のAZD6244を使用した。

【0520】

図1は、A2058細胞系のMEK阻害剤AZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な組合せ指数曲線を示す。この組合せでの細胞の処置は、有益であった。AZD6244と化合物AをそれらのIC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、及びIC₂₀阻害効果比率での同時組合せにおいて投薬するとき、この投薬レジメンにわたってシナジーを観測した。

【0521】

図2は、A2058細胞系のMEK阻害剤：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドと化合物Aでの処置についての代表的な組合せ指数曲線を示す。この組合せでの細胞の処置は、有益であった。2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドと化合物AをそれらのIC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、及びIC₂₀阻害効果比率での同時組合せにおいて投薬するとき、この投薬レジメンにわたってシナジーを観測した。

【0522】

図3は、A2058細胞系のMEK阻害剤AZD6244とラパマイシン300nMでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでの細胞の処置は、相加効果をもたらした。

【0523】

図4は、A2058細胞系のMEK阻害剤AZD6244とラパマイシン3nMでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでの細胞の処置は、相加効果をもたらした。

【0524】

図5は、A2058細胞系のMEK阻害剤：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドとラパマイシン300nMでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでの細胞の処置は、相加効果をもたらした。

【0525】

図6は、A2058細胞系のMEK阻害剤：2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドとラパマイシン3 nMでの処置の代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでの細胞の処置は、相加効果をもたらした。

【0526】

図7は、A549細胞系のAZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は、相加効果をもたらして、より高用量のAZD6244では、シナジーの証拠を伴った。

【0527】

図8は、A549細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は相乗効果をもたらしたが、細胞増殖の最大阻害は、AZD6244と化合物Aの組合せで観測されるものより小さかった。これは、おそらくは、化合物Aに比較した、ラパマイシン単独の不完全な効果によるものであろう。故に、A549細胞は、AZD6244とラパマイシンの組合せに対して、この組合せには各剤単独に優る有益な効果があるとしても、抵抗性を示す。

10

【0528】

図9は、NCI-H460細胞系のAZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は相乗効果をもたらした。

【0529】

20

図10は、NCI-H460細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は相乗効果をもたらしたが、細胞増殖の最大阻害は、AZD6244と化合物Aの組合せで観測されるものより小さかった。これは、おそらくは、化合物Aに比較した、ラパマイシン単独の不完全な効果によるものであろう。故に、NCI-H460細胞は、AZD6244とラパマイシンの組合せに対して、この組合せには各剤単独に優る有益な効果があるとしても、抵抗性を示す。

【0530】

図11は、NCI-H23細胞系のAZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は、AZD6244の第一用量では相加効果を、AZD6244のより高用量ではシナジーをもたらした。

30

【0531】

図12は、NCI-H23細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は、AZD6244の第一用量では相加効果を、より高用量では相乗効果をもたらした。細胞増殖の最大阻害は、AZD6244と化合物Aの組合せで観測されるものより小さかった。これは、おそらくは、化合物Aに比較した、ラパマイシン単独の不完全な効果によるものであろう。故に、NCI-H23細胞は、AZD6244とラパマイシンの組合せに対して、この組合せには各剤単独に優る有益な効果があるとしても、抵抗性を示す。

【0532】

40

図13は、NCI-H2291細胞系のMEK阻害剤AZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な組合せ指数曲線を示す。この組合せでの細胞の処置は、有益であった。AZD6244と化合物AをそれらのIC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、IC₂₀、及びIC₁₀阻害効果比率での同時組合せにおいて投薬するとき、この投薬レジメンにわたってシナジーを観測した。

【0533】

図14は、NCI-H2291細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は相乗効果をもたらしたが、細胞増殖の最大阻害は、AZD6244と化合物Aの組合せで観測されるものより小さかった。これは、おそらくは、化合物Aに比較した、ラパマイシン単独の

50

不完全な効果によるものであろう。故に、NCI-H2291細胞は、AZD6244とラパマイシンの組合せに対して、この組合せには各剤単独に優る有益な効果があるとしても、抵抗性を示す。

【0534】

図15は、NCI-H727細胞系のMEK阻害剤AZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な組合せ指数曲線を示す。この組合せでの細胞の処置は、有益であった。AZD6244と化合物AをそれらのIC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、IC₂₀、及びIC₁₀阻害効果比率での同時組合せにおいて投薬するとき、この投薬レジメンにわたって相加性を観測した。

【0535】

図16は、NCI-H727細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は、相加効果をもたらした。

【0536】

図17は、Calu-6細胞系のMEK阻害剤AZD6244と化合物Aでの処置についての代表的な組合せ指数曲線を示す。この組合せでの細胞の処置は、有益であった。AZD6244と化合物AをそれらのIC₆₀、IC₅₀、IC₄₀、IC₃₀、IC₂₀、及びIC₁₀阻害効果比率での同時組合せにおいて投薬するとき相加性又はシナジーを観測したが、シナジーは、そのより高い阻害効果比率で観測された。

【0537】

図18は、Calu-6細胞系のAZD6244とラパマイシンでの処置についての代表的な曲線シフト解析プロットを示す。この組合せでのその細胞の処置は、（化合物の用量に依存して）相乗と相加の両方の効果をもたらしたが、ラパマイシンは、単独では細胞増殖の一部阻害しか示さないで、細胞増殖の最大阻害は、AZD6244の活性によって主に決定される。

【0538】

表4は、NCI-H727、Calu-6、NCI-H2291、NCI-H23、A549、及びNCI-H460細胞系のそれぞれについて計算した組合せ指数を要約し、ここでは、曲線シフト解析より組合せ相互作用を評価した。

【0539】

10

20

30

【表 4】

細胞系	組合せ	組合せ指数	P 値	組合せ相互作用
A549	全部化合物 A	0.928	0.195	相加的
	+ 20 nM AZD6244	1.065	0.396	相加的
	+ 333 nM AZD6244	0.900	0.181	相加的
	+ 1000 nM AZD6244	0.671	1.02×10^{-5}	相乗的
	全部ラパマイシン	0.080	2.4×10^{-10}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.769	0.552	相乗的
	+ 333 nM AZD6244	0.009	4.695×10^{-15}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.003	6.845×10^{-9}	相乗的
NCI-H460	全部化合物 A	0.582	4.30×10^{-13}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.806	0.004	相乗的
	+ 333 nM AZD6244	0.398	1.23×10^{-20}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.296	8.06×10^{-22}	相乗的
	全部ラパマイシン	0.015	2.88×10^{-6}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.051	0.004	相乗的
	+ 333 nM AZD6244	0.001	1.52×10^{-7}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	3.015×10^{-5}	3.20×10^{-9}	相乗的
NCI-H23	全部化合物 A	0.866	0.182	相加的
	+ 20 nM AZD6244	1.189	0.213	相加的
	+ 333 nM AZD6244	0.667	0.007	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.588	5.97×10^{-3}	相乗的
	全部ラパマイシン	0.008	6.85×10^{-13}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.473	0.074	相加的
	+ 333 nM AZD6244	0.004	1.81×10^{-22}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.0004	1.38×10^{-13}	相乗的
NCI-H2291	全部ラパマイシン	0.102	4.72×10^{-21}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.475	0.016	相乗的
	+ 333 nM AZD6244	0.011	1.56×10^{-19}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.005	6.97×10^{-13}	相乗的
NCI-H727	全部ラパマイシン	0.965	0.647	相加的
	+ 20 nM AZD6244	1.007	0.950	相加的
	+ 333 nM AZD6244	0.912	0.395	相加的
	+ 1000 nM AZD6244	0.979	0.849	相加的
Calu-6	全部ラパマイシン	0.392	1.14×10^{-5}	相乗的
	+ 20 nM AZD6244	0.379	0.135	相加的
	+ 333 nM AZD6244	0.391	7.27×10^{-6}	相乗的
	+ 1000 nM AZD6244	0.477	1.22×10^{-2}	相加的

【0540】

表 4. 組合せ相互作用を曲線シフト解析により評価した細胞系における、組合せ指数及び相互作用の要約。

要約すると、MEK 阻害剤と化合物 A の組合せは、A2058、NCI-H460、NCI-H2291、及び Calu-6 細胞系において相乗的であり、A549、NCI-H23、及び NCI-H727 細胞系では、シナジー及び／又は相加的な相互作用がともに検出されることがわかった。

【0541】

加えるに、A549、NCI-H23、NCI-H727、NCI-H460、NCI-H2291、及び Calu-6 細胞系では、AZD6244 を化合物 A と組み合わせるときに、相加的と相乗的の両方の効果を観測した。

【0542】

A2058細胞系では、AZD6244又は2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドをラパマイシンと同時に投薬するときに、利益を観測しなかった。ラパマイシンは、AZD6244又は2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの効果を高めなかった。

【0543】

AZD6244とラパマイシンの間の組合せ相互作用の分析が有益な効果（相乗的と相加的の両方の効果）を示す一方で、腫瘍細胞増殖の障害の程度（図7～18において、この組合せによって達成される細胞増殖の最大障害を参照のこと）は、AZD6244と化合物Aの組合せで観測されるものより全般に小さかった。故に、AZD6244とラパマイシンの間の相乗的な相互作用にもかかわらず、いくつかの細胞系、例えば、A549、NCI-H460、NCI-H23、及びNCI-H2291細胞は、AZD6244とラパマイシンの組合せに対して相対的に抵抗性のままである。これらの細胞系では、AZD6244の存在にもかかわらず、ラパマイシンは、50%増殖障害効果に達することができなかった。

【0544】

実施例4：HCT-116、LoVo、A549a、及びCaLu6腫瘍モデルにおける、mTOR選択的阻害剤[5-[2,4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[5,6-e]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシフェニル]メタノール（「化合物A」）とAZD6244又は2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの *in vivo* 組合せ試験

LoVo細胞は、DMEM（ギブコ）10% FCS 1%グルタミン培地において増殖させて、HCT116細胞は、McCoy's 5A 10% FCS 1%グルタミンにおいて増殖させて、A549a及びCaLu-6細胞は、RPMI1640 10% FCS 1%グルタミンにおいて増殖させた。1x10⁷個の細胞をヌードマウスの脇腹へ移植した（LoVoはマトリゲルなし、HCT-116、CaLu-6、及びA549は、+50%マトリゲル）。

【0545】

平均腫瘍サイズがほぼ0.2cm³に達したとき、マウスを対照群と処置群へ無作為化した。処置群には、25又は50mg/kgのいずれかのAZD6244（担体：HPMC/Tween、一晚粉碎）、又は20mg/kgの化合物A（担体：10% DMSO, 90%プロピレングリコール）を経口ガバージュによって与えて、ラパマイシンは、4mg/kgで週1回与えた（10% DMSO-10% Cremaphor-10%エタノール-70%注射用水）。組合せにおいて投与するとき、化合物Aは、他の化合物の経口投薬から2時間後に与えた。対照群には、担体（10% DMSO, 90%プロピレングリコール）単独を1日1回、経口ガバージュによって与えた。

【0546】

この試験の期間の間、週2回、腫瘍体積（ノギスによって測定）、動物の体重、及び腫瘍状態を記録した。マウスをCO₂安楽死によって犠牲にした。腫瘍体積を計算した（腫瘍を横断する最長の直径を「長さ」とみなし、対応する垂直の直径を「幅」とみなして、式：（長さx幅）x√（長さx幅）x（π/6）を使用する）。処置の開始からの増殖障害について、対照群と処置群の間の腫瘍体積の差の比較によって評価した。平均腫瘍体積データの分散は、体積に比例して増加する（故に、群間で不均一である）ので、データを対数変換して、統計学的評価の前に、あらゆるサイズ依存性を排除した。

【0547】

片側2標本t検定を使用して、統計学的有意差を評価した。この組合せ試験からのデータを解析するために、統計学的ツールのSigmaStatを使用した。薬物Aの濃度と

10

20

30

40

50

薬物 B の濃度という因子を使用して、両側 A N O V A 検定を実施した。解析したデータは、それぞれ個別の群について試験の最後に計算した、L o g（最終腫瘍体積）－L o g（開始腫瘍体積）であった。このツールを使用して、薬物 A の主要効果、薬物 B の主要効果に加えて、拮抗性、相加性、又は相乗性として解釈し得る、2 つの化合物 A 及び B の間の有意な相互作用（例えば、一方の化合物が他の化合物の効果に影響を及ぼす）があるかどうかを評価する。

【0548】

図 19 は、H C T－116 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せを示す。H C T－116 モデルでは、20 m g / k g の化合物 A により幾何平均増分（デルタ）腫瘍体積の 24 % 低下（担体対照と比較して、 $p = 0.04$ ）、25 m g / k g の A Z D 6 2 4 4 により幾何平均増分腫瘍体積の 59 % 低下（ $p < 0.0001$ ）が得られ、これら 2 つの薬剤の同じ用量の組合せは、幾何平均増分腫瘍体積の 89 % 低下をもたらした（ $p < 0.0001$ ）。組合せ処置は、腫瘍体積を低下させるのに単独療法より有意に有効であった（「組合せ」対「化合物 A 単独療法」では 67 % の効果、 $p < 0.001$ ，「組合せ」対「A Z D 6 2 4 4 単独療法」では 48 % の効果、 $p = 0.001$ ）。H C T－116 モデルでは、これらの用量での化合物 A と A Z D 6 2 4 4 の間に統計学的に有意な相互作用が起こり（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.007$ ）、相乗効果を示す。

【0549】

図 20 は、L o V o 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せを示す。L o V o モデルでは、20 m g / k g の化合物 A により幾何平均増分腫瘍体積の 66 % 低下（担体対照と比較して、 $p < 0.001$ ）、50 m g / k g の A Z D 6 2 4 4 により幾何平均増分腫瘍体積の 43 % 低下（ $p = 0.0001$ ）が得られ、これら 2 つの薬剤の同じ用量の組合せは、幾何平均増分腫瘍体積の 93 % 低下をもたらした（ $p < 0.0001$ ）。組合せ群は、腫瘍体積を低下させるのに単独療法群より有意に有効であった（「組合せ」対「化合物 A 単独療法」では 40 % の効果、 $p < 0.0001$ ，「組合せ」対「A Z D 6 2 4 4 単独療法」では 56 % の効果、 $p = 0.001$ ）。L o V o モデルでは、これらの用量での化合物 A と A Z D 6 2 4 4 の間に統計学的に有意な相互作用が起こらず（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.187$ ）、相加効果を示す。

【0550】

図 21 は、L o V o 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの組合せを示す。L o V o モデルでは、4 m g / k g のラパマイシンにより、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 38.2 % 低下が得られ（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.0059$ ）、25 m g / k g（1 日 2 回）の A Z D 6 2 4 4 により、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 38.7 % 低下が得られた（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.0007$ ）。この組合せ処置は、単独療法より有意に有効であった；腫瘍体積を担体処置対照に比較して 63.2 % 低下させ（ $P < 0.0001$ ）、A Z D 6 2 4 4 に比較して 23 % 低下させ（ $P = 0.0007$ ）、そしてラパマイシンに比較して 24 % 低下させた（ $P < 0.0088$ ）。L o V o モデルにおけるこれらの用量での A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの間の相互作用の S i g m a S t a t 解析は、相加効果を示す。

【0551】

図 22 は、C a l u－6 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せを示す。図 23 は、C a l u－6 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの組合せを示す。C a l u－6 モデルでは、50 m g / k g（1 日 1 回）の A Z D 6 2 4 4 により、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 93.2 % 低下が得られ（S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$ ）；20 m g / k g（1 日 1 回）の化合物 A により、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 44.9 % 低下が得られ（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.00273$ ）、そして 4 m g / k g（週 1 回）のラパマイシンにより、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 37.2 % 低下が得られた（S i g m a S t a t 解析、 $P = 0.012$ ）。A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せは、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 109.6 % 低下をもたらした（S i g m a

10

20

30

40

50

S t a t 解析、 $P < 0.0001$)。C a l u - 6 モデルにおけるこれらの用量での A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の間の相互作用の S i g m a S t a t 解析は、相加効果を示す。ラパマイシンと A Z D 6 2 4 4 の組合せは、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 99.4% 低下をもたらした (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$)。C a l u - 6 モデルにおけるこれらの用量での A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの間の相互作用の S i g m a S t a t 解析は、相加効果を示す。

【0552】

図 24 は、A 5 4 9 a 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せを示す。図 25 は、A 5 4 9 a 異種移植片における A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの組合せを示す。A 5 4 9 a モデルでは、25mg/kg (1日1回) の A Z D 6 2 4 4 により、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 53.4% 低下が得られ (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$) ; 20mg/kg (1日1回) の化合物 A により、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 94.1% 低下が得られ (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$)、そして 4mg/kg (週1回) のラパマイシンにより、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 69.5% 低下が得られた (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$)。A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せは、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 106.9% 低下をもたらした (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$)。A 5 4 9 a モデルにおけるこれらの用量での A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の間の相互作用の S i g m a S t a t 解析は、相加効果を示す。ラパマイシンと A Z D 6 2 4 4 の組合せは、担体処置対照と比較して、幾何平均増分腫瘍体積の 65.7% 低下をもたらした (S i g m a S t a t 解析、 $P < 0.0001$)。A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの間の相互作用の S i g m a S t a t 解析は、A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの組合せがラパマイシン単独使用に優る効果を及ぼさなかったもので、拮抗性を示す。

【0553】

この in vivo 実験は、化合物 A 又はラパマイシンのいずれかと A Z D 6 2 4 4 の組合せがそれぞれの単独療法単独より大きな度合いの腫瘍増殖阻害を達成し得ることを実証するが、上記の実験において、A Z D 6 2 4 4 と化合物 A の組合せは、A Z D 6 2 4 4 とラパマイシンの組合せより大きな腫瘍増殖阻害を達成することができた。

【図 1】

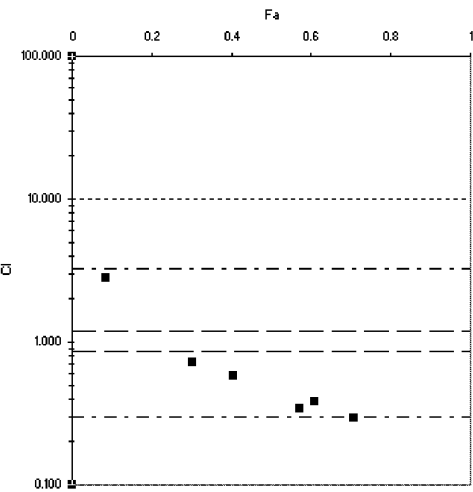


Figure 1

【図 2】

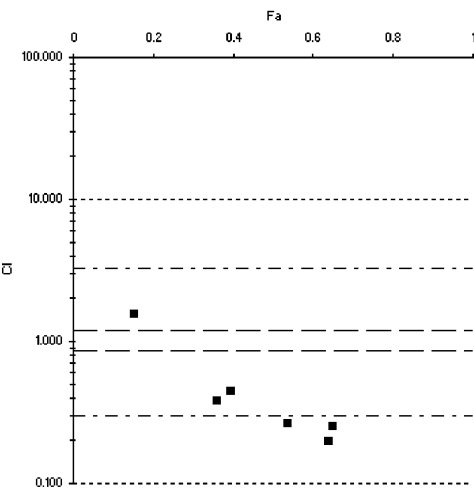


Figure 2

【図 3】

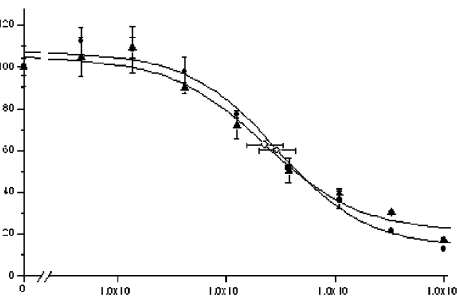


Figure 3

【図 5】

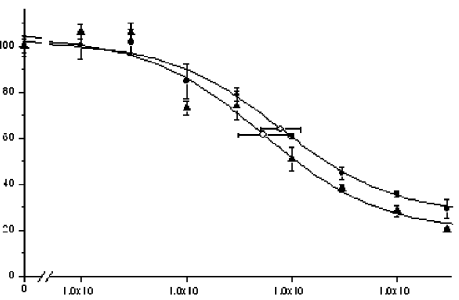


Figure 5

【図 4】

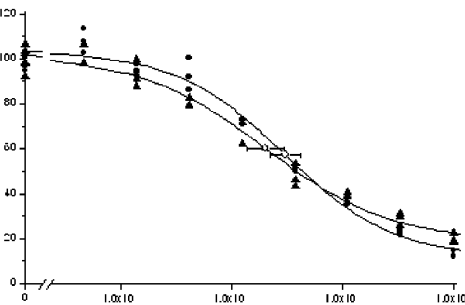


Figure 4

【図 6】

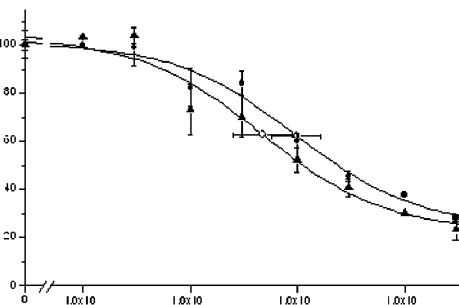


Figure 6

【図 7】

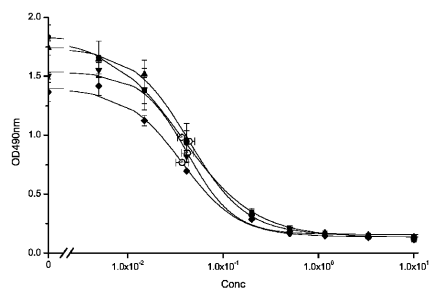


Figure 7

【図 9】

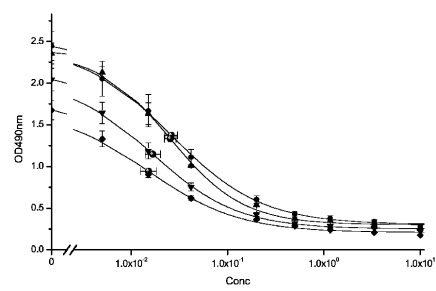


Figure 9

【図 8】

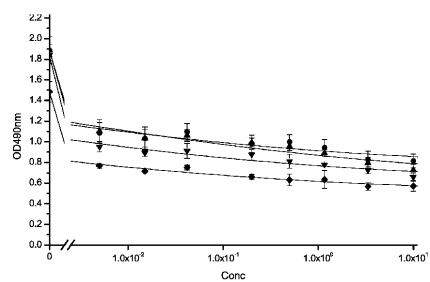


Figure 8

【図 10】

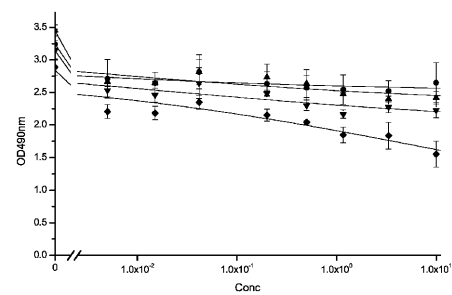


Figure 10

【図 11】

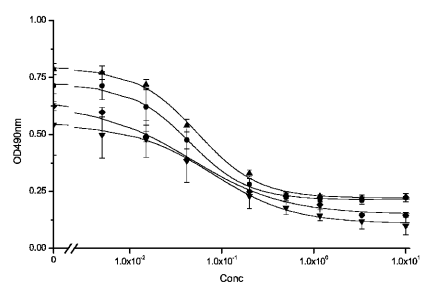


Figure 11

【図 12】

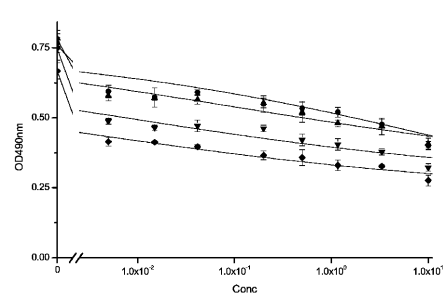


Figure 12

【図 13】

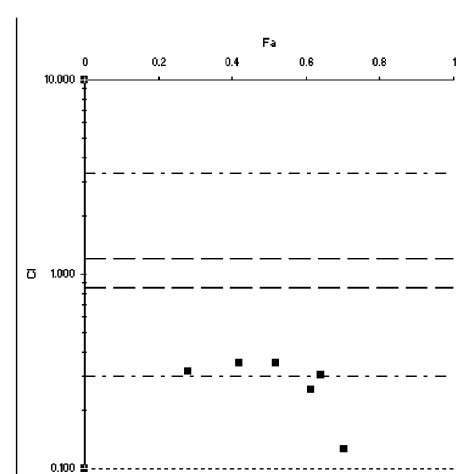


Figure 13

【図 14】

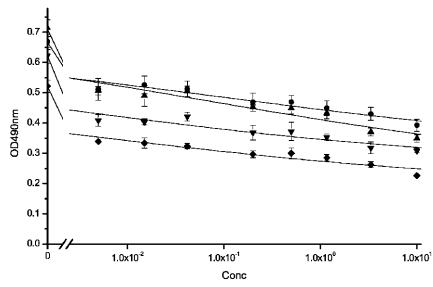


Figure 14

【図 15】

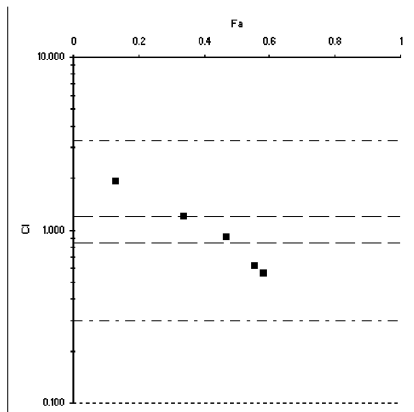


Figure 15

【図 18】

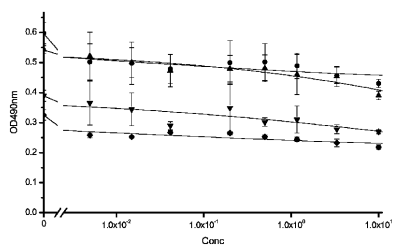


Figure 18

【図 19】

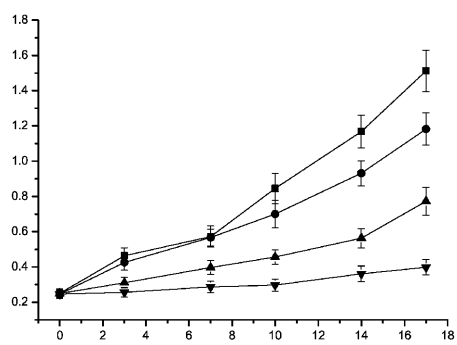


Figure 19

【図 16】

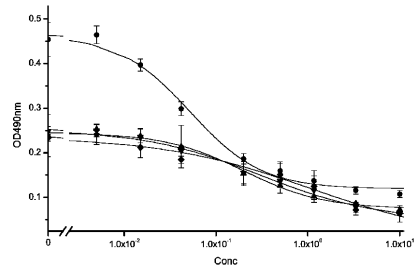


Figure 16

【図 17】

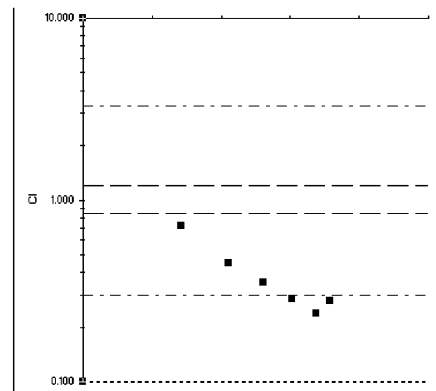


Figure 17

【図 20】

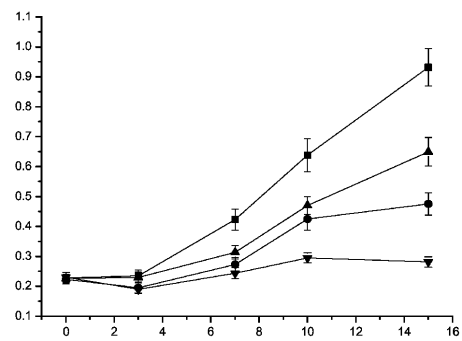


Figure 20

【図 21】

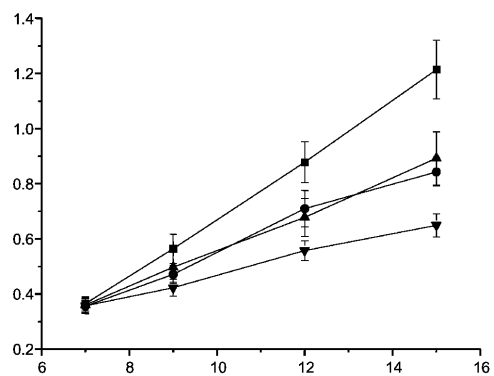


Figure 21

【図 2 2】

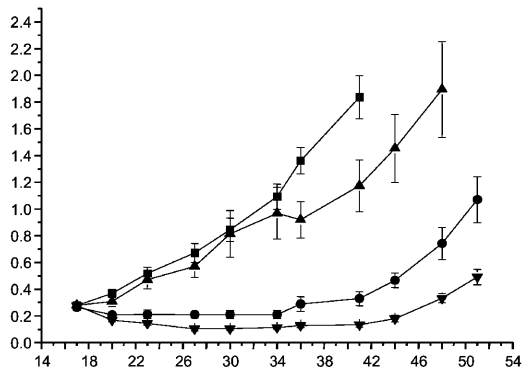


Figure 22

【図 2 3】

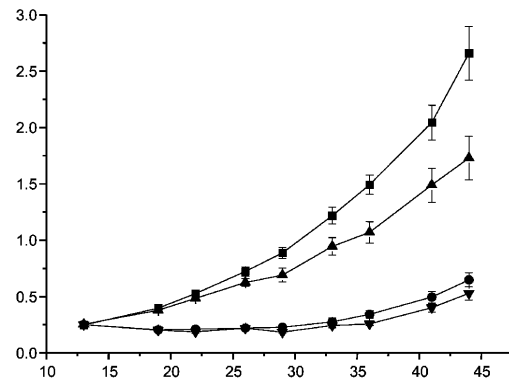


Figure 23

【図 2 4】

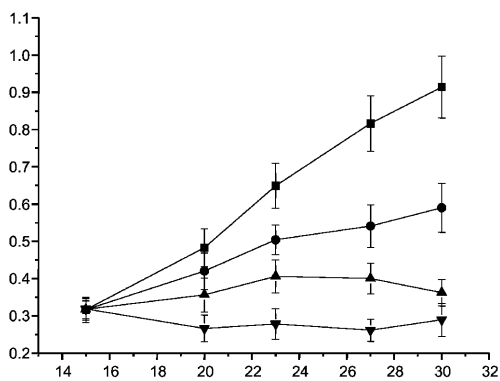


Figure 24

【図 2 5】

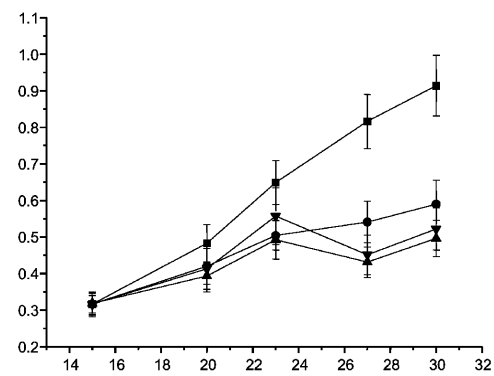


Figure 25

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International application No
INV. A61K31/4184 A61K31/519 A61K45/06 A61P35/00 C07D239/70		PCT/GB2008/050936
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/023161 A (KUDOS PHARM LTD) 28 February 2008 (2008-02-28) page 87, line 30 - page 89, line 9; claims 1-32, 38, 48; examples page 86, line 9 - page 87, line 10 page 107, lines 4-7; example 1	1, 2, 7-16
X	WO 2007/060404 A (KUDOS PHARM LTD) 31 May 2007 (2007-05-31)	1, 2, 7-16
Y	page 49, line 6 - page 50, line 15 page 48, line 30 - page 49, line 5; claims 1-8, 29, 30, 34, 37, 39-50 ----- -/-	4-6
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2009		25/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbier, Titia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050936

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/004644 A (BETH ISRAEL HOSPITAL) 15 January 2004 (2004-01-15) page 4, lines 16-19; claims 34-36, 38, 48-50, 52, 77-79, 81, 87; figures 6A, 6B, 6C; example 6 page 8, lines 8-13	1, 2, 10-16
X	BERTRAND F E ET AL: "Inhibition of PI3K, mTOR and MEK signaling pathways promotes rapid apoptosis in B-lineage ALL in the presence of stromal cell support" LEUKEMIA, MACMILLAN PRESS LTD, US, vol. 19, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 98-102, XP002402153 ISSN: 0887-6924 page 99, right-hand column, paragraphs 3, 4; figure 1 page 102, left-hand column, paragraphs 2, 3	1, 2, 10-16
X	US 2007/031902 A1 (PESTANO GARY A [US] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) page 6, paragraphs 70, 71	1, 2, 10, 12, 16
Y	WO 03/077914 A (ARRAY BIOPHARMA INC) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application page 25, paragraph 3; claim 14; example 10	4
Y	WO 2007/044084 A (ARRAY BIOPHARMA INC) 19 April 2007 (2007-04-19) pages 45-46; claims 1-31 claims 9, 16, 19	5, 6
A	WO 2005/094830 A (PFIZER PROD INC) 13 October 2005 (2005-10-13) pages 4-8; claims 4, 15 pages 11, 20, 31; claim 8	1, 2, 10-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050936

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008023161 A	28-02-2008	AR 062503 A1 AU 2007287430 A1 CA 2659851 A1 CL 24482007 A1 EP 2057156 A1 KR 20090042855 A US 2008081809 A1	12-11-2008 28-02-2008 28-02-2008 16-05-2008 13-05-2009 30-04-2009 03-04-2008
WO 2007060404 A	31-05-2007	AR 057626 A1 AU 2006318948 A1 CA 2628920 A1 EC SP088536 A EP 1954699 A1 JP 2009516727 T KR 20080070079 A US 2008194546 A1 UY 29938 A1	05-12-2007 31-05-2007 31-05-2007 30-07-2008 13-08-2008 23-04-2009 29-07-2008 14-08-2008 29-06-2007
WO 2004004644 A	15-01-2004	AU 2003248813 A1 US 2006094674 A1	23-01-2004 04-05-2006
US 2007031902 A1	08-02-2007	NONE	
WO 03077914 A	25-09-2003	AU 2003218157 A1 CA 2478374 A1 CN 1652776 A CN 101486682 A EP 1482932 A1 IS 7442 A JP 4093966 B2 JP 2005530709 T JP 2008019277 A JP 2008163034 A MX PA04008893 A NZ 535158 A PA 8569301 A1 RU 2307831 C2 SG 148857 A1 UA 77765 C2 ZA 200407220 A	29-09-2003 25-09-2003 10-08-2005 22-07-2009 08-12-2004 09-09-2004 04-06-2008 13-10-2005 31-01-2008 17-07-2008 20-06-2005 29-06-2007 08-10-2004 10-10-2007 29-01-2009 15-11-2004 30-05-2007
WO 2007044084 A	19-04-2007	AR 055057 A1 AU 2006299902 A1 CA 2608201 A1 EC SP078013 A EP 1922307 A2 EP 1967516 A1 JP 2008545654 T KR 20080019236 A US 2008280957 A1	01-08-2007 19-04-2007 19-04-2007 28-04-2008 21-05-2008 10-09-2008 18-12-2008 03-03-2008 13-11-2008
WO 2005094830 A	13-10-2005	BR PI0509580 A CA 2561516 A1 EP 1740184 A1 JP 2007530654 T	27-11-2007 13-10-2005 10-01-2007 01-11-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 235/08	
	C 0 7 D 213/82	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100157923
弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 スミス, ポール・デヴィッド
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パー
ク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム (参考) 4C055 AA04 BA03 BA52 BB04 BB07 CA03 CA58 CB02 CB08 DA01
4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH04 JJ01 KK01 LL08 PP03
PP16 QQ02 QQ05
4C084 AA20 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA32
MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59
MA60 MA63 MA66 NA05 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC19 BC39 CB09 GA13 MA02 MA04 MA17 MA22
MA23 MA24 MA28 MA31 MA32 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43
MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 ZB26
ZB27 ZC20 ZC75