

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年7月23日(2015.7.23)

【公表番号】特表2014-516992(P2014-516992A)

【公表日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-038

【出願番号】特願2014-513788(P2014-513788)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/55

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月2日(2015.6.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

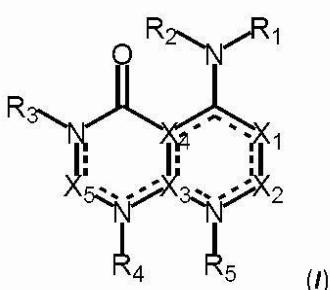
【特許請求の範囲】

【請求項1】

M E K 阻害剤と組み合わせて投与されることによって増殖性障害を治療する際に使用するためのオーロラAキナーゼの選択的阻害剤であって、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M E K 阻害剤は、式(I)：

【化4】



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、

X₁ および X₂ は、各々独立して、CR₆R₇、CO、CS および NR₈ からなる群から選択され、

X₃ および X₄ は、各々独立して、CR₇ および N からなる群から選択され、

X₅ は、CR₆R₇、CS および NR₈ からなる群から選択され、

R₁ は、各々が置換されているか、または置換されていない、(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、

R₂ 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、

R₃ 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、(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、アミノ(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、(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、R₃ 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し、

R₄ 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、アミド、(C₁₋₁₀)アルキルアミド、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、アミド(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(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)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、R₄ 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し、

R₅ 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、(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(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、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_{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})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_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})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_{1-5})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、(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、オーロラAキナーゼの選択的阻害剤。

【請求項2】

前記増殖性障害は、癌である、請求項1に記載のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤。

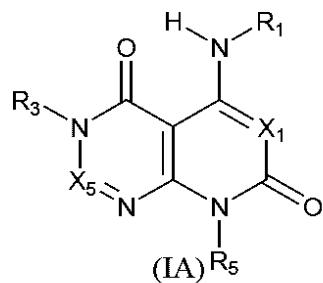
【請求項3】

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に記載のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤。

【請求項4】

前記M E K阻害剤は、式(I A)：

【化1】



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、 C_{R_6} であり、

X_5 は、 C_{R_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、

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})アリールであり、

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、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})

₀) 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；(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、アミノ(C₁-₁₀)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(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、(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)アルキルであって、前記ヘテロ(C₃-₁₂)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-ジオキサン二ル、および1,4-ジオキサン二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(C₃-₁₂)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(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、アリール(C₁-₁₀)アルキル；ヘテロアリール(C₁-₅)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(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；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、(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；ならびに(C₁₋₁₀)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、(C₃₋₁₂)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(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；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；(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

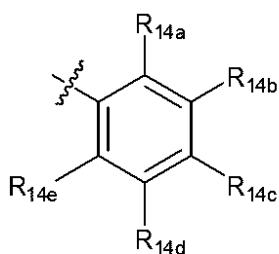
; 任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノカルボニル自体 ; 任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノ自体 ; 任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有する (C₁₋₁₀) アルキルアミノ自体 ; (C₃₋₁₂) シクロアルキル ; ならびに任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、および (C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から選択される置換基を有する (C₄₋₁₂) アリール自体からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、ヘテロアリール ; からなる群から選択され、

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) 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、前記請求項のいずれかに記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【請求項 5】

R₁ は、
【化 2】



を含み、式中、

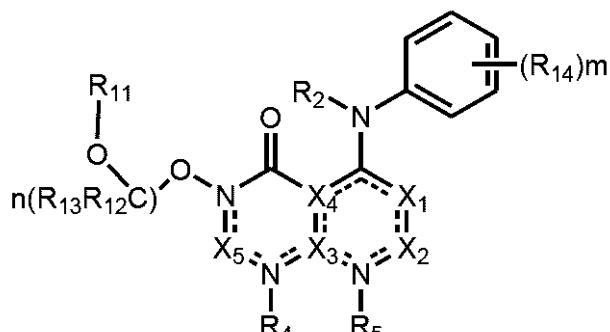
R_{1-4a}、R_{1-4b}、R_{1-4c}、R_{1-4d}、および R_{1-4e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、および (C₄₋₁₂) アリールからなる群から選択

される置換基を有する (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に記載のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤。

【請求項6】

前記M E K阻害剤は、式(II)：

【化3】



(II)

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_{1-1} 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、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_{3-12}) シクロアルキル (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_{1-2} 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_{1-10}) 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、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、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 (C_{1-5}) アルキル、

C_2) 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、(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、請求項 1 に記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【請求項 7】

X^1 および X^2 上の各 R^6 は、独立してハロまたは水素である、請求項 1 に記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【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 1 に記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【請求項 9】

前記 M E K 阻害剤は、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である、請求項 1 に記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【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) - 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である、請求項 1 に記載のオーロラ A キナーゼの選択的阻害剤。

【請求項 11】

(a) 前記オーロラ A キナーゼの選択的阻害剤および前記 M E K 阻害剤は、別個の剤形として投与され、前記 M E K 阻害剤は、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、もしくはその後に投与されるか、または

(b) 前記M E K阻害剤および前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、単一剤形として投与される、

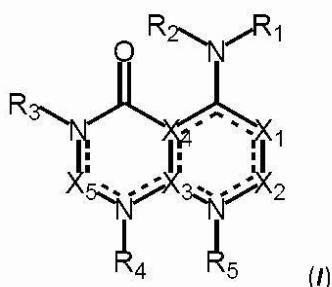
請求項1に記載のオーロラAキナーゼの選択的阻害剤。

【請求項12】

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されることによって増殖性障害を治療する際に使用するためのM E K阻害剤であって、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) - 5 H - ピリミド [5 , 4 - d] [2] ベンズアゼピン - 2 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその薬学的に許容されるその塩であり、

該M E K阻害剤は、式(I)：

【化4】



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、

X₁およびX₂は、各々独立して、CR₆R₇、CO、CSおよびNR₈からなる群から選択され、

X₃およびX₄は、各々独立して、CR₇およびNからなる群から選択され、

X₅は、CR₆R₇、CSおよびNR₈からなる群から選択され、

R₁は、各々が置換されているか、または置換されていない、(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、

R₂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、

R₃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、(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、アミノ(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、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、(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、R₃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、(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、アミド、(C₁₋₁₀)アルキルアミド、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、アミド(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(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、(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 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、(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、(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 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不在であることを条件とし、

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)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、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不在であることを条件とする、M E K阻害剤。

【請求項13】

前記増殖性障害は、癌である、請求項12に記載のM E K阻害剤。

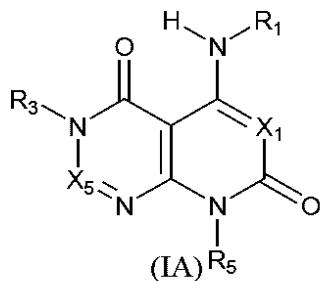
【請求項14】

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M E K阻害剤。

【請求項15】

前記M E K阻害剤は、式(IA)：

【化1】



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、

X₁は、C R₆であり、

X₅は、C R₆であり、

R₁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；(C₁₋₁₀)アルキルおよび(C₃₋₁₂)シクロアルキルから選択される置換基を有するスルホニル；(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；(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、(C₄₋₁₂)アリールであり、

R₃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(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、(C₁₋₁₀)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(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、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)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(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自体；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、(C₁₋₁₀)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(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(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、ハロ(C₁-₁₀)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(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；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、ヒドロキシ(C₁-₁₀)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(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；(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、アミノ(C₁-₁₀)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(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(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、(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)アルキルであって、前記ヘテロ(C₃-₁₂)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(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(

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 (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置換基を有する 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})

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。

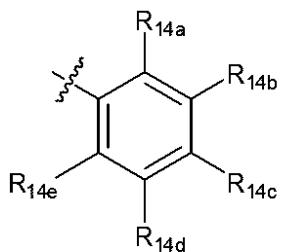
R_6 は、各々独立して、水素；ハロ；置換されていないか、または1つ以上の(C_{1-10})アルキルで置換されるアミノ；ならびに置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および(C_{1-10})アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-10})アルコキシ、アミノ、(C_{3-12})シクロアルキル、および(C_{4-12})アリールからなる群から選択される置換基を有する(C_{1-10})アルコキシ自体

; (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12～14のいずれかに記載のM E K阻害剤。

【請求項16】

R₁は、

【化2】



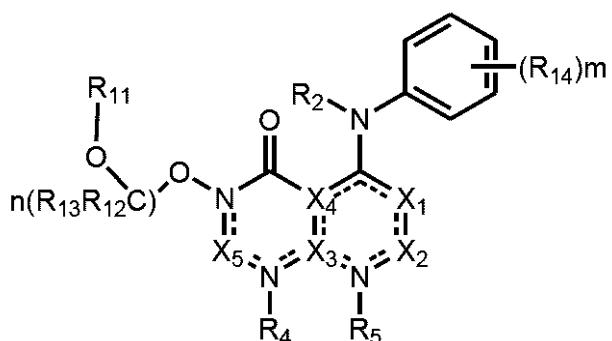
を含み、式中、

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、(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12に記載のM E K阻害剤。

【請求項17】

前記M E K阻害剤は、式(II)：

【化3-2】



(II)

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、 $R_{1,1}$ 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 R₁₋₂ および R₁₋₃ 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、(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、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール、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、

各 R₁₋₄ 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、(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、(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 2 つの R₁₋₄ 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 1-2 に記載の M E K 阻害剤。

【請求項 18】

X^1 および X^2 上の各 R^6 は、独立してハロまたは水素である、請求項 1 2 に記載の M-EK 阻害剤。

【請求項 19】

X₅ 上の R₆ 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、ハロゲン上に

口；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、請求項12に記載のM E K阻害剤。

【請求項20】

前記M E K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M E K阻害剤。

【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M E K阻害剤。

【請求項22】

(a) 前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤および前記M E K阻害剤は、別個の剤形として投与され、前記M E K阻害剤は、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、もしくはその後に投与されるか、または

(b) 前記M E K阻害剤および前記オーロラAキナーゼの選択的阻害剤は、単一剤形として投与される、

請求項12に記載のM E K阻害剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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、M E K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。

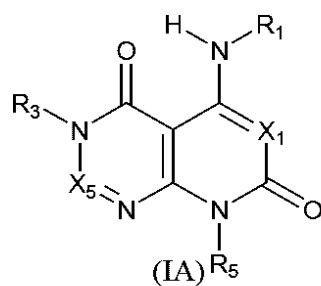
(項目3)

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M E K阻害剤は、式(I A)：

【化1】



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、CR₆ であり、

X_5 は、CR₆ 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(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；(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；(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、(C₄₋₁₂)アリールであり、

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(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；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、(C₁₋₁₀)

0) 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；(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、アミノ(C₁-1₀) 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(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、(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) アルキルであって、前記ヘテロ(C₃-1₂) 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-ジオキサン二ル、および1,4-ジオキサン二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(C₃-1₂) 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(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、アリール(C₁-1₀) アルキル；ヘテロアリール(C₁-5) 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(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)アルコキシ自身；(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；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、(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)アルコキシ自身；ならびに(C₁₋₁₀)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、(C₃₋₁₂)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(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；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)アルコキシ自身；(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；任意に(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)アルコキシ自身；(C₄₋₁₂)アリールオキシ；水素お

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

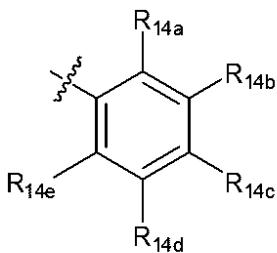
R₅ は、置換されていないか、または利用可能な原子価を通じて、ハロ；ニトロ；シアノ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するチオ；ヒドロキシ；任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、アミノ、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、および (C₄₋₁₂) アリールからなる群から選択される置換基を有する (C₁₋₁₀) アルコキシ自体；(C₄₋₁₂) アリールオキシ；水素および (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される置換基を有するオキシカルボニル；任意に (C₁₋₁₀) アルキルを有するアミノカルボニル自体；任意に (C₁₋₁₀) ア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

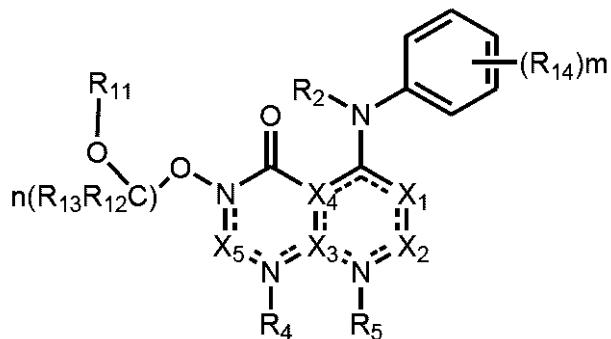
R_{14a}、R_{14b}、R_{14c}、R_{14d}、および R_{14e} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、任意にハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、ア

ミノ(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、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記M E K阻害剤は、式(III)：

【化3】



(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、

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(C₁-1₀)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、

各R₁₂およびR₁₃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、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、

) 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、

各 R₁₋₄ 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、(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、(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)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または 2 つの R₁₋₄ 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。

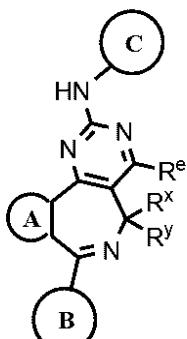
(項目 7)

前記 M E K 阻害剤は、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 (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、-OR⁵、-N(R⁴)₂、-SR⁵、またはR³もしくはR⁷で任意に置換されるC₁~₃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C₁~₆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になって、任意に置換される3~6員の脂環式環を形成し、

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、窒素原子と一緒にになって、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、

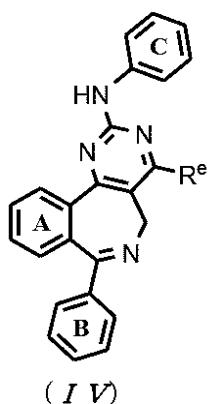
各R⁵は、独立して、水素であるか、または任意に置換される脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり、

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、項目1に記載の方法。

(項目9)

オーロラAキナーゼの前記選択的阻害剤は、式(IV)：

【化5】



(IV)

(IV)

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R³もしくはR⁷で任意に置換されるC₁~₃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、C₁~₆脂肪族、R²_b、R⁷_b、-T¹-R²_b、および-T¹-R⁷_bからなる群から選択され、

各R²_bは、独立して、-ハロ、-NO₂、-CN、-C(R⁵)=C(R⁵)₂、-CC-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

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

各 R^7 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^2 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、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-CC-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 、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、 $-C(R^5)=C(R^5)_-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)_-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)_-$ 、 $-C(O)-C(O)_-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)_-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、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、 $-C(R^5)=C(R^5)_-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)_-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)_-$ 、 $-C(O)-C(O)_-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)_-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、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、 $-C(R^5)=C(R^5)_-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)_-$ 、 $-C(O)_-$ 、 $-C(O)-C(O)_-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)_-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)_-$ 、 $-C(NR^4)=N-$ 、 $-C(OR^5)=N-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_-$ 、 $-P(O)(R^5)_-$ 、 $-P(O)(OR^5)_-$ 、 $O-$ 、 $-P(O)-O-$ 、または $-P(O)(NR^5)_-$ 、 $N(R^5)_-$ であり、

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

- R⁵、 - O R⁵、 - S R⁶、 - S (O) R⁶、 - SO₂ R⁶、 - SO₂ N (R⁴)₂、
 - N (R⁴)₂、 - NR⁴ C (O) R⁵、 - NR⁴ C (O) N (R⁴)₂、 - NR⁴ CO
₂ R⁶、 - O - CO₂ R⁵、 - OC (O) N (R⁴)₂、 - O - C (O) R⁵、 - CO₂
 R⁵、 - C (O) - C (O) R⁵、 - C (O) R⁵、 - C (O) N (R⁴)₂、 - C (=N R⁴) - N (R⁴)₂、 - C (=NR⁴) - OR⁵、 - N (R⁴) - N (R⁴)₂、 - N (R⁴) C (=NR⁴) - N (R⁴)₂、 - N (R⁴) SO₂ R⁶、 - N (R⁴) SO₂ N (R⁴)₂、 - P (O) (R⁵)₂、 または - P (O) (OR⁵)₂ であり、

各 R⁷ 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 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)、 - CO₂ H、 - 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 R³ b 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 R³ b は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、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、窒素原子と一緒にになって、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 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、

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、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) - 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 (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) - 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である、項目 10 に記載の方法。