

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6263468号
(P6263468)

(45) 発行日 平成30年1月17日 (2018. 1. 17)

(24) 登録日 平成29年12月22日 (2017. 12. 22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519 ZMD
A 6 1 K 31/55 (2006. 01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 22 (全 128 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2014-513788 (P2014-513788)	(73) 特許権者	500287639
(86) (22) 出願日	平成24年6月4日 (2012. 6. 4)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-516992 (P2014-516992A)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(43) 公表日	平成26年7月17日 (2014. 7. 17)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン ストリート 40
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/040733	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02012/167247		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成24年12月6日 (2012. 12. 6)	(74) 代理人	100181674
審査請求日	平成27年6月2日 (2015. 6. 2)		弁理士 飯田 貴敏
(31) 優先権主張番号	61/493, 217	(74) 代理人	100181641
(32) 優先日	平成23年6月3日 (2011. 6. 3)		弁理士 石川 大輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/613, 207		
(32) 優先日	平成24年3月20日 (2012. 3. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

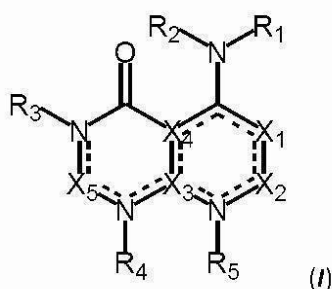
(54) 【発明の名称】 ME K阻害剤およびオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

増殖性障害を治療する際に使用するための組成物であって、該組成物はオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤を含み、該組成物は、ME K阻害剤と併用で投与されることを特徴とし、該オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤は、4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸またはその薬学的に許容されるその塩であり、該ME K阻害剤は、式 (I) :

【化 4】



10

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

20

式中、

X_1 および X_2 は、各々独立して、 CR_6R_7 、 CO 、 CS および NR_8 からなる群から選択され、

X_3 および X_4 は、各々独立して、 CR_7 および N からなる群から選択され、

X_5 は、 CR_6R_7 、 CS および NR_8 からなる群から選択され、

R_1 は、各々が置換されているか、または置換されていない、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

10

R_2 は、水素であるか、または体内で水素に変換可能な置換基であり、

R_3 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_3 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

20

R_4 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、アミド、 (C_{1-10}) アルキルアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミド (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_4 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

30

40

R_5 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_5 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

50

C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R₅ および R₄ は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、R₅ が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

10

R₆ および R₇ は、各々独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、シアノ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R₇ および R₅ は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、R₇ が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

20

R₈ は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、R₈ が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とする、組成物。

30

40

【請求項 2】

前記増殖性障害は、癌である、請求項 1 に記載の組成物。

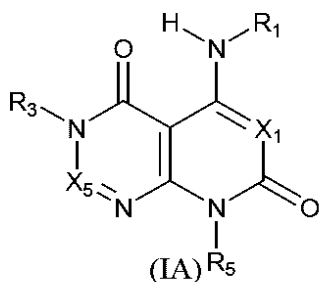
【請求項 3】

前記癌は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

50

前記MEK阻害剤は、式(I A)：
【化1】



10

によって表されるか、またはその互変異性体、鏡像異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり、式中、

X_1 は、 CR_6 であり、

X_5 は、 CR_6 であり、

R_1 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体；からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{4-12}) アリールであり、

20

30

R_3 は、水素；ヒドロキシ；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12})

40

50

50

換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-1_2}) シクロアルキル、および (C_{4-1_2}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-1_0}) アルコキシ自体； (C_{4-1_2}) アリールオキシ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノカルボニル自体； (C_{3-1_2}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-1_2}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-1_2}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アミノ (C_{1-1_0}) アルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-1_2}) シクロアルキル、および (C_{4-1_2}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-1_0}) アルコキシ自体； (C_{4-1_2}) アリールオキシ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有する (C_{1-1_0}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-1_2}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-1_2}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、 (C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル；ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキルが、ピペリジル、4-モルホリニル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、1, 3-ジオキサニル、および1, 4-ジオキサニルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-1_2}) シクロアルキル、および (C_{4-1_2}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-1_0}) アルコキシ自体； (C_{4-1_2}) アリールオキシ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有する (C_{1-1_0}) アルキルアミノ自体； (C_{3-1_2}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-1_2}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-1_2}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-1_2}) シクロアルキル、および (C_{4-1_2}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-1_0}) アルコキシ自体； (C_{4-1_2}) アリールオキシ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-1_0}) アルキルを有する (C_{1-1_0}) アルキルアミノ自体； (C_{3-1_2}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-1_2}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-1_2}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アリール (C_{1-1_0}) アルキル；ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサ

10

20

30

40

50

ゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；ならびに (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{3-12}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{4-12}) アリール；ヘテロ (C_{1-10}) アリールであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素お

10

20

30

40

50

よび (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；からなる群から選択され、

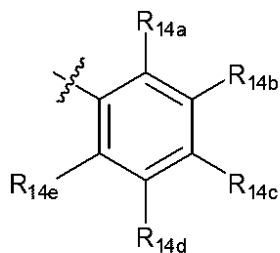
R_5 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体；からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{1-6}) アルキルであり、

R_6 は、各々独立して、水素；ハロ；置換されていないか、または1つ以上の (C_{1-10}) アルキルで置換されるアミノ；ならびに置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{1-5}) アルキル；からなる群から選択される、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

R_1 は、

【化2】



を含み、式中、

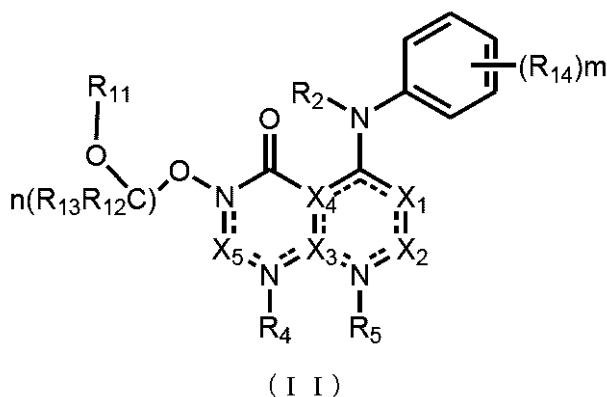
R_{14a} 、 R_{14b} 、 R_{14c} 、 R_{14d} 、および R_{14e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、ア

ミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-3}) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル自体からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 MEK 阻害剤は、式 (I I)：

【化 3】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

m は、0、1、2、3、4、および 5 からなる群から選択され、

n は、1、2、3、4、5、および 6 からなる群から選択され、 R_{11} は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

各 R_{12} および R_{13} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})

) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

各 R_{14} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つの R_{14} が、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

X_1 および X_5 上の各 R_6 は、独立してハロまたは水素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

X_5 上の R_6 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリーロキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{1-5}) アルキルである、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記MEK阻害剤は、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4, 7 (3H, 8H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、ナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩である、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

(a) 前記組成物が前記MEK阻害剤と併用で別個の剤形として投与され、前記MEK阻害剤は、前記組成物の投与の前、それと同時、もしくはその後投与されること、または

10

20

30

40

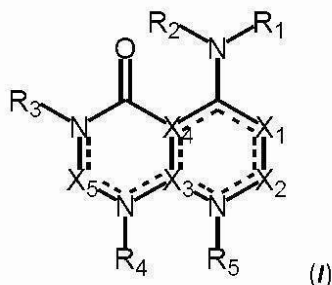
50

(b) 前記組成物が前記MEK阻害剤と併用で単一剤形として投与されること、
を特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項12】

増殖性障害を治療する際に使用するための組成物であって、該組成物はMEK阻害剤を含み、該組成物はオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と併用で投与されることを特徴とし、該オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸またはその薬学的に許容されるその塩であり、該MEK阻害剤は、式(I)：

【化4】



10

20

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

X_1 および X_2 は、各々独立して、 CR_6R_7 、 CO 、 CS および NR_8 からなる群から選択され、

X_3 および X_4 は、各々独立して、 CR_7 および N からなる群から選択され、

X_5 は、 CR_6R_7 、 CS および NR_8 からなる群から選択され、

R_1 は、各々が置換されているか、または置換されていない、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

30

R_2 は、水素であるか、または体内で水素に変換可能な置換基であり、

R_3 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_3 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

40

R_4 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテ

50

ロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、アミド、(C_{1-10}) アルキルアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミド (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_4 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

10

R_5 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R_5 および R_4 は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、 R_5 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

20

30

R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、シアノ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R_7 および R_5 は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、 R_7 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

40

R_8 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテ

50

ロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_8 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときに不在であることを条件とする、組成物。

10

【請求項 13】

前記増殖性障害は、癌である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

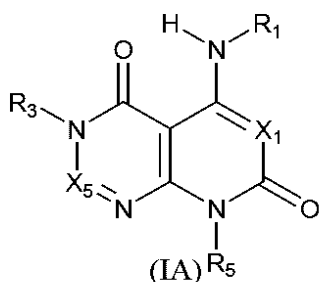
前記癌は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 13 に記載の組成物。

20

【請求項 15】

前記 MEK 阻害剤は、式 (IA) :

【化 1】



30

によって表されるか、またはその互変異性体、鏡像異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり、式中、

X_1 は、 CR_6 であり、

X_5 は、 CR_6 であり、

R_1 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基

40

50

を有する (C_{1-10}) アルキル自体; 任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体; からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C_{4-12}) アリールであり、

10

R_3 は、水素; ヒドロキシ; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C_{1-10}) アルコキシ; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシ; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10})

20

30

40

50

C_0) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ハロ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アミノ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル; ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキルが、ピペリジル、4-モルホリニル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、1, 3-ジオキサニル、および1, 4-ジオキサニルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群

10

20

30

40

50

から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アリール (C_{1-10}) アルキル；ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；ならびに (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{3-12}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有

10

20

30

40

50

するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、 (C_{4-12}) アリール；ヘテロ (C_{1-10}) アリールであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；からなる群から選択され、

R_5 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体；からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、 (C_{1-6}) アルキルであり、

R_6 は、各々独立して、水素；ハロ；置換されていないか、または1つ以上の (C_{1-10}) アルキルで置換されるアミノ；ならびに置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニト

10

20

30

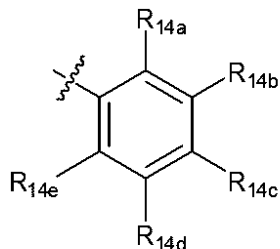
40

50

ロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - 10) アルコキシ、アミノ、および (C₃ - 12) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C₄ - 12) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C₁ - 5) アルキル；からなる群から選択される、請求項 12 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

R₁ は、
【化 2】



10

を含み、式中、

R_{14a}、R_{14b}、R_{14c}、R_{14d}、および R_{14e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - 10) アルコキシ、アミノ (C₃ - 12) シクロアルキル、および (C₄ - 12) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C₁ - 10) アルコキシ自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - 10) アルコキシ、アミノ (C₃ - 12) シクロアルキル、および (C₄ - 12) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C₁ - 3) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C₁ - 10) アルコキシ、アミノ (C₃ - 12) シクロアルキル、および (C₄ - 12) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C₁ - 3) アルキル自体からなる群から選択される、請求項 12 に記載の組成物。

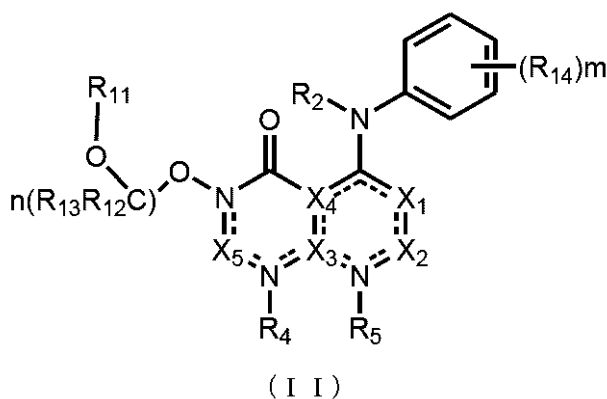
20

【請求項 17】

前記 MEK 阻害剤は、式 (I I)：

30

【化 3 - 2】



40

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

m は、0、1、2、3、4、および 5 からなる群から選択され、

n は、1、2、3、4、5、および 6 からなる群から選択され、R₁₁ は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ -

50

1_0) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-1_0}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-1_0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) ビシクロアルキル、(C_{4-1_2}) アリール、ヘテロ (C_{1-1_0}) アリール、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-1_2}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

10

各 R_{1_2} および R_{1_3} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-1_0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-1_0}) アルキル、ハロ (C_{1-1_0}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-1_0}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-1_0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) ビシクロアルキル、(C_{4-1_2}) アリール、ヘテロ (C_{1-1_0}) アリール、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-1_2}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

20

各 R_{1_4} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-1_0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-1_0}) アルキル、ハロ (C_{1-1_0}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-1_0}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-1_0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-1_2}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-1_2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) シクロアルキル、(C_{9-1_2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1_2}) ビシクロアルキル、(C_{4-1_2}) アリール、ヘテロ (C_{1-1_0}) アリール、(C_{9-1_2}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-1_2}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つの R_{1_4} が、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する、請求項12に記載の組成物。

30

40

【請求項18】

X_1 および X_5 上の各 R_6 は、独立してハロまたは水素である、請求項12に記載の組成物。

【請求項19】

X_5 上の R_6 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-1_0}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-1_0}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-1_2}) シクロアルキル、および (C_{4-1_2}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-1_0}) アルコキシ自体；(C_{4-1_2}) アリー

50

ルオキシ；水素および（ C_{1-10} ）アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に（ C_{1-10} ）アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に（ C_{1-10} ）アルキルを有するアミノ自体；任意に（ C_{1-10} ）アルキルを有する（ C_{1-10} ）アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、（ C_{1-10} ）アルコキシ、アミノ、および（ C_{3-12} ）シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する（ C_{4-12} ）アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、（ C_{1-5} ）アルキルである、請求項12に記載の組成物。

【請求項20】

前記MEK阻害剤は、3-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項12に記載の組成物。

【請求項21】

前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、ナトリウム4-{[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩である、請求項12に記載の組成物。

【請求項22】

(a) 前記組成物は前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と併用で別個の剤形として投与され、前記組成物は、前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤の投与の前、それと同時に、もしくはその後投与されること、または

(b) 前記組成物は前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と併用で単一剤形として投与されること、
を特徴とする請求項12に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2011年6月3日に提出された米国仮特許出願第61,493,217号、および2012年3月20日に提出された米国仮特許出願第61,613,207号からの優先権を主張し、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、種々の細胞増殖性障害の治療のための方法に関する。特に、本発明は、MEK阻害剤を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することによる、種々の細胞増殖性障害の治療のための方法を提供する。本発明はまた、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤と組み合わせたMEK阻害剤を含む、薬学的組成物およびキットも提供する。

【背景技術】

【0003】

癌は、米国において2番目に一般的な死因であり、世界中で8件につき1件の死亡を占める。2010年中に、アメリカ癌協会は、米国のみでおよそ1,529,560件の新たな癌症例が診断され、推定569,490人のアメリカ人が癌により死亡すると推定した。2008年に、世界中で推定1240万件の新たな癌症例が診断され、760万人の人々が癌により死亡した。医療の前進は、癌生存率を改善してきたが、新たなかつより有効な治療に対する継続的な必要性が存在する。

【0004】

癌は、無制御な細胞再生を特徴とする。静止状態から細胞増殖への移行を調節する、細胞分裂周期は、4つの期、すなわち、G1、S期（DNA合成）、G2、およびM期（有糸分裂）を含む。非分裂細胞は、静止期であるG0に留まる。細胞分裂周期はまた、細胞

10

20

30

40

50

周期を停止し、細胞損傷の修復を促進する遺伝子の転写を誘導する、複数のチェックポイント機構を有する。細胞周期チェックポイントは、細胞周期移行の順序およびタイミングを制御する調節経路である。主要な細胞周期チェックポイントには、G1期およびG2期中のDNA損傷チェックポイント、ならびにM期中の紡錘体形成チェックポイントが含まれる。これらのチェックポイントは、DNA複製および染色体分離等の必要不可欠な事象が、高い忠実度で完了することを確実にする。

【0005】

細胞周期チェックポイントの調節は、腫瘍細胞が多くの化学療法および放射線に反応する様態の、必要不可欠な決定因子である。多くの有効な癌療法は、DNA損傷を引き起こすことによって功を奏するが、これらの薬剤への耐性は、癌の治療におけるかなりの制約に留まる。薬物耐性につながる1つの重要な機構は、細胞周期を停止して、修復のための時間を提供する、チェックポイント経路の活性化である。この機構を通じて、細胞周期進行が阻止され、損傷した細胞の即時の細胞死が回避され得る。

【0006】

細胞分裂周期には、癌細胞において頻繁に過剰発現される、種々のタンパク質キナーゼが関与する。かかる細胞周期キナーゼの例としては、(1) G1/S期キナーゼ：サイクリン依存性キナーゼ(CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、およびCDK9)、および細胞分裂周期7キナーゼ(CDC7)；(2) DNA損傷チェックポイントキナーゼ：毛細血管拡張性運動失調症突然変異キナーゼ(ATM)、ATMおよびRad3関連キナーゼ(ATR)、チェックポイントキナーゼ(CHK1およびCHK2)、WEE1、およびミエリン転写因子1(MYT1)；ならびに(3) 有糸分裂キナーゼ：CDK1、NIMA関連キナーゼ2(NEK2)、ポロ様キナーゼ1(PLK1)、オーロラAキナーゼ、オーロラBキナーゼ、オーロラCキナーゼ、ベノミルによって阻害されない出芽(Budding Uninhibited by Benomy1)キナーゼ(BUB1、BUBR1としても知られるBUB1B、およびBUB3)、および動原体キナーゼTTK(MPS1としても知られる)が挙げられる。(非特許文献1)。細胞分裂周期におけるそれらの重要な役割のため、これらの細胞周期キナーゼは、癌療法のための標的として探索されてきた。

【0007】

酵母(Ipl1)、ツメガエル(Eg2)、およびショウジョウバエ(オーロラ)において最初に特定された、オーロラキナーゼは、有糸分裂の必要不可欠な調節因子である。(非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5)。ヒトにおいては、オーロラA、オーロラB、およびオーロラCを含む、オーロラキナーゼの3つのアイソフォームが存在する。オーロラAおよびオーロラBは、有糸分裂を通じた細胞の正常な進行において必要不可欠な役割を果たすが、一方でオーロラC活性は、大部分が減数分裂細胞に制限される。オーロラAおよびオーロラBは、構造的に密接に関連する。それらの触媒ドメインは、C末端にあり、そこでそれらは、ほんの少数のアミノ酸において異なる。より大きな多様性が、それらの非触媒性N末端ドメインにおいて存在する。明確に異なるタンパク質パートナーとのそれらの相互作用を決定付けるのは、オーロラAおよびオーロラBのこの領域における配列多様性であり、それはこれらのキナーゼが、有糸分裂細胞内での固有の細胞内局在および機能を有することを可能にする。

【0008】

オーロラBキナーゼの過剰発現は、幾つかの癌において報告されており、幾つかの癌における悪化した予後に相関付けられてきた。(非特許文献6)。オーロラBキナーゼは、後期前(preanaphase)細胞中のセントロメアに局在する。そこで、それは、紡錘体双極性、ならびに紡錘体形成チェックポイントの確立および維持において必要不可欠な役割を果たす。(非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9、非特許文献10)。オーロラBキナーゼ機能を欠く細胞は、有糸分裂紡錘体チェックポイントの速効性の強力な無効化に起因して、有糸分裂中に正常な染色体整列の喪失を示す。終期中に、オーロラBキナーゼは、それぞれ、紡錘体の中央帯および中央体に局在する。そこで、オーロラB

キナーゼは、細胞質分裂において機能する。(非特許文献11、非特許文献12)。遺伝子突然変異の使用、RNA干渉またはATP競合性選択的小分子阻害剤によるオーロラBキナーゼの阻害は、紡錘体微小官の動原体への付着、染色体分離、および分裂溝の形成における欠陥につながる。(非特許文献7、非特許文献8、非特許文献11、非特許文献13、非特許文献10、非特許文献12)。オーロラBキナーゼ阻害はまた、紡錘体形成チェックポイントの適切な形成を阻止して、細胞が、有糸分裂停止を伴わずに、およしばしば細胞質分裂を完了することなく、有糸分裂を未熟に終了することを引き起こす。(非特許文献8、非特許文献9)。これらの細胞は、核内倍加として知られるプロセスにおいて、DNAの量の倍増により細胞周期のG1部分を開始する。文献における報告は、この核内倍加事象が、オーロラB阻害の抗増殖効果および抗生存効果の必要条件であることを示唆する。この効果は、オーロラBによるRb腫瘍抑制因子タンパク質のリン酸化に関連し得、それは有糸分裂の不定期の終了時の有糸分裂後G1期における細胞周期停止に寄与し得る。これと一致して、ZM447439によるオーロラB阻害後の核内倍加、したがってアポトーシスが、p53に依存しないことが見出された。(非特許文献14)。

10

【0009】

オーロラBキナーゼおよびオーロラAキナーゼは、共にオーロラキナーゼファミリーのメンバーであるが、それらは、有糸分裂のプロセス中に明確に異なる役割を有する。正常な細胞有糸分裂の過程で、細胞は、双極紡錘体を形成し、このうち微小官の2つの放射状配列は各々、一方の端で紡錘体極へと集中し、他方の端で染色体に接続する。姉妹染色分体が娘細胞へと分離する間際に、染色体は、一直線に整列される(「中期板」)。完全に整列した染色体を有する双極有糸分裂紡錘体を形成するこのプロセスは、有糸分裂中に細胞の染色体組の完全性を確実にする役目を果たす。

20

【0010】

オーロラA遺伝子(AURKA)は、染色体20q13.2に局在し、それは一般的に、多種多様な腫瘍型において高発生率で増幅または過剰発現される。(非特許文献15、非特許文献16、非特許文献8、非特許文献6、非特許文献17)。増加したオーロラA遺伝子発現は、癌の病因および悪化した予後に相関付けられてきた。(非特許文献18、非特許文献19、非特許文献20、非特許文献21、非特許文献22、非特許文献23、非特許文献17)。この概念は、オーロラA過剰発現が発癌性形質転換につながることを実証する実験モデルにおいて支持されてきた。(非特許文献24、非特許文献25、非特許文献26、非特許文献27、非特許文献28、非特許文献29)。オーロラAキナーゼの過剰発現は、染色体不安定性およびその後の形質転換事象につながる、オーロラAとその調節パートナーとの間の化学量論的不均衡をもたらすことが疑われている。オーロラAの発癌性の役割の可能性は、癌の治療のためにこのキナーゼを標的とすることにおける相当な興味をもたらしてきた。

30

【0011】

有糸分裂の主要な調節因子として、オーロラAは、有糸分裂開始および有糸分裂を通じた細胞の正常な進行において必須の役割を果たす。(非特許文献30、非特許文献31、非特許文献32)。正常な細胞周期中に、オーロラAキナーゼは、G2期において最初に発現され、そこでそれは、中心体に局在し、中心体成熟および分離において、ならびに細胞の有糸分裂の開始において機能する。有糸分裂細胞中で、オーロラAキナーゼは主に、中心体、および初期の有糸分裂紡錘体の近位部分に局在する。そこでそれは、有糸分裂紡錘体極および紡錘体の形成、動原体における姉妹染色分体への紡錘体の付着、染色体のその後の整列および分離、紡錘体形成チェックポイントおよび細胞質分裂において集合的に機能する、タンパク質の多様な組と相互作用し、それらをリン酸化する。(非特許文献33、非特許文献34、非特許文献30、非特許文献35)。

40

【0012】

オーロラAキナーゼの選択的阻害は、遅延した有糸分裂開始をもたらすが(非特許文献36)、細胞は一般的に、不活性なオーロラAキナーゼを有するにもかかわらず有糸分裂を開始する。オーロラAキナーゼが選択的に阻害された細胞は、異常な有糸分裂紡錘体(

50

単極紡錘体または多極紡錘体) および染色体整列のプロセスにおける欠陥を含む、多様な有糸分裂欠陥を示す。時間と共に、単極紡錘体および多極紡錘体は、2つの対向する紡錘体極を形成することを決定し得るが、これらの欠陥のうちの幾つかは、欠陥のある減数分裂を介して細胞死に即座につながり得る。オーロラAキナーゼ阻害からもたらされる紡錘体欠陥は、恐らくは紡錘体形成チェックポイントの活性化を通じて、有糸分裂遅延を誘導するが、細胞は最終的に、無処理の細胞のそれに近い頻度で分裂する。(非特許文献37、非特許文献38、非特許文献14)。この不適切な細胞分裂は、オーロラAキナーゼ機能の喪失に起因する紡錘体形成チェックポイントの遅効性の抑制の後に生じる。(非特許文献39)。オーロラAキナーゼ機能の不在下で形成される双極紡錘体は、頻繁に、中期における染色体集合欠陥、後期における遅滞染色体、および終期架橋を含む、染色体整列および分離の欠陥を示す。染色体分離欠陥と一致して、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤であるMLN8054で処理された細胞は、経時的に増加する異数性を発達する。欠陥のある有糸分裂を通じた反復継代の後に、MLN8054で処理された細胞は、しばしば、独特の形態的特性を有する不可逆的な成長停止である、老化を経るであろう。(非特許文献40)。幾つかの細胞株において、MLN8054処理細胞は、有糸分裂を終了し、p53依存性有糸分裂後G1チェックポイントを活性化し、それがその後p21およびBaxを誘導して、G1停止、続いてアポトーシスの誘導につながる。(非特許文献14)。幾つかの細胞はまた、細胞質分裂なしに有糸分裂を終了することがある。これらの細胞は、正常なDNA量の倍増により細胞周期のG1期を開始し、したがってG1四倍体細胞と称される。最後に、幾つかの細胞は、重大な染色体分離欠陥を有するにもかかわらず分裂することがある(非特許文献37)。後者の2つの結果において、異常な有糸分裂は、細胞死または停止につながる有害な異数性をもたらす。代替的に、異数性は、腫瘍細胞成長の抑制因子および促進因子の両方であることが実証されているため、これらの細胞の一部が、これらの最終結果に耐性であり得、細胞周期を再開できる可能性がある。

【0013】

癌療法のための他の標的には、正常な細胞増殖、生存、および分化の調節に関する主要なシグナル伝達経路である、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)カスケードが含まれる。既知のMAPKシグナル伝達経路のうち、RAF-MEK-ERK経路は、成長因子、ならびに腫瘍成長、進行、および転移を促進するRasおよびRaf変異表現型等の発癌因子からの、増殖性および抗アポトーシス性シグナル伝達を媒介する。刺激および細胞型に応じて、この経路は、アポトーシスまたは細胞周期進行の阻止または誘導をもたらすシグナルを伝達することができる。

【0014】

細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)は、Rafセリン/スレオニンキナーゼによって活性化される、進化上保存されたシグナル伝達モジュールの下流構成要素である。Rafは、MAPキナーゼERKキナーゼ(MEK)1/2二重特異性タンパク質キナーゼを活性化し、それが次いでERK1/2を活性化する。更に、RAF-MEK-ERK経路は、Ras低分子量GTPaseの主要な下流エフェクターである。Rasは、表皮成長因子受容体(EGFR)の主要な下流エフェクターである。ERK活性化はまた、腫瘍成長に必要な不可欠な自己分泌成長ループを促進する、EGFRリガンドの上方制御された発現も促進する。PI3K/PTEN/Akt経路等の他のシグナル伝達経路は、Raf/MEK/ERK経路と相互作用して、その活性を正もしくは負に調節するか、または下流標的のリン酸化状態を変化させる。

【0015】

ヒト癌におけるこの経路の頻繁な突然変異活性化は、ヒト腫瘍形成におけるこの経路の重要な役割を指摘する。ヒト癌において最も頻繁に突然変異させられる発癌遺伝子である、Ras低分子量GTPaseは、多種多様なヒト癌において突然変異により活性化および/または過剰発現される。この経路の異常な活性化は、白血病において、Ras、ならびにその活性を調節する役目を果たす他の経路における遺伝子における、突然変異のため生じる。RafおよびErkもまた、幾つかの異なる腫瘍型において頻繁に突然変異させ

られる。

【0016】

MAPKの構成的作用は、結腸、肺、乳、膵臓、卵巣、および腎臓に由来する細胞株を含む、30%超の原発性腫瘍細胞株において報告されている。(非特許文献41)。正常な隣接組織と比較して、より高い濃度の活性MAPK/ERK(pMAPK/pERK)が、腫瘍組織において検出されている。(非特許文献42)。

【0017】

Ras/Raf/MEK活性の阻害には、G0～G1境界における細胞周期停止、ならびに場合によっては、Bcl2抗アポトーシスタンパク質の下方制御によって媒介されるアポトーシスが伴うことが示されており、それらの両方は、細胞増殖を遮断するように作用する。p21Waf1、p27Kip1の上方制御、サイクリン/サイクリン依存性キナーゼ2(cdk2)活性の阻害、低リン酸化pRbの蓄積、およびE2F活性の阻害を含む、幾つかの生化学マーカーが、この停止に関連付けられてきた。(非特許文献43)

。

【0018】

細胞周期を駆動することに関与するタンパク質キナーゼの重要性を考慮すると、これらのキナーゼを標的とする、より有効な治療レジメンが開発され得る場合が有益であろう。特に、併用治療レジメンは、細胞増殖性障害を患う患者に有用であり得、更には再発率を減少させるか、またはこれらの患者に時折見られる、特定の抗癌剤への耐性を克服する可能性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】Curr. Med. Chem. (2007) 14, 969-985

【非特許文献2】Embo J (1998) 17, 5627-5637

【非特許文献3】Genetics (1993) 135, 677-691

【非特許文献4】Cell (1995) 81, 95-105

【非特許文献5】J Cell Sci (1998) 111 (Pt 5), 557-572

【非特許文献6】Mol Cancer Ther (2007) 6, 1851-1857

【非特許文献7】J Cell Biol (2001) 153, 865-880

【非特許文献8】J Cell Biol (2003) 161, 267-280

【非特許文献9】J Cell Biol (2003) 161, 281-294

【非特許文献10】Curr Biol (2002) 12, 894-899

【非特許文献11】J Cell Biol (2001) 152, 669-682

【非特許文献12】Genes Cells (2005) 10, 127-137

【非特許文献13】Mol Biol Cell (2003) 14, 3325-3341

【非特許文献14】Mol Cancer Ther (2009) 8 (7), 2046-56

【非特許文献15】Embo J (1998) 17, 3052-3065

【非特許文献16】Int J Cancer (2006) 118, 357-363

【非特許文献17】J Natl Cancer Inst (2002) 94, 1320-1329

【非特許文献18】Int J Oncol (2004) 25, 1631-1639

【非特許文献19】Cancer Res (2007) 67, 10436-10444

【非特許文献20】Clin Cancer Res (2004) 10, 2065-2071

【非特許文献21】Clin Cancer Res (2007) 13, 4098-4104

【非特許文献22】Int J Cancer (2001) 92, 370-373

10

20

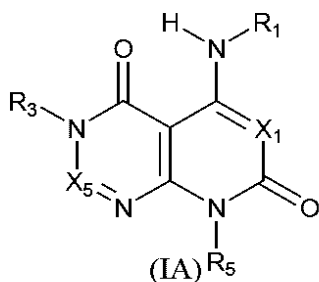
30

40

50

- 【非特許文献23】Br J Cancer (2001) 84, 824-831
- 【非特許文献24】Cancer Res (2002) 62, 4115-4122
- 【非特許文献25】Mol Cancer Res (2009) 7, 678-688
- 【非特許文献26】Oncogene (2006) 25, 7148-7158
- 【非特許文献27】Cell Res (2006) 16, 356-366
- 【非特許文献28】Oncogene (2008) 27, 4305-4314
- 【非特許文献29】Nat Genet (1998) 20, 189-193
- 【非特許文献30】Nat Rev Mol Cell Biol (2003) 4, 842-854
- 【非特許文献31】Curr Top Dev Biol (2000) 49, 331-4102
- 【非特許文献32】Nat Rev Mol Cell Biol (2001) 2 (1), 21-32
- 【非特許文献33】J Cell Sci (2007) 120, 2987-2996
- 【非特許文献34】Trends Cell Biol (1999) 9, 454-459
- 【非特許文献35】Trends Cell Biol (2005) 15, 241-250
- 【非特許文献36】The Journal of biological chemistry (2003) 278, 51786-51795
- 【非特許文献37】Mol Cell Biol (2007) 27 (12), 4513-2025
- 【非特許文献38】Cell Cycle (2008) 7 (17), 2691-704.
- 【非特許文献39】Cell Cycle (2009) 8 (6), 876-88
- 【非特許文献40】Mol Cancer Res (2010) 8 (3), 373-84
- 【非特許文献41】Oncogene (1999) 18, 813-822
- 【非特許文献42】J. Clin. Invest. (1997) 99, 1478-1483
- 【非特許文献43】Cancer Res (2005) 65 (11), 4870-80
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】 30
- 【0020】
- したがって、併用療法を含む、新たな癌治療レジメンに対する必要性が存在する。
- 本発明は、例えば、以下を提供する。
- (項目1)
- 増殖性障害を患う患者を治療する方法であって、前記患者に、MEK阻害剤を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である、方法。
- (項目2)
- 前記増殖性障害は、癌である、項目1に記載の方法。
- (項目3) 40
- 前記癌は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される、項目2に記載の方法。
- (項目4)
- 前記MEK阻害剤は、式(IA)：

【化 1】



10

によって表されるか、またはその互変異性体、鏡像異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり、式中、

X_1 は、 CR_6 であり、

X_5 は、 CR_6 であり、

R_1 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル； (C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体；からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、 (C_{4-12}) アリールであり、

20

30

R_3 は、水素；ヒドロキシ；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、 (C_{1-10})

40

50

50

(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アミノ (C_{1-10}) アルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル；ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキルが、ピペリジル、4-モルホリニル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、1, 3-ジオキサニル、および1, 4-ジオキサニルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカル

10

20

30

ボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アリール (C_{1-10}) アルキル；ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサ

40

50

ゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；ならびに (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{3-12}) シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{4-12}) アリール；ヘテロ (C_{1-10}) アリールであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素お

10

20

30

40

50

よび (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有する (C₁₋₁₀) アルキルアミノ自体；(C₃₋₁₂) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、および (C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C₄₋₁₂) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；からなる群から選択され

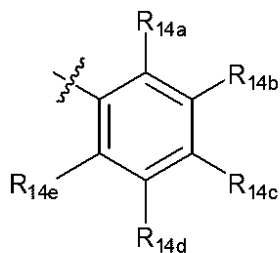
る
R₅ は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、および (C₄₋₁₂) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C₁₋₁₀) アルコキシ自体；(C₄₋₁₂) アリールオキシ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有する (C₁₋₁₀) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、および (C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C₄₋₁₂) アリール自体；からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C₁₋₆) アルキルであり、

R₆ は、各々独立して、水素；ハロ；置換されていないか、または 1 つ以上の (C₁₋₁₀) アルキルで置換されるアミノ；ならびに置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、および (C₄₋₁₂) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C₁₋₁₀) アルコキシ自体；(C₄₋₁₂) アリールオキシ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有する (C₁₋₁₀) アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、および (C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C₄₋₁₂) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C₁₋₅) アルキル；からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

R₁ は、

【化 2】



を含み、式中、

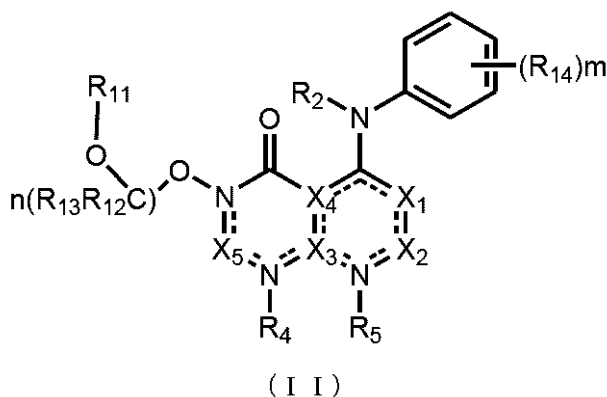
R_{14a}、R_{14b}、R_{14c}、R_{14d}、および R_{14e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、ア

ミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-3}) アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル自体からなる群から選択される、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記 MEK 阻害剤は、式 (I I)：

【化 3】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

m は、0、1、2、3、4、および 5 からなる群から選択され、

n は、1、2、3、4、5、および 6 からなる群から選択され、 R_{11} は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

各 R_{12} および R_{13} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})

アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

各 R_{1-4} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つの R_{1-4} が、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する、項目4に記載の方法。

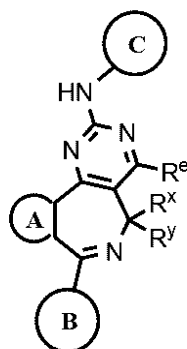
(項目7)

前記MEK阻害剤は、3-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の方法。

(項目8)

オーロラAキナーゼの前記選択的阻害剤は、式(III)：

【化4】



(III)

(III)

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環Aは、置換もしくは非置換の5員もしくは6員のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環であり、

環Bは、置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環であり、

環Cは、置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または脂

環式環であり、

R^e は、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、または R^3 もしくは R^7 で任意に置換される C_{1-3} 脂肪族であり、

R^x および R^y の各々は、独立して、水素、フルオロ、もしくは任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^x および R^y は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される 3～6 員の脂環式環を形成し、

各 R^3 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ からなる群から選択され、

10

各 R^4 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^4 が、窒素原子と一緒にあって、窒素原子に加えて、N、O、および S から選択される 0～2 個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される 5～6 員のヘテロアリール、または 4～8 員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

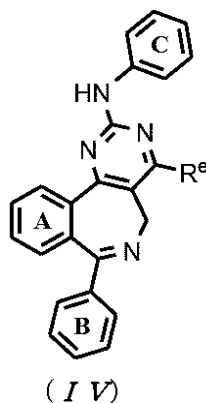
各 R^7 は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 9)

オーロラ A キナーゼの前記選択的阻害剤は、式 (I V) :

【化 5】



30

(I V)

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^e は、水素であるか、または R^3 もしくは R^7 で任意に置換される C_{1-3} 脂肪族であり、

40

環 A は、0～3 つの R^b で置換され、

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2b} 、 R^{7b} 、 $-T^1-R^{2b}$ 、および $-T^1-R^{7b}$ からなる群から選択され、

各 R^{2b} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N$

50

$(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、

各 R^{7b} は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基であり、

環Bは、0～2つの独立して選択される R^c 、および0～2つの独立して選択される R^{2c} または C_{1-6} 脂肪族基で置換され、

各 R^c は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2c} 、 R^{7c} 、 $-T^1-R^{2c}$ 、および $-T^1-R^{7c}$ からなる群から選択され、

各 R^{2c} は、独立して、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、

各 R^{7c} は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基であり、

T^1 は、 R^3 または R^{3b} で任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、 T^1 またはその一部分は、任意に、3～7員環の一部を形成し、

環Cは、0～2つの独立して選択される R^d 、および0～3つの独立して選択される R^{2d} または C_{1-6} 脂肪族基で置換され、

各 R^d は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2d} 、 R^{7d} 、 $-T^2-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{7d}$ 、 $-V-T^3-R^{2d}$ 、および $-V-T^3-R^{7d}$ からなる群から選択され、

T^2 は、 R^3 または R^{3b} で任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、前記アルキレン鎖は、任意に、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R^4)-$ によって中断され、 T^2 またはその一部分は、任意に、3～7員環の一部を形成し、

T^3 は、 R^3 または R^{3b} で任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、前記アルキレン鎖は、任意に、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R^4)-$ によって中断され、 T^3 またはその一部分は、任意に、3～7員環の一部を形成し、

V は、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N-$ 、 $-C(OR^5)=N-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ 、 $-P(O)(R^5)-$ 、 $-P(O)(OR^5)-O-$ 、 $-P(O)-O-$ 、または $-P(O)(NR^5)-N(R^5)-$ であり、

R^{2d} は、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C$

10

20

30

40

50

$-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、

各 R^7 ^dは、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基であり、

各 R^3 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ からなる群から選択され、

各 R^3 ^bは、独立して、 R^3 もしくは R^7 で任意に置換される C_{1-3} 脂肪族であるか、または同じ炭素原子上の2つの置換基である R^3 ^bは、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員の炭素環式環を形成し、

各 R^4 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^4 が、窒素原子と一緒にあって、窒素原子に加えて、N、O、およびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される5～8員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

各 R^6 は、独立して、任意に置換される脂肪族基またはアリール基であり、

各 R^7 は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である、項目8に記載の方法。

(項目10)

オーロラAキナーゼの前記選択的阻害剤は、4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸 (アリセルチブ (MLN8237))、またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記薬学的に許容される塩は、ナトリウム4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸塩である、項目10に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】DMSO (黒色棒)、200 nM TAK-733 (白色棒)、50 nM MLN8237 (灰色棒)、または200 nM TAK-733および50 nM MLN8237 (斜線棒)で、120時間にわたって継続的に処理されたA2780細胞における、有糸分裂の頻度。低速度撮影ビデオを、5分間隔で120時間にわたって撮られた細胞画像から生成し、有糸分裂開始の時間を、接着 (間期) 細胞がプレートの底から円形化して浮上した (rounded up) ときに記録した。この段落において、MLN8237は、ナトリウム塩である、ナトリウム4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸塩一水和物を指し、TAK-733は、3- [(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] -6-フルオロ-5- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4, 7 (3H, 8H) -ジオンを指す。

【図2】TAK-733およびMLN8237の組み合わせは、単一薬剤のみと比較して

10

20

30

40

50

、細胞死の中程度の増加につながる。A 2 7 8 0細胞を、 2×10^4 細胞/mLで播種し、6ウェル細胞培養皿上で、37℃で一晩、5%CO₂と共に成長させた。細胞を、DM SO (0.05 v/v%)、TAK-733 (50 nMまたは200 nM)、MLN8237 (20 nMまたは50 nM)、または同時にTAK-733およびMLN8237で処理し、37℃で5%CO₂と共に、96 (A)または120 (B)時間にわたってインキュベートした。細胞周期プロファイルを、方法に記載されるように生成した。二倍体未満 (sub-diploid) の細胞を、2N DNA量を有する細胞よりも低いレベルのヨウ化プロピジウム蛍光を有するものとしてゲートをかけた。この段落において、MLN8237は、ナトリウム塩である、ナトリウム4- { [9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ} -2-メトキシ安息香酸塩一水和物を指し、TAK-733は、3- [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] -6-フルオロ-5- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4, 7 (3H, 8H) -ジオンを指す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明は、増殖性障害の治療のための新たな併用療法を提供する。特に、本発明は、増殖性障害を患う患者を治療する方法を提供し、該患者に、MEK阻害剤を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。本発明はまた、増殖性障害の治療のための薬の製造において使用するための、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせたMEK阻害剤も提供し、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。本発明はまた、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせたMEK阻害剤を含む、薬学的組成物およびキットも提供する。

【0023】

単一薬剤のMEK阻害剤および単一薬剤のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、ある特定の数の患者およびある特定の癌型を治療することにおいて有効であることが判明する場合があるが、本発明者らは、驚くべきことに、MEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤による併用療法が、いずれかの薬剤で個々に達成されない利益を提示することを発見した。

【0024】

上述のように、MEK阻害の規準的な理解は、細胞増殖を遮断する、細胞周期のG0～G1境界における完全な停止である。この理解に反して、本発明者らは、MEK阻害剤で処理された細胞が1回以上の細胞周期事象を通じて循環し続けることを発見した。MEKの阻害にもかかわらず継続されるこの細胞周期分裂は、異常な細胞周期進行時間、ならびにG1、S、およびG2/M期を通じる変化した継代速度により生じる。本発明者らはまた、DNA損傷マーカーの上方制御、および幾つかの細胞型における異常な有糸分裂表現型を観察した。

【0025】

これらの観察は、DNA修復およびDNA損傷チェックポイント機能におけるMEK機能についての報告される役割と一致する。理論に拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、MEK阻害が、DNA損傷応答および細胞周期チェックポイント機能の支障に関連する細胞病変の誘導に起因して、細胞生存性の低減を引き起こすと考ええる。これらの細胞病変は、細胞周期進行の減速、および細胞死または最終的な成長停止の誘導を誘導する。MEK阻害剤処理の直後において、本発明者らは、細胞が複数回の細胞分裂にわたって循環し続けることを報告している。単一薬剤のMEK阻害剤処理のこの継続して循環する表現型は、文献に照らして直観にそぐわず、選択的オーロラA阻害剤と組み合わせた、MEK阻害剤処理は、即座の細胞周期遮断の誘導に起因していずれかの薬剤の活性が他方の薬剤の活性を排除することなく、正常な細胞周期進行が複数の時点で攪乱されるであろうことから、追加の治療利益を提供するであろうことを示唆する。対照的に、規準的

な見解では、MEK阻害によって誘導されると考えられる、完全な、かつ即座の細胞周期遮断は、有糸分裂欠陥の誘導を介して細胞生存性を低減するオーロラAキナーゼ阻害の能力に干渉するであろうため、MEK阻害剤は、オーロラAキナーゼ阻害剤とよく結びつかないことが予想されるであろう。

【0026】

定義：

【0027】

本明細書で使用される用語は、特に記載のない限り、下に定義される意味に従うものとする。

【0028】

本明細書で使用されるとき、「MEK」という用語は、それらのMAPKキナーゼ基質の活性化ループ内のスレオニン残基およびチロシン残基をリン酸化する二重特異性酵素である、MAPKキナーゼファミリーのメンバーを指す。このファミリーにおける酵素には、MEK1、MEK2、MEK3、MEK4、MEK5、MEK6、およびMEK7が含まれる。

【0029】

「MEK阻害剤」または「MEKの阻害剤」という用語は、MEKと相互作用し、その酵素活性を阻害することができる化合物を表すように使用される。MEK酵素活性を阻害することは、基質ペプチドまたはタンパク質をリン酸化するMEKの能力を低減することを意味する。種々の実施形態において、MEK活性のかかる低減は、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。種々の実施形態において、MEK酵素活性を低減するために必要とされるMEK阻害剤の濃度は、約1 μ M未満、約500 nM未満、約100 nM未満、または約50 nM未満である。

【0030】

幾つかの実施形態において、かかる阻害は、選択的であり、すなわち、MEK阻害剤は、別の無関係な生物学的作用、例えば、異なるキナーゼの酵素活性の低減をもたらすために必要とされる阻害剤の濃度よりも低い濃度で、基質ペプチドまたはタンパク質をリン酸化するMEKの能力を低減する。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤はまた、別のキナーゼ、好ましくは、癌に関連付けられるキナーゼの酵素活性も低減する。

【0031】

本明細書で使用されるとき、「オーロラAキナーゼ」という用語は、有糸分裂進行に関与するセリン／スレオニンキナーゼを指す。オーロラAキナーゼは、AIK、ARK1、AURA、BTAK、STK6、STK7、STK15、AURORA2、MGC34538、およびAURKAとしても知られる。細胞分裂において役割を果たす多様な細胞タンパク質は、限定なしに、p53、TPX-2、Xieg5（ツメガエルにおける）、およびD-TACC（ショウジョウバエにおける）を含む、オーロラAキナーゼ酵素によるリン酸化のための基質である。オーロラAキナーゼ酵素はそれ自体もまた、例えば、Thr288における、自己リン酸化のための基質である。好ましくは、オーロラAキナーゼは、ヒトオーロラAキナーゼである。

【0032】

「オーロラAキナーゼの阻害剤」または「オーロラAキナーゼ阻害剤」という用語は、オーロラAキナーゼと相互作用し、その酵素活性を阻害することができる化合物を表すように使用される。オーロラAキナーゼ酵素活性を阻害することは、基質ペプチドまたはタンパク質をリン酸化するオーロラAキナーゼの能力を低減することを意味する。種々の実施形態において、オーロラAキナーゼ活性のかかる低減は、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。種々の実施形態において、オーロラAキナーゼ酵素活性を低減するために必要とされるオーロラAキナーゼ阻害剤の濃度は、約1 μ M未満、約500 nM未満、約100 nM未満、または約50 nM未満である。好ましくは、オーロラAキナーゼの酵素活性を阻害するために必要とさ

10

20

30

40

50

れる濃度は、オーロラ B キナーゼの酵素活性を阻害するために必要とされる阻害剤の濃度よりも低い。種々の実施形態において、オーロラ A キナーゼ酵素活性を低減するために必要とされるオーロラ A キナーゼ阻害剤の濃度は、オーロラ B キナーゼ酵素活性を低減するために必要とされる阻害剤の濃度よりも、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 10 倍、少なくとも約 20 倍、少なくとも約 50 倍、少なくとも約 100 倍、少なくとも約 500 倍、または少なくとも約 1000 倍低い。

【0033】

オーロラ A の阻害およびオーロラ B の阻害は、顕著に異なる細胞表現型をもたらす。(Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104:4106、Mol. Cancer Ther (2009) 8 (7), 2046-56、Chem. Biol. (2008) 15 (6) 552-62)。例えば、オーロラ B 阻害の不在下でのオーロラ A の阻害は、セリン 10 上のリン酸化されたヒストン H3 (pH₁₀S H3) を定量化することによって測定される、増加した有糸分裂指数をもたらす。pH₁₀S H3 は、生理系 (例えば、無傷の細胞) におけるオーロラ B の固有の基質である。対照的に、オーロラ B の阻害またはオーロラ A およびオーロラ B の二重阻害は、pH₁₀S H3 の減少をもたらす。したがって、本明細書で使用されるとき、「オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤」または「選択的オーロラ A キナーゼ阻害剤」という用語は、有効な抗腫瘍濃度で、オーロラ A キナーゼ阻害剤の表現型を示す阻害剤を指す。幾つかの実施形態において、選択的オーロラ A キナーゼ阻害剤は、血漿中の遊離画分調整濃度 (C_{ave}) が、最大耐用量 (MTD) でのヒトにおける血漿中で達成される遊離画分調整濃度と同等である用量でマウスに投与されるときに、pH₁₀S H3 の定量化によって測定される、一過性の有糸分裂遅延を引き起こす。本明細書で使用されるとき、「遊離画分調整濃度」は、遊離薬物 (タンパク質結合でない) の血漿濃度を指す。

【0034】

本明細書で使用されるとき、「組み合わせて」という用語は、同じ患者における同じ疾患または病態の治療における、MEK 阻害剤および選択的オーロラ A キナーゼ阻害剤の両方の使用を指す。下に更に記載されるように、明示的に指定されない限り、「組み合わせて」という用語は、MEK 阻害剤および選択的オーロラ A キナーゼ阻害剤の投与のタイミングを制限しない。

【0035】

「約」という用語は、本明細書において、およそ (approximately)、～の範囲 (in the region of)、ほぼ (roughly)、または前後 (around) を意味するように使用される。「約」という用語が数値範囲と併用されるとき、記載される数値の上下の境界を越えて、その範囲を修飾する。一般に、「約」という用語は、本明細書において、示される値の上下の数値を 10 % の差異で修飾するように使用される。

【0036】

本明細書で使用される「含む」という用語は、「含むが、限定されない」という意味である。

【0037】

本明細書で使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、置換または非置換の直鎖、分枝鎖、または環式 C₁₋₁₂ 炭化水素を意味し、それは、完全に飽和されるか、または不飽和の 1 つ以上の単位を含有するが、芳香族ではない。例えば、好適な脂肪族基には、置換または非置換の直鎖、分枝鎖、または環式アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および (シクロアルキル) アルキル、(シクロアルケニル) アルキル、または (シクロアルキル) アルケニル等の、それらの複合型が含まれる。

【0038】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語は、1～12 個の炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖脂肪族基を指す。本発明の目的において、「アルキル」という用語は、脂肪族基を残

りの分子に結合する炭素原子が、飽和炭素原子であるときに使用される。しかしながら、アルキル基は、他の炭素原子における不飽和を含み得る。したがって、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含むが、これらに限定されない。

【0039】

本発明の目的において、「アルケニル」という用語は、脂肪族基を残りの分子に結合する炭素原子が、炭素-炭素二重結合の一部を形成するときに使用される。アルケニル基は、ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、および1-ヘキセニルを含むが、これらに限定されない。

【0040】

本発明の目的において、「アルキニル」という用語は、脂肪族基を残りの分子に結合する炭素原子が、炭素-炭素三重結合の一部を形成するときに使用される。アルキニル基は、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルを含むが、これらに限定されない。

【0041】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「脂環式」という用語は、3～約14員を有する飽和または部分的に不飽和の環式の脂肪族環系を指し、その脂肪族環系は、任意に置換される。幾つかの実施形態において、脂環式は、3～8個または3～6個の環炭素原子を有する、単環式炭化水素である。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、脂環式は、6～12個、6～10個、または6～8個の環炭素原子を有する架橋または縮合の二環式炭化水素であり、二環式環系におけるあらゆる個々の環は、3～8員である。

【0042】

幾つかの実施形態において、脂環式環上の2つの隣接する置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される縮合の5～6員の芳香族、または3～8員の非芳香族環を形成する。したがって、「脂環式」という用語は、1つ以上のアリアル環、ヘテロアリアル環、またはヘテロシクリル環と縮合する脂肪族環を含む。非限定的例としては、ラジカルまたは結合点が脂肪族環上にある、インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリニル、デカヒドロナフチル、またはテトラヒドロナフチルが挙げられる。「脂環式」という用語は、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語と交換可能に使用され得る。

【0043】

「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式または多環式環集合を意味する。 (C_X) シクロアルキルおよび (C_{X-Y}) シクロアルキルは、典型的に、XおよびYが、環集合における炭素原子の数を示す場合に使用される。例えば、 (C_{3-10}) シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビスクロ[2.2.1]ヘプター-1-イル等を含む。特定の実施形態において、単独の、または別のラジカルと共に表される「シクロアルキル」は、 (C_{3-14}) 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、 (C_{8-10}) シクロアルキル、または (C_{5-7}) シクロアルキルであり得る。代替的に、単独の、または別のラジカルと共に表される「シクロアルキル」は、 (C_5) シクロアルキル、 (C_6) シクロアルキル、 (C_7) シクロアルキル、 (C_8) シクロアルキル、 (C_9) シクロアルキル、または (C_{10}) シクロアルキルであり得る。

【0044】

「ビシクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和の、縮合、スピロ、または架橋の二環式環集合を意味する。特定の実施形態において、単独の、または別のラジカルと共に表される「ビシクロアルキル」は、 (C_{4-15}) ビシクロアルキル、 (C_{4-10}) ビシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビシクロアルキル、または (C_{8-10}) ビシクロアルキルであり得る。代替的に、単独の、または別のラジカルと共に表される「ビシクロアルキル」は、 (C_8) ビシクロアルキル、 (C_9) ビシクロアルキル、または (C_{10}) ビシクロアルキルであり得る。

【0045】

「ビシクロアリール」は、集合を含む環のうちの少なくとも1つが芳香族である、縮合、スピロ、または架橋の二環式環集合を意味する。 (C_X) ビシクロアリールおよび (C_{X-Y}) ビシクロアリールは、典型的に、XおよびYが、環に直接結合する二環式環集合における炭素原子の数を示す場合に使用される。特定の実施形態において、単独の、または別のラジカルと共に表される「ビシクロアリール」は、 $(a(C_{4-15}))$ ビシクロアリール、 (C_{4-10}) ビシクロアリール、 (C_{6-10}) ビシクロアリール、または (C_{8-10}) ビシクロアリールであり得る。代替的に、単独の、または別のラジカルと共に表される「ビシクロアルキル」は、 (C_8) ビシクロアリール、 (C_9) ビシクロアリール、または (C_{10}) ビシクロアリールであり得る。

【0046】

例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」等、単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「アリール」および「アルー」という用語は、 $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素を指し、1～3つの環を含み、それらの各々は、任意に置換される。好ましくは、アリール基は、 C_{6-10} アリール基である。アリール基は、限定なしに、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルを含む。幾つかの実施形態において、アリール環上の2つの隣接する置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される縮合の5～6員の芳香族、または4～8員の非芳香族環を形成する。したがって、本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香族環が、ラジカルまたは結合点が芳香族環上にある、1つ以上のヘテロアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環と縮合する基を含む。かかる縮合環系の非限定的例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フルオレニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、フェノキサジニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサソリルが挙げられる。アリール基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、好ましくは、単環式、二環式、または三環式、より好ましくは、単環式または二環式であり得る。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール部分」、および「アリール環」という用語と交換可能に使用され得る。

【0047】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合するアリール基を含み、それらのいずれかが、独立して、任意に置換される。好ましくは、アラルキル基は、 C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{6-10} アリール (C_{1-4}) アルキル、または C_{6-10} アリール (C_{1-3}) アルキルであり、限定なしに、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルを含む。

【0048】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という用語、例えば、ヘテロアラルキル、または「ヘテロアラルコキシ」は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有する基、環状配列で共有される6、10、または14 π 電子を有する基、および炭素原子に加えて、

10

20

30

40

50

1～4個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、あらゆる酸化形態の窒素または硫黄、およびあらゆる四級化形態の塩基性窒素を含む。ヘテロアリアル基は、限定なしに、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルを含む。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアル上の2つの隣接する置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される縮合の5～6員の芳香族、または4～8員の非芳香族環を形成する。したがって、本明細書で使用される「ヘテロアリアル」および「ヘテロアル」いう用語はまた、ヘテロ芳香族環が、ラジカルまたは結合点がヘテロ芳香族環上にある、1つ以上のアリアル環、脂環式環、またはヘテロシクリル環と縮合する基も含む。非限定的例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリアル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、好ましくは、単環式、二環式、または三環式、より好ましくは、単環式または二環式であり得る。「ヘテロアリアル」という用語は、「ヘテロアリアル環」、「ヘテロアリアル基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用され得、いずれの用語も、任意に置換される環を含む。「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアリアルによって置換されるアルキル基を指し、そのアルキルおよびヘテロアリアル部分は、独立して、任意に置換される。

【0049】

本明細書で使用される「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」という用語は、交換可能に使用され、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、上に定義されるように、炭素原子に加えて、1個以上、好ましくは、1～4個のヘテロ原子を有する、安定した3～7員の単環式部分、または縮合7～10員もしくは架橋6～10員の二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して使用される時、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクリル環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどで)、NH(ピロリジニルなどで)、または⁺NR(N-置換ピロリジニルなどで)であり得る。複素環式環は、安定した構造をもたらすあらゆるヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合され得、環原子のいずれかは、任意に置換され得る。かかる飽和または部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定なしに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられる。

【0050】

幾つかの実施形態において、複素環式環上の2つの隣接する置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される縮合の5～6員の芳香族、または3～8員の非芳香族環を形成する。したがって、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、および「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にある、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル等の、1つ以上のアリアル環、ヘテロアリアル環、または脂環

式環と縮合する基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、好ましくは、単環式、二環式、または三環式、より好ましくは、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されるアルキル基を指し、そのアルキルおよびヘテロシクリル部分は、独立して、任意に置換される。

【0051】

本明細書で使用される「部分的に不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む、環部分を指す。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和の箇所を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義されるように、アリールまたはヘテロアリール部分を含むことは意図されない。

10

【0052】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、および「ハロアルコキシ」という用語は、場合により、1個以上のハロゲン原子で置換される、脂肪族基、アルキル基、アルケニル基、またはアルコキシ基を指す。本明細書で使用されるとき、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ハロ脂肪族を指し、そのハロゲンは、フルオロである。

【0053】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、 n は、正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。置換されたアルキレン鎖は、1個以上のメチレン水素原子が、置換基で置換される、ポリメチレン基である。好適な置換基は、置換された脂肪族基について下に記載されるものを含む。アルキレン鎖はまた、1つ以上の位置で、脂肪族基または置換された脂肪族基で置換され得る。

20

【0054】

「アミノ」は、例えば、水素または炭素原子が窒素に結合する、2つの更なる置換基を有する窒素部分を意味する。例えば、代表的なアミノ基には、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH((C_{1-10})アルキル)$ 、 $-N((C_{1-10})アルキル)_2$ 、 $-NH(アリール)$ 、 $-NH(ヘテロアリール)$ 、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(ヘテロアリール)_2$ 等が含まれる。任意に、窒素と一緒に2つの置換基がまた、環を形成し得る。別途指定されない限り、アミノ部分を含有する本発明の化合物は、それらの保護された誘導体を含み得る。アミノ部分のための好適な保護基には、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が含まれる。

30

【0055】

「カルボニル」は、ラジカル $-C(=O)-$ および/または $-C(=O)R$ を意味し、式中、 R は、水素または更なる置換基である。カルボニルラジカルは、多様な置換基で更に置換されて、酸、酸ハロゲン化物、アルデヒド、アミド、エステル、およびケトンを含む、異なるカルボニル基を形成し得ることに留意する。

【0056】

「カルボキシ」は、ラジカル $-C(=O)-O-$ および/または $-C(=O)-OR$ を意味し、式中、 R は、水素または更なる置換基である。カルボキシ部分を含有する本発明の化合物は、それらの保護された、すなわち、酸素が保護基で置換される、誘導体を含み得ることに留意する。カルボキシ部分のための好適な保護基には、ベンジル、tert-ブチル等が含まれる。

40

【0057】

「シアノ」は、ラジカル $-CN$ を意味する。

【0058】

「ニトロ」は、ラジカル $-NO_2$ を意味する。

【0059】

「ヒドロキシ」は、ラジカル $-OH$ を意味する。

【0060】

50

「イミノ」は、ラジカル- $\text{C R} (= \text{NR}')$ および／または- $\text{C} (= \text{NR}')$ -を意味し、式中、RおよびR'は、各々独立して、水素または更なる置換基である。

【0061】

「オキシ」は、ラジカル-O-または-O Rを意味し、式中、Rは、水素または更なる置換基である。したがって、オキシラジカルは、多様な置換基で更に置換されて、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはカルボニルオキシを含む、異なるオキシ基を形成し得ることに留意する。

【0062】

「スルフィニル」は、ラジカル-S O-および／または-S O-Rを意味し、式中、Rは、水素または更なる置換基である。スルフィニルラジカルは、多様な置換基で更に置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、およびスルホキシドを含む、異なるスルフィニル基を形成し得ることに留意する。

【0063】

「スルホニル」は、ラジカル-S O₂-および／または-S O₂-Rを意味し、式中、Rは、水素または更なる置換基である。スルホニルラジカルは、多様な置換基で更に置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、およびスルホンを含む、異なるスルホニル基を形成し得ることに留意する。

【0064】

「チオ」は、硫黄による酸素の置換を表し、-S R、-S-、および=S 含有基を含むが、これらに限定されない。

【0065】

「チオアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子のうちの1個以上が硫黄原子で置換される場所(-S-または-S-R、式中、Rは、水素または更なる置換基である)を除いて、上に定義される、アルキルを意味する。例えば、チオ(C₁₋₁₀)アルキルは、鎖を含む1~10個の炭素および1個以上の硫黄原子を含む鎖を指す。

【0066】

「チオカルボニル」は、ラジカル-C(=S)-および／または-C(=S)-Rを意味し、式中、Rは、水素または更なる置換基である。チオカルボニルラジカルは、多様な置換基で更に置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル、およびチオケトンを含む、異なるチオカルボニル基を形成し得ることに留意する。

【0067】

「体内で水素に変換可能な置換基」は、加水分解および水素化分解を含むが、これらに限定されない酵素学的または化学的手段によって水素原子に変換可能である、任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、o-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニル等の加水分解性基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル等が挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル[(CH₃)₃C-OCO-]、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、β-(p-トルエンスルホニル)エトキシカルボニル等が挙げられる。好適なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体、および保護基で保護されるアミノ酸残基が挙げられる。好適なアミノ酸残基には、Gly(グリシン)、Ala(アラニン、CH₃CH(NH₂)CO-)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン、(CH₃)₂CHCH₂CH(NH₂)CO-)、Lys(リジン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(スレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリジン)、Orn(オルニチン)、およびβ-Alaの残基が含まれるが、これらに

10

20

30

40

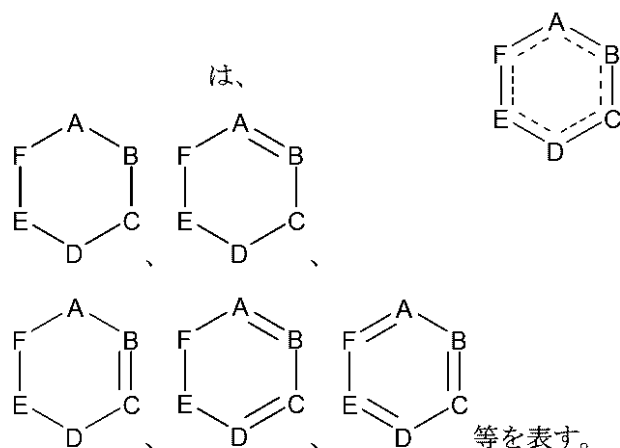
50

限定されない。好適な保護基の例としては、アシル基（ホルミルおよびアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、t-ブトキシカルボニル基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 等を含む、ペプチド合成において典型的に用いられる基が挙げられる。好適なペプチド残基には、上述のアミノ酸残基のうちの2～5つ、および任意に2～3つを含むペプチド残基が含まれる。かかるペプチド残基の例としては、Ala-Ala $[CH_3CH(NH_2)CO-NHCH(CH_3)CO-]$ 、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met、およびAla-Leu等のペプチドの残基が挙げられるが、これらに限定されない。これらのアミノ酸またはペプチドの残基は、D型、L型、またはそれらの混合の立体科学的配置で存在し得る。加えて、アミノ酸またはペプチド残基は、不斉炭素原子を有してもよい。不斉炭素原子を有する好適なアミノ酸残基の例としては、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr、およびTyrの残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する1つ以上の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。好適なアミノ酸保護基の例としては、アシル基（ホルミルおよびアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、t-ブトキシカルボニル基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 等を含む、ペプチド合成において典型的に用いられる基が挙げられる。「体内で水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に排除可能な水素化分解性基が挙げられる。好適な還元的に排除可能な水素化分解性基の例としては、アリールスルホニル基（o-トルエンスルホニル等）；フェニルまたはベンジルオキシで置換されるメチル基（ベンジル、トリチル、およびベンジルオキシメチル等）；アリールメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニルおよびo-メトキシベンジルオキシカルボニル等）；ならびにハロゲノエトキシカルボニル基（ β , β , β -トリクロロエトキシカルボニルおよび β -ヨードエトキシカルボニル等）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

破線の結合により表される式を有する化合物は、下に例証され、示されるように、任意に0、1つ、またはそれを超える二重結合を有する、式を含むことが意図される：

【化2】



【0069】

本明細書で使用される「置換される」という用語は、示される部分の水素ラジカルが、指定される置換基のラジカルで置換されることを意味するが、但し、置換が、安定した、または化学的に実現可能である化合物をもたらすことを条件とする。本明細書で使用される「1つ以上の置換基」という句は、利用可能な結合部位の数に基づく、1から可能な置換基の最大数と等しい多くの置換基を指すが、但し、上記の安定性および化学的実現可能性の条件が満たされることを条件とする。特に記載のない限り、任意に置換される基は、

基の各々置換可能な位置で置換基を有し得、置換基は、同一か、または異なるかのいずれかであり得る。

【0070】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル等のアリール部分を含む）基、またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアラルコキシ等のヘテロアリール部分を含む）基は、1つ以上の置換基を含有し得る。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の好適な置換基の例としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ が挙げられるか、または2つの隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、N、O、およびSからなる群から選択される0～3個の環原子を有する、5～6員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成する。

【0071】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル等のアリール部分を含む）基、またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアラルコキシ等のヘテロアリール部分を含む）基は、1つ以上の置換基を含有し得る。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の好適な置換基の例としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ が挙げられるか、または2つの隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、N、O、およびSからなる群から選択される0～3個の環原子を有する、5～6員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成する。

【0072】

各 R^+ は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^+ は、窒素原子と一緒に、窒素原子に加えて、N、O、およびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する、5～8員の芳香族または非芳香族の環を形成する。各 R^* は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基である。各 R° は、任意に置換される脂肪族基またはアリール基である。

【0073】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1つ以上の置換基で置換され得る。脂肪族基のまたは非芳香族複素環式環の飽和炭素上の好適な置換基の例としては、限定なしに、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に列挙される基、および次の基が挙げられる： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ 、 $=\text{N}-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、または $=\text{N}-\text{R}^*$ （

式中、各R*およびR°は、上に定義される通りである)。

【0074】

非芳香族複素環式環の窒素原子上の適切な置換基は、 $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 、および $-NR^*SO_2R^*$ を含み、各R*は、上に定義される通りである。

【0075】

特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むものとする。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素原子の置換、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素原子の置換を除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0076】

本明細書に記載される特定の化合物は、互変異性形態で存在し得、化合物の全てのかかる互変異性形態は、本発明の範囲内であることを当業者は理解するであろう。特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての立体化学形態、すなわち、各不斉中心のR配置およびS配置を含むものとする。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマーおよびジアステオロマー混合物は、本発明の範囲内である。

【0077】

MEKの酵素活性を阻害することができる任意の分子が、本発明の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用され得る。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤は、低分子量化合物である。かかる化合物の例としては、全て参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、2011年4月20日に出願された国際公開第08/079814号、国際公開第10/059503号、および米国出願第61/477,196号に開示される化合物、3-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、PD98059、U0126、Ro-09-2210、CI-1040(Pfizer-かつてはPD184352)、PD0325901(Pfizer)、AZD6244(Array BioPharma/AstraZeneca-かつてはARRY-142886)、GDC-0973(Exelixis/Genentech-かつてはXL518)、AR-119/RDEA119(Ardea Biosciences/Bayer-かつてはBAY 869766)、GSK1120212(GlaxoSmithKline)、AZD8330(Array BioPharma/AstraZeneca)、RO5126766、RO4987655、RO4927350、RO5068760(Hoffmann-La Roche)、AS703026、AS-701173、およびAS-701255(EMD Serono)が挙げられるが、これらに限定されない。また、これらの化合物のいずれかの溶媒和および水和形態も、本発明の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用するのに好適である。また、この化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、ならびにかかる塩の溶媒和および水和形態も、本発明の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用するのに好適である。これらのMEK阻害剤は、本明細書で参照される参考文献に詳述される合成方法を含むが、これらに限定されない、有機合成の分野の専門家に周知の多くの方式で調製することができる。

20

30

40

【0078】

幾つかの実施形態において、本発明のMEK阻害剤は、ATP競合性MEK阻害剤、非ATP競合性MEK阻害剤、またはATP不競合性MEK阻害剤である。ある種の実施形態において、MEK阻害剤は、非ATP競合性アロステリック阻害剤である。他の実施形態において、MEK阻害剤は、例えば、mRNA安定性または翻訳に干渉することによって、遺伝子発現を阻害する。幾つかの他の実施形態において、MEK阻害剤は、短干渉RNAとしても知られる低分子干渉RNA(siRNA)、サイレンシングRNA、短ヘア

50

ピンRNA (shRNA)、または低分子ヘアピンRNAである。

【0079】

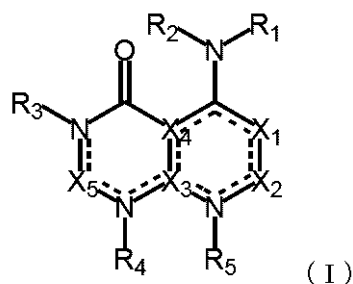
MEK阻害剤は、MEKに選択的に結合する、かつ／またはそれを選択的に阻害するそれらの能力について、体外または体内でアッセイすることができる。体外アッセイは、基質タンパク質またはペプチドをリン酸化するMEKの能力の選択的阻害を決定するためのアッセイを含む。代替的な体外アッセイは、MEKに選択的に結合する化合物の能力を定量化する。選択的阻害剤結合は、結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤／MEK複合体を単離し、放射性標識結合量を決定することによって測定され得る。代替的に、選択的阻害剤結合は、新たな阻害剤が既知の放射性リガンドに結合するMEKと共にインキュベートされる、競合実験を実行することによって決定され得る。化合物はまた、MEK活性によって媒介される細胞または生理学的機能に影響を及ぼすそれらの能力についてもアッセイすることができる。それらの活性の各々についてのアッセイは、当該技術分野において既知である。

10

【0080】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤は、式(I)：

【化4】



20

(I)

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X_1 および X_2 は、各々独立して、 CR_6R_7 、CO、CS および NR_8 からなる群から選択され、

30

X_3 および X_4 は、各々独立して、 CR_7 および N からなる群から選択され、

X_5 は、 CR_6R_7 、CS および NR_8 からなる群から選択され、

R_1 は、各々が置換されているか、または置換されていない、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

R_2 は、水素であるか、または体内で水素に変換可能な置換基であり、

R_3 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シ

40

50

クロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_3 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

R_4 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、アミド、(C_{1-10}) アルキルアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミド (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_4 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

R_5 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R_5 および R_4 は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、 R_5 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、シアノ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル

10

20

30

40

50

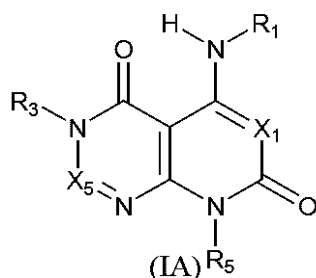
ル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または R_7 および R_5 は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するが、但し、 R_7 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とし、

R_8 は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるが、但し、 R_8 が、それが結合する原子が二重結合の一部を形成するときには不在であることを条件とする。

【0081】

幾つかの他の実施形態において、MEK阻害剤は、式 (IA)：

【化6】



によって表される化合物、またはその互変異性体、鏡像異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり、式中、

X_1 は、 CR_6 であり、

X_5 は、 CR_6 であり、

R_1 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体；(C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルホニル；(C_{1-10}) アルキルおよび (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12})

C_{1-10} シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ (C_{1-10}) アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、 (C_{4-12}) アリールであり

10

R_3 は、水素；ヒドロキシ；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、 (C_{1-10}) アルコキシ；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシ；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体； (C_{4-12}) アリールオキシ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体；任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体； (C_{3-12}) シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、 (C_{1-10}) アルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ニトロ；シアノ；水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、 (C_{3-12}) シクロアルキ

20

30

40

50

ル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ハロ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; (C_{3-12}) シクロアルキル; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アミノ (C_{1-10}) アルキル; 置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル; ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキルであって、前記ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキルが、ピペリジル、4-モルホリニル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサニル、および1,4-ジオキサニルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキ

10

20

30

40

50

シ自体； $(C_4 - 1_2)$ アリールオキシ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノ自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有する $(C_1 - 1_0)$ アルキルアミノ自体； $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、および $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する $(C_4 - 1_2)$ アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロ $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル、および $(C_4 - 1_2)$ アリールからなる群から選択される置換基を有する $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ自体； $(C_4 - 1_2)$ アリールオキシ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノ自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有する $(C_1 - 1_0)$ アルキルアミノ自体；

$(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、および $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する $(C_4 - 1_2)$ アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、アリール $(C_1 - 1_0)$ アルキル；ヘテロアリール $(C_1 - 5)$ アルキルであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル、および $(C_4 - 1_2)$ アリールからなる群から選択される置換基を有する $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ自体； $(C_4 - 1_2)$ アリールオキシ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノ自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有する $(C_1 - 1_0)$ アルキルアミノ自体； $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、および $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する $(C_4 - 1_2)$ アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル、および $(C_4 - 1_2)$ アリールからなる群から選択される置換基を有する $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ自体；ならびに $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、 $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル；置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキル、および $(C_4 - 1_2)$ アリールからなる群から選択される置換基を有する $(C_1 - 1_0)$ アルコキシ自体； $(C_4 - 1_2)$ アリールオキシ；水素および $(C_1 - 1_0)$ アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有するアミノ自体；任意に $(C_1 - 1_0)$ アルキルを有する $(C_1 - 1_0)$ アルキルアミノ自体； $(C_1 - 1_0)$ アルキルおよび $(C_3 - 1_2)$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する

10

20

30

40

50

スルホニル；(C₁-1₀)アルキルおよび(C₃-1₂)シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有するスルフィニル；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有する(C₁-1₀)アルキル自体；任意にニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有するハロ(C₁-1₀)アルキル自体；任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、および(C₃-1₂)シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する(C₄-1₂)アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C₄-1₂)アリール；ヘテロ(C₁-1₀)アリールであって、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択され、かつ、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有する(C₁-1₀)アルコキシ自体；(C₄-1₂)アリールオキシ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノ自体；任意に(C₁-1₀)アルキルを有する(C₁-1₀)アルキルアミノ自体；(C₃-1₂)シクロアルキル；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、および(C₃-1₂)シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する(C₄-1₂)アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール；からなる群から選択され、

R₅は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有する(C₁-1₀)アルコキシ自体；(C₄-1₂)アリールオキシ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノ自体；任意に(C₁-1₀)アルキルを有する(C₁-1₀)アルキルアミノ自体；ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、および(C₃-1₂)シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する(C₄-1₂)アリール自体からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、(C₁-6)アルキルであり、

R₆は、各々独立して、水素；ハロ；置換されていないか、または1つ以上の(C₁-1₀)アルキルで置換されるアミノ；ならびに置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、アミノ、(C₃-1₂)シクロアルキル、および(C₄-1₂)アリールからなる群から選択される置換基を有する(C₁-1₀)アルコキシ自体；(C₄-1₂)アリールオキシ；水素および(C₁-1₀)アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に(C₁-1₀)アルキルを有するアミノ自体；任意に(C₁-

10

20

30

40

50

10) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0082】

幾つかの実施形態において、式 (I A) の化合物について、 X_1 上の R_6 は、ハロである。

【0083】

幾つかの他の実施形態において、式 (I A) の化合物について、 X_1 上の R_6 は、水素

10

【0084】

なおも他の実施形態において、式 (I A) の化合物について、 X_5 上の R_6 は、ハロである。

【0085】

なおも他の実施形態において、式 (I A) の化合物について、 X_5 上の R_6 は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ; ニトロ; シアノ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ; ヒドロキシ; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; (C_{4-12}) アリールオキシ; 水素および (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノカルボニル自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有するアミノ自体; 任意に (C_{1-10}) アルキルを有する (C_{1-10}) アルキルアミノ自体; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、および (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C_{4-12}) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、(C_{1-5}) アルキルである。

20

【0086】

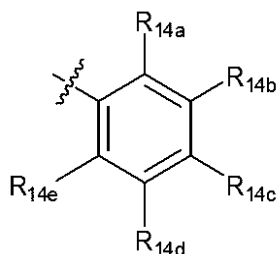
なおも他の実施形態において、式 (I A) の化合物について、 X_5 上の R_6 は、水素で

30

【0087】

なおも他の実施形態において、式 (I A) の化合物について、 R_1 は、

【化 8】



40

を含み、式中、

R_{14a} 、 R_{14b} 、 R_{14c} 、 R_{14d} 、および R_{14e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-10}) アルコキシ自体; 任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12}) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C_{1-3}) アルキル自体; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ (C_{3-12})

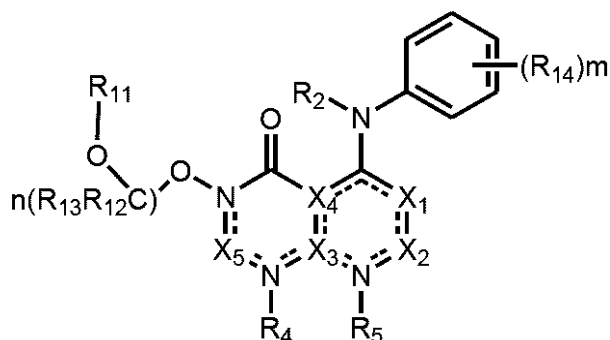
50

$_{12}$) シクロアルキル、および (C_{4-12}) アリールからなる群から選択される置換基を有するヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル自体からなる群から選択される。

【0088】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤は、式 (I I) :

【化10】



(I I)

(I I)

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

mは、0、1、2、3、4、および5からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、および6からなる群から選択され、

R_{11} は、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各 R_{12} および R_{13} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

各 R_{14} は、独立して、水素、各々が置換されているか、または置換されていない、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリー

ルオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビスクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ビスクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR₁₄が、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する。

10

【0089】

表1は、式(I)の化合物の具体的な例についての化学名を提供する。

【表1-1】

【表1】式(I)の化合物の例

I-1:	5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-2:	5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-3	メチル 2-(5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチル-4,7-ジオキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル) 酢酸塩
I-4	5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3,6,8-トリメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-5	(S)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-6	(R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-7	(S)-6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-8	(R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-9	(S)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-10	(R)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン
I-11	5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチル)-6,8-ジ

20

30

【表 1 - 2】

	メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-12	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-13	(<i>S</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-14	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-15	5- (2-フルオロフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	10
I-16	(<i>R</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-17	6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-18	(<i>R</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-19	(<i>S</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-20	(<i>R</i>) -5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	20
I-21	(<i>S</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-22	(<i>R</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-23	(<i>R</i>) - <i>N</i> - (4- (3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-8-メチル-4,7-ジオキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ) -3-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド	
I-24	3- (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-25	3- (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-26	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエトキシ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	30
I-27	(<i>R</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロポキシ) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-28	(<i>R</i>) -3- (2,3-ジヒドロキシプロポキシ) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-29	(<i>R</i>) -5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -6-クロロ-3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-30	6-クロロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-31	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	40
I-32	6-クロロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	
I-33	5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>) -ジオン	

【表 1 - 3】

I-34	5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -6-クロロ-3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-35	5- (4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ) -3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-36	5- (4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ) -6-クロロ-3- (3-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-37	3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-38	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	10
I-39	(S) -3- (2,4-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-40	6-クロロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-41	(S) -5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-42	3-ベンジル-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-43	3- (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	20
I-44	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-45	2-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-46	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3,8-ジメチル-2- (メチルアミノ) ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-47	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -2,3,8-トリメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-48	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -1,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (1H,8H) -ジオン	
I-49	3- (5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル-4,7-ジオキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1 (4H) -イル) プロパンアミド	30
I-50	N- (2- (5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル-4,7-ジオキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1 (4H) -イル) エチル) アセトアミド	
I-51	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -1- (2-ヒドロキシエチル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (1H,8H) -ジオン	
I-52	2- (5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル-4,7-ジオキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1 (4H) -イル) -N-メチルアセトアミド	
I-53	1-エチル-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (1H,8H) -ジオン	
I-54	3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	40
I-55	(S) -5- (4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	
I-56	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロポキシ) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン	

【表 1 - 4】

I-57	3- (2-アミノエトキシ) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-58	3- (3-アミノプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-59	3- (2-アミノエチル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチルピ リド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-60	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -8-メチル-3- (ピロリジン-3-イル メチル) ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-61	(S) -5- (2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピ ル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-62	(S) -5- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -3- (2,3-ジヒドロキシプロ ピル) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-63	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルア ミノ) -6,8-ジメチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,6H) -ジオン
I-64	(R) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルア ミノ) -6,8-ジメチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,6H) -ジオン
I-65	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエトキシ) -6,8- ジメチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,6H) -ジオン
I-66	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (3-ヒドロキシプロピル) -6,8- ジメチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,6H) -ジオン
I-67	5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -6,8-ジ メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,6H) -ジオン
I-68	(R) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルア ミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-69	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルア ミノ) -6,8-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-70	(R) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨード フェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-71	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨード フェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-72	(S) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニル アミノ) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-73	(R) -3- (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- (4-エチニル-2-フルオロフェニル アミノ) -6-フルオロ-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-74	3- (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨード フェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン
I-75	(R) -3- (2,3-ジヒドロキシプロボキシ) -6-フルオロ-5- (2-フルオロ-4-ヨード フェニルアミノ) -8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7 (3H,8H) -ジオン

10

20

30

【0090】

式 (I)、(IA)、および (II) の化合物は、当該技術分野で既知であり、参照に
よりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第 2008/079814 号の方法によ
って調製することができる。一実施形態において、式 (I) (IA)、または (II) の
化合物は、3- [(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5- [(2-フル
オロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミ
ジン-4,7 (3H,8H)-ジオン (TAK-733)、またはその薬学的に許容され
る塩である。

【0091】

オーロラ A キナーゼの酵素活性を選択的に阻害することができる任意の分子が、本発明
の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用され得る。幾つかの実施形態において
選択的オーロラ A キナーゼ阻害剤は、低分子量化合物である。特に、オーロラ A キナーゼ

40

50

の選択的阻害剤には、本明細書に記載される化合物、ならびに、例えば、各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第2008/0045501号、米国特許第7,572,784号、国際公開第05/111039号、国際公開第08/021038号、米国特許第7,718,648号、国際公開第08/063525号、米国公開第2008/0167292号、米国特許第8,026,246号、国際公開第10/134965号、米国公開第2010/0310651号、国際公開第11/014248号、米国公開第2011/0039826号、および米国公開第2011/0245234号に開示される化合物、ならびに化合物ナトリウム4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5,4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸塩、KW-2449 (Kyowa)、E

NMD-2076 (EntreMed)、およびMK-5108 (Vertex/Merck) が含まれる。また、これらの化合物のいずれかの溶媒和および水和形態も、本発明の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用するのに好適である。また、この化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、ならびにかかる塩の溶媒和および水和形態も、本発明の方法、薬学的組成物、およびキットにおいて使用するのに好適である。これらの選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、本明細書で参照される参考文献に詳述される合成方法を含むが、これらに限定されない、有機合成の分野の専門家に周知の多くの方式で調製することができる。

10

【0092】

オーロラAキナーゼ阻害剤は、オーロラAキナーゼに選択的に結合する、かつ/またはそれを選択的に阻害するそれらの能力について、体外または体内でアッセイすることができる。体外アッセイは、基質タンパク質またはペプチドをリン酸化するオーロラAキナーゼの能力の選択的阻害を決定するためのアッセイを含む。代替的な体外アッセイは、オーロラAキナーゼに選択的に結合する化合物の能力を定量化する。選択的阻害剤結合は、結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤/オーロラAキナーゼ複合体を単離し、放射性標識結合量を決定することによって測定され得る。代替的に、選択的阻害剤結合は、新たな阻害剤が既知の放射性リガンドに結合するオーロラAキナーゼと共にインキュベートされる、競合実験を実行することによって決定され得る。化合物はまた、オーロラAキナーゼ活性によって媒介される細胞または生理学的機能に影響を及ぼすそれらの能力についてもアッセイすることができる。オーロラBキナーゼを上回る、オーロラAキナーゼに対する選択性を評価するために、阻害剤はまた、オーロラAキナーゼについて上に記載されるアッセイと類似したアッセイを使用して、オーロラBキナーゼに選択的に結合する、かつ/またはそれを選択的に阻害するそれらの能力について、体外および体内でアッセイすることができる。阻害剤は、pH i s H 3 の免疫蛍光検出によって、オーロラBキナーゼ阻害の不在下でオーロラAキナーゼを阻害するそれらの能力について、体外および体内でアッセイすることができる。(Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104, 4106)。それらの活性の各々についてのアッセイは、当該技術分野において既知である。

20

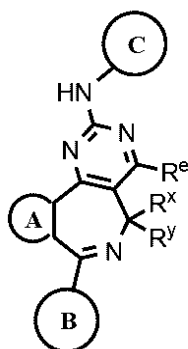
30

【0093】

幾つかの実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、式 (III) :

40

【化 1 2】



(I I I)

(I I I)

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環Aは、置換もしくは非置換の5員もしくは6員のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環であり、

環Bは、置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環であり、

環Cは、置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または脂環式環であり、

R^e は、水素、 $-OR_5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 、または R^3 もしくは R^7 で任意に置換される C_{1-3} 脂肪族であり、

R^x および R^y の各々は、独立して、水素、フルオロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは R^x および R^y は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換される3～6員の脂環式環を形成し、

各 R^3 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1-3}$ アルキル)からなる群から選択され、

各 R^4 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^4 が、窒素原子と一緒にあって、窒素原子に加えて、N、O、およびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される5～6員のヘテロアリール、または4～8員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

各 R^7 は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である。

【0094】

環Aは、置換もしくは非置換の5員もしくは6員のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環である。環Aの例としては、フラノ、ジヒドロフラノ、チエノ、ジヒドロチエノ、シクロペンテノ、シクロヘキセノ、2H-ピロロ、ピロロ、ピロリノ、ピロリジノ、オキサゾロ、チアゾロ、イミダゾロ、イミダゾリノ、イミダゾリジノ、ピラゾロ、ピラゾリノ、ピラゾリジノ、イソキサゾロ、イソチアゾロ、オキサジアゾロ、トリアゾロ、チアジアゾロ、2H-ピラノ、4H-ピラノ、ベンゾ、ピリジノ、ピペリジノ、ジオキサノ、モルフォリノ、ジチアノ、チオモルフォリノ、ピリダジノ、ピリミジノ、ピラジノ、ピペラジノ、およびトリアジノが挙げられ、それらの基のいずれも、置換されても、置換されなくてもよい。環Aの好ましい例は、フラノ、チエノ、ピロロ、オキサゾロ、チアゾロ、イミダゾロ、ピラゾロ、イソキサゾロ、イソチアゾロ、トリアゾロ、ベン

10

20

30

40

50

ゾ、ピリジノ、ピリダジノ、ピリミジノ、およびピラジノからなる群から選択される、置換もしくは非置換の環を含むが、これらに限定されない。

【0095】

環Aは、置換されても、置換されなくてもよい。幾つかの実施形態において、環Aの各々置換可能な飽和の環炭素原子は、置換されていないか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ 、もしくは $-R^b$ で置換され、 R^b 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、下に定義される通りである。環Aの各々置換可能な不飽和の環炭素原子は、置換されていないか、または $-R^b$ で置換される。環Aの各々置換可能な環窒素原子は、置換されていないか、または $-R^9$ で置換され、環Aの1個の環窒素原子は、任意に酸化される。各 R^9 は、独立して、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または R^3 もしくは R^7 で任意に置換される C_{1-4} 脂肪族である。

10

【0096】

各 R^b は、独立して、 R^{2b} 、任意に置換される脂肪族、または任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、もしくはヘテロアリール基であるか、あるいは2つの隣接する R^b は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される縮合の4～8員の芳香族環、または非芳香族環を形成する。

【0097】

各 R^{2b} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)(R^{10})$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-C\equiv C-R^{10}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、可変要素の R^4 、 R^5 、および R^7 は、上述の価を有し、各 R^6 は、独立して、任意に置換される脂肪族基またはアリール基であり、各 R^{10} は、独立して、 $-CO_2R^5$ または $-C(O)N(R^4)_2$ である。

20

30

【0098】

幾つかの実施形態において、環Aは、0～2つの置換基 R^b によって置換される。幾つかのかかる実施形態において、各 R^b は、独立して、 C_{1-3} 脂肪族または R^{2b} であり、各 R^{2b} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、および $-N(R^4)_2$ からなる群から選択される。幾つかの実施形態において、各 R^b は、独立して、 $-H$ 、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、および $-OR^5$ からなる群から選択され、 R^5 は、水素または C_{1-3} 脂肪族である。特定の好ましい実施形態において、環Aは、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシからなる群から選択される、0、1、または2つの置換基、好ましくは、0または1つの置換基で置換される。

40

【0099】

幾つかの実施形態において、環Bは、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドゾリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルか

50

らなる群から選択される、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、またはヘテロアリール環である。

【0100】

環Bの各々置換可能な飽和の環炭素原子は、置換されていないか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ 、もしくは $-R^c$ で置換される。環Bの各々置換可能な不飽和の環炭素原子は、置換されていないか、または $-R^c$ で置換される。環Bの各々置換可能な環窒素原子は、置換されていないか、または $-R^9$ で置換され、環Bの1個つの環窒素原子は、任意に酸化される。各 R^9 は、独立して、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または R^3 または R^7 で任意に置換される C_{1-4} 脂肪族である。環Bは、置換されていなくてもよく、またはその構成環のうちのいずれか1つ以上の上で置換されてもよく、その置換基は、同一または異なり得る。幾つかの実施形態において、環Bは、0~2つの独立して選択される R^c 、および0~3つの独立して選択される R^2 または C_{1-6} 脂肪族基で置換される。可変要素の R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、環Aについて上に定義される通りであり、 R^c および R^2 は、下に定義される。

10

【0101】

各 R^c は、独立して、 R^2 、任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、または任意に置換されるアリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基である。

20

【0102】

各 R^2 は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)(R^{10})$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-C\equiv C-R^{10}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ である。

30

【0103】

幾つかの実施形態において、環Bは、0~2つの独立して選択される R^c 、および0~2つの独立して選択される R^2 または C_{1-6} 脂肪族基で置換される、単環式の5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環である。ある種のかかる実施形態において、環Bは、置換または非置換のフェニル環またはピリジル環である。

【0104】

幾つかの実施形態において、環Bは、0~2つの置換基 R^c で置換される。幾つかのかかる実施形態において、各 R^c は、独立して、 C_{1-3} 脂肪族または R^2 であり、各 R^2 は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、および $-N(R^4)_2$ からなる群から選択される。幾つかの実施形態において、各 R^c は、独立して、 $-H$ 、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} ハロ脂肪族、および $-OR^5$ からなる群から選択され、 R^5 は、水素または C_{1-3} 脂肪族である。ある種の好ましい実施形態において、環Bは、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシからなる群から選択される、0、1、または2つの置換基で置換される。

40

【0105】

環Cの各々置換可能な飽和環炭素原子は、置換されていないか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ 、もしくは $-R^d$ で置換される。環Cの各々置換可能な不飽和の環炭素原子は、置換されていないか、または $-R^d$ で置換される。環Cの各々置換可能な環窒素原子は、置換されていないか、または $-R^9$ で置換さ

50

れ、環Cの1個の環窒素原子は、任意に、酸化される。各 R^9 は、独立して、 R^3 または R^7 で任意に置換される、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または C_{1-4} 脂肪族である。環Cは、その構成環のうちのいずれか1つ、またはそれ以上の上で、置換されていなくてもよく、または置換されてもよく、置換基は、同一または異なり得る。幾つかの実施形態において、環Cは、0～2つの独立して選択される R^d 、および0～3つの独立して選択される R^{2d} または C_{1-6} 脂肪族基で置換される。可変要素の R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、は、環AおよびBについて上述される通りである。可変要素の R^d および R^{2d} は、下に記載される。

【0106】

10

各 R^d は、独立して、 R^{2d} 、任意に置換される脂肪族、または任意に置換されるアリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基である。

【0107】

各 R^{2d} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2(R^{10})$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-C\equiv C-R^{10}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ である。更に、 R^{2d} は、 $-SO_3R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ または $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ であり得る。

20

【0108】

幾つかの実施形態において、環Cは、0～2つの独立して選択される置換基である R^d 、および0～2つの独立して選択される R^{2d} または C_{1-6} 脂肪族基で置換される、単環式の5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環である。幾つかのかかる実施形態において、環Cは、ピリジル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルからなる群から選択される、任意に置換されるヘテロアリール環である。幾つかの他の実施形態において、環Cは、置換もしくは非置換のフェニル環である。幾つかの実施形態において、環Cは、上に定義される、0、1、または2つの置換基 R^d で置換される、単環式の5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環である。

30

【0109】

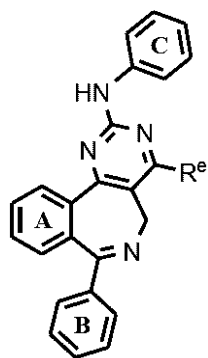
幾つかの他の実施形態において、環Cは、0～2つの独立して選択される置換基である R^d 、および0～2つの独立して選択される R^{2d} または C_{1-6} 脂肪族基で置換される、単環式の5員もしくは6員のヘテロシクリル環または脂環式環である。

【0110】

幾つかの実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、式(IV)：

40

【化 1 4】



(IV)

10

(IV)

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^e は、任意に、水素、または R^3 もしくは R^7 で置換される C_{1-3} 脂肪族であり、環 A は、0 ～ 3 つの R^b で置換され、

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2b} 、 R^{7b} 、 $-T^1-R^{2b}$ 、および $-T^1-R^{7b}$ からなる群から選択され、

各 R^{2b} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、

各 R^{7b} は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基であり、

30

環 B は、0 ～ 2 つの独立して選択される R^c 、および 0 ～ 2 つの独立して選択される R^{2c} または C_{1-6} 脂肪族基で置換され、

各 R^c は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2c} 、 R^{7c} 、 $-T^1-R^{2c}$ 、および $-T^1-R^{7c}$ からなる群から選択され、

各 R^{2c} は、独立して、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、または $-P(O)(OR^5)_2$ であり、

40

各 R^{7c} は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基であり、

T^1 は、任意に、 R^3 または R^{3b} で置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、 T^1 またはその一部分は、任意に、3 ～ 7 員環の一部を形成し、

環 C は、0 ～ 2 つの独立して選択される R^d 、および 0 ～ 3 つの独立して選択される R^{2d} または C_{1-6} 脂肪族基で置換され、

各 R^d は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 R^{2d} 、 R^{7d} 、 $-T^2-R^{2d}$ 、 $-T^2$

50

—R^{7d}、—V—T³—R^{2d}、および—V—T³—R^{7d}からなる群から選択され、

T²は、R³またはR^{3b}で任意に置換されるC₁₋₆アルキレン鎖であり、そのアルキレン鎖は、任意に、—C(R⁵)=C(R⁵)—、—C≡C—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—SO₂N(R⁴)—、—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(O)—、—NR⁴C(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)CO₂—、—C(O)N(R⁴)—、—C(O)—、—C(O)—C(O)—、—CO₂—、—OC(O)—、—OC(O)O—、—OC(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)—N(R⁴)—、—N(R⁴)SO₂—、または—SO₂N(R⁴)—によって中断され、T²またはその一部分は、任意に、3～7員環の一部を形成し、

T³は、R³またはR^{3b}で任意に置換されるC₁₋₆アルキレン鎖であり、そのアルキレン鎖は、任意に、—C(R⁵)=C(R⁵)—、—C≡C—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—SO₂N(R⁴)—、—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(O)—、—NR⁴C(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)CO₂—、—C(O)N(R⁴)—、—C(O)—、—C(O)—C(O)—、—CO₂—、—OC(O)—、—OC(O)O—、—OC(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)—N(R⁴)—、—N(R⁴)SO₂—、または—SO₂N(R⁴)—によって中断され、T³またはその一部分は、任意に、3～7員環の一部を形成し、

Vは、—C(R⁵)=C(R⁵)—、—C≡C—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—SO₂N(R⁴)—、—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(O)—、—NR⁴C(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)CO₂—、—C(O)N(R⁴)—、—C(O)—、—C(O)—C(O)—、—CO₂—、—OC(O)—、—OC(O)O—、—OC(O)N(R⁴)—、—C(NR⁴)=N—、—C(OR⁵)=N—、—N(R⁴)—N(R⁴)—、—N(R⁴)SO₂—、—N(R⁴)SO₂N(R⁴)—、—P(O)(R⁵)—、—P(O)(OR⁵)—O—、—P(O)—O—、または—P(O)(NR⁵)—N(R⁵)—であり、

R^{2d}は、—ハロ、—NO₂、—CN、—C(R⁵)=C(R⁵)₂、—C≡C—R⁵、—OR⁵、—SR⁶、—S(O)R⁶、—SO₂R⁶、—SO₂N(R⁴)₂、—N(R⁴)₂、—NR⁴C(O)R⁵、—NR⁴C(O)N(R⁴)₂、—NR⁴CO₂R⁶、—O—CO₂R⁵、—OC(O)N(R⁴)₂、—O—C(O)R⁵、—CO₂R⁵、—C(O)—C(O)R⁵、—C(O)R⁵、—C(O)N(R⁴)₂、—C(=NR⁴)—N(R⁴)₂、—C(=NR⁴)—OR⁵、—N(R⁴)—N(R⁴)₂、—N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)₂、—N(R⁴)SO₂R⁶、—N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、—P(O)(R⁵)₂、または—P(O)(OR⁵)₂であり、

各R^{7d}は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である。

各R³は、独立して、—ハロ、—OH、—O(C₁₋₃アルキル)、—CN、—N(R⁴)₂、—C(O)(C₁₋₃アルキル)、—CO₂H、—CO₂(C₁₋₃アルキル)、—C(O)NH₂、および—C(O)NH(C₁₋₃アルキル)からなる群から選択され、

各R^{3b}は、独立して、R³もしくはR⁷で任意に置換されるC₁₋₃脂肪族であるか、または同じ炭素原子上の2つの置換基であるR^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～6員の炭素環式環を形成し、

各R⁴は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つのR⁴が、窒素原子と一緒に、窒素原子に加えて、N、O、およびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される5～8員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環を形成し、

各R⁵は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

各R⁶は、独立して、任意に置換される脂肪族基またはアリール基であり、

10

20

30

40

50

各R⁷は、独立して、任意に置換されるアリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である。

【0111】

表2は、式(IV)の化合物の具体的な例についての化学名を提供する。

【表2-01】

【表2】式(IV)の化合物の例

IV-1	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-(2-メチルアミノ-エチル)-ベンズアミド	10
IV-2	N-(2-アミノ-エチル)-4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンズアミド	
IV-3	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-N-(2-メチルアミノ-エチル)-ベンズアミド	
IV-4	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド	
IV-5	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド	
IV-6	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンズアミド	
IV-7	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-ベンズアミド	20
IV-8	{4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン	
IV-9	{4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-10	{4-[9-クロロ-7-(2-クロロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-11	{4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-12	{4-[9-クロロ-7-(2-メトキシ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	30
IV-13	{4-[9-クロロ-7-(4-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-14	{4-[7-(2-フルオロ-フェニル)-9-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-15	2-[3-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル]-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノン	
IV-16	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド	
IV-17	(4-アミノ-ピペリジン-1-イル) -{4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノン	40
IV-18	{4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン	
IV-19	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	

【表 2 - 0 2】

	ド	
IV-20	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	
IV-21	4- (9-クロロ-7-o-トリル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ) -N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	
IV-22	4-[9-クロロ-7- (2-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	
IV-23	4-[9-クロロ-7- (4-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	10
IV-24	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	
IV-25	2-{3-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-アセトアミド	
IV-26	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-モルフォリン-4-イル-メタノン	
IV-27	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N,N-ビス- (2-ヒドロキシ-エチル) -ベンズアミド	20
IV-28	{4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-モルフォリン-4-イル-メタノン	
IV-29	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-30	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-31	4- (9-クロロ-7-o-トリル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ) -N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-32	4-[9-クロロ-7- (2-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (3-モルフォリン-4-イル-プロピル) -ベンズアミド	30
IV-33	4-[9-クロロ-7- (4-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-34	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-ヒドロキシ-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-35	[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン	
IV-36	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,5-ジクロロ-フェニル) -アミン	
IV-37	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-メトキシ-フェニル) -アミン	40
IV-38	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-エトキシ-フェニル) -アミン	
IV-39	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3-メトキシ-フェニル) -アミン	

【表 2 - 0 3】

IV-40	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (2-メトキシ-フェニル) -アミン	
IV-41	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-クロロ-フェニル) -アミン	
IV-42	[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-クロロ-フェニル) -アミン	
IV-43	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3-クロロ-フェニル) -アミン	
IV-44	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (2-クロロ-フェニル) -アミン	10
IV-45	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェノール	
IV-46	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミン	
IV-47	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-[4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニル]-アミン	
IV-48	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-ピリジン-4-イルメチル-フェニル) -アミン	
IV-49	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゾニトリル	20
IV-50	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-ニトロ-フェニル) -アミン	
IV-51	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-52	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-53	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-54	4- (9-クロロ-7- <i>o</i> -トリル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ) -安息香酸	
IV-55	4-[9-クロロ-7- (2-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	30
IV-56	4-[9-クロロ-7- (4-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-57	4-[9-フルオロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-58	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-59	4-[10-フルオロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-60	4-[10-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	40
IV-61	4-[10-ブロモ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-62	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -10-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	

【表 2 - 0 4】

IV-63	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	10
IV-64	3-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	
IV-65	{3-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸	
IV-66	2{3-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-アセトアミド	
IV-67	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホン酸	
IV-68	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド	20
IV-69	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (5-メチル-イソキサゾール-3-イル) -ベンゼンスルホンアミド	
IV-70	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル) -アミン	
IV-71	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-72	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-73	[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	30
IV-74	(9-クロロ-7-o-トリル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル) - (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-75	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-76	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-イソプロピル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-77	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[10-フルオロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-78	[10-ブromo-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	40
IV-79	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -10-トリフルオロメチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-80	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -10-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-81	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -10-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-82	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -11-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-83	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル) -アミン	40
IV-84	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル) -アミン	
IV-85	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン	

【表 2 - 0 5】

	-2-イルアミノ]-2-ヒドロキシ-安息香酸	
IV-86	4-[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-ヒドロキシ-安息香酸	
IV-87	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジクロロ-フェニル) -アミン	
IV-88	[9-クロロ-7- (2-クロロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,5-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-89	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,5-ジメチル-フェニル) -アミン	10
IV-90	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-フェニル-アミン	
IV-91	4-[9-クロロ-7- (2,5-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-92	4-[9-クロロ-7- (2,3-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-93	(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -{4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノン	
IV-94	4-[9-クロロ-7- (2,5-ジメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	20
IV-95	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N,N-ビス- (2-ヒドロキシ-エチル) -ベンズアミド	
IV-96	4-[9-クロロ-7- (2,4-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-97	4-[9-クロロ-7- (2,4-ジフルオロ-フェニル) -7H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-98	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-ジメチルアミノ-アゼチジン-1-イル) -メタノン	
IV-99	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-N- (1-メチル-ピロリジン-3-イル) -ベンズアミド	30
IV-100	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン	
IV-101	4-[9-クロロ-7- (2,4-ジメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-102	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン	
IV-103	(3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノン	
IV-104	4-[9-クロロ-7- (2,3-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル	40
IV-105	4-[9-クロロ-7- (2,5-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル	
IV-106	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピ	

【表 2 - 0 6】

	ン-2-イルアミノ]-フェニル}-ホスホン酸	
IV-107	N-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタンスルホンアミド	
IV-108	N-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-N-メチル-アセトアミド	
IV-109	2-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-コハク酸	
IV-110	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -4-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4ジメトキシ-フェニル) -アミン	10
IV-111	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-112	1-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゾイル}-ピロリジン-2-カルボン酸	
IV-113	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-114	[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-[4- (2H-テトラゾール-5-イル) -フェニル]-アミン	
IV-115	N-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-アセトアミド	20
IV-116	5-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-フルオロ-安息香酸	
IV-117	N- (3-アミノ-プロピル) -4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンズアミド	
IV-118	2-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-プロピオン酸	
IV-119	5-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸	
IV-120	2-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -アセトアミド	
IV-121	5-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-メトキシ-安息香酸	30
IV-122	5-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-メチル-安息香酸	
IV-123	6-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ニコチン酸	
IV-124	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンゼンスルホンアミド	
IV-125	2-クロロ-5-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-126	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸	40
IV-127	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-トリフルオロメチル-安息香酸	
IV-128	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン	

【表 2 - 0 7】

	-2-イルアミノ]-N-メチル-N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド	
IV-129	N- (3-アミノ-プロピル) -4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	
IV-130	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (3-メチルアミノ-プロピル) -ベンズアミド	
IV-131	N- (2-アミノ-メチル-プロピル) -4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	
IV-132	2- (3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-10-カルボン酸	10
IV-133	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-メチル-安息香酸	
IV-134	2-クロロ-4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-135	4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-136	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-フルオロ-安息香酸	
IV-137	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-138	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メトキシ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	20
IV-139	[9,10-ジクロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-140	4-[9,10-ジクロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-141	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-2-メトキシ-安息香酸	
IV-142	N- (2-アミノ-エチル) -4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	
IV-143	4- (9-クロロ-7-フェニル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ) -安息香酸	30
IV-144	[7- (2-ブromo-フェニル) -9-クロロ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-145	2-{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノン	
IV-146	3-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-147	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[2- (1H-イミダゾール-4-イル) -エチル]-ベンズアミド	
IV-148	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -9-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-149	{3-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸	40
IV-150	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-ピリジン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-151	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン	

【表 2 - 0 8】

	-2-イルアミノ]-N- (2-ピリジン-3-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-152	(9-クロロ-7-フェニル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル) - (3,4-ジメトキシ-フェニル) -アミン	
IV-153	4-[7- (2-フルオロ-フェニル) -10-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-154	(3,4-ジメトキシ-フェニル) -[7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]-アミン	
IV-155	4-[9-クロロ-7- (4-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	10
IV-156	4-[9-クロロ-7- (3-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-157	4-[9-クロロ-7- (3-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル]-ベンズアミド	
IV-158	4-[9-クロロ-7- (3-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-159	{4-[9-クロロ-7- (3-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-160	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-N- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -ベンズアミド	20
IV-161	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -ベンズアミド	
IV-162	4-[9-クロロ-7- (3-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-163	{3-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-164	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-{4-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-165	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル-N- (4-{4- (2-モルフォリン-4-イル-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル}カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-166	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル-N- (4-{4- (2-フロイル) ピペラジン-1-イル}カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-167	ベンジル-4- (4-{9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸塩	
IV-168	エチル-4- (4-{9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸塩	
IV-169	2-[4- (4-{9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-1-イル]安息香酸	
IV-170	2-[4- (4-{9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミド	40
IV-171	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル-N- (4-{4- (2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イル}カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-172	N-[2- (アミノカルボニル) フェニル]-4-{9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル)-	

【表 2 - 0 9】

	ル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンズアミド	
IV-173	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-{4-[(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-174	4-{[9-クロロ-7- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-175	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	10
IV-176	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-177	9-クロロ-N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-178	9-クロロ-N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-179	9-クロロ-N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-180	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-181	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-[4- (3-ピペリジン-1-イル-プロピル) -ピペラジン-1-イル]-メタノン	
IV-182	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-[4- (2-ピペリジン-1-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル]-メタノン	
IV-183	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン	30
IV-184	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	
IV-185	4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N- (3-ジメチルアミノ-プロピル) -N-メチル-ベンズアミド	
IV-186	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン	
IV-187	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-[4- (2-ジプロピルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル]-メタノン	40

【表 2 - 1 0】

IV-188	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-[4- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ピペラジン-1-イル]-メタノン	
IV-189	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-[4- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル]-メタノン	
IV-190	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-191	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3 (S) -メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	10
IV-192	(3-アミノ-アゼチジン-1-イル) -{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノン	
IV-193	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-ジメチルアミノメチル-アゼチジン-1-イル) -メタノン	
IV-194	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3 (R) -メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン	20
IV-195	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン	
IV-196	(3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノン	
IV-197	{4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン	
IV-198	4-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-N- (3-メチルアミノ-プロピル) -ベンズアミド	30
IV-199	{4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン	
IV-200	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-シクロヘキササンカルボン酸	
IV-201	9-クロロ-N- (4-{[4- (2-エトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-202	N-[アミノ (イミノ) メチル]-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンズアミド	40
IV-203	3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	

【表 2 - 1 1】

IV-204	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-{[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-205	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-{[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-206	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-{[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	10
IV-207	N-[2- (アミノメチル) -1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-208	9-クロロ-N-[4- ({4-[3- (ジエチルアミノ) プロピル]ピペラジン-1-イル}カルボニル) フェニル]-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-209	9-クロロ-N-[4- ({4-[2- (ジエチルアミノ) エチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル) フェニル]-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-210	9-クロロ-N-[4- ({4-[3- (ジエチルアミノ) プロピル]ピペラジン-1-イル}カルボニル) フェニル]-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-211	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-[4- ({4-[(1-メチルピペリジン-3-イル) メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-212	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-ニトロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-213	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{4- (2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-214	9-クロロ-N-{3-クロロ-4-[(3-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-215	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-216	9-クロロ-N-{3-クロロ-4-[(3-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-217	N-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]ベンゼン-1,4-ジアミン	
IV-218	メチル 2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸塩	40
IV-219	1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-2-カルボン酸	

【表 2 - 1 2】

IV-220	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-221	N-{4-[(3-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-222	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-223	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-{[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] (イミノ) メチル}ベンズアミド	10
IV-224	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[イミノ (ピペラジン-1-イル) メチル]ベンズアミド	
IV-225	4-{[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[3- (ジメチルアミノ) プロピル]-N-メチルベンズアミド	
IV-226	3-{[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[3- (ジメチルアミノ) プロピル]-N-メチルベンズアミド	20
IV-227	9-クロロ-N- (3-{[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-228	9-クロロ-N-{3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-229	9-クロロ-N- (3-{[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-230	N- (4-{[3- (アミノメチル) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-231	9-クロロ-N- (3-{[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-232	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N-{4-[(3-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-233	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-234	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	40
IV-235	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	

【表 2 - 1 3】

IV-236	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル
IV-237	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] (イミノ) メチル]ベンズアミド
IV-238	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]ベンズアミド
IV-239	N-{4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-240	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-241	N-{4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-242	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (4-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-243	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N-[4- (ピペラジン-1-イルカルボニル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-244	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N{4-[[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] (イミノ) メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-245	N- (4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) グアニジン
IV-246	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチル-N-[2- (メチルアミノ) エチル]ベンズアミド
IV-247	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[2- (ジメチルアミノ) エチル]-N-メチルベンズアミド
IV-248	メチル 4- (4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピペラジン-2-カルボン酸塩
IV-249	2-[(4-カルボキシフェニル) アミノ]-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボン酸
IV-250	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N{4-[[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] (イミノ) メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-251	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

IV-252	N-(2-アミノエチル)-4-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-253	9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(4-[[3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル]フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-254	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
IV-255	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルベンズアミド	10
IV-256	7-(2-フルオロフェニル)-2-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボン酸	
IV-257	N-(3-アミノプロピル)-4-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-258	2-クロロ-5-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-259	4-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル](イミノ)メチル]ベンズアミド	20
IV-260	N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-4-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンズアミド	
IV-261	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチル-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	
IV-262	N-{4-[(3-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-263	9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(4-[[3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル]フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-264	N-(3-アミノプロピル)-4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-265	N-(2-アミノエチル)-4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-266	4-(4-[[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボン酸	
IV-267	9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-N{4-[[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル](イミノ)メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	40

【表 2 - 1 5】

IV-268	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{イミノ[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]メチル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-269	9-クロロ-N- (4-クロロ-3-{[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-270	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-[4- (5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	10
IV-271	N-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]-N'-ピリミジン-2-イルベンゼン-1,4-ジアミン	
IV-272	4-{[9- (3-アミノプロプ-1-イン-1-イル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-273	9-ブromo-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-274	4-{[9-ブromo-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-275	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-メトキシフェニル) -9- (3-ピロリジン-1-イルプロプ-1-イン-1-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-276	9- (3-アミノプロプ-1-イン-1-イル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-277	4- ({9-クロロ-7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ) 安息香酸	
IV-278	N-{4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-279	4-[(9-クロロ-7-ピリジン-2-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]安息香酸	30
IV-280	N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) 4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	
IV-281	9-クロロ-N- (4-クロロ-3-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-282	9-クロロ-N- (4-クロロ-3-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-283	2-クロロ-5-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチル-N-[2- (メチルアミノ) エチル]ベンズアミド	40
IV-284	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル) (イミノ) メチル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミ	

【表 2 - 1 6】

	ン	
IV-285	2- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-5-オール	
IV-286	N-{4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-287	N-{4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	10
IV-288	9-クロロ-N- (4-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-289	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-290	9-クロロ-N- (4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-291	9-クロロ-N- (4-クロロ-3-{[3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-292	N-{3-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]-4-クロロフェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-293	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-294	メチル 4-アミノ-1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボン酸塩	30
IV-295	4-アミノ-1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボン酸	
IV-296	N-{4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-297	9-クロロ-N- (4-{[3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7-[2- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-298	N-{4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-ピリジン-2-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	40
IV-299	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7-ピリジン-2-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	

【表 2 - 1 7】

IV-300	エチル 2-アミノ-4-[(4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) アミノ]ブタノエート
IV-301	4-{[9-クロロ-7- (3-フルオロピリジン-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸
IV-302	9-{[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}-7- (2-フルオロフェニル) -N- (3-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-303	7- (2-フルオロフェニル) -2-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-N-メチル-N-[3- (メチルアミノ) プロピル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド
IV-304	N-{4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (3-フルオロピリジン-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-305	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (3-フルオロピリジン-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-306	2- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸
IV-307	N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド
IV-308	2-アミノ-N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -2-メチルプロパンアミド
IV-309	エチル (2R) -4-アミノ-2-[(4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) アミノ]ブタノエート
IV-310	4- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピペラジン-2-カルボキサミド
IV-311	7- (2-フルオロフェニル) -2-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-N- (3-モルフォリン-4-イルプロピル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド
IV-312	9-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]-7- (2-フルオロフェニル) -N- (3-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-313	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-314	エチル 2- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸塩
IV-315	9-クロロ-N- (4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7-ピリジン-2-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

IV-316	9-クロロ-N-(4-{[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-7-ピリジン-2-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-317	4-(4-{[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキサミド	
IV-318	N-{4-[(3-アミノピロリジン-1-イル)カルボニル]-3-クロロフェニル}-9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-319	N-(4-{[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	10
IV-320	4-{[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-321	9-クロロ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-322	9-クロロ-7-(2,4-ジメトキシフェニル)-N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-323	9-クロロ-7-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-{4-[(3-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-324	9-クロロ-7-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-325	9-クロロ-7-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(4-{[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-326	9-クロロ-7-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(4-{[3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-327	9-クロロ-7-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(4-{[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-328	9-クロロ-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-329	9-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-N-{4-[(3-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-330	9-クロロ-N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-7-(2-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-331	9-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-N-(4-{[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	40
IV-332	9-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-N-(4-{[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	

【表 2 - 1 9】

IV-333	9-クロロ-7- (2-メトキシフェニル) -N- (4-([3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-334	4-([9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-335	4-([9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-{メチル[3- (メチルアミノ) プロピル]アミノ}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-336	4-([9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-{メチル[3- (メチルアミノ) プロピル]アミノ}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}N-メチルベンズアミド	10
IV-337	1- (4-([9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) エタノン	
IV-338	N-[3- (3-アミノプロプ-1-イン-1-イル) フェニル]-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-339	4-[(9-クロロ-7-{2-フルオロ-6-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]-N-メチルベンズアミド	
IV-340	4-[(7-{2-[(2-アミノエチル) アミノ]-6-フルオロフェニル}-9-クロロ-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]-N-メチルベンズアミド	20
IV-341	4-アミノ-1- (4-([9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	
IV-342	4-[(9-クロロ-7-{2-[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-6-フルオロフェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]-N-メチルベンズアミド	
IV-343	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-[3-[3- (ジメチルアミノ) プロプ-1-イン-1-イル]フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-344	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-ヨードフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-345	4-([9-クロロ-7- (2-([2- (ジメチルアミノ) エチル]アミノ}-6-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-346	4-[(9-クロロ-7-{2-[2- (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ]-6-フルオロフェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]-N-メチルベンズアミド	
IV-347	4-([9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-{メチル[2- (メチルアミノ) エチル]アミノ}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}N-メチルベンズアミド	
IV-348	4- (7-[2- (4-アミノピペリジン-1-イル) -6-フルオロフェニル]-9-クロロ-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ) -N-メチルベンズアミド	40

【表 2 - 2 0】

IV-349	7- (2-フルオロフェニル) -2-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-N-メチル-N-[2- (メチルアミノ) エチル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド
IV-350	4-アミノ-1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボキサミド
IV-351	9-クロロ-7- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-352	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-353	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -2-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボン酸
IV-354	4- ({9-クロロ-7-[2-フルオロ-6- (メチルアミノ) フェニル]}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ) -N-メチルベンズアミド
IV-355	2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド
IV-356	N-1H-ベンズイミダゾール-2-イル-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-357	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -2-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボン酸
IV-358	3-アミノ-1- (3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) プロパン-1-オン
IV-359	1- (3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -3- (ジメチルアミノ) プロパン-1-オン
IV-360	2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸
IV-361	エチル 2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸塩
IV-362	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]1,3-チアゾール-2-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-363	エチル 2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸塩
IV-364	2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸
IV-365	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{ (3R) -3-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル}-1,3-チアゾール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

IV-366	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{ (2R) -2-メチルピペラジン-1-イル}カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-367	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}-1,3-チアゾール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-368	2-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸
IV-369	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{5-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]1,3-オキサゾール-2-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-370	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (5-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}-1,3-オキサゾール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-371	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5-メチル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸
IV-372	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{3-[3- (ジメチルアミノ) プロピル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-373	N-[3- (3-アミノプロピル) フェニル]-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-374	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]1,3-オキサゾール-2-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-375	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}-1,3-オキサゾール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-376	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -2- (4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル)アミノ) -N-メチル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド
IV-377	2-{[4- (アミノカルボニル) フェニル]アミノ}-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-9-カルボン酸
IV-378	1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-4-カルボキサミド
IV-379	N-{4-[(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-380	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3-メチル-3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-381	1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -4- (メチルアミノ) ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

IV-382	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,3,5-トリメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-383	N-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-384	N-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンズアミド	
IV-385	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-ヒドロキシベンズアミド	10
IV-386	N-{4-[(アミノオキシ) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-387	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -7H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-388	4-{[9-クロロ-7- (2,3-ジフルオロフェニル) -7H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-389	3-アミノ-1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピロリジン-3-カルボキサミド	20
IV-390	3-アミノ-1- (2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) ピロリジン-3-カルボキサミド	
IV-391	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-392	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N- (8-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-3-イル) ベンズアミド	
IV-393	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (ジメチルアミノ) -3-メチルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-394	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-395	2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-396	4-アミノ-1- (2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	
IV-397	4-アミノ-1- (2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド	
IV-398	4-[(9-メトキシ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル) アミノ]安息香酸	40
IV-399	2- ({4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}アミノ) -9-メトキシ-5,6-ジヒドロ-7H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-7-オン	
IV-400	9-メトキシ-2-[(4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) アミノ]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-7-オン	

【表 2 - 2 3】

IV-401	4-[(8-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,2-e]アゼピン-2-イル) アミノ]安息香酸	
IV-402	2- ({4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル}フェニル}アミノ) - 8-メチル-5,8-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,2-e]アゼピン-7 (6H) -オン	
IV-403	2-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-8-メチル-5,8-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,2-e]アゼピン-7 (6H) -オン	
IV-404	9-クロロ-2-[(3,4ジメトキシフェニル) アミノ]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-7-オン	
IV-405	4-{[4-アミノ-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	10
IV-406	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-407	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{[4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-408	4-{[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-409	9-クロロ-N-[4- (1,7-ジアザスピロ[4. 4]ノン-7-イルカルボニル) フェニル]-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-410	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[2- (メチルアミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-7-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-411	1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチル-3- (メチルアミノ) ピロリジン-3-カルボキサミド	
IV-412	1- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-3-カルボキサミド	
IV-413	1- (2-クロロ-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチル-3- (メチルアミノ) ピペリジン-3-カルボキサミド	30
IV-414	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3-メチル-3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-415	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (4-{[3-メチル-3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-416	{2-クロロ-4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (3-メチル-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン	40
IV-417	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[4-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-418	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[4- (ジメチルアミノ) -4-メ	

【表 2 - 2 4】

	チルピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-419	N-{4-[(4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-420	9-クロロ-N- (3-クロロ-4-{[4-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-421	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (4-{[4-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	10
IV-422	2-クロロ-4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン	
IV-423	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (3-フルオロ-4-{[4-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-424	9-クロロ-N-{3-クロロ-4-[(3,3,5,5-テトラメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	20
IV-425	N-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド	
IV-426	N-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル-4-{[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-427	N-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-3-イル-4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-メチルベンズアミド	
IV-428	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) -8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-8-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-429	9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -N- (4-{[3- (メチルアミノ) -8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-8-イル]カルボニル}フェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-430	4-{[7- (2,6-ジフルオロフェニル) -9-メチル-5H-ピリミド[5,4-c]チエノ[2,3-e]アゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-431	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N- (4-[(3,3,5,5-テトラメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル)-5H-ピリミド[5,4-c]チエノ[2,3-e]アゼピン-2-アミン	
IV-432	N-{4-[(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -10-メチル-5,10-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[2,3-e]アゼピン-2-アミン	40
IV-433	7- (2,6-ジフルオロフェニル) -9-メチル-N- (4-{[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5H-フロ[2,3-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-アミン	

【表 2 - 2 5】

IV-434	4- (2,6-ジフルオロフェニル) -2-メチル-N- (4-{{3-メチル-3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -6H-ピリミド[5,4-c][1,3]チアゾロ[4,5-e]アゼピン-9-アミン	
IV-435	N-{4- [(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5,9-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,4-e]アゼピン-2-アミン	
IV-436	4-{{4- (2,6-ジフルオロフェニル) -1-メチル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-9-イル]アミノ}安息香酸	
IV-437	1-{4-[4- (2,6-ジフルオロフェニル) -2-メチル-6H-3-チア-5,8,10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-ベンゾイル}-4-ジメチルアミノ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド	10
IV-438	4- (4-{{7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-フロ[3,2-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピペラジン-2-カルボキサミド	
IV-439	4- (4-{{4- (2,6-ジフルオロフェニル) -6H-イソキサゾロ[4,5-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-9-イル]アミノ}ベンゾイル) -N-メチルピペラジン-2-カルボキサミド	
IV-440	4- (2,6-ジフルオロフェニル) -9-[(4-{{3-メチル-3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) アミノ]-3,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2 (1H) -オン	
IV-441	2-アミノ-N- (3-{{7- (2,6-ジフルオロフェニル) -8,10-ジメチル-5H-ピリミド[5,4-c]チエノ[3,4-e]アゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -N,2-ジメチルプロパンアミド	20
IV-442	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{3-[(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) オキシ]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-443	4- (4-{{9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -N-メチル-1- (メチルアミノ) シクロヘキサンカルボキサミド	
IV-444	7- (3-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9-メトキシ-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -1,7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-6-オン	30
IV-445	9-クロロ-N-[4- (3,8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-3-イルカルボニル) フェニル]-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-446	1- (3-{{9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -3,5,5-トリメチルピペラジン-2-オン	
IV-447	9-クロロ-N-[4- (2,6-ジメチルピペリジン-4-イル) フェニル]-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-448	N-[4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル]-9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	
IV-449	N-[4- (2,5-ジアザスピロ[3. 4]オクト-2-イルカルボニル) フェニル]-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -10-メチル-5H-イソチアゾロ[5,4-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-アミン	40
IV-450	4- (2,6-ジフルオロフェニル) -1-メチル-9-[(4-{{4-メチル-4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) アミノ]-1,6-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c][1,3]チアゾロ[4,5-e]アゼピン-2-オン	

【表 2 - 2 6】

IV-451	4- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-[4- (1H-イミダゾール-2-イル) フェニル]-1-メチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-9-アミン
IV-452	4-[[7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-[1]ベンゾフロ[2,3-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸
IV-453	7- (2-フルオロフェニル) -N-{4- [(3,3,5,5-テトラメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]フェニル}-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ピリド[4',3' : 4,5]チエノ[3,2-c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-アミン
IV-454	9-ブromo-7- (2-フルオロフェニル) -N- (4-[[3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル) -5,8-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,2-e]アゼピン-2-アミン
IV-455	7- (2-フルオロフェニル) -N- (3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -5,12-ジヒドロピリミド[4',5':5,6]アゼピノ[4,3-b]インドール-2-アミン
IV-456	1- (4-[[7- (2,6-ジフルオロフェニル) -9,10-ジメチル-5,8-ジヒドロピリミド[5,4-c]ピロロ[3,2-e]アゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-3-カルボキサミド
IV-457	{3-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン
IV-458	[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イル]- (2-メチルアミノメチル-ベンゾチアゾール-6-イル) -アミン
IV-459	4-[9-クロロ-7- (2-イソプロポキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-460	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-イソプロポキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-461	4-[9-クロロ-7- (2-エトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-462	4-[9-クロロ-7- (2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-463	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-464	4-[9-クロロ-7- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-465	4-[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-トリフルオロメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-466	4-[9-クロロ-7- (3-フルオロ-2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-467	4-[9-クロロ-7- (2,3-ジメトキシ-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-468	4-[9-クロロ-7- (2-イソブチル-フェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-469	4- (7-ベンゾフラン-2-イル-9-クロロ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ) -安息香酸
IV-470	4-[9-クロロ-7- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸
IV-471	4-[9-クロロ-7- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸

10

20

30

40

【表 2 - 2 7】

IV-472	4-(9-クロロ-7-チオフェン-2-イル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸	
IV-473	4-[9-クロロ-7-(2H-ピラゾール-3-イル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-474	4-[9-クロロ-7-(2-エチニル-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-475	4-[7-(2-アミノメチル-フェニル)-9-クロロ-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-476	4-[9-クロロ-7-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	10
IV-477	4-[9-クロロ-7-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-478	4-[8-フルオロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-479	4-[8-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-480	4-[11-フルオロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-481	4-[11-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	20
IV-482	6-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-ピリダジン-3-カルボン酸	
IV-483	2-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	
IV-484	4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-4-メチル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-485	4-[4-アミノメチル-9-クロロ-7-(2-フルオロ-フェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸	
IV-486	4-(9-アミノメチル-7-フェニル-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ)-安息香酸	
IV-487	9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-N-{4-[(2-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-488	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3-(ジメチルアミノ)メチル]アゼチジン-1-イル](イミノ)メチル]ベンズアミド	
IV-489	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[イミノ(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド	
IV-490	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[イミノ(3-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド	
IV-491	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル](イミノ)メチル]ベンズアミド	40
IV-492	4-[[9-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[イミノ(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド	

【表 2 - 2 8】

IV-493	4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]ベンズアミド	
IV-494	1-[[(4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) アミノ] (イミノ) メチル]ピロリジン-3-カルボキサミド	
IV-495	1-[[(4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}ベンゾイル) アミノ] (イミノ) メチル]ピペリジン-3-カルボキサミド	10
IV-496	4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[4-[(シクロプロピルカルボニル) アミノ]ピペリジン-1-イル] (イミノ) メチル]ベンズアミド	
IV-497	4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[(ジメチルアミノ) (イミノ) メチル]ベンズアミド	
IV-498	N-[[(4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) アミノ] (イミノ) メチル]シクロプロパンカルボキサミド	
IV-499	N-[[(4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) アミノ] (イミノ) メチル]-3- (ジメチルアミノ) シクロペンタンカルボキサミド	20
IV-500	4- (9-クロロ-7-[2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ) 安息香酸	
IV-501	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジクロロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-502	4-[[9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メチルフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-503	4-[[7- (2-ブromo-6-クロロフェニル) -9-クロロ-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}安息香酸	
IV-504	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-[4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]-3-フルオロフェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-505	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]-N-メチルベンズアミド	
IV-506	4-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] (イミノ) メチル]-N-メチルベンズアミド	
IV-507	3-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]ベンズアミド	
IV-508	3-[[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] (イミノ) メチル]ベンズアミド	40
IV-509	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-[3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) カルボニル]-4-フルオロフェニル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	

【表 2 - 2 9】

IV-510	N-[[(4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) アミノ] (イミノ) メチル]-3- (ジメチルアミノ) シクロペンタンカルボキサミド	
IV-511	N-[[(4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル) アミノ] (イミノ) メチル]-3- (ジメチルアミノ) シクロペンタンカルボキサミド	
IV-512	N-[[(5-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル) アミノ] (イミノ) メチル]-3- (ジメチルアミノ) シクロペンタンカルボキサミド	10
IV-513	N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	
IV-514	4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] (イミノ) メチル]-N-メチルベンズアミド	
IV-515	N- (3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	
IV-516	N- (3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -N,3,5-トリメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	20
IV-517	3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-N-[[3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] (イミノ) メチル]ベンズアミド	
IV-518	N- (5-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル) -N,3,5-トリメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	
IV-519	N-[[(3-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) アミノ] (イミノ) メチル]-3- (ジメチルアミノ) シクロペンタンカルボキサミド	
IV-520	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]フェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	30
IV-521	N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}フェニル) -N,3,5-トリメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	
IV-522	N- (4-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシイミドアミド	
IV-523	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{4-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]-3-フルオロフェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン	40
IV-524	5-{[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2- (2,6-ジメチルピペラジン-4-イル) -1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン	
IV-525	N-[2- (アミノメチル) -1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-9-クロロ-7- (2-フル	

【表 2 - 3 0】

	オロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-526	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-527	9-クロロ-N-{2-[(ジメチルアミノ) メチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-7- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-528	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-529	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-530	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1,3-ベンズオキサゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-531	9-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1,3-ベンズオキサゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-532	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) (イミノ) メチル]-4-フルオロフェニル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-533	9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -N-{2-[(メチルアミノ) メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル}-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-アミン
IV-534	{3-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン
IV-535	3-[9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-N-メチル-N- (4-メチル-ペンチル) -ベンズアミド

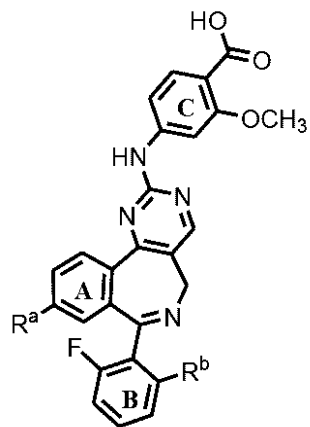
10

20

【0 1 1 2】

幾つかの実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、式 (V) :

【化 1 6】



(V)

30

(V)

40

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

R^a は、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、 $-R^1$ 、 $-T-R^1$ 、 $-R^2$ 、および $-T-R^2$ からなる群から選択され、

T は、任意にフルオロで置換される C_{1-3} アルキレン鎖であり、

R^1 は、任意に置換されるアリール基、ヘテロアリール基、またはヘテロシクリル基であり、

R^2 は、ハロ、 $-C \equiv C-R^3$ 、 $-CH=CH-R^3$ 、 $-N(R^4)_2$ 、および $-OR^5$ からなる群から選択され、

R^3 は、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロア

50

リール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

各 R^4 は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^4 が、窒素原子と一緒にあって、窒素原子に加えて、N、O、およびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する、任意に置換される5～6員のヘテロアリール環、または4～8員のヘテロシクリル環を形成し、

R^5 は、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

R^b は、フルオロ、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および $-OCH_2CF_3$ からなる群から選択される。

10

【0113】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、ハロ、 C_{1-3} 脂肪族、および C_{1-3} フルオロ脂肪族からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換される、5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環である。ある種の実施形態において、 R^1 は、ハロ、 C_{1-3} 脂肪族、および C_{1-3} フルオロ脂肪族からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換される、フェニル環、フリル環、ピロリジニル環、またはチエニル環である。

【0114】

幾つかの実施形態において、 R^3 は、水素、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、または $-CH_2OCH_3$ である。

20

【0115】

幾つかの実施形態において、 R^5 は、水素、 C_{1-3} 脂肪族、または C_{1-3} フルオロ脂肪族である。

【0116】

ある種の実施形態において、 R^a は、ハロ、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3}$ 脂肪族)、 $-O(C_{1-3}$ フルオロ脂肪族)、 $-C\equiv C-R^3$ 、 $-CH=CH-R^3$ 、または任意に置換されるピロリジニル、チエニル、フリル、もしくはフェニル環であり、式中、 R^3 は、水素、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、または $-CH_2OCH_3$ である。ある種の実施形態において、 R^a は、クロロ、フルオロ、 C_{1-3} 脂肪族、 C_{1-3} フルオロ脂肪族、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C\equiv C-H$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_2OCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、N-メチルピロリジニル、チエニル、メチルチエニル、フリル、メチルフリル、フェニル、フルオロフェニル、およびトリルからなる群から選択される。ある種の実施形態において、 R^a は、ハロ、 C_{1-3} 脂肪族、および C_{1-3} フルオロ脂肪族からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換される、フェニル、フリル、ピロリジニル、またはチエニル環である。

30

【0117】

表3は、式(V)の化合物の具体的な例についての化学名を提供する。

【表 3】

【表 3】式 (V) の化合物の例

	化学名
V-1	4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-2	4-{{9-エチニル-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-3	4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6- (トリフルオロメトキシ) フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-4	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-5	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (4-メチル-3-チエニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-6	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (3-メチル-2-フリル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-7	4-{{9-エチニル-7- (2-フルオロ-6- (2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-8	4-{{9-クロロ-7- (2,6-ジフルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-9	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (2-メチルフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-10	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9-プロップ-1-イン-1-イル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-11	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9-ビニル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-12	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (2-フルオロフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-13	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (3-メトキシプロップ-1-イン-1-イル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-14	4- ({{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9-[(1E)-プロップ-1-エン-1-イル]-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ) -2-メトキシ安息香酸
V-15	4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6- (2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-16	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9- (2-フリル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-17	4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸
V-18	4-{{7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -9-フェニル-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸

10

20

30

【0118】

一実施形態において、式 (III)、(IV)、または (V) の化合物は、4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸 (alisertib (MLN8237))、またはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態において、式 (III)、(IV)、または (V) の化合物は、ナトリウム 4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩である。別の実施形態において、式 (III)、(IV)、または (V) の化合物は、ナトリウム 4-{{9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル}アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩一水和物である。別の実施形態において、式 (III)、(IV)、または (V) の化合物は、参照によ

40

50

りそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第2008/0167292号、米国特許第8,026,246号、および米国公開第2011/0245234号に記載される、ナトリウム4- { [9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ} -2-メトキシ安息香酸塩多形型2である。

【0119】

別の態様において、本発明は、細胞を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤（本明細書に記載される）と組み合わせたMEK阻害剤（本明細書に記載される）と接触させることを含む、細胞成長／細胞増殖を阻害するための方法を提供する。一実施形態において、本発明は、細胞を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤、例えば、ナトリウム4- { [9-クロロ-7- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ} -2-メトキシ安息香酸塩と組み合わせたMEK阻害剤と接触させることを含む、細胞成長／細胞増殖を阻害するための方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、細胞を、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせたMEK阻害剤、例えば、3- [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] -6-フルオロ-5- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4, 7 (3H, 8H) -ジオン、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、細胞成長／細胞増殖を阻害するための方法を提供する。

10

【0120】

好ましくは、本発明による方法は、接触細胞の細胞増殖の阻害を引き起こす。「細胞増殖を阻害すること」という語句は、阻害剤と接触していない細胞と比較して、接触細胞における細胞数または細胞成長を阻害する、MEK阻害剤および／またはオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の能力を表すように使用される。細胞増殖の評価は、細胞計数器を使用して、または細胞生存能力のアッセイ、例えば、BrdU、MTT、XTT、またはWSTアッセイによって、細胞を数えることにより行うことができる。細胞が固体成長（例えば、固体腫瘍、または臓器）の場合、かかる細胞増殖の評価は、例えば、カリパスを用いて成長を測定し、接触細胞の成長のサイズを非接触細胞と比較することによって行うことができる。

20

【0121】

好ましくは、MEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と接触した細胞の成長は、非接触細胞の成長と比較して、少なくとも約50%遅延される。種々の実施形態において、接触細胞の細胞増殖は、非接触細胞と比較して、少なくとも約75%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%阻害される。幾つかの実施形態において、「細胞増殖の阻害」という句は、非接触細胞と比較した、接触細胞の数の減少を含む。したがって、接触細胞における細胞増殖を阻害する、MEK阻害剤および／またはオーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、接触細胞が成長遅延を起こす、成長停止を起こす、プログラム細胞死（すなわち、アポトーシス）を起こす、または壊死性細胞死を起こすように誘導し得る。

30

【0122】

別の態様において、本発明は、i) MEK阻害剤（本明細書に記載される）と、ii) オーロラAキナーゼの選択的阻害剤（本明細書に記載される）とを含む、薬学的組成物を提供する。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤は、a) 式(I)、(II)、および(IIA)の化合物、b) 例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、2011年4月20日に出願された国際公開第08/079814号、国際公開第10/059503号、および米国出願第61/477,196号に開示される化合物、3- [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] -6-フルオロ-5- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4, 7 (3H, 8H) -ジオン、PD98059、U0126、Ro 09-2210、CI-1040 (Pfizer-かつてはPD184352)、PD0325901 (Pfizer

40

50

r)、AZD6244 (Array BioPharma/AstraZeneca—かつてはARRY-142886)、GDC-0973 (Exelixis/Genentech—かつてはXL518)、AR-119/RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer—かつてはBAY 869766)、GSK1120212 (GlaxoSmithKline)、AZD8330 (Array BioPharma/AstraZeneca)、RO5126766、RO4987655、RO4927350、RO5068760 (Hoffmann La Roche)、AS703026、AS-701173、およびAS-701255 (EMD Serono)、ならびにc) それらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。幾つかの実施形態において、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、a) 式 (III)、(IV)、および (V) の化合物、b) 例えば、米国公開第2008/0045501号、米国特許第7, 572, 784号、国際公開第05/111039号、国際公開第08/021038号、米国特許第7, 718, 648号、国際公開第08/063525号、米国公開第2008/0167292号、米国特許第8, 026, 246号、国際公開第10/134965号、米国公開第2010/0310651号、国際公開第11/014248号、米国公開第2011/0039826号、および米国公開第2011/0245234号に開示される化合物、c) ナトリウム4- { [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド [5, 4-d] [2] ベンズアゼピン-2-イル] アミノ } -2-メトキシ安息香酸塩、KW-2449 (Kyowa)、ENMD-2076 (Entremed)、およびMK-5108 (Vertex/Merck)、ならびにd) 前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

10

20

【0123】

MEK阻害剤またはオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の薬学的に許容される塩が、これらの組成物において利用される場合、塩は、好ましくは、無機酸もしくは塩基または有機酸もしくは塩基に由来する。好適な塩の概説については、例えば、Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000を参照されたい。

【0124】

好適な酸付加塩の非限定的例としては、次のものが挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (lucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩。

30

40

【0125】

好適な塩基付加塩には、限定なしに、アンモニウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、t-ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、およびコリン等の有機塩基を伴う塩、ならびにアルギニン、リジン等のアミノ酸を伴う塩が含まれる。

【0126】

また、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル等の低級アルキルハロゲン化物；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル等の硫酸ジアルキル、塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル

50

、ミリスチル、およびステアシル等の長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル等のアラルキルハロゲン化物、ならびにその他等の薬剤で四級化され得る。水または油溶性もしくは分散性生成物は、それによって得られる。

【0127】

「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書において、受容対象、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトと適合可能であり、薬剤の活性を停止させることなく、活性剤を標的部位に送達するのに適切である材料を指すように使用される。担体に関連する毒性または有害作用は、もしあれば、好ましくは、活性剤の意図される使用について妥当なリスク／利益の比率に相応する。

【0128】

「担体」、「アジュバント」、または「ビヒクル」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、所望の特定の剤形に適した、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、ならびに他の液体ビヒクル、分散剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000は、薬学的に許容される組成物を製剤化する際に使用される種々の担体およびそれらの調製のための既知の技法を開示する。あらゆる従来の担体媒体が、あらゆる望ましくない生物学的作用をもたらすこと、あるいは薬学的に許容される組成物のあらゆる他の構成成分と有害な様態で相互作用することによって等の、本発明の化合物と適合性がない場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。薬学的に許容される担体としての役目を果たすことができる材料の幾つかの例としては、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウム等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、発熱性物質除去蒸留水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、および亜鉛塩等の塩類もしくは電解質類、コロイド状ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコース、スクロース等の糖類、コーンスターチおよびジャガイモ澱粉等の澱粉、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース等のセルロースおよびその誘導体、粉末トラガント；麦芽、ゼラチン、タルク、ココアバターおよび坐剤ワックス等の賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油等の油類、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール等のグリコール、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル類、寒天、アルギン酸、等張食塩水、リンゲル液、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、およびグリセロール等のアルコール類、シクロデキストリン、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、鉱油およびペトロラタム等の石油系炭化水素が挙げられるが、これらに限定されない。着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤も、配合者の判断により組成物中に存在し得る。

【0129】

本発明の薬学的組成物は、従来の造粒、混合、溶解、カプセル封入、凍結乾燥、または乳化プロセス等の当該技術分野において周知の方法によって製造することができる。組成物は、顆粒、沈殿物、または微粒子、凍結乾燥、回転乾燥もしくはスプレー乾燥粉末を含む粉末、非結晶粉末、錠剤、カプセル、シロップ、坐剤、注入剤、エマルジョン、エリキシル剤、懸濁剤、または溶液を含む、種々の形態で生成され得る。製剤は、任意に、所望の特定の剤形に適切な、溶媒、希釈剤、および他の液体ビヒクル、分散剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、pH調節剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、安定剤、および防腐剤

10

20

30

40

50

、固体結合剤、滑沢剤等を含有し得る。

【0130】

好ましい実施形態により、本発明の組成物は、哺乳類、好ましくは、ヒトへの薬学的投与用に製剤化される。本発明のかかる薬学的組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、腔的に、または移植リザーバを介して投与され得る。本明細書に使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内、および頭蓋内注射もしくは注入技法を含む。好ましくは、組成物は、経口的に、静脈内に、または皮下的に投与される。本発明の製剤は、短時間作用型、高速放出型、または長時間作用型であるように設計され得る。また更に、化合物は、腫瘍部位での投与（例えば、注射により）等の、全身手段よりもむしろ局所手段で投与することができる。

10

【0131】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。活性化化合物に加えて、液体剤形は、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、シクロデキストリン、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル等の、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤等の、当該技術分野において通常使用される不活性希釈剤を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、および懸濁剤等のアジュバント、甘味剤、香味剤、および芳香剤も含むことができる。

20

【0132】

注入用調製物、例えば、滅菌注入用水性または油性懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する、既知の技術に従い製剤化され得る。滅菌注入用調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注入用溶液、懸濁液、またはエマルジョンでもあり得る。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U. S. P.、および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来用いられる。本目的のため、合成モノまたはジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸等の脂肪酸は、注射財の調製に使用される。注入用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または使用前に、水または他の滅菌注入用媒体に溶解もしくは分散され得る、滅菌の固体組成物の形態で滅菌剤に組み込むことによって、滅菌することができる。非経口投与用に製剤化される組成物は、ボーラス注射によって、または持続押圧によって注入され得るか、または連続点滴によって投与され得る。

30

【0133】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射から化合物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、難水溶性の結晶または非結晶材料の懸濁液の使用によって達成され得る。化合物の吸収速度は次いで、その溶解速度に依存し、溶解速度が今度は、結晶のサイズおよび結晶形態に依存する場合がある。代替的に、非経口投与される化合物形態の吸収の遅延は、油性ビヒクルに化合物を溶解または懸濁させることによって遂行される。注入用デポー形態は、化合物のマイクロカプセルマトリックスを、ポリラクチド-ポリグリコシド等の生分解性ポリマー中に形成することによって作製される。ポリマーに対する化合物の比率および利用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルソエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによっても調製される。

40

50

【0134】

直腸または腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度で固体であるが、体温で液体となり、したがって、直腸または腔で溶け、活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、もしくは坐剤ワックス等の、適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製され得る坐剤である。

【0135】

経口投与用の固形剤形は、カプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒を含む。かかる固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム等の、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤、および／またはa) 澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸等の充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア等の結合剤、c) グリセロール等の保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ澱粉またはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e) パラフィン等の溶液緩染剤、f) 四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール等の湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイ等の吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、およびそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、およびピルの場合において、剤形は、リン酸塩または炭酸塩等の緩衝剤も含み得る。

【0136】

同様の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠剤、カプセル、ピル、および顆粒の固形剤形は、腸溶コーティングおよび薬学的製剤分野において周知の他のコーティング等の、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、任意に不透明剤を含有し得、また、活性成分（複数可）のみを放出する、または優先的に腸管の特定の部分で、任意に遅延様式で放出される組成物でもあり得る。使用され得る埋封組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いられ得る。

【0137】

活性化合物はまた、上述の1つ以上の賦形剤と共にマイクロカプセル封入形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠剤、カプセル、ピル、および顆粒の固形剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および薬学的製剤分野において周知の他のコーティング等の、コーティングおよびシェルを用いて調製され得る。かかる固形投与形態において、活性化合物は、スクロース、ラクトース、または澱粉等の、少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。かかる剤形はまた、通常の慣行におけるように、不活性希釈剤以外の追加的な物質、例えば、錠剤成形用滑沢剤、ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロース等の他の錠剤成形用補助剤も含み得る。カプセル、錠剤、およびピルの場合において、剤形はまた、緩衝剤も含み得る。これらは、任意に不透明剤を含有し得、また、活性成分のみを放出する、または優先的に腸管の特定の部分で、任意に遅延様式で放出される組成物でもあり得る。使用され得る埋封組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0138】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入、またはパッチを含む。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要とされ得るあらゆる必要な防腐剤または緩衝液と混和される。眼用製剤、点耳液、および点眼液もまた、本発明の範囲内であることが企図される。更に、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、それは、化合物の身体へ

の制御送達を提供する追加的利点を有する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体に溶解させる、または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤もまた、皮膚全体への化合物の流動を増加させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによってのいずれかで制御することができる。

【0139】

本発明は、細胞増殖性障害の治療のための新たな併用療法を提供する。本明細書で使用されるとき、「増殖性障害」または「増殖性疾患」という用語は、癌性の過剰増殖性障害（例えば、脳、肺、扁平上皮細胞、膀胱、胃、膵臓、乳、頭頸部、頭頸部の扁平上皮癌、腎（例えば、転移性腎細胞癌）、肝臓、腎臓、卵巣（例えば、進行性上皮または原発性腹膜癌）、前立腺（例えば、アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌）、結腸直腸、結腸、肝細胞癌、類表皮、食道、精巣、婦人科系、または甲状腺癌、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、細気管支肺胞癌（BAC）、および肺の腺癌、神経内分泌（例えば、転移性神経内分泌腫瘍を含む）、神経芽細胞腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、加速CMLおよびCML急性期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、ホジキン病（HD）、濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARSS）、（過剰芽細胞を伴う不応性貧血（RAEB）、および移行期RAEB（RAEB-T）を含む、骨髄異形成症候群（MDS）、および骨髄増殖性症候群）；非癌性の過剰増殖性障害（例えば、皮膚の良性肥大症（例えば、乾癬）、再狭窄、および良性前立腺肥大症（BPH））；ならびに脈管形成または血管新生に関連する疾患（例えば、腫瘍血管新生、血管腫、神経膠腫、黒色腫、鼻咽頭癌、小児科肉腫、軟組織肉腫、骨癌、カポジ肉腫、ならびに卵巣、乳、肺、膵臓、前立腺、結腸、および類表皮癌）を含むが、これらに限定されない。これらの「増殖性障害」および「増殖性疾患」は、過渡期にある（*intransient*）転移を含む、原発性癌および転移性または進行癌の両方を包含する。一実施形態において、癌は、転移性である。別の実施形態において、オーロラAキナーゼ選択的阻害剤およびMEK阻害剤の組み合わせによって治療可能な増殖性障害または疾患には、卵巣、頭頸部、乳、結腸直腸、NSCLC、SCLC、胃、膵臓、前立腺、濾胞性、マントル細胞、DLBCL、PTCL、およびバーキットリンパ腫を含む、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫（*neruoblastoma*）、AML、肝細胞癌、鼻咽頭癌、小児科肉腫、神経膠腫、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（*macroglobenemia*）、および黒色腫が含まれる。更に好ましい実施形態において、オーロラAキナーゼ選択的阻害剤およびMEK阻害剤の組み合わせによって治療可能な疾患または障害には、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、および膵臓癌が含まれる。更に好ましい実施形態において、オーロラAキナーゼ選択的阻害剤およびMEK阻害剤の組み合わせによって治療可能な疾患または障害には、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌が含まれる。

【0140】

本明細書で使用される「患者」という用語は、動物、好ましくは、哺乳類、より好ましくは、ヒトを意味する。幾つかの実施形態において、患者は、本発明の方法による治療の開始前に、薬剤、例えば、オーロラAキナーゼ選択的阻害剤またはMEK阻害剤で治療されている。幾つかの実施形態において、患者は、増殖性障害を発症する、またはその再発を経験する危険性のある患者である。

【0141】

「治療上有効」および「治療効果」という表現は、本明細書で考察される増殖性障害の症状の治療または予防または寛解を含むが、これらに限定されない利益を指す。治療上有効量または治療効果を提供するために必要とされる薬剤の量は、意図される適用（体外ま

10

20

30

40

50

たは体内)、または治療されている対象および病状(例えば、治療対象の病態の重症度の性質、特定の阻害剤、投与経路、ならびに個々の患者の年齢、体重、全体的な健康、および反応)に応じて変動するであろうことが理解され、それは当業者によって容易に決定され得る。例えば、MEK阻害剤の量と組み合わせたオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の量は、それが、本明細書で考察される増殖性障害の症状の治療または予防または寛解を達成するのに十分である場合、治療上有効である。

【0142】

本発明の方法に使用するための組成物は、投与の簡便性および投薬量の均一性のために単位剤形で製剤化され得る。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療対象の患者に適切な薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日総使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で、担当医によって決定されることが理解されるであろう。非経口投与用の単位投与量は、アンプル中または複数回用量容器中にあり得る。

10

【0143】

MEK阻害剤は、単一剤形で、または別個の剤形として、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤と共に投与され得る。一実施形態において、別個の剤形として投与されるとき、MEK阻害剤は、本発明のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の投与の前、それと同時、またはその後投与され得る。別の実施形態において、別個の剤形として投与されるとき、MEK阻害剤の1回以上の用量は、本発明のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の前に投与され得る。別の実施形態において、別個の剤形として投与されるとき、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤の1回以上の用量は、本発明のMEK阻害剤の前に投与され得る。

20

【0144】

幾つかの特定の実施形態において、本発明の方法は、増殖性障害を患う患者に、本明細書に定義される式(I)、(II)、または(IIA)のMEK阻害剤を、本明細書に定義される式(III)、(IV)、または(V)のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。

【0145】

別の実施形態において、本発明の方法は、増殖性障害を患う患者に、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオンを、本明細書に定義される式(III)、(IV)、または(V)のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。

30

【0146】

別の実施形態において、本発明の方法は、増殖性障害を患う患者に、本明細書に定義される式(I)、(II)、または(IIA)のMEK阻害剤を、ナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。

40

【0147】

別の実施形態において、本発明の方法は、増殖性障害を患う患者に、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオンを、ナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である。

【0148】

更に、本発明は、増殖性障害の治療のための、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤との

50

併用療法において使用するための薬の製造における、MEK阻害剤の使用に関する。他の特定の実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための、式(I I I)、(I V)、または(V) (本明細書に定義される)のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤との併用療法において使用するための薬の製造における、式(I)、(I I)、または(I I A) (本明細書に定義される)のMEK阻害剤の使用に関する。

【0149】

別の実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための、式(I I I)、(I V)、または(V) (本明細書に定義される)のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤との併用療法において使用するための薬の製造における、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオンの使用に関する。

10

【0150】

別の実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための、本明細書に定義されるナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩との併用療法において使用するための薬の製造における、式(I)、(I I)、または(I I A) (本明細書に定義される)のMEK阻害剤の使用に関する。

【0151】

別の実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための、ナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩との併用療法において使用するための薬の製造における、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオンの使用に関する。

20

【0152】

本明細書に具体的に企図されるように、本発明は、次の方法を含む：

a. 増殖性障害を患う患者を治療する方法であって、該患者に、本明細書に定義されるMEK阻害剤を、本明細書に定義されるオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて、投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である、方法。幾つかの実施形態において、増殖性障害は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される。一実施形態において、増殖性障害は、胃癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、頭頸部扁平上皮癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、小細胞肺癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、結腸直腸癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、黒色腫である。別の実施形態において、増殖性障害は、卵巣癌である。

30

b. 増殖性障害を患う患者を治療する方法であって、該患者に、3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ]-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン、またはその薬学的に許容される塩を、本明細書に定義されるオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である、方法。幾つかの実施形態において、増殖性障害は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される。一実施形態において、増殖性障害は、胃癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、頭頸部扁平上皮癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、小細胞肺癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、結腸直腸癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、黒色腫である。別の実施形態において、増殖性障害は、卵巣癌である。

40

c. 増殖性障害を患う患者を治療する方法であって、該患者に、本明細書に定義されるMEK阻害剤を、ナトリウム4-{ [9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル] ア

50

ミノ} - 2 - メトキシ安息香酸塩と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である、方法。幾つかの実施形態において、増殖性障害は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される。一実施形態において、増殖性障害は、胃癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、頭頸部扁平上皮癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、小細胞肺癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、結腸直腸癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、黒色腫である。別の実施形態において、増殖性障害は、卵巣癌である。

d. 増殖性障害を患う患者を治療する方法であって、該患者に、ナトリウム 4 - { [9 - クロロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリミド [5 , 4 - d] [2] ベンズアゼピン - 2 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸塩を、 3 - [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - フルオロ - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 , 7 (3 H , 8 H) - ジオン、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与することを含み、各阻害剤の量は、併用されるときに治療上有効である、方法。幾つかの実施形態において、増殖性障害は、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、小細胞肺癌、黒色腫、および結腸直腸癌からなる群から選択される。一実施形態において、増殖性障害は、胃癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、頭頸部扁平上皮癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、小細胞肺癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、結腸直腸癌である。別の実施形態において、増殖性障害は、黒色腫である。別の実施形態において、増殖性障害は、卵巣癌である。

【0153】

本発明の方法において、MEK阻害剤は、細胞増殖性障害を有する患者への選択的オーロラAキナーゼ阻害剤の投与の前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前）、それと併用で、またはその後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後）に投与することができる。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、同じ患者の来院内で投与される。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、患者によって自宅で、患者の来院とおおよそ同じ持続期間である一定期間にかけて投与される。

【0154】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、患者、例えば、ヒト等の哺乳動物に、最初に投与される阻害剤が、2番目に投与される阻害剤と一緒に作用して、各阻害剤が他の方法で投与された場合よりも大きい利益を提供するような順序および時間間隔内で投与される。例えば、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、同時に、または異なる時点の任意の順序で順次に投与することができるが、同時に投与されない場合、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、2つの阻害剤の組み合わせの所望の治療効果または予防効果を提供するように、時間上十分に近接して投与される。一実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、重複する時間でそれらの効果を発揮する。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤およびオーロラAキナーゼ阻害剤は各々、別個の剤形として、任意の適切な形態で、任意の好適な経路によって投与される。他の実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、単一剤形で同時に投与される。

【0155】

これらの治療剤のうちのいずれかが投与され得る頻度は、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約20日間、約28日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約1ヶ月毎の期間にかけて1回もしくは1回を超える、約2ヶ月毎、

約3ヶ月毎、約4ヶ月毎、約5ヶ月毎、約6ヶ月毎、約7ヶ月毎、約8ヶ月毎、約9ヶ月毎、約10ヶ月毎、約11ヶ月、約毎年、約2年毎、約3年毎、約4年毎、または約5年毎であり得ることが理解されるであろう。

【0156】

例えば、薬剤は、特定の一定期間にわたって、毎日、毎週、2週間毎、または毎月投与され得る。薬剤は、14日間の時間枠にかけて毎日、または7日間の時間枠にかけて1日2回、投与され得る。幾つかの実施形態において、ある種のMEK阻害剤の量は、14日間の期間にかけて毎日投与することができる。幾つかの実施形態において、選択的オーロラAキナーゼのある量は、7日間にわたって毎日投与することができる。代替的に、薬剤は、特定の一定期間にわたって、毎日、毎週、2週間毎、または毎月投与され得、続いて10特定期間の無治療がある。幾つかの実施形態において、ある種のMEK阻害剤の量は、14日間にわたって毎日投与することができ、続いて7日間の無治療あり、また14日間にわたる毎日の投与が更に2周期反復され、続いて7日間の無治療がある。幾つかの実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤のある量は、7日間にわたって1日2回投与することができ、続いて14日間の無治療があり、7日間にわたる1日2回の投与が更に1周期または2周期反復され得、続いて14日間の無治療がある。

10

【0157】

一実施形態において、ある種のMEK阻害剤の量は、14日間の期間にかけて毎日投与される。別の実施形態において、ある種のMEK阻害剤の量は、12日間、または11日間、または10日間、または9日間、または8日間の期間にかけて毎日投与される。別の実施形態において、ある種のMEK阻害剤の量は、7日間の期間にかけて毎日投与される。

20

【0158】

一実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤のある量は、7日間の期間にかけて毎日投与される。別の実施形態において、オーロラA阻害剤のある量は、6日間、または5日間、または4日間、または3日間の期間にかけて毎日投与される。

【0159】

幾つかの実施形態において、治療クールは、患者に併用投与され、すなわち、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤の個々の用量は、別個の剤形としてであるが、なおも2つの阻害剤が一緒に奏功し得るような時間間隔内（例えば、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、5日間、6日間、1週間、または2週間以内）で投与される。例えば、MEK阻害剤、例えば、3-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン、またはその薬学的に許容される塩は、28日周期で21日間にわたって1日1回投与することができ、21日周期で7日間にわたって1日2回投与される選択的オーロラAキナーゼ阻害剤、例えば、ナトリウム4-{[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸塩と組み合わせられる。換言すると、投薬レジメンは、周期の毎日の間、治療剤が同時にまたは同日中に投与されない場合であっても、各周期の1日目が同日に開始するため、併用で行われる。

30

40

【0160】

一実施形態において、投与は、21日間用量スケジュールであり、ここでMEK阻害剤は、14日間にわたって1日1回投与され、続いて7日間の無治療があり、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤の7日間にわたって1日2回、続いて14日間の無治療がある投与と組み合わせられる（例えば、MEK阻害剤は、21日間スケジュールの1~14日目に1日1回投与され、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、1~7日目に1日2回投与される）。

【0161】

幾つかの実施形態において、治療剤が投与される治療期間には次いで、特定の時間分の

50

無治療期間が続く、その間、治療剤は患者に投与されない。この無治療期間には次いで、同じまたは異なる時間の長さによって同じまたは異なる頻度の、一連のその後の治療および無治療期間が続くことができる。幾つかの実施形態において、治療および無治療期間は、交互にされる。サイクリング療法における治療期間は、患者が完全反応または部分反応を達成するまで継続し得、その反応時点で治療は停止され得ることが理解されるであろう。代替的に、サイクリング療法における治療期間は、患者が完全反応または部分反応を達成するまで継続し得、その反応時点で治療期間は、特定の数の周期にわたって継続し得る。幾つかの実施形態において、治療期間の長さは、患者の反応に関わらず、特定の数の周期であり得る。幾つかの他の実施形態において、治療期間の長さは、患者が再発するまで継続し得る。

10

【0162】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法は、第1の薬剤（例えば、第1の予防剤または治療剤）の一定期間にわたる投与、続いて第2の薬剤および／または第3の薬剤（例えば、第2のおよび／または第3の予防剤または治療剤）の一定期間にわたる投与、ならびにこの順次の投与を反復することを伴う。サイクリング療法は、療法のうちの1つ以上への耐性の発現を低減する、療法のうちの1つの副作用を回避するもしくはそれを低減する、および／または治療の有効性を改善することができる。

【0163】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤は、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤の投与前に、特定の時間の長さによって投与される。例えば、21日周期において、MEK阻害剤は、1～5日目、1～7日目、1～10日目、または1～14日目に投与され得、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、6～21日目、8～21日目、11～21日目、または14～21日目に投与され得る。他の実施形態において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、MEK阻害剤の投与前に、特定の時間の長さによって投与される。例えば、21日周期において、選択的オーロラAキナーゼ阻害剤は、1～5日目、1～7日目、1～10日目、または1～14日目に投与され得、MEK阻害剤は、6～21日目、8～21日目、11～21日目、または14～21日目に投与され得る。

20

【0164】

別の実施形態において、投与は、21日間用量スケジュールであり、ここでMEK阻害剤の1日1回用量は、8日目に開始して7日間にわたって投与され、続いて7日間の無治療があり、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤の7日間にわたる1日2回の投与、続いて14日間の無治療と組み合わせられる（例えば、MEK阻害剤は、21日間スケジュールの8～14日目に投与され、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、1～7日目に投与される）。

30

【0165】

幾つかの実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤各々は、単一薬剤として使用されるときにその薬剤に対して典型的に使用される、用量およびスケジュールで投与される。幾つかの他の実施形態において、MEK阻害剤および選択的オーロラAキナーゼ阻害剤が併用投与されるとき、薬剤の一方または療法は、用量が、有害な副作用を引き出される閾値を下回るように、薬剤が単一薬剤として使用されるときに典型的に投与される用量よりも低い用量で有利に投与することができる。

40

【0166】

組み合わせたMEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の治療上有効量または好適な投薬量は、治療対象の病態の重症度の性質、特定の阻害剤、投与経路、ならびに個々の患者の年齢、体重、全体的な健康、および反応を含む、幾つかの因子に依存する。ある種の実施形態において、好適な用量レベルは、細胞増殖性障害を有する患者における、増加した皮膚有糸分裂指数、もしくは腫瘍有糸分裂細胞中の減少した染色体整列および紡錘体双極性、または有効な曝露量の他の標準的測定値によって測定される、有効な曝露量を達成するものである。ある種の実施形態において、好適な用量レベルは、腫瘍退縮

50

、または疾患進行、無増悪生存、もしくは全体的な生存の他の標準測定値によって測定される治療反応を達成するものである。他の実施形態において、好適な用量レベルは、この治療反応を達成するものであり、また、治療剤の投与に関連するいずれの副作用も最小化する。

【0167】

MEK阻害剤キナーゼの好適な1日投薬量は、一般に、1回用量または分割もしくは複数回用量で、単一薬剤としての最大耐用量の約10%～約120%の範囲であり得る。ある種の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約20%～約100%である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約25%～約90%である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約30%～約80%である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約40%～約75%である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約45%～約60%である。他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約105%、約110%、約115%、または約120%である。

10

【0168】

TAK-733の好適な1日投薬量は、一般に、1回用量または分割もしくは複数回用量で、1日当たり約1mg～約40mgの範囲であり得る。他の好適な1日投薬量TAK-733は、一般に、1回用量または分割もしくは複数回用量で、1日当たり約10mg～約30mgの範囲であり得る。他の好適な1日投薬量TAK-733は、一般に、1回用量または分割もしくは複数回用量で、1日当たり約15mg～約25mgの範囲であり得る。ある種の実施形態において、好適な投薬量は、1日1回約5mg～1日1回約40mgである。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1日1回約10mg～1日1回約30mgである。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1日1回約15mg～1日1回約25mgである。他の実施形態において、好適な投薬量は、1日当たり約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、または約20mgである。ある種の他の実施形態において、好適な投薬量は、1日1回約6.2mg、約6.4mg、約6.6mg、約6.8mg、約7mg、7.2mg、約7.4mg、約7.6mg、約7.8mg、約8mg、約8.2mg、8.4mg、約8.6mg、約8.8mg、約9mg、9.2mg、約9.4mg、約9.6mg、約9.8mg、約10mg、10.2mg、約10.4mg、約10.6mg、約10.8mg、約11mg、11.2mg、約11.4mg、約11.6mg、約11.8mg、約12、約12.2mg、約12.4mg、約12.6mg、約12.8mg、約13mg、13.2mg、約13.4mg、約13.6mg、約13.8mg、約14mg、約14.2mg、14.4mg、約14.6mg、約14.8mg、約15mg、15.2mg、約15.4mg、約15.6mg、約15.8mg、約16mg、16.2mg、約16.4mg、約16.6mg、約16.8mg、または約17mgである。

20

30

40

【0169】

MEK阻害剤の好適な投薬量は、昼夜のいずれの時間にも摂取され得ることが理解されるであろう。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤の好適な投薬量は、朝に摂取される。幾つかの他の実施形態において、MEK阻害剤の好適な投薬量は、夕方に摂取される。MEK阻害剤の好適な投薬量は、食物と共にまたは食物なしに摂取され得ることが理解されるであろう。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤の好適な投薬量は、食事と共に摂取される。幾つかの実施形態において、MEK阻害剤の好適な投薬量は、絶食の間に摂取される。

【0170】

50

オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な 1 日投薬量は、一般に、1 回用量または分割もしくは複数回用量で、単一薬剤としての最大耐用量の約 10 %～約 120 %の範囲であり得る。ある種の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 20 %～約 100 %である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 25 %～約 90 %である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 30 %～約 80 %である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 40 %～約 75 %である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 45 %～約 60 %である。他の実施形態において、好適な投薬量は、単一薬剤としての最大耐用量の約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、約 105 %、約 110 %、約 115 %、または約 120 %である。

10

【0171】

アリセルチブの好適な 1 日投薬量は、一般に、1 回用量または分割もしくは複数回用量で、1 日当たり約 20 mg～約 100 mg の範囲であり得る。他のアリセルチブの好適な 1 日投薬量は、一般に、1 回用量または分割もしくは複数回用量で、1 日当たり約 30 mg～約 90 mg の範囲であり得る。他のアリセルチブの好適な 1 日投薬量は、一般に、1 回用量または分割もしくは複数回用量で、1 日当たり約 40 mg～約 80 mg の範囲であり得る。ある種の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 10 mg～1 日 2 回約 50 mg である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 15 mg～1 日 2 回約 45 mg である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 20 mg～1 日 2 回約 40 mg である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 25 mg～1 日 2 回約 40 mg である。幾つかの他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 30 mg～1 日 2 回約 40 mg である。他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日当たり約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg である。ある種の他の実施形態において、好適な投薬量は、1 日 2 回約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、または約 50 mg である。

20

30

【0172】

オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、昼夜のいずれの時間にも摂取されることが理解されるであろう。幾つかの実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、朝に摂取される。幾つかの他の実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、夕方に摂取される。幾つかの他の実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、朝および夕方の両方に摂取される。オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、食物と共にまたは食物なしに摂取されることが理解されるであろう。幾つかの実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、食事と共に摂取される。幾つかの実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の好適な投薬量は、絶食の間に摂取される。

40

【0173】

幾つかの実施形態において、オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の第 1 の量が投与される、第 1 の治療期間には、同じまたは異なるオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の同じまたは異なる量が投与される、別の治療期間が続くことができる。多種多様な治療剤は、本発明の MEK 阻害剤およびオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤の組み合わせと組み合わせ、治療的に関連性のある追加利益を有し得る。1 つ以上の他の治療剤と共に、本発明の MEK 阻害剤およびオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤を含む、併用療法を使用して、例えば、1) 本発明の方法および／もしくは 1 つ以上の他の治療剤の治療効果（複数可）を

50

増大する、2) 本発明の方法および／もしくは1つ以上の他の治療剤によって示される副作用を低減する、ならびに／または3) 本発明のMEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤および／もしくは1つ以上の他の治療剤の有効な用量を低減することができる。例えば、かかる治療剤を、本発明のMEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤と組み合わせて、望ましくない良性病態または腫瘍成長をもたらす不適切な細胞成長等の望ましくない細胞成長を阻害してもよい。

【0174】

本発明のMEK阻害剤およびオーロラAキナーゼの選択的阻害剤の組み合わせと組み合わせ使用され得る治療剤の例としては、抗増殖剤、抗癌剤、アルキル化剤、抗生剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来薬剤、および生物学的薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0175】

アルキル化剤は、アルキル基で水素イオンを置換する能力を有する多機能性化合物である。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン（窒素マスタード、例えば、クロランブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード）、アジリジン（例えば、チオテパ）、アルキルアルコン（alkone）スルホン酸塩（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的なアルキル化剤（アルトレタミン、デカルバジン、およびプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラスチン（carboplastin）およびシスプラチン）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、リン酸塩、アミノ、ヒドロキシル、スルフヒドリル（sulfhydryl）、カルボキシル、およびイミダゾール基と反応する。生理的条件下で、これらの薬物はイオン化し、感受性がある核酸およびタンパク質に結合する正電荷性イオンを生成して、細胞周期停止および／または細胞死をもたらす。本発明の阻害剤およびアルキル化剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を低減し得る。

20

【0176】

抗生剤は、天然物の修飾として、抗生物質と同様の様態で生成される、薬物の群である。抗生剤の例としては、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、およびアントラセンジオン）、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの抗生剤は、異なる細胞構成要素を標的とすることによって、細胞成長に干渉する。例えば、アントラサイクリンは、一般に、転写的に活性なDNAの領域におけるDNAトポイソメラーゼIIの作用に干渉すると考えられており、それはDNA鎖切断をもたらす。プレオマイシンは、一般に、鉄をキレート化し、活性錯体を形成すると考えられており、それは次いでDNAの塩基に結合して、鎖切断および細胞死を引き起こす。本発明の阻害剤および抗生剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を低減し得る。

30

【0177】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能および増殖にとって不可欠な代謝プロセスに干渉する、薬物の群である。活発に増殖している癌細胞は、大量の核酸、タンパク質、脂質、および他の不可欠な細胞構成物の継続的な合成を必要とする。代謝拮抗物質の多くは、プリンまたはピリミジンヌクレオシドの合成を阻害するか、またはDNA複製の酵素を阻害する。幾つかの代謝拮抗物質はまた、リボヌクレオシドおよびRNAの合成ならびに／またはアミノ酸代謝およびタンパク質合成にも同様に干渉する。不可欠な細胞構成物の合成に干渉することによって、代謝拮抗物質は、癌細胞の成長を遅延または停止することができる。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン（6-TG）、メルカプトプリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダビン、クラドリビン（2-CDA）、アスパラギナーゼ、およびゲムシタビンが挙げられるが

40

50

、これらに限定されない。本発明の阻害剤および代謝拮抗剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を低減し得る。

【0178】

ホルモン剤は、それらの標的臓器の成長および発達を調節する、薬物の群である。ホルモン剤のほとんどは、エストロゲン、アンドロゲン、およびプロゲステロン等の、性ステロイドならびにそれらの誘導体およびそれらの類似体である。これらのホルモン剤は、受容体発現および不可欠な遺伝子の転写を下方制御するための、性ステロイドに対する受容体のアンタゴニストとしての役目を果たし得る。かかるホルモン剤の例としては、合成エストロゲン（例えば、ジエチルスチベストロール（*d i e t h y l s t i b e s t r o l*））、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール（*f l u o x y m e s t e r o l*）およびラロキシフェン）、抗アンドロゲン（ビカルタミド、ニルタミド、およびフルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール、およびテトラゾール）、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール、およびミフェプリストンがある。本発明の阻害剤およびホルモン剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を低減し得る。

10

【0179】

植物由来薬剤は、植物に由来するか、または薬剤の分子構造に基づいて修飾された、薬物の群である。植物由来薬剤の例としては、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン、およびビノレルビン）、ポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド（*V P - 1 6*）およびテニポシド（*V M - 2 6*））、およびタキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの植物由来薬剤は、一般に、チューブリンに結合し、有糸分裂を阻害する、抗有糸分裂剤として作用する。エトポシド等のポドフィロトキシシンは、トポイソメラーゼ I I と相互作用することによって、DNA合成に干渉すると考えられており、それがDNA鎖切断をもたらす。本発明の阻害剤および植物由来薬剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を低減し得る。

20

【0180】

生物学的薬剤は、単独でまたは化学療法および／もしくは放射線療法と組み合わせて使用されるときに癌／腫瘍退縮を引き出す、生体分子の群である。生物学的薬剤の例としては、サイトカイン等の免疫調節タンパク質、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子、および癌ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の阻害剤および生物学的薬剤を含む、併用療法は、癌に対して治療的相乗効果を有し、腫瘍形成シグナルへの患者の免疫応答を増大し、この化学療法剤に関連する副作用の可能性を低減し得る。

30

【0181】

サイトカインは、絶大な免疫調節活性を保有する。インターロイキン-2（*I L - 2*、アルデスロイキン）およびインターフェロン等の幾つかのサイトカインは、抗腫瘍活性を示しており、転移性腎細胞癌および転移性悪性黒色腫を有する患者の治療のために認可されている。*I L - 2*は、T細胞媒介性免疫応答の中核である、T細胞成長因子である。幾つかの患者に対する*I L - 2*の選択的抗腫瘍効果は、自己と非自己とを識別する細胞媒介性免疫応答の結果であると考えられている。本発明の阻害剤と併用され得るインターロイキンの例としては、インターロイキン2（*I L - 2*）、およびインターロイキン4（*I L - 4*）、インターロイキン12（*I L - 1 2*）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0182】

インターフェロンは、重複する活性を有する23を超える関連のサブタイプを含み、そのIFNサブタイプの全てが本発明の範囲内にある。*I F N*は、多くの固形および血液悪性腫瘍に対する活性を示しており、このうち後者は、特に感受性が高いと思われる。

【0183】

本発明の阻害剤と併用され得る他のサイトカインには、造血および免疫機能に対して絶

50

大な効果を発揮するサイトカインが含まれる。かかるサイトカインの例としては、エリスロポエチン、顆粒球－ＣＳＦ（フィルグラスチン（*filgrastin*））、および顆粒球、マクロファージ－ＣＳＦ（サルグラモスチム）が挙げられるが、これらに限定されない。これらのサイトカインを本発明の阻害剤と併用して、化学療法誘発性骨髄造血毒性を低減してもよい。

【０１８４】

サイトカイン以外の免疫調節薬剤もまた、本発明の阻害剤と併用して、異常な細胞成長を阻害してもよい。かかる免疫調節薬剤の例としては、カルメット－ゲラン桿菌、レバミゾール、および天然に生じるホルモンのソマトスタチンの効果を模倣する長時間作用性オクタペプチドである、オクトレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【０１８５】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍によって発現される抗原、好ましくは腫瘍特異的抗原に対して引き出される、抗体である。例えば、モノクローナル抗体HERCEPTIN（登録商標）（トラスツズマブ（*Trastuzumab*））は、転移性乳癌を含む幾つかの乳腫瘍において過剰発現される、ヒト表皮成長因子受容体２（HER２）に対して産生される。HER２タンパク質の過剰発現は、より侵攻性の疾患および診療所におけるより良好でない予後に関連する。HERCEPTIN（登録商標）は、腫瘍がHER２タンパク質を過剰発現する転移性乳癌を有する患者の治療のために、単一薬剤として使用される。本発明の阻害剤およびHERCEPTIN（登録商標）を含む、併用療法は、腫瘍に対して、とりわけ転移性癌に対して、治療的相乗効果を有し得る。

20

【０１８６】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の別の例は、リンパ腫細胞上のCD２０に対して産生され、正常および悪性CD２０⁺プレＢ細胞および成熟Ｂ細胞を選択的に枯渇させる、RITUXAN（登録商標）（*Rituximab*）である。RITUXAN（登録商標）は、再発性または難治性の低悪性度または濾胞性CD２０⁺、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者の治療のための単一薬剤として使用される。本発明の阻害剤およびRITUXAN（登録商標）を含む、併用療法は、リンパ腫に対してだけでなく、悪性腫瘍の他の形態または型に対しても治療的相乗効果を有し得る。

【０１８７】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞成長および分裂周期を阻害するように機能し、したがって新生物の発達を阻止する、遺伝子である。腫瘍抑制遺伝子における突然変異は、細胞が、阻害シグナルのネットワークの構成要素のうちの１つ以上を無視する原因となり、細胞周期チェックポイントに打ち勝ち、より高速の制御される細胞成長、すなわち癌をもたらす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、DPC－４、NF－１、NF－２、RB、p５３、WT１、BRCA１、およびBRCA２が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【０１８８】

DPC－４は、膵臓癌に関与し、細胞分裂を阻害する細胞質経路に関わる。NF－１は、細胞質阻害タンパク質であるRasを阻害するタンパク質をコードする。NF－１は、神経系の神経線維腫および褐色細胞腫、ならびに骨髄性白血病に関与する。NF－２は、神経系の髄膜腫、シュワン細胞腫、および上衣腫に関与する、核タンパク質をコードする。RBは、細胞周期の主要な阻害因子である核タンパク質である、pRBタンパク質をコードする。RBは、網膜芽細胞腫、ならびに骨、膀胱、小細胞肺、および乳癌に関与する。P５３は、細胞分裂を調節し、アポトーシスを誘導し得る、p５３タンパク質をコードする。p５３の突然変異および／または不活動は、広範な癌において見出される。WT１は、腎臓のウィルムス腫瘍に関与する。BRCA１は、乳癌および卵巣癌に関与し、BRCA２は、乳癌に関与する。腫瘍抑制遺伝子は、腫瘍細胞中に移入することができ、そこでそれは、その腫瘍抑制機能を発揮する。本発明の阻害剤および腫瘍抑制因子を含む、併用療法は、癌の種々の形態を患う患者に対して治療的相乗効果を有し得る。

40

【０１８９】

癌ワクチンは、腫瘍に対する身体の特異的免疫応答を誘導する、薬剤の群である。研究

50

開発および臨床治験中の癌ワクチンのほとんどは、腫瘍関連抗原（TAA）である。TAAは、腫瘍細胞上に存在し、正常な細胞上で比較的不在であるかまたは減少した、構造（すなわち、タンパク質、酵素、または炭水化物）である。腫瘍細胞に相当に固有である理由で、TAAは、免疫系が認識し、それらの破壊を引き起こすための標的を提供する。TAAの例としては、ガングリオシド（GM2）、前立腺特異的抗原（PSA）、アルファフェトプロテイン（AFP）、癌胎児性抗原（CEA）（結腸癌ならびに他の腺癌、例えば、乳、肺、胃、および膵臓癌によって産生される）、黒色腫関連抗原（MART-1、gp100、MAGE 1, 3チロシナーゼ）、パピローマウイルスE6およびE7断片、全細胞、または自己（antologous）腫瘍細胞および同種異系腫瘍細胞の部分／ライセートが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0190】

アジュバントを使用して、TAAに対する免疫応答を増強してもよい。アジュバントの例としては、カルメットーゲラン桿菌（BCG）、内毒素リポ多糖、キーホールリンペットヘモシニアン（GKLH）、インターロイキン-2（IL-2）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、および低用量で与えられるときに腫瘍誘発性抑制を低減すると考えられている化学療法剤である、シトキサンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0191】

本発明はまた、増殖性疾患を治療するためのキットおよび他の製品にも向けられる。一実施形態において、本明細書に記載されるMEK阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、本明細書に記載されるオーロラAキナーゼの選択的阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、指示書とを含む、キットが提供される。キットは、任意に、1つ以上の追加の治療剤を更に含んでもよい。指示書は、キットが使用されるべき病状、保管情報、投薬情報、ならびに／またはMEK阻害剤、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤、および／もしくは追加の治療剤（単数または複数）をどのように投与するかに関する指示を指定し得る。キットはまた、パッケージ材料を含んでもよい。パッケージ材料は、キットの内容物を収容するための容器を含んでもよい。キットはまた、任意に、キットの内容物を投与するためのシリンジ等の追加の構成要素を含んでもよい。キットは、単回用量または複数回用量形態でMEK阻害剤、選択的阻害剤オーロラAキナーゼ、および／または追加の治療剤（単数または複数）を含んでもよい。

20

30

【0192】

別の実施形態において、MEK阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、パッケージ材料とを含む、製品が提供される。製品は、任意に、1つ以上の追加の治療剤を更に含んでもよい。パッケージ材料は、製品の内容物を収容するための容器を含んでもよい。容器は、任意に、製品が使用されるべき病状、保管情報、投薬情報、ならびに／またはMEK阻害剤、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤、および／もしくは追加の治療剤（単数または複数）をどのように投与するかに関する指示を指定するラベルを含んでもよい。製品はまた、任意に、組成物を投与するためのシリンジ等の追加の構成要素を含んでもよい。品目は、単回用量または複数回用量形態でMEK阻害剤、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤、および／または追加の治療剤（単数または複数）を含んでもよい。

40

【0193】

別途規定されない限り、本明細書で使用される全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の専門家によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または均等のいずれの方法および材料も、本発明の実施または試験に使用することができるが、好ましい方法、デバイス、および材料が、本明細書に記載される。本明細書に記載される全ての刊行物は、本発明に関連して使用される場合がある刊行物に報告される材料および手法を説明し、開示する目的のために、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

50

【実施例】

【0194】

下に記載される実施例において、MLN8237（アリセルチブ）は、ナトリウム塩である、ナトリウム4-〔〔9-クロロ-7-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）-5H-ピリミド〔5, 4-d〕〔2〕ベンズアゼピン-2-イル〕アミノ〕-2-メトキシ安息香酸塩一水和物を指し、TAK-733は、3-〔（2R）-2, 3-ジヒドロキシプロピル〕-6-フルオロ-5-〔（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）アミノ〕-8-メチルピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-4, 7（3H, 8H）-ジオンを指す。

細胞培養および化合物処理

10

【0195】

A375、Colo205、PC-3、およびSK-Mel-2ヒト腫瘍細胞株を、American Type Culture Collection（ATCC〔Manassas, VA〕）から得、ATCCの推奨により維持した。A2780ヒト腫瘍細胞株を、European Collection of Cell Cultures（ECACC）（Sigma-Aldrich distribution〔St. Louis, MO, USA〕）から得、これもまた、ECACCの推奨に従って維持した。次の試験対象品を、これらの研究において使用した：MLN8237-004-HおよびTAK-733-001-B、内部の薬物源から得、DMSO中に10mM濃度で溶解させ、凍結融解サイクルの数を低減するために小瓶中にアリコートした。アリコートを-20℃で保管した。DMSOをビヒクルとして使用した。全ての化合物は、各々特定の細胞株のために成長培地内で事前に希釈した後に、細胞に添加した。

20

統計的分析

【0196】

種々の実験に対する統計的有意性（p値）を、ボンフェローニの補正を用いた対応のない両側t検定、または一元配置ANOVA分散分析のいずれかを使用して、続いてダネットの多重比較事後検定、または不等分散を評価するために使用されるf検定によって評価した。

実験1：ビデオ顕微鏡法

30

【0197】

実験設計：A2780およびA375細胞を、それぞれ 1.3×10^4 または 0.6×10^4 細胞/mLで播種し、12ウェル細胞培養皿上で、37℃で一晩、5%CO₂と共に成長させた。細胞を、DMSO、TAK-733、MLN8237、または同時にTAK-733およびMLN8237と共にインキュベートした。薬物添加の直後に、細胞を、ライブ細胞低速度撮影環境筐体（Solent Scientific〔Segensworth, UK〕）中に配置し、37℃で5%CO₂と共に維持した。細胞のライブ画像を、明視野照明（Hoffman modulation）によって、120時間にわたって5分毎に、20倍対物レンズおよび自動XYZステージ（Prior Scientific〔Rockland, MA, USA〕）を装着した倒立型落射蛍光顕微鏡（Eclipse TE2000-U, Nikon〔Melville, NY〕）を使用して獲得した。画像を、冷却CCDカメラ（Orca-ER, Hamamatsu〔Bridgewater, NJ, USA〕）を使用して捕捉し、Metamorphソフトウェア（Molecular Devices〔Sunnyvale, CA, USA〕）を使用して、画像をスタックし、AVIファイルを生成した。細胞周期事象のタイミングを、細胞が円形になるために（有糸分裂細胞）、円形細胞が分裂するために、および最近分裂した細胞が扁平化し、プレート表面に再接着するために必要とされた、平均経過時間を測定することによって決定した。

40

【0198】

結果：Mek阻害剤TAK-733（200nMで）で処理された培養A2780細胞

50

は、5日間の実験にわたって分裂し続けた。細胞周期進行の低速度撮影ビデオ顕微鏡法観察において、TAK-733で処理された細胞は、対照細胞とほぼ同じ頻度で（約90%）1回および2回の分裂を経た。最大4回の分裂の間、細胞は、対照と比べてほぼ40%の頻度で分裂した（図1）。TAK-733細胞は、5日間の実験全体にわたって分裂し続けたが、有糸分裂事象間の時間は、200nM TAK-733で処理されたA2780において29時間対、DMSO処理対照において17時間（表4）と、DMSO処理細胞と比べて遅延し、TAK-733処理が、正常な細胞周期進行を攪乱したことを示している。

【表4】

【表4】培養 A2780 腫瘍細胞に対する TAK-733、MLN8237、または組み合わせの細胞周期進行効果			
処理	第1の有糸分裂までの時間（時間）	全ての減数分裂を通じた時間（分）	減数分裂間の時間（時間）
DMSO	8.1	38	17
200nM TAK-733	7.3	33	29 ^a
50nM MLN8237	14.2	109 ^a	27 ^a
200nM TAK-733、50nM MLN8237	12.2	107 ^{ab}	41 ^a

p 値は、ボンフェローニの補正を用いた t 検定に基づく
^a DMSO と比べて p<0.0001
^b TAK-733 と比べて p<0.0001

【0199】

上述のビデオ顕微鏡法アッセイにおいて、200nMのTAK-733で処理されたA2780細胞を使用して観察された結果を、フローサイトメトリーにより、CFDA-SE（カルボキシフルオレセイン二酢酸サクシニミジルエステル）を使用して確認した。CFDA-SEは、細胞に進入する細胞透過性小分子であり、それによりそれは、細胞内エステラーゼによって、細胞細胞質内で保持される蛍光標識である、CFSEにプロセスされる。シグナルは分裂中にのみ低下し得るため、CFSEシグナルの減衰速度は、細胞分裂速度の測定基準である。

実験2：カルボキシフルオレセインスクシニミジルエステル（CFSE）アッセイ

【0200】

実験設計：5×10⁶ A375またはColo205細胞を、37℃まで10分間事前に加温されたPBS中、1μMカルボキシフルオレセイン二酢酸サクシニミジルエステル（CFDA-SE, Molecular Probes/Invitrogen [Eugene, OR, USA]）で標識した。染色を、5体積の氷冷培地の細胞への添加によって反応停止処理し、続いて氷上で5分間のインキュベーションを行った。細胞を、新鮮な加温培地中で3回洗浄し、2×10⁴細胞/mLで、6ウェルプレート中にプレートした。細胞を、適切なIC₅₀またはIC₉₀濃度のDMSO（0.05v/v%）またはTAK-733で、24時間および48時間処理した。細胞を、適切な時点で、トリプシンエチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）（Gibco/Invitrogen [Carlsbad, CA, USA]）により1回採取し、リン酸緩衝食塩水（PBS）で1回洗浄し、次いで1%BSAを含有するPBS中に再懸濁させた。試料を、細胞ストレーナーに通して、単細胞懸濁液を確保し、CFSE蛍光を、フローサイトメトリー（FACS Canto II, Becton Dickinson [San Jose, CA, USA]）によって評価し、試料を、FACSDIVAソフトウェア（Becton Dickinson [San Jose, CA, USA]）を使用して分析した。

【0201】

結果：TAK-733処理に反応したCFSEシグナルの減弱は、MeK阻害後に循環し続ける細胞と一致して、対照と同等の速度で生じた。TAK-733の存在下での、この継続される細胞周期分裂は、S期およびG2/M期を通じて変化した継代速度と一致して、フローサイトメトリーを使用して決定された異常なDNA量プロファイルにより生じることが実証された。

実験3：BrdU増殖アッセイ

【0202】

A2780、A375、PC-3、およびSK-Mel-2ヒト腫瘍細胞株を、80 μ Lの適切な細胞培養成長培地中、それぞれ、1ウェル当たり 2.0×10^3 、 1.0×10^3 、 4.0×10^3 、および 2.0×10^3 細胞で播種した。プレート密度は、120時間にわたって最適な線形成長を確保するように選定した。20時間後、10 μ Lの各化合物を、両方の薬剤の用量反応によりマトリックス中の細胞に添加した。MLN8237を、5~0.00122 μ Mの範囲の最終濃度を達成するように成長培地で希釈したDMSO中4倍段階希釈で、全ての細胞株に添加した。TAK-733を、 $10 \sim 1.0 \times 10^{-7}$ μ Mの範囲の最終濃度を達成するように成長培地で希釈したDMSO中10倍段階希釈で、A375およびSK-Mel-2細胞株に添加した。A2780およびPC-3細胞株については、最終濃度が50 μ Mおよび25 μ Mで出発し、 $10 \sim 0.00064$ μ Mで、成長培地で希釈されたDMSO中5倍段階希釈により継続するように、TAK-733を添加した。各マトリックスを三重で生成し、このうち各々は別個のプレート上で複製した。成長培地で希釈されたDMSOで処理された細胞 ($n=1$ (1プレート当たり))、A375およびSK-Mel-2細胞株について0.65%最終濃度、ならびにA2780およびPC-3細胞株について0.75%最終濃度)は、無処理の対照としての役目を果たした。細胞を、MLN8237およびTAK-733により37℃で96時間、加湿した細胞培養チャンバ中で処理した。

【0203】

各細胞株の細胞増殖を、製造業者 (Roche [Mannheim, Germany]) の指示に従って細胞増殖酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、5-ブromo-2-デオキシウリジン (BrdU) 比色キットを使用して、測定した。このアッセイは、複製するデオキシリボ核酸 (DNA) へのBrdU取り込みを定量化することによって、細胞増殖を測定する。簡潔に述べると、各ウェルを、10 μ LのBrdU標識試薬と共に37℃で2時間、加湿した細胞培養チャンバ中でインキュベートした。標識培地の吸引後、将来アッセイするために、プレートをホイルに包み、4℃で維持した。細胞を固定し、100 μ Lのエタノールを各ウェルに添加することによって変性させ、室温で30分間インキュベートした。エタノールを吸引し、50 μ Lのブロッキング試薬 (Roche [Mannheim, Germany]) を細胞に添加し、30分間インキュベートした。100 μ Lのペルオキシダーゼ結合抗BrdU抗体 ([抗-BrdU-POD]、抗体希釈緩衝液中1:100) を、細胞に添加した。細胞を、抗体と共に室温で120分間インキュベートした。細胞を次いで、1ウェル当たり150 μ Lの洗浄緩衝液で2回洗浄し、100 μ Lのテトラメチルベンジジンを次いで添加した。細胞を、室温で15~30分間インキュベートしてから、分光光度分析を行った。SpectraMax Plus 384プレートリーダー (Molecular Devices [Sunny Vale CA, USA]) またはWALLAC 1420 Workstation (Perkin Elmer [Turku, Finland]) を使用して、各ウェルの吸光度を、使用された機械に応じて、それぞれ395nmまたは405nmで測定した。A2780およびA375細胞株は、SpectraMax Plusを使用して395nmで測定したが、PC-3およびSK-Mel-2細胞株は、WALLAC 1420 Workstationを使用して405nmで測定した。データの分析を、GraphPad Prism 5.0を使用して行った。

【0204】

結果：A 2 7 8 0、A 3 7 5、S K M E L - 2、および P C - 3 細胞を、種々の濃度の M L N 8 2 3 7 または T A K - 7 3 3 のいずれかで 9 6 時間処理し、濃度反応曲線を、単一薬剤として各分子につき生成した。種々の濃度の T A K - 7 3 3 に反応した M L N 8 2 3 7 の IC_{50} および IC_{90} に対する効果を次いで、表 5 に示されるように決定した。T A K - 7 3 3 の添加は、A 2 7 8 0、S K M E L - 2、および P C - 3 細胞株における M L N 8 2 3 7 の IC_{50} および IC_{90} を、濃度依存的様態で推移させた（表 5）。追加的利益は、A 3 7 5 細胞株において何ら観察されなかった。

【表 5】

【表 5】培養された腫瘍細胞における、様々な濃度の TAK-733 による MLN8237 IC_{50} および IC_{90}

10

	A2780		A375		SKMEL-2		PC-3	
TAK-733 (nM)	IC_{50}^a (nM)	IC_{90}^a (nM)	IC_{50} (nM)	IC_{90} (nM)	IC_{50} (nM)	IC_{90} (nM)	IC_{50} (nM)	IC_{90} (nM)
0.0	43	>5000	59	530	67	>5000	134	>5000
0.0001			73	554				
0.001			63	408				
0.01			58	882	66	>5000		
0.1			62	325	54	>5000		
0.64	34	>5000						
1			65	>5000	48	>5000		
3.2	29	288						
10					16	309		
16	19	28					84	>5000
80	11	46					93	1064
400							100	890
2000							74	569

^aMLN8237 IC_{50} および IC_{90} は、細胞を様々な濃度の MLN8237 および TAK-733 で 96 時間処理した後に BrdU 増殖アッセイを使用して決定

20

30

実験 4：フローサイトメトリーによる二倍体未満 (sub-diploid) の細胞の定量化

【0205】

A 2 7 8 0、A 3 7 5、P C - 3、および S K - M E L - 2 細胞を、 2×10^4 細胞/mL で播種し、6 ウェル細胞培養皿上で、 37°C で一晩、 $5\% \text{CO}_2$ と共に成長させた。細胞を、DMSO、TAK-733、MLN8237、または同時に TAK-733 および MLN8237 で処理し、 37°C で $5\% \text{CO}_2$ と共に、適切な時間にわたってインキュベートした。関連時点で、細胞を、トリプシンエチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) (Gibco/Invitrogen [Carlsbad, CA, USA]) により 1 回採取し、リン酸緩衝食塩水 (PBS) で 1 回洗浄し、 $70\% \text{エタノール}$ 中に固定し、 -20°C で少なくとも 24 時間保管した。細胞を、PBS 中で更に 1 回洗浄し、次いで PBS 中の $50 \mu\text{g/mL}$ ヨウ化プロピジウム (Invitrogen, [Carlsbad, CA, USA]) および $30 \mu\text{g/mL}$ リボヌクレアーゼ (RNAse) A (Sigma [St Louis, MO, USA]) 中に再懸濁させ、室温で 30 分間、光から保護してインキュベートした。細胞周期分布を、FACS Canto II フローサイトメータ (Becton Dickinson [San Jose, CA, USA]) 上でのフローサイトメトリーを使用して、デオキシリボ核酸 (DNA) 量を測定することによって決定し、試料を、FACSDIVA ソフトウェア (Becton Dickinson

40

50

[San Jose, CA, USA]) を使用して分析した。

【0206】

結果：DMSO、TAK-733、MLN8237、またはTAK-733およびMLN8237の組み合わせで96時間および120時間処理した後、培養A2780細胞の二倍体未満のDNA量を、フローサイトメトリープロファイルを使用して定量化した（それぞれ図2Aおよび2B）。図2Aで見ることができるとおり、TAK-733またはMLN8237のいずれも、50 nM MLN8237 処理試料を例外として、DMSOと比べて、試験された濃度で二倍体未満の細胞の百分率における特記すべき増加を引き起こさなかった。しかしながら、組み合わせで、TAK-733およびMLN8237は、試験された濃度のうちの複数、つまり200 nM TAK-733/20 nM MLN8237、50 nM TAK-733/50 nM MLN8237、および200 nM TAK-733/50 nM MLN8237で、二倍体未満の細胞の百分率における増加を引き起こした。120時間の細胞培養を表す、図2Bで見ることができるとおり、より高い濃度のMLN8237でのTAK-733およびMLN8237の組み合わせは、二倍体未満の細胞の百分率における増加を引き起こした。

【0207】

図1で見ることができるとおり、TAK-733およびMLN8237の両方で処理されたA2780細胞における、5日間の期間にわたって生じる有糸分裂事象の頻度は、いずれかの薬剤単独で処理された細胞と比べて有意に低減された。これは、単一薬剤と比べて、組み合わせられたTAK-733およびMLN8237で処理された細胞における、有糸分裂事象間の平均時間における増加と一致する（表4）。これらのデータは集合的に、TAK-733およびMLN8237の組み合わせが、いずれかの薬剤単独よりも大きな程度に、細胞周期進行を攪乱することを実証する。4N超のDNAを有する培養A2780細胞の百分率を、96時間時点でのフローサイトメトリープロファイルから定量化した（表6）。結果は、単一薬剤のMLN8237が、24時間および48時間時点で4N超のDNA量を有する細胞の百分率における実質的な増加を引き起こしたことを実証する。TAK-733をMLN8237と組み合わせで添加したとき（対照レベルに匹敵するレベルに戻り）、PC-3細胞を例外として、試験された細胞株の全てにおいて、4N超のDNA量を有する細胞の百分率における劇的な低減が存在した。対照的に、試験された唯一のTAK-733非感受性細胞株であった、PC-3細胞株においては、4N超のDNA量を有する細胞の百分率におけるこの低減は観察されなかった。これらのデータは、TAK-733が、MLN8237によって誘導された異常な減数分裂の後に細胞周期進行を抑制するという見解を支持する。この知見は、細胞周期チェックポイント機能におけるMEK経路の役割を記載する、公開文献と一致する（Oncogene (2007) 26:4689-98; Mol Biol Cell. (2006) 17:5227-40、Cancer Res. (2008) 68:5113-21、Cell Cycle (2011) 10:481-91、Oncogene (2006) 25:1153-64）。

【表6】

【表6】：4N超のDNAを有する細胞の百分率^a

処理	A2780		A375		SKMEL-2		PC3	
	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
DMSO	1.7	2.2	0.9	1.4	3.1	2.7	10.5	10.7
TAK-733	2.5	4.4	0.5	0.6	2.5	3.8	10.7	11.4
MLN8237	9.6	13	16	18.6	14.5	36.4	21	30.5
TAK-733, MLN8237	3.6	5.3	2.7	3.2	6.9	11.3	20.5	31.8

^a 4N 超の細胞の百分率 (percentable) は、固定した細胞をヨウ化プロピジウムで染色し、DNA 量をフローサイトメトリー (flow cytometry) によって測定することによって、決定した。

10

20

30

40

50

実験5：NCI-H23非小細胞肺癌異種移植片を担持するメスヌードマウスに経口投与された、単一薬剤としての、または組み合わせた、またはスケジュールで投薬された、TAK-733およびMLN8237の抗腫瘍活性

【0208】

本研究の目的は、マウスに経口投与されたときの、腫瘍成長および体重減少における処置誘導性遅延の測定によって、腫瘍反応活性を評価し、単一薬剤としてのまたは組み合わせたTAK-733およびMLN8237の複数回用量へのNCI-H23異種移植片の反応率を確立することである。

【0209】

試験および対照品目：TAK-733を、0.5%メチルセルロース400 (MC) (Wako Chemical USA, Richmond, VA, USA) 中で5日毎に調整し、およそ25℃で、暗所で保管した。

【0210】

MLN8237を、10%ヒドロキシプロピルーベーターシクロデキストリン (HP-β-CD) (Sigma, St. Louis, MO, USA) + 1% NaHCO₃ (Sigma, St. Louis, MO, USA) 中で5日毎に調製し、およそ25℃で、暗所で保管した。

【0211】

試験系：本研究に使用された動物が、表7に記載される。低継代NCI-H23細胞を、RPMI (Roswell Park Memorial Institute) -1640 (ATCC, Manassas, VA, USA) 10%ウシ胎児血清 (PAA Laboratories PTY LTD, Morningside, QLD, Australia) 中で成長させ、 5.0×10^7 細胞/mLマトリゲルサポート (BD Biosciences, Bedford, MA, USA) の濃度で供給した。 5.0×10^6 NCI-H23細胞/動物 (0.1mL注射量) を、Balb/cヌードマウスの右脇腹中に皮下移植した。

【表7】

【表7】試験系

種:	ハツカネズミ
株:	ヌード
源:	Harlan Laboratories (Indianapolis, IN, USA)
1群当たりの動物の数:	8
動物の総数:	64
週齢および性別:	投薬の開始時に14週、メス
体重:	投薬の開始時に24グラム
順化期間:	少なくとも31日間

【0212】

実験設計：7～9週齢のメスBalb/cヌードマウスの脇腹に、(細胞懸濁) 5.0×10^6 NCI-H23細胞を皮下接種した。腫瘍成長を、副尺カリパスで監視した。平均腫瘍体積を、式 $V = W^2 \times L / 2$ を使用して計算した。平均腫瘍体積 (MTV) がおよそ 105 mm^3 に達したとき、動物を8つの処置群に無作為化した ($n = 8$ / 群)。マウスに次いで、組み合わせたビヒクル (10% HP-β-CD + 1% NaHCO₃ および 0.5% MC)、TAK-733、MLN8237、TAK-733およびMLN8237の組み合わせ、または個々に投与されるTAK-733およびMLN8237を各々1

0 日間、合間に 1 日休止をおきながら、2 1 日間の期間にわたって投薬した。腫瘍成長および体重を、週 2 回測定した。腫瘍成長阻害および体重変化を、処置の 9 9 日目に計算した。

【0 2 1 3】

抗腫瘍活性を、9 9 日目の T G I パーセント（〔対照群の平均腫瘍体積－処置群の平均腫瘍体積〕／対照群の平均腫瘍体積）を計算することによって決定した。治療を 2 1 日間の 1 日目に開始した。多くの腫瘍／処置組み合わせについて、療法の終了時の腫瘍体積は、腫瘍反応の不正確な測定を提供する。多くの療法は、腫瘍細胞を即座に死滅させないが、増殖の複数の世代をかけて細胞を死滅させ、療法の終了時の治療効果の即座の評価は、限定された正確性を有する。したがって、腫瘍再成長を含めるために研究を延長することにより、群間の腫瘍細胞反応における差異の評価が可能となる。9 9 日目の使用により、我々が、腫瘍反応を評価し、再成長期間にわたる各群についての ΔAUC を統計的に比較するすることが可能となる。

10

【0 2 1 4】

有効性を評価するために使用された追加のエンドポイントは、研究の終了時の、完全腫瘍反応および部分腫瘍反応 C R および P R）、ならびに腫瘍のない生存対象（T F S）の数であった。C R を、検出不可能なサイズ（ $< 50 \text{ mm}^3$ ）までの腫瘍量における減少として定義し、P R を、最初の処置からの腫瘍量における 5 0 % 超の減少として定義した。研究終了時（1 3 5 日目）に測定可能な腫瘍が何ら観察されない場合、動物を T F S と見なし、P R は、C R を除いたものとして見なされた一方で、T F S は、C R 数に含まれた。

20

【0 2 1 5】

統計的分析：統計的分析を、線形混合効果回帰モデルにより行った。本モデルは、対照試料と処置試料との間の腫瘍成長の傾向における差異を考慮する。マウスの間の差異を、無作為効果として扱い、複合対称性共分散構造を使用して、各マウスに関する反復される腫瘍測定値間のばらつきをモデル化した。処置比較を、モデルからの近似曲線を使用して、腫瘍体積－対一時間曲線下面積（ ΔAUC ）における変化を計算することによって行った。 ΔAUC の有意性を、並べ替え検定を使用して評価した。P 値 < 0.05 を、有意と見なした。

【0 2 1 6】

30

薬物組み合わせを、相乗作用について、観察された AUC 値を使用して評価した。対照と比べた AUC における変化を、単一薬剤処置群ならびに組み合わせ群の両方について計算した。2 つの化合物間の相互作用を次いで、組み合わせ群において観察された AUC における変化を、両方の単一薬剤において観察された変化の合計と比較することによって評価した。統計的に有意な p 値（ $p < 0.05$ ）は、2 つの化合物間の相互作用が、相反的または相乗的のいずれかであることを示唆する。

結果および考察

【0 2 1 7】

ビヒクル対照群における腫瘍は、全ての生存マウスにおいて進行性で成長し、7 1. 6 日間で 422 mm^3 の M T V サイズ（最初のサイズからの 2 倍の腫瘍体積倍増）に達した。腫瘍成長は、0 日目～2 8 日目の間でおおよそ対数線形であり、3 5 日間の腫瘍体積倍増時間を示した。

40

【0 2 1 8】

2 1 日間にわたる 10 mg/kg T A K－7 3 3 または 20 mg/kg M L N 8 2 3 7 の毎日の経口投与は、対照から統計的に有意でなかった（ $p > 0.05$ ）、N C I－H 2 3 異種移植マウスにおける 3 1. 9 % および 4 3. 4 % の T G I をもたらした。T A K－7 3 3 10 mg/kg （経口、1 日 1 回）は、8 つのうち 1 つの P R、および 8 つのうち 1 つの T F S を含む、8 つのうち 1 つの C R をもたらした。M L N 8 2 3 7 20 mg/kg （経口、1 日 1 回）は、8 つのうち 2 つの C R および 2 つの T F S をもたらした。3 0 mg/kg の M L N 8 2 3 7 経口での処置は、7 3. 3 % の T G I と、8 つのう

50

ち4つのPR、ならびに8つのうち4つのCRおよび2つのTFSを有して、ビヒクル対照から統計的に有意であった ($p < 0.05$) 抗腫瘍活性をもたらした。10 mg/kgのTAK-733および20 mg/kgのMLN8237の並行した併用処置 (21日間にわたって1日1回) は、研究の終了時の総腫瘍負荷における24.5%減少、ならびに8つのうち8つのCRおよび2つのTFSを有して、ビヒクル対照から有意に異なる ($p < 0.05$) 抗腫瘍活性をもたらした。10 mg/kgのTAK-733および30 mg/kgのMLN8237は、100% TGI、ならびに8つのうち8つのCRおよび8つのうち7つのTFSを有し、統計的に有意 ($p < 0.05$) な抗腫瘍活性をもたらした。効果は、相乗的であることが示された。高用量の併用処置もまた、単一薬剤療法を上回る、TGIにおける有意な ($p < 0.05$) 増加をもたらした。

10

【0219】

TAK-733/MLN8237の間欠投薬 (交互) の組み合わせは、並行した併用療法を上回るいかなる治療的利点ももたらさなかった。10 mg/kg TAK-733 (10日間の処置、1日の投薬休日) 続いて20 mg/kg MLN8237 (10日間の処置)、またはその反対である、20 mg/kg MLN8237 (10日間の処置、および1日の投薬休日) 続いて10 mg/kg TAK-733 (10日間の処置) の経口投与は、NCI-H23細胞移植マウスにおける、それぞれ12.5%および18.1%の有意な ($p < 0.05$) TGIをもたらした。TAK-733続いてMLN8237処置は、8つのうち7つのPR、8つのうち1つのCR、および8つのうち1つのTFSをもたらした。MLN8237続いてTAK-733は、8つのうち2つにおけるPR、8つのうち2つにおけるCR、および8つのうち2つのTFSをもたらした。自然退縮 (PRまたはCR) は、ビヒクル対照群において何ら見られなかった。

20

【0220】

ビヒクル群、TAK-733 (10 mg/kg) 群、MLN8237 (20または30 mg/kg) 群、TAK-733/MLN8237 (20 mg/kg) 組み合わせ群、またはTAK-733 (10日間) 続いてMLN8237 20 mg/kg (10日間) 群において、体重減少は、何ら存在しなかった。TAK-733を10日間投薬され、続いて処置なしで1日、次いでMLN8237 (20 mg/kg) を10日間投薬されたマウスにおける、平均最大パーセント体重変化 (BWC) は、処置の14日目に8.9%であった。MLN8237 (20 mg/kg) を10日間、続いて処置なしで1日、次いでTAK-733を10日間とする平均最大BWCは、処置の14日目に0.9%であった。

30

【0221】

相乗作用分析は、TAK-733 (10 mg/kg) およびMLN8237 (30 mg/kg) が並行して投与されたときの相乗効果を明らかにした ($p < 0.05$)。TAK-733 (10 mg/kg) と20 mg/kgのMLN8237との並行した組み合わせ投薬およびスケジュールされた投薬は、相加的であることが示された ($p > 0.05$)。

【0222】

投薬期間中、どのマウスも研究から取り除かれなかった。1匹のマウスを、腫瘍サイズに起因して、99日間の研究期間の終了前にビヒクル群から取り除いた。2つのマウスを、腫瘍サイズに起因して、MLN8237 20 mg/kg (経口、1日1回) 群から取り除いた。TAK-733 (10 mg/kg) とMLN8237 (30 mg/kg) との組み合わせ群からの1匹のマウスは、死亡したことが見出され、投薬期間後 (29日目) に研究から取り除いた。どのマウスも、体重減少のためには研究から取り除かれなかった。

40

。

結論

【0223】

経口投与されたTAK-733 (10 mg/kg) およびMLN8237 (30 mg/kg) の並行した併用療法は、NCI-H23ヒト非小細胞肺癌腫瘍異種移植モデルにおけるいずれかの薬物単独と比較して、有意な ($p < 0.05$) 増大した抗腫瘍活性を有し、このうち10 mg/kg/日のTAK733および30 mg/kg/日のMLN823

50

7 が最も高い有効性を有し、その効果は、相乗的であることが示された ($p < 0.05$)。組み合わせの間欠療法は、相乗作用分析から明らかなように、単一薬剤療法を上回るいかなる治療的利点をももたらさなかった ($p > 0.05$)。

実験6：Panc-1 ヒト膵臓癌異種移植片を担持するメスヌードマウスに、単一薬剤としてまたは組み合わせて経口投与されたTAK-733またはMLN8237の抗腫瘍活性

【0224】

本研究の目的は、処置誘導性腫瘍成長阻害および体重減少を測定することによって、Panc-1 異種移植片を担持するメスヌードマウスにおける、単一薬剤としてまたは組み合わせて経口で与えられたTAK-733またはMLN8237の腫瘍反応活性を評価することである。

10

【0225】

試験および対照品目：TAK-733を、0.5%メチルセルロース400 (MC) (Wako Chemical USA, Richmond, VA, USA) 中で5日毎に調整し、およそ25℃で、暗所で保管した。MLN8237を、10%ヒドロキシプロピルーベーターシクロデキストリン (HP-β-CD) (Sigma, St. Louis, MO, USA) + 1% NaHCO₃ (Sigma, St. Louis, MO, USA) 中で5日毎に調製し、およそ25℃で、暗所で保管した。

【0226】

20

試験系：本研究に使用された動物が、表8に記載される。

【表8】

【表8】試験系

種:	ハツカネズミ
株:	ヌード
源:	Harlan Laboratories (Indianapolis, IN, USA)
1群当たりの動物の数:	8
動物の総数:	32
週齢および性別:	投薬の開始時に13~15週、メス
体重:	投薬の開始時に21グラム
順化期間:	少なくとも24日間

30

【0227】

実験設計：低継代（継代TC08）Panc-1細胞 (ATCC, Manassas, VA, USA) を、Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 (ATCC, Manassas, VA, USA) 10%ウシ胎児血清 (PAA Laboratories PTY LTD, Morningside, QLD, Australia) 中で成長させ、ダルベッコリン酸緩衝食塩水 (DPBS) (Invitrogen-Gibco, Grand Island, NY, USA) 中、 5.0×10^7 細胞/mLの濃度で供給した。細胞を、マトリゲルサポート (BD Biosciences, Bedford, MA, USA) と1:1混合し、 5.0×10^6 Panc-1細胞/動物 (0.2mL注射量) を、メスBalb/cヌードマウスの右脇腹中に皮下移植した。

40

【0228】

腫瘍成長を、カリパスを使用して週2回監視し、平均腫瘍体積を、式 ($0.5 \times [\text{長さ} \times \text{幅}^2]$) を使用して計算した。平均腫瘍体積がおよそ208mm³に達したとき、動物を、処置群 (n=8/群) に無作為化し、ビヒクル (HP-β-CD) と1% NaHCO₃ および0.5%メチルセルロース)、10mg/kgのTAK-733または30mg

50

／kgのMLN8237を21日間投薬した（1日1回、皮下）。腫瘍サイズおよび体重を、週2回測定し、研究を、対照群における腫瘍がおおよそ1127.8mm³に達したときの63日目に終了した。併用処置群における腫瘍体積および動物の体重を、最大111日間監視した。

【0229】

抗腫瘍活性を、63日目のTGIパーセント（〔対照群の平均腫瘍体積－処置群の平均腫瘍体積〕／対照群の平均腫瘍体積）を計算することによって決定した。処置を1日目開始し、21日目まで続けた。最大BWLパーセントを、処置期間中（1日目～21日目）に評価した。抗腫瘍効果を、研究の終了時の、完全退縮（CR）、部分退縮（PR）の発生率、腫瘍のない生存対象（TFS）の数、および腫瘍成長阻害（TGI）として測定した。CRを、触診の限度を下回るまで低減された腫瘍として定義する。部分退縮（PR）を、それらの最初のサイズの50%超であるが100%未満だけ低減された腫瘍として定義する。CRまたはPRが恒久的であると見なされるには、7日間の最低持続期間が必要とされる。研究終了時（111日目）に測定可能な腫瘍が何ら観察されない場合、動物をTFSと見なし、PRは、CRを除いたものとして見なされた一方で、TFSは、CR数に含まれた。

10

【0230】

薬物組み合わせを、相乗作用について、観察されたAUC値を使用して、組み合わせ群において観察されたΔAUCを、両方の単一薬剤において観察された変化の合計と比較することによって評価した。

20

【0231】

統計的分析：

【0232】

腫瘍成長阻害：処置の最終日に、最初の処置日からの腫瘍体積値における変化間を、処置群にわたって比較して、これらの差異が統計的に有意であったかどうかを評価した。p値<0.05を、統計的に有意と見なした。

【0233】

曲線下面積における変化（ΔAUC）：統計的分析を、線形混合効果回帰モデルにより行った。本モデルは、対照試料と処置試料との間の腫瘍成長の傾向における差異を考慮する。マウスの間の差異を、無作為効果として扱い、複合対称性共分散構造を使用して、各マウスに関する反復される腫瘍測定値間のばらつきをモデル化した。処置比較を、モデルからの近似曲線を使用して、ΔAUCを計算することによって行った。ΔAUCの有意性を、並べ替え検定を使用して評価した。P値<0.05を、有意と見なした。

30

【0234】

併用処置効果：組み合わせスコア計算を使用して、併用処置の効果が、個々の処置と比べて、相加的（相乗的）を超える、相加的、または相加的未満（相反的）であったかという質問に取り組んだ。併用処置の効果を、併用スコアが0未満であった場合には相加的を超える、併用スコアが0と等しかった場合には相加的、併用スコアが0を超えた場合には相加的未満と見なした。標準誤差および95%信頼区間（2×標準誤差として計算）を使用して、併用スコアが0から有意に異なるかどうかを決定した。P値<0.05を、有意と見なした。

40

結果および考察

【0235】

ビヒクル対照群における腫瘍は、全ての生存マウスにおいて進行性で成長し、57.8日間で832mm³の中央値腫瘍体積（MTV）サイズ（最初のサイズからの2倍腫瘍体積倍増）に達した。

【0236】

腫瘍成長は、Panc-1細胞移植マウスにおいて、ビヒクル処置と比較したとき、10mg/kg TAK-733（TGI=41.7%、p<0.001）、30mg/kg MLN8237（TGI=-6.4%、p<0.001）、および併用処置群（TG

50

I = 79.1%, $p < 0.001$) において有意に阻害された。併用処置は、単一薬剤療法と比較して、統計的に有意な抗腫瘍活性 ($p = 0.022$) をもたらした。部分腫瘍退縮は、併用処置群における2匹の動物において観察された。

【0237】

本研究において、試験品目処置関連の死亡は、何ら存在しなかった。TAK-733 (10 mg/kg) およびMLN8273 (30 mg/kg) は、それぞれ2.0% (5日目) および0.2% (5日目) の平均最大体重減少を有して、単一薬剤として良好な忍容性を示した。TAK-733およびMLN8237の併用療法もまた、9日目に8.7%の観察された処置関連の体重減少を有して、忍容性を示した。

【0238】

本研究中に、処置関連の死亡は、何ら存在しなかった。

結論

【0239】

経口投与TAK-733 (10 mg/kg) およびMLN8237 (30 mg/kg) で併用療法は、忍容性を示し、Panc-1ヒト膵臓癌腫瘍異種移植モデルにおけるいずれかの薬物単独と比較して、有意に増加した抗腫瘍活性 ($p = 0.022$) を示した。

【0240】

培養中のA2780およびA375細胞による反応機構研究は、いずれかの薬剤単独と比べた、TAK-733およびMLN8237の組み合わせによる、細胞周期進行の減速および細胞死の増加したレベルを実証する。組み合わせからもたらされる増加した遅延および細胞死は、MLN8237の抗増殖効果の IC_{50} および IC_{90} 濃度における移行をもたらす。併用処置はまた、MLN8237単独と比べた、異常なレベルのDNA量を有する細胞の低減をもたらす。これらの知見は、MEK阻害が、細胞生存性に対するその独自の有害作用に加えて、異常なDNA量を有する細胞の増大した致死を介して細胞生存性に対するMLN8237の有害作用も増大する、機構と一致する。

【0241】

実験1～6は、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤とMEK阻害剤との組み合わせが、増大した抗腫瘍活性をもたらすことを実証する。実験7に記載される臨床研究を行って、細胞増殖性障害を有する患者の治療における、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤とMEK阻害剤との組み合わせの有効性を確認することができる。

【0242】

実験7：臨床研究

【0243】

TAK-733およびアリセルチブを、空腹時に投与する。患者に、各用量の2時間前および1時間後は飲食を控えるよう指示する（水および処方薬を除く）。TAK-733および/またはアリセルチブの各用量を、8オンス (240 mL) の水と共に、経口で与える。制酸剤およびカルシウム含有栄養補助食品は、各アリセルチブ用量の2時間前から2時間後まで摂取できない。

【0244】

TAK-733を、21日周期の1～14日目に、1日1回経口投与する。アリセルチブは、21日周期の1～7日目に、1日2回経口投与する。患者に、1～7日目の朝にTAK-733およびアリセルチブを同時に摂取するよう指示する。アリセルチブの第2の用量は、朝の用量のおよそ12時間後の、1～7日目の夕方に摂取する。8～14日目の朝に、患者は、TAK-733のみを摂取する。各14日間の投薬期間には、7日間の無治療回復期間が続く。

【0245】

上の投与スケジュールの例外は、2周期目において、PK拡大コホートにおける患者について生じる。2周期目中、PK拡大コホートにおける患者に、1～7日目の朝にアリセルチブのみを摂取するよう指示する。アリセルチブの第2の用量は、朝の用量のおよそ1

10

20

30

40

50

2 時間後の、1 ～ 7 日目の夕方に摂取する。8 ～ 14 日目の朝に、患者は、TAK-733 のみを摂取する。他の周期について、各 14 日間の投薬期間には、7 日間の無治療回復期間が続く。この交互スケジュールは、併用投与される TAK-733 の不在下でのアリセルチブの、および併用投与されるアリセルチブの不在下での TAK-733 の、血漿 PK 特性評価を可能にする。

【0246】

患者に、毎日およそ同時にそれらの研究薬を摂取し、いかなる時も処方用量を超えて摂取しないよう指示する。TAK-733 は、アリセルチブの朝の用量と共に摂取する。万一、患者が、指定される時間枠内でそれらの TAK-733 および／またはアリセルチブ用量を摂取し損なう場合には、その用量は、飛ばされ、見逃された用量と見なされる。患者は、いずれの見逃された用量も投薬日記に記録し、次のスケジュールされた時間に、処方された投薬量により投薬を再開する。いかなる状況下でも、患者は、アリセルチブの用量を 6 時間未満の間隔で摂取すべきでない。

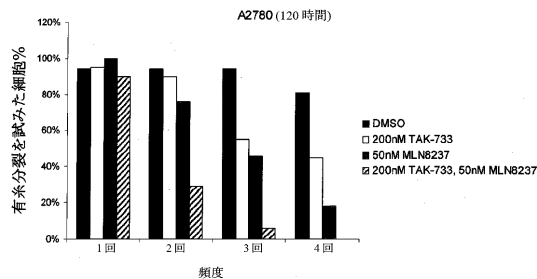
【0247】

重度の嘔吐または粘膜炎により、患者がスケジュールされた用量を摂取することを阻止される場合、その用量は飛ばされる。嘔吐が研究薬摂取後に生じる場合、その用量は、再投与されず、患者は、次のスケジュールされた時間に、処方された投薬量により投薬を再開する。患者は、彼らの投薬日記に、嘔吐の時間を記録する。いかなる状況下でも、患者は、用量を反復または倍加すべきでない。

10

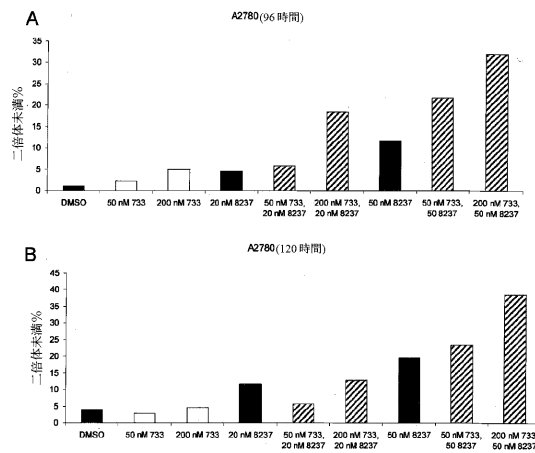
【図 1】

【図 1】



【図 2】

【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 45/00

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チャクラバルティ, アリジット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, ホーソーン ロード 2

(72)発明者 ビンセント, パトリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, サイエンス センター ドラ
イブ 10410, 武田カリフォルニア株式会社内

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 特表2010-510215 (JP, A)
特表2011-506420 (JP, A)
Drugs Future, 2010年10月, Vol.35, No.10, p.845-858
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年 3月 1日, Vol.21, No.5, p.1315-1319

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/06

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CPlus/REGISTRY (STN)