

【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29年4月27日(2017.4.27)

【公表番号】特表2016-514727(P2016-514727A)  
 【公表日】平成28年5月23日(2016.5.23)  
 【年通号数】公開・登録公報2016-031  
 【出願番号】特願2016-504377(P2016-504377)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (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 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/55  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月17日(2017.3.17)

【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】

癌に罹患している患者を治療するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、mTORC1/2阻害薬およびオーロラAキナーゼの選択的阻害薬を含み、各阻害薬の量が、組み合わせて使用した場合に治療上有効である、前記組み合わせ物。

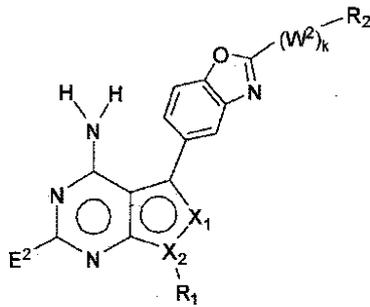
【請求項2】

前記癌が、結腸癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、SCLC、びまん性大B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または神経芽細胞腫である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記mTORC1/2阻害薬が、式I-C1a：

## 【化 4 4】



式 I-C1a

または薬学的に許容されるその塩：

[ 式中、

$E^2$  は、Hであり； $X_1$  は、CHであり、 $X_2$  は、Nであり；

$R_1$  は、 $-L-C_{1-10}$  アルキル、 $-L-C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$  アルキルヘテロシクリル、または  $-L$  -ヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個の独立した  $R^3$  によって置換されており；

$L$  は、存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または  $-N(R^{31})-$  であり；

$R^3$  は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリール部分はそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個の独立したアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または  $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$  で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル部分はそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個のアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または  $-C(=O)NR^{31}R^{32}$  で置換されており；

$(W^2)_k$  は、 $-NH-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、または  $-N(H)S(O)_2-$  であり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、二環式アリール、置換単環式アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シク

口アルキル、 $C_{1-10}$ アルキル -  $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル -  $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルキル - 単環式アリール、単環式アリール -  $C_{2-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキルビシクロアリール、ビシクロアリール -  $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルキルアリール、置換アリール -  $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキルヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロシクリル -  $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロシクリル -  $C_{2-10}$ アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール -  $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、ここで、前記二環式アリールまたはヘテロアリール部分はそれぞれ、非置換であるか、または二環式アリール、ヘテロアリール部分、または単環式アリール部分はそれぞれ、1個または複数個の独立した八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分はそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個の八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

$R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、及び $R^{33}$ は、それぞれの場合に独立に、 $H$ または $C_{1-10}$ アルキルであり、ここで、この $C_{1-10}$ アルキルは、非置換であり；

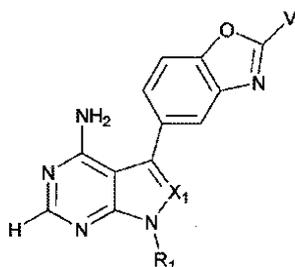
$-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の $R^{34}$ 及び $R^{35}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~10員飽和または不飽和環を形成しており；ここで、前記環は独立に、非置換であるか、または1個または複数個の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルキル、または $O$ -アリールによって置換されており、前記3~10員飽和または不飽和環は独立に、窒素に加えて、0、1、または2個のさらなるヘテロ原子を含有する]

によって表される、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記mTORC1/2阻害薬が、サブクラス1a：

【化45】



サブクラス 1a.

によって表される、請求項3に記載の組み合わせ物。

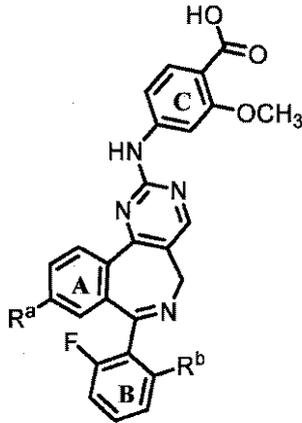
## 【請求項 5】

前記 m T O R C 1 / 2 阻害薬が、3 - ( 2 - アミノ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( M L N 0 1 2 8 )、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の 組み合わせ物。

## 【請求項 6】

前記オーロラ A キナーゼの選択的阻害薬が、式 ( V ) :

## 【化 4 6】



(V)

または薬学的に許容されるその塩；

[ 式中、

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

T は、フルオロで置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレン鎖であり；

$R^1$  は、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり；

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

$R^3$  は、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり；

各  $R^4$  は独立に、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であるか；または同じ窒素原子上の 2 個の  $R^4$  は、その窒素原子と一緒に、その窒素原子に加えて、N、O、及び S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 4 ~ 8 員ヘテロシクリル環を形成しており；

$R^5$  は、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、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、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、及び  $-OCH_2CF_3$  からなる群から選択される]

によって表される、請求項 1 に記載の 組み合わせ物。

## 【請求項 7】

前記オーロラ A キナーゼの選択的阻害薬が、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 ] ベンゾアゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸 ( アリセルチブ ( M L N 8 2 3 7 ) )、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 6 に記載の 組み合わせ物。

## 【請求項 8】

前記薬学的に許容される塩が、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 ] ベンゾアゼピン - 2 - イル ] アミノ

}- 2 - メトキシ安息香酸ナトリウムである、請求項 7 に記載の組み合わせ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

理論に束縛されることは望まないが、本発明者らは、オーロラ A の過剰発現は強力な推進力ではなく、オーロラ A による細胞形質転換は、mTOR/Akt 経路の構成的活性化及び PTEN 腫瘍抑制因子の減少などの追加の発癌性イベントを必要とすると考えている。したがって、オーロラ A 及び mTORC1/2 活性を同時に阻害することで、抗腫瘍効力の増強を得、かつ別個の機構の両方によって影響を受けている腫瘍を有する患者の治療パラダイムを改善することができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

癌に罹患している患者を治療する方法であって、前記患者に、mTORC1/2 阻害薬をオーロラ A キナーゼの選択的阻害薬と組み合わせることを含み、各阻害薬の量が、組み合わせる使用した場合に治療上有効である、前記方法。

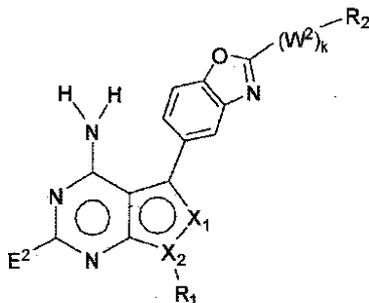
(項目 2)

前記癌が、結腸癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、SCLC、びまん性大 B 細胞リンパ腫、マンデル細胞リンパ腫、または神経芽細胞腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記 mTORC1/2 阻害薬が、式 I-C1a:

【化 4 4】



式 I-C1a

または薬学的に許容されるその塩:

[式中、

$E^2$  は、H であり;  $X_1$  は、CH であり、 $X_2$  は、N であり;

$R_1$  は、-L-C<sub>1-10</sub> アルキル、-L-C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、-L-C<sub>1-10</sub> アルキルヘテロシクリル、または -L-ヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、または 1 個または複数個の独立した  $R^3$  によって置換されており;

L は、存在しないか、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)N( $R^{31}$ )-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{31}$ )-、または -N( $R^{31}$ )- であり;

$R^3$  は、水素、-OH、-OR<sup>31</sup>、-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-C(O)R<sup>31</sup>、-C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリール部分はそれぞれ、非置換であるか、また

は1個または複数個の独立したアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{3\ 1}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-CO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{3\ 1}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)OR^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)NR^{3\ 2}R^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 1}S(O)_{0-2}R^{3\ 2}$ 、 $-C(=S)OR^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)SR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})NR^{3\ 3}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})OR^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})SR^{3\ 3}$ 、 $-OC(=O)OR^{3\ 3}$ 、 $-OC(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-OC(=O)SR^{3\ 1}$ 、 $-SC(=O)OR^{3\ 1}$ 、 $-P(O)OR^{3\ 1}OR^{3\ 2}$ 、または $-SC(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル部分はそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個のアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{3\ 1}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{3\ 1}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-CO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、または $-C(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ で置換されており；

$-(W^2)_k-$ は、 $-NH-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、または $-N(H)S(O)_2-$ であり；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-OR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-CO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{3\ 1}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、二環式アリール、置換単環式アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルキル- $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルキル-単環式アリール、単環式アリール- $C_{2-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキルピシクロアリール、ピシクロアリール- $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルキルアリール、置換アリール- $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキルヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロシクリル- $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロシクリル- $C_{2-10}$ アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘテロアリール- $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、またはヘテロアリール-ヘテロシクリルであり、ここで、前記二環式アリールまたはヘテロアリール部分はそれぞれ、非置換であるか、または二環式アリール、ヘテロアリール部分、または単環式アリール部分はそれぞれ、1個または複数個の独立したハロ、 $-OH$ 、 $-R^{3\ 1}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-CO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{3\ 1}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-SO_2NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)OR^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=O)NR^{3\ 2}R^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 1}S(O)_{0-2}R^{3\ 2}$ 、 $-C(=S)OR^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)SR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})NR^{3\ 3}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})OR^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 1}C(=NR^{3\ 2})SR^{3\ 3}$ 、 $-OC(=O)OR^{3\ 3}$ 、 $-OC(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-OC(=O)SR^{3\ 1}$ 、 $-SC(=O)OR^{3\ 1}$ 、 $-P(O)OR^{3\ 1}OR^{3\ 2}$ 、または $-SC(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分はそれぞれ、非置換であるか、または1個または複数個のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{3\ 1}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{3\ 1}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ 、 $-NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、 $-C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-CO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)NR^{3\ 4}R^{3\ 5}$ 、または $-C(=O)NR^{3\ 1}R^{3\ 2}$ で置換されており；

$R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、及び $R^{3\ 3}$ は、それぞれの場合に独立に、Hまたは $C_{1-10}$ アルキ

ルであり、ここで、この  $C_{1-10}$  アルキルは、非置換であり；

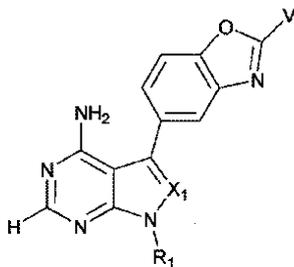
$-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または  $-SO_2NR^{34}R^{35}$  中の  $R^{34}$  及び  $R^{35}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～10員飽和または不飽和環を形成しており；ここで、前記環は独立に、非置換であるか、または1個または複数個の  $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $O$ -アリールによって置換されており、前記3～10員飽和または不飽和環は独立に、窒素に加えて、0、1、または2個のさらなるヘテロ原子を含有する]

によって表される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記  $mTORC1/2$  阻害薬が、サブクラス1a：

【化45】



サブクラス 1a.

によって表される、項目3に記載の方法。

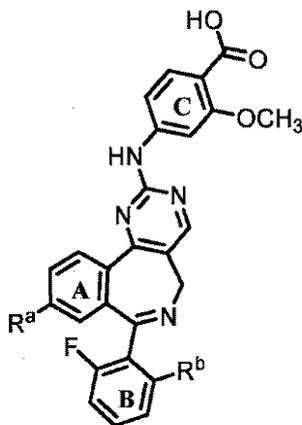
(項目5)

前記  $mTORC1/2$  阻害薬が、3-(2-アミノ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン (MLN0128)、または薬学的に許容されるその塩である、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記オーロラAキナーゼの選択的阻害薬が、式(V)：

【化46】



(V)

または薬学的に許容されるその塩；

[式中、

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

T は、フルオロで置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレン鎖であり；

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり；

R<sup>2</sup> は、ハロ、 $-C-C-R^3$ 、 $-CH=CH-R^3$ 、 $-N(R^4)_2$ 、及び $-OR^5$ からなる群から選択され；

R<sup>3</sup> は、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり；

各 R<sup>4</sup> は独立に、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であるか；または同じ窒素原子上の 2 個の R<sup>4</sup> は、その窒素原子と一緒にあって、その窒素原子に加えて、N、O、及び S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 4 ~ 8 員ヘテロシクリル環を形成しており；

R<sup>5</sup> は、水素か、または置換されていてもよい脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり；

R<sup>b</sup> は、フルオロ、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、及び $-OCH_2CF_3$ からなる群から選択される ]  
 によって表される、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記オーロラ A キナーゼの選択的阻害薬が、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 ] ベンゾアゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸 ( アリセルチブ ( MLN 8 2 3 7 ) )、または薬学的に許容されるその塩である、項目 7 に記載の方法。

(項目 8)

前記薬学的に許容される塩が、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 ] ベンゾアゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸ナトリウムである、項目 8 に記載の方法。