

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2016年7月21日(21.07.2016)

(10) 国際公開番号

WO 2016/114322 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/050883
- (22) 国際出願日: 2016年1月13日(13.01.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-004589 2015年1月13日(13.01.2015) JP
特願 2015-137909 2015年7月9日(09.07.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 井上 治久(INOUE, Haruhisa); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 今村 恵子(IMAMURA, Keiko); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), エロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING AND/OR TREATING AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

(54) 発明の名称: 筋萎縮性側索硬化症の予防及び／又は治療剤

(57) Abstract: The present invention provides an agent for the prevention and/or treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the agent containing: one or more kinase inhibitors selected from the group consisting of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors, aurora kinase inhibitors, protein kinase A (PKA) inhibitors, protein kinase C (PKC) inhibitors, MEK inhibitors, Met inhibitors, JNK inhibitors, Syk inhibitors, and JAK inhibitors; prostaglandin analogs; estrogen receptor antagonists; or one or more compounds selected from the group consisting of tivozanib and analogs thereof, SB 216763, Cdk2 inhibitor II, BUDESONIDE, RIBOFLAVIN, alpha-TOCHOPHEROL, AMODIAQUINE, SU9516, sunitinib and analogs thereof, GSK-3 inhibitor XIII, bisindolylmaleimide I, HYDROQUINONE, FLUNISOLIDE, MGCD-265, indirubin-3'-monoxime, HYDRASTINE (1R,9S), PIPERINE, BUTAMBEN, axitinib and analogs thereof, APOMORPHINE, FENBUFEN, bosutinib (SKI-606) and analogs thereof, Wee1 inhibitor, Cdk2 inhibitor IV, NU6140, 3-hydroxybutyric acid, AT9283, imatinib, nilotinib, rebastinib, and bafetinib. In particular, the use of compounds already marketed as pharmaceuticals makes it possible to develop a pharmaceutical for ALS prevention and/or treatment rapidly and at low cost.

(57) 要約: 本発明は、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA(PKA)阻害薬、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、プロスタグランジン類似体、エストロゲン受容体アンタゴニスト、あるいは、Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R,9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、AT9283、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物を含有する、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の予防及び／又は治療剤を提供する。特に医薬品として既に上市されている化合物を用いることで、迅速かつ低コストで、ALS予防・治療用医薬品を開発することを可能にする。

WO 2016/114322 A1

明 細 書

発明の名称：筋萎縮性側索硬化症の予防及び／又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、筋萎縮性側索硬化症の予防及び／又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）は中年以降に発症し、骨格筋の進行性麻痺をきたす予後不良な運動ニューロン疾患であり、厚生労働省の特定疾患治療研究対象疾患に指定されている。ALSの約90%以上は孤発性であり原因は不明である。孤発性ALS患者の下位運動ニューロンに見られるユビキチン陽性封入体の成分として43-kDa TAR DNA-結合蛋白（TDP-43）が近年同定され、病因遺伝子として注目されている（非特許文献1）。一方、残りの10%は家族性であり、その中で、Cu/Zn superoxide dismutase（SOD1）遺伝子やTDP-43遺伝子等の遺伝子の点突然変異が報告されている。この場合、変異SOD1が新たに獲得した細胞毒性が運動ニューロン死を引き起こすとする（gain-of-toxic function）説が有力である（非特許文献2）。

[0003] 現在、ALS治療薬として販売されているのは、グルタミン酸受容体のアンタゴニストであってグルタミン酸抑制作用のあるリルゾール（リルテックTM、アベンティス）のみである（特許文献1）。

[0004] 一方、初期化技術を用いて患者由来の細胞より得られた人工多能性幹細胞（iPS細胞）を樹立し、このiPS細胞から病因となる細胞へと分化誘導することで、in vitroで病態の再現ができると考えられている。本発明者らは、SOD1遺伝子に変異を有するALS患者由来の線維芽細胞から樹立したiPS細胞をアストロサイトへ分化誘導し、得られたアストロサイトにおけるSOD1の発現量低下を指標として、ALS治療薬の候補物質をスクリーニングできることを、抗ALS作用が知られているアトルバスタチンを用いて実証した（特許文献2）。さらに、当該スクリーニング系を用いて、マルチキナーゼ阻害薬であり、進行腎細胞がん治療薬として使用されているソラフェニブを、ALS治療薬の候補物

質として同定した（特許文献3）。また、TDP-43遺伝子に変異を有するALS患者から樹立したiPS細胞を運動ニューロン（MN）へ分化誘導し、得られた運動ニューロンにおけるTDP-43の発現量低下、ストレスに対する脆弱性の改善、神経突起長の回復等を指標として、ALS治療薬の候補物質をスクリーニングできることを示した（特許文献4、非特許文献3）。さらに、多能性幹細胞に3種の神経細胞系譜特異的転写因子を導入することにより、患者の病態をよく再現する運動ニューロンを迅速かつ同調的に調製し得ることを見出した（特許文献5）。

このように、iPS細胞由来の神経細胞を用いたALS治療薬のスクリーニング・薬効評価系は開発され、有望な候補物質（治療薬シーズ）が見出されつつあるが、医薬品としての実用化までにはまだまだ相当な道のりが予想される。

[0005] ところで、昨今見られる新薬開発研究の行き詰まりを開拓する方法として、ドラッグ・リポジショニング（DR）なる新しい研究概念が議論の対象となっている。ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬から、新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげていこうというものである。多くの既存のデータが使用できるので、開発コストを低く抑えることができ、蓄積されたノウハウと材料（周辺化合物など）が存在するなど、の更なる利点もある。上述のとおり、本発明者らは既に、がん治療薬として使用されているソラフェニブが、新規薬効としてALS治療活性を有することを見出している。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：AU 666150 B2

特許文献2：WO 2011/074690

特許文献3：WO 2012/029994

特許文献4：WO 2013/108926

特許文献5：WO 2014/148646

非特許文献

[0007] 非特許文献1 : Neumann M, et al., Science. 2006, 314: 130-3.

非特許文献2 : Bruijn, L.I., et al., 2004. Annu. Rev. Neurosci. 27, 723 -749.

非特許文献3 : Egawa N, et al., Sci. Transl. Med. 2012, 4: 145ra104

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、ALSの予防及び／又は治療活性を有する新規薬剤候補を提供するとともに、現実的な医薬品としてのALSの予防及び／又は治療剤の開発を加速させることである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく、SOD1遺伝子に変異を有するALS患者から樹立したiPS細胞を運動ニューロンに分化誘導し、該運動ニューロンの生存を指標として、既に医薬品として上市されている薬剤を含む既知の化合物ライブラリーから、抗ALS活性を有する化合物をスクリーニングした。その結果、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA(PKA)阻害薬、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬、JAK阻害薬、プロスタグランジン類似体、3-ヒドロキシ酪酸及びエストロゲン受容体アンタゴニストがALS運動ニューロンの生存を顕著に改善することを見出した。また、上記カテゴリーに属さない化合物の中からも、上市薬であるBosutinibをはじめとして、抗ALS活性を有する化合物が見出された。

さらに、変異SOD1 ALSに対して抗ALS活性が確認された6種の上市薬（承認申請後、承認されず審査完了となったTivozanibを含む）について、SOD1変異を有する患者、TDP-43変異を有する患者、C9orf72変異を有する患者、並びに孤発性ALS患者からそれぞれ樹立したiPS細胞由来のALS運動ニューロンを用い

、細胞生存率の改善を指標として、それらの抗ALS効果を比較したところ、薬剤によって異なる抗ALS活性スペクトルを示した。

以上の結果から、本発明者らは、上記いずれかのキナーゼ阻害薬もしくはその他の薬剤がALSの予防及び／又は治療に有用であること、さらに、ALSの原因遺伝子に応じて、これらの各種薬剤を使い分けることにより、個々の患者もしくはその予備群に適した有効なALSの予防及び／又は治療が可能となることを見出して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1]上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA (PKA) 阻害薬、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグランジン類似体及び/又はエストロゲン受容体アンタゴニストを含有する、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の予防及び／又は治療剤。

[2]前記EGFR阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III又はBPIQ-Iである、[1]に記載の剤。

[3]前記FGFR阻害薬が、Pazopanibもしくはその類縁体又はPDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIである、[1]に記載の剤。

[4]前記Auroraキナーゼ阻害薬が、ZM-447439、VX-680、Aurora Kinase Inhibitor II、CYC116、KW2449、又はAT9283である、[1]に記載の剤。

[5]前記PKA阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIである、[1]に記載の剤。

[6]前記PKC阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III又はEnzastaurinである、[1]に記載の剤。

[7]前記MEK阻害薬が、U0126-EtOHである、[1]に記載の剤。

[8]前記Met阻害薬が、MGCD-265、PF-2341066(Crizotinib)もしくはその類縁体又はBMS 777607である、[1]に記載の剤。

[9]前記JNK阻害薬が、SP600125である、[1]に記載の剤。

[10]前記Syk阻害薬が、Syk Inhibitorである、[1]に記載の剤。

[11]前記JAK阻害薬が、JAK Inhibitor I又はAT9283である、[1]に記載の剤。

[12]前記プロスタグランジン類似体が、Bimatoprostである、[1]に記載の剤。

[13]前記エストロゲン受容体アンタゴニストが、Raloxifeneである、[1]に記載の剤。

[14]Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUNIONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物を含有する、ALSの予防及び／又は治療剤。

[15]EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、PKA阻害薬、PKC阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグランジン類似体及び/又はエストロゲン受容体アンタゴニストの有効量を、その投与を必要とする対象に投与することを含む、ALSの予防及び／又は治療方法。

[16]Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物を含有する、ALSの予防及び／又は治療剤。

UFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物の有効量を、その投与を必要とする対象に投与することを含む、ALSの予防及び／又は治療方法。

[17] ALSの予防及び／又は治療の為の、EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、PKA阻害薬、PKC阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに／或いは、プロスタグラジン類似体及び／又はエストロゲン受容体。

[18] ALSの予防及び／又は治療の為の、Tivozanibおよびその類縁体、SB216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XII I、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物。

発明の効果

[0010] 本発明の各種キナーゼ阻害薬及びその他の抗ALS活性を有する化合物は、ALSの予防及び／又は治療に有用である。また、ALSの原因遺伝子に応じて、本発明のキナーゼ阻害薬を使い分けることにより、個々の患者もしくはその予備群に適した有効なALSの予防及び／又は治療が可能となる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1 Aは、SOD1変異 (SOD1-L144FVX変異) を有するALS患者 (SOD1 ALS) 由来のiPS細胞から樹立した運動神経細胞におけるミスフォールディングSOD1の蓄積を示す免疫染色像である。Controlは正常人由来のiPS細胞から樹立した運動神経細胞を示す。右パネルは、 β III-tubulin及びDAPIと三重染色を

行った結果を示す。図1Bは、SOD1の変異に由来する運動神経細胞の脆弱性（生存細胞数の減少）を示す免疫染色像である。右のグラフは、運動神経細胞への分化誘導開始から14日後の、運動神経細胞の生存率を示す。* : p<0.05

[図2]図2は、Tivozanib、Bosutinib、Sunitinib、Crizotinib、Axitinib及びPazopanibが、用量依存的にSOD1変異を有する運動神経細胞の生存率を改善することを示すグラフである。

[図3]図3は、Tivozanib、Bosutinib及びSunitinibが、SOD1の変異を有する運動神経細胞におけるErk及びc-ablのリン酸化を阻害することを示す。図3Aは抗Erk抗体と抗リン酸化Erk抗体、並びに抗c-abl抗体と抗リン酸化c-abl抗体を用いたウェスタンプロット像を示し、図3B及びCはそれぞれ、バンド強度の画像解析により得られるリン酸化Erk/Erk (p-Erk/Erk)比及びリン酸化c-abl/c-abl (p-Abl/Abl)比を示す。

[図4]図4は、種々の遺伝子変異を有するALS患者及び孤発性ALS患者由来のiPS細胞から誘導した運動神経細胞の、誘導開始14日後における生存率を示す図である。

[図5]図5は、種々の遺伝子変異を有するALS患者及び孤発性ALS患者由来のiPS細胞から誘導した運動神経細胞の生存に及ぼす、Tivozanib、Bosutinib、Sunitinib、Crizotinib、Axitinib及びPazopanibの用量依存的な保護効果を示す図である。図中、SALSは、孤発性ALSを意味する。各運動神経細胞のカラムの棒グラフは、左から薬剤非添加 (0 μM)、0.1 μM添加、1 μM添加を示す。

[図6]図6は、Bimatoprost、Edaravone、3-ヒドロキシ酪酸およびRaloxifeneが、用量依存的にSOD1変異を有する運動神経細胞の生存率を改善することを示すグラフである。

[図7]図7は、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、AT9283及びBafetinib用量依存的に家族性ALS (mSOD1 ALS)運動神経細胞の生存率を改善することを示す図である。

[図8]図8は、TDP-43変異を有する家族性ALSおよび孤発性ALSにおいても、Bosutinibが、misfolded TDP43を減少させることを示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA (PKA) 阻害薬、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグランジン類似体、3-ヒドロキシ酪酸、エストロゲン受容体アンタゴニスト、Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bis(indolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、AT9283、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物を含有する、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の予防及び／又は治療剤（以下、ALS予防・治療剤ともいう）を提供する。

[0013] 本発明において、治療対象となる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、孤発性及び家族性のいずれの筋萎縮性側索硬化症 (ALS) も対象とする。家族性ALSの場合、原因遺伝子は特に制限されず、SOD1、TDP-43、C9orf72、alsin、SETX、FUS/TLS、VAPB、ANG、FIG4、OPTN、ATXN2、DAO、UBQLN2、PFN1、DCTN1、CHMP2B、VCP等をはじめとする任意の既知原因遺伝子であり得る。一実施態様において、SOD1変異を有する家族性ALSの場合、当該SOD1遺伝子変異としては、SOD1タンパク質の144番目のLeuがPhe-Val-Xaa (Xaaは任意のアミノ酸を示す) に置換される変異 (SOD1-L144FVX) 、93番目のGlyがSerに置換される変異 (SOD1-G93S) 、106番目のLeuがValに置換される変異等が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施態様において、TDP-43変異を有する家族性A

LSの場合、当該TDP-43遺伝子変異としては、TDP-43 タンパク質の337番目のMetがValに置換される変異 (TDP-43-M337V) が挙げられるが、これに限定されない。さらに別の一実施態様において、C9orf72変異を有する家族性ALSの場合、当該C9orf72 SOD1遺伝子変異としては、イントロン1中の (GGGGCC) nリピートの異常伸長が挙げられるが、これに限定されない。

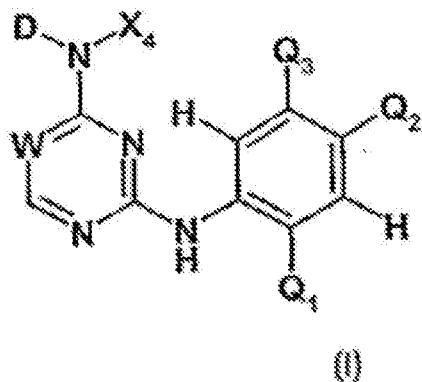
[0014] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるEGFR阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III、BPIQ-I (以上、表4参照)、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、icotinib/BPI-2009-H、dacomitinib/PF-00299804、AZD8931、AC480/BMS-599626、varlitinib/ARRY-334543、JNJ-26483327、CUDC-101、TAK-285、ARRY-380、AZD4769、HKI-357、S-222611、canertinib/CI-1033/ PD-183805、pelitinib/EKB-569、AV-412、HM61713、HM781-36B、CO-1686、CP-724714、AP26113、PR610、AZD9291、AEE788/NVP-AEE788、epitinib/HMPL-813、thelialatinib/HMPL-309、XL647/KD019、poziotinib/HM781-36B、neratinib/PF-05208767/HKI-272、mubritinib/TAK-165、ASP8273等が挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III、BPIQ-Iであり得る。別の実施態様においては、該EGFR阻害薬はEGFR選択的阻害薬であり得る。EGFR選択的阻害薬としては、例えば、BPIQ-Iが挙げられる。

[0015] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるFGFR阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、Pazopanibもしくはその類縁体、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III (以上、表4参照)、レンバチニブ、AZD4547、NVP-BGJ398、brivanib/BMS-582664、LY2874455、lucitanib/E-3810、CP-547632、masitinib/AB-1010、nintedanib/BIBF1120、sulfatiniib/HMPL-012、dovitinib/TKI258/CHIR-258、XL228、orantinib/SU6668/TSU-68、ENMD-2076、S49076、JNJ-42756493、BAY 1163877、Debio1347/CH5183284等が挙げられるがそれ

らに限定されない。好ましくは、Pazopanibもしくはその類縁体、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIであり得る。別の実施態様においては、該FGFR阻害薬はFGFR選択的阻害薬であり得る。

[0016] ここで「Pazopanibの類縁体」としては、下記式(Ⅰ)：

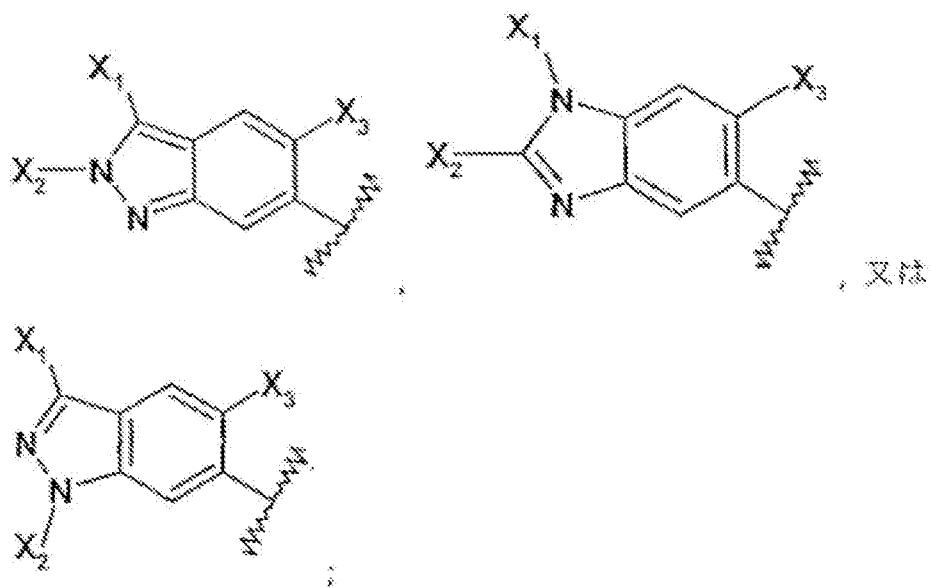
[0017] [化1]



[0018] [式中、

Dは：

[0019] [化2]



[0020] であり；

X₁は水素、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄ハロアルキル、またはC₁—C₄ヒドロキシアルキルであり；

X₂は水素、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄ハロアルキル、C(O)R¹、また

はアラルキルであり；

X₃は水素またはハロゲンであり；

X₄は水素、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄ハロアルキル、ヘテロアラルキル、シアノアルキル、—(CH₂)_pC=C(H)(CH₂)_tH、—(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH、またはC₃—C₇シクロアルキルであり；

pは1、2、または3であり；

tは0または1であり；

WはNまたはC—R（式中R、は水素、ハロゲン、またはシアノである）であり；

Q₁は水素、ハロゲン、C₁—C₂ハロアルキル、C₁—C₂アルキル、C₁—C₂アルコキシ、またはC₁—C₂ハロアルコキシであり；

Q₂はA¹またはA²であり；

Q₃はQ₂がA²である場合はA¹であり、Q₂がA¹である場合はA²であり；ここで、

A¹は水素、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、C₁—C₃ハロアルキル、または—OR¹であり；

A²は—(Z)_m—(Z¹)—(Z²)で定義される基であり、（この式中、

ZはCH₂であり、mは0、1、2、または3であるか、あるいは

ZはNR²であり、mは0または1であるか、あるいは

Zは酸素であり、mは0または1であるか、あるいは

ZはCH₂NR²であり、mは0または1であり；

Z¹はS(O)₂、S(O)、またはC(O)であり；

Z²はC₁—C₄アルキル、NR³R⁴、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ、またはヘテロアリールであり；

R¹はC₁—C₄アルキルであり；

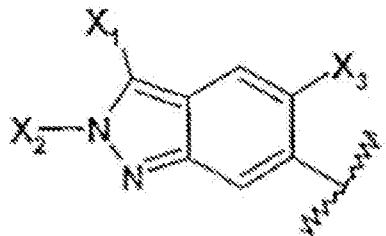
R²、R³、およびR⁴はそれぞれ独立に水素、C₁—C₄アルキル、C₃—C₇シクロアルキル、—S(O)₂R⁵、および—C(O)R⁵から選択され；

R⁵はC₁—C₄アルキル、またはC₃—C₇シクロアルキルであり；

Zが酸素である場合Z¹はS(O)₂である) ;

Dが :

[0021] [化3]



[0022] である場合、X₂はC₁—C₄アルキル、C₁—C₄ハロアルキル、C(O)R¹、またはアラルキルである】

で表される化合物が挙げられる。

[0023] 上記式(1)における用語「C₁—C₄アルキル」、「C₁—C₄ハロアルキル」、「C₁—C₄ヒドロキシアルキル」、「アラルキル」、「ハロゲン」、「ヘテロアラルキル」、「シアノアルキル」、「C₃—C₇シクロアルキル」、「C₁—C₂ハロアルキル」、「C₁—C₂アルキル」、「C₁—C₂アルコキシ」、「C₁—C₂ハロアルコキシ」、「C₁—C₃アルキル」、「C₁—C₃ハロアルキル」、「アリール」、「アリールアミノ」、「アラルコキシ」、及び「ヘテロアリール」は、WO 2002/059110(特表2004-517925)における定義に従う。

[0024] Pazopanibの類縁体の具体的な例としては以下が挙げられる。

N²—[5—(エチルスルホニル)—2—メトキシフェニル]—5—フルオロ—N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル)—2, 4—ピリミジンジアミン；
 3—({5—フルオロ—4—[メチル(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル)アミノ]—2—ピリミジニル}アミノ)—4—メトキシ—N—メチルベンゼンスルホンアミド；
 5—フルオロ—N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル)—N²—{3—[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}—2, 4

—ピリミジンジアミン；

3—({5—フルオロ—4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ]—2—ピリミジニル} アミノ) —N—イソプロピルベンゼンスルホンアミド；

5—フルオロ—N²—[5—(イソプロピルスルホニル) —2—メトキシフェニル] —N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N—[5—({5—フルオロ—4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ]—2—ピリミジニル} アミノ) —2—メチルフェニル] メタンスルホンアミド；

5—フルオロ—N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —N²—[4—(メチルスルホニル) フェニル] —2, 4—ピリミジンジアミン；

N⁴—(3—エチル—1 H—インダゾール—6—イル) —5—フルオロ—N⁴—メチル—N²—{3—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —2, 4—ピリミジンジアミン；

4—({5—フルオロ—4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ]—2—ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N⁴—エチル—5—フルオロ—N²—[2—メトキシ—5—(メチルスルホニル) フェニル] —N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

[4—({5—フルオロ—4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ]—2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] —N—メチルメタンスルホンアミド； 5—フルオロ—N²—{3—[(イソプロピルスルホニル) メチル] フェニル} —N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

3—({5—フルオロ—4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—

6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) —4—メトキシベンズアミド；
4— ({5—フルオロ—4— [メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) —3—メトキシベンゼンスルホンアミド；
N²— (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —N⁴— {3— [(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —1, 3, 5—トリアジン—2, 4—ジアミントリフルオロ酢酸；
N²—メチル—N²— (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —N⁴— {3— [(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —1, 3, 5—トリアジン—2, 4—ジアミン；
N²— [5— (エチルスルホニル) —2—メトキシフェニル] —N⁴—メチル—N⁴— (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —1, 3, 5—トリアジン—2, 4—ジアミン；
N— [2—メチル—5— ({4— [メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —1, 3, 5—トリアジン—2—イル} アミノ) フェニル] メタンスルホンアミド；
N²—メチル—N²— (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —N⁴— [3— (メチルスルホニル) フェニル] —1, 3, 5—トリアジン—2, 4—ジアミン；
N— [4— ({4— [メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —1, 3, 5—トリアジン—2—イル} アミノ) フェニル] アセトアミド；
3— ({4— [メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
N²— [5— (エチルスルホニル) —2—メトキシフェニル] —N⁴—メチル—N⁴— (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N⁴—メチル—N²—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —N²—{3—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —2, 4—ピリミジンジアミン；

N—イソプロピル—3—({4—[メチル (3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホニアミド；

N—シクロプロピル—3—({4—[メチル (3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホニアミド；

N⁴—エチル—N²—[5—(エチルスルホニル) —2—メトキシフェニル] —N²—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N—[3—({4—[メチル (3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] メタンスルホニアミド；

N²—{3—[(イソプロピルスルホニル) メチル] フェニル} —N⁴—メチル—N²—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N²—{4—[(イソプロピルスルホニル) メチル] フェニル} —N⁴—メチル—N²—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N²—[5—(イソブチルスルホニル) —2—メトキシフェニル] —N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；

N—[3—({4—[メチル (3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] アセトアミド；

N—[3—({4—[エチル (3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] アセトアミド；

N²—(2—メトキシ—5—{[(5—メチル—3—イソオキサゾリル) メチル] スルホニル} フェニル)—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル)—2, 4—ピリミジンジアミン；
4—メトキシ—3—({4—[(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
N²—[5—(イソプロピルスルホニル)—2—メトキシフェニル] —N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル)—2, 4—ピリミジンジアミン；
N²—[5—(エチルスルホニル)—2—メトキシフェニル] —N⁴—イソプロピル—N⁴—(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル)—2, 4—ピリミジンジアミン；
N⁴—(1 H—インダゾール—6—イル)—N⁴—メチル—N²—{3—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —2, 4—ピリミジンジアミン；
N⁴—(1, 3—ジメチル—1 H—インダゾール—6—イル)—N⁴—メチル—N²—{3—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —2, 4—ピリミジンジアミン；
N⁴—(2, 3—ジメチル—2 H—インダゾール—6—イル)—N⁴—メチル—N²—{3—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} —2, 4—ピリミジンジアミン；
N⁴—(2, 3—ジメチル—2 H—インダゾール—6—イル)—N²—[5—(エチルスルホニル)—2—メトキシフェニル] —N⁴—メチル—2, 4—ピリミジンジアミン；
1—[4—メトキシ—3—({4—[(3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] —1—プロパン；
4—メトキシ—N—[3—({4—[メチル (3—メチル—1 H—インダゾール—6—イル) アミノ] —2—ピリミジニル} アミノ) フェニル] ベンゼンスルホンアミド；

4-メトキシ-N-メチル-3-({4-[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) (2-{4-[(メチルスルホニル) メチル] アニリノ} -4-ピリミジニル) アミノ] アセトニトリル；

[{2-[5-(エチルスルホニル) -2-メトキシアニリノ] -4-ピリミジニル} (3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] アセトニトリル；

[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) (2-{3-[(メチルスルホニル) メチル] アニリノ} -4-ピリミジニル) アミノ] アセトニトリル；

4-メトキシ-N-メチル-3-({4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4-({4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンズアミド；

3-メトキシ-4-({4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N⁴-エチニル-N⁴-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N²-{3-[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} -2, 4-ピリミジンジアミン；

3-({4-[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) (2-プロピニル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4-({4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) アミノ] -2-ピリミジニル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N⁴-メチル-N⁴-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N²-

[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン；
4-メトキシ-3-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
 N^2 -[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]- N^4 -(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；
3-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンズアミド；
 N^2 -[4-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンジル]エタンスルホンアミド；
 N -[3-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンジル]メタンスルホンアミド；
2-クロロ-5-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
2-クロロ-4-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
4-クロロ-3-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
3-メチル-4-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
2-メチル-5-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
4-メチル-3-(4-[メチル(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；

N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —N²—[3—(メチルスルフィニル) フェニル] —2, 4—ピリミジンジアミン；
N²—[2—フルオロ—5—(メチルスルホニル) フェニル] —N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；
N²—[2—メトキシ—5—(メチルスルホニル) フェニル] —N⁴—メチル—N⁴—(3—メチル—1H—インダゾール—6—イル) —2, 4—ピリミジンジアミン；
3—({4—[(2, 3—ジメチル—2H—インダゾール—6—イル) (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
2—[4—({4—[(2, 3—ジメチル—2H—インダゾール—6—イル) (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) フェニル] エタンスルホンアミド；
N⁴—(2, 3—ジメチル—2H—インダゾール—6—イル) —N⁴—メチル—N²—{4—[(メチルスルホニル) メチル] フェニル} ピリミジン—2, 4—ジアミン；
3—({4—[[3—(ヒドロキシメチル) —2—メチル—2H—インダゾール—6—イル] (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
3—({4—[(1, 2—ジメチル—1H—ベンズイミダゾール—5—イル) (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
3—({4—[(2—ベンジル—1—メチル—1H—ベンズイミダゾール—5—イル) (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；
3—({4—[(2—エチル—3—メチル—2H—インダゾール—6—イル) (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

3—({4—[[2—(3—クロロベンジル) —3—メチル—2H—インダゾール—6—イル] (メチル) アミノ] ピリミジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

3—({4—[(2, 3—ジメチル—2H—インダゾール—6—イル) (メチル) アミノ] —1, 3, 5—トリアジン—2—イル} アミノ) ベンゼンスルホンアミド；および

5—({4—[(2, 3—ジメチル—2H—インダゾール—6—イル) (メチル) アミノ] —1, 3, 5—トリアジン—2—イル} アミノ) —2—メチルベンゼンスルホンアミド

[0025] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるAuroraキナーゼ阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、ZM-447439、VX-680 (tozasertib/MK-0457)、Aurora Kinase Inhibitor II、CYC116、KW2449 (以上、表4参照)、AT9283 (表8参照)、danusertib/PHA-739358、alisertib/MLN8237、ENMD-2076、PF-3814735、cenisertib/R763/AS703569、BI811283、AMG900、TTP607、GSK1070916A、AZD1152、TAK-901、MK5108/VX-689、BI 847325等が挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、ZM-447439、VX-680、Aurora Kinase Inhibitor II、CYC116、KW2449、AT9283であり得る。別の実施態様においては、該Auroraキナーゼ阻害薬はAuroraキナーゼ選択的阻害薬であり得る。Auroraキナーゼ選択的阻害薬としては、例えば、ZM-447439、VX-680、Aurora Kinase Inhibitor II、CYC116等が挙げられる。

[0026] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるPKA阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III (表4参照)、H89、KT5720等が挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIであり得る。別の実施態様においては、PKA阻害薬はPKA選択的阻害薬であり得る。

[0027] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるPKC阻害薬は、微生物等

由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III、Enzastaurin（以上、表4参照）、bryostatin 1、UCN-01、AEB071/sotrastaurin acetate、safingol、midostaurin/PKC412、sophoretin/quercetin等が挙げられるがそれに限定されない。好ましくは、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III、Enzastaurinであり得る。別の実施態様においては、PKC阻害薬はPKC選択的阻害薬であり得る。PKC選択的阻害薬としては、例えば、Enzastaurin等が挙げられる。

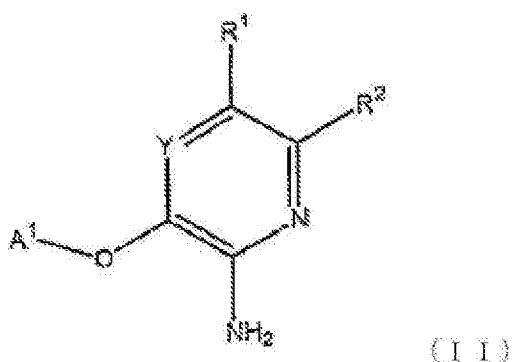
[0028] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるMEK阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、U0126-EtOH（表4参照）、selumetinib/AZD6244/ARRY-142886、refametinib/RDEA119/BAY869766、pimasertib/MSC1936369/AS703026、MEK162/ARRY-162、AZD8330/ARRY-424704、cobimetinib/GDC-0973/RG7420、GDC-0623/RG7421/XL518、CIF/RG7167/R04987655、CKI27/RG7304/R05126766/C H5126766、E6201、TAK-733、PD-0325901、AS703988/MSC2015103B、WX-554、B VD-523、MK-8353/SCH9000353、BI 847325、CI-1040/PD184352等が挙げられるがそれに限定されない。好ましくは、U0126-EtOHであり得る。別の実施態様においては、MEK阻害薬はMEK選択的阻害薬であり得る。MEK選択的阻害薬としては、例えば、U0126-EtOHが挙げられる。

[0029] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるMet阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、MGCD-265、PF-2341066(Crizotinib)もしくはその類縁体、BMS 777607（以上、表4参照）、INC280/INCB-028060、foretinib/GSK1363089/XL880、tivantinib/ARQ197、EMD-94283、MSC2156119J/EMD1214063、golvatinib/E7050、JNJ-38877605、MK-2461、MK-8033、PF-4217903、AMG208、AMG 337、SAR125844、cabozantinib/BMS-907351/XL184、LY2801653、TAS-115、volitinib/HMPL-504、amuvatinib/MP-470/HPK-56、S49076等が挙げられるがそれに限定されない。好ましくは、MGCD-265、PF-2341066(Crizotinib)

もしくはその類縁体、BMS 777607であり得る。別の実施態様においては、Met阻害薬はMet選択的阻害薬であり得る。Met選択的阻害薬としては、例えば、PF-2341066(Crizotinib)もしくはその類縁体、BMS 777607等が挙げられる。

[0030] ここで「PF-2341066(Crizotinib)」の類縁体としては、下記式(II)：

[0031] [化4]



[0032] [式中：

Yは、N又はCR¹²であり；

R¹は、C₆₋₁₂アリール、5～12員ヘテロアリール、C₃₋₁₂シクロアルキル、3～12員複素脂環式、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-CN、-NO₂、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、及びC₂₋₈アルキニルより選択され；そしてR¹中の各水素は、1以上のR³基により隨意に置換され；

R²は、水素、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₂アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)_pR⁵、又は-C(O)NR⁴R⁵であり、R²中の各水素は、1以上のR⁸基により隨意に置換され；

R^3 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)pR^5$ 、又は $-C(O)NR^4R^5$ であり、 R^3 中の各水素は、1以上の R^8 基により随意に置換され、そして隣接原子上の R^3 基は、組み合って C_{6-12} アリール、5～12員ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、又は3～12員複素脂環基を形成してよく；

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリールであるか、又は同じ窒素原子へ結合した R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 のどの2つも、それらが結合する窒素と一緒に組み合って、N、O、及びSより選択される1～3の追加ヘテロ原子を随意に含有する3～12員複素脂環式又は5～12員ヘテロアリール基を形成してよく；又は同じ炭素原子へ結合した R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 のどの2つも、組み合って C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、又は5～12員ヘテロアリール基を形成してよく；そして R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 中の各水素は、1以上の R^8 基により随意に置換され；

1以上の R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-12}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ シクロアルキル、 $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ アリール、 $-O-(CH_2)_n$ (3～12員複素脂環式)又は $-O-(CH_2)_n$ (5～12員ヘテロアリール)であり； R^8 中の各水素は、1以上の R^{11}

基により随意に置換され；

A^1 は、 $- (C R^9 R^{10})_n - A^2$ であり {但し：

(i) Y がNであり、 R^1 が置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであるとき、 A^1 は、 $- (C R^9 R^{10})_n - A^2$ であり、 n は0ではない；そして

(ii) Y がNであり、 R^2 がHであり、 A^1 がm-クロロベンジルであるとき、 R^1 は未置換ピペラジンではない}；

R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $- (CR^6R^7)_n OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $- (CR^6R^7)_n C(O)OR^4$ 、 $- (CR^6R^7)_n NCR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_p R^5$ 、又は $-C(O)NR^4R^5$ であり； R^9 及び R^{10} は、組み合って C_{3-12} シクロアルキル、3～12員複素脂環式、 C_{6-12} アリール、又は5～12員ヘテロアリール環を形成してよく； R^9 及び R^{10} 中の各水素は、1以上の R^3 基により随意に置換され；

A^2 は、 C_{6-12} アリール、5～12員ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、又は3～12員複素脂環式であり、そして A^2 は、1以上の R^3 基により随意に置換され；

1以上の R^{11} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、 $-O-C_{1-12}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ シクロアルキル、 $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ アリール、 $-O-(CH_2)_n$ (3～12員複素脂環式)、 $-O-(CH_2)_n$ (5～12員ヘテロアリール)、又は $-CN$ であり、 R^{11} 中の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、一部又は完全にハロゲン化され得る $-C_{1-12}$ アルキル、一部又は完全にハロゲン化され得る $-O-C_{1-12}$ アルキル、 $-CO$ 、 $-SO$ 、及び $-SO_2$ より選択

される 1 以上の基により随意に置換され；

R^{12} は、水素、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員複素脂環式、5～12員ヘテロアリール、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=N R^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_pR^5$ 、又は $-C(O)NR^4R^5$ であり、 R^{12} 中の各水素は、1 以上の R^3 基により随意に置換され；

R^1 及び R^2 、又は R^1 及び R^{12} は、一緒に組み合って C_{6-12} アリール、5～12員ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、又は3～12員複素脂環基を形成してよく；

m は、0、1又は2であり；

n は、0、1、2、3又は4であり；そして

p は、1又は2である]

で表される化合物が挙げられる。

[0033] 上記式（11）の各基の説明において上位概念として記載される各用語（例えば、 R^1 における「 C_{6-12} アリール」、「5～12員ヘテロアリール」、「 C_{3-12} シクロアルキル」、「3～12員複素脂環式」、「 C_{1-8} アルキル」、「 C_{2-8} アルケニル」、「 C_{2-8} アルキニル」等）は、WO 2004/076412（特表2006-519232）における定義に従う。

[0034] PF-2341066(Crizotinib)の類縁体の具体的な例としては以下が挙げられる

◦

4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；

3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；

3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-[3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[2-クロロ-6-(1H-インドール-4-イル)-ベンジルオキシ]-5-(1H-インドール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
2-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-(4-アミノフェニル)-3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
N-{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタンスルホニアミド；
N-{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アセトアミド；
3-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；

5-(3-アミノフェニル)-3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
2-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(2-フェノキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-イソプロピルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
N-{2-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタンスルホニアミド；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタノール；
5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(4-メチルチオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

5-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-ベンズアミド；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-ジエチルアミノプロピル)-ベンズアミド；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリ

ジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3S)-3-シクロプロピルアミノメチル-ピペリジン-1-イル] -メタノン；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(2S)-2-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-{(2R)-2-[シクロプロピルメチル-アミノ]-メチル}-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピルメチル-N-(2R)-ピロリジン-2-イルメチル-ベンズアミド；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-N-メチル-ベンズアミド；

{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(2S)-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン；
3-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
{3-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-酢酸；
2-{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-1-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-エタノン；
2-{4-[6-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-1-[(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-エタノン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-ピペリジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-(3-ジエチルアミノメチル-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
(1-{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-(3R)-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル；
3-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-5-{3-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル}-ピリジン-2-イルアミン；
N-(1-{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-(3R)-ピロリジン-3-イル)-アセトアミド；
1-(4-{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
1-(4-{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-ピリジン-2-イルアミン；
N-(1-{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-(3S)-ピロリジン-3-イル)-アセトアミド；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-(3-ピ

ペリジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-(3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -ピリジン-2-イルアミン；
5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル；
5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸；
{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-イル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-イル}-(3R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-イル}-(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド；
5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド；
(1-{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-

ピリジン-3-イル] - 1H-インドール-2-カルボニル} - (3S) -
ピロリジン-3-イル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル；
{5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル] - 1H-インドール-2-イル} - [(3S)-3-アミノ-
ピロリジン-1-イル] -メタノン；
5-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル] - 1H-インドール-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-
ピロリジン-1-イル-プロピル) -アミド；
4-(6-アミノ-5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル) -フェノール；
3-ベンジルオキシ-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
3-(3, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-5-フェニル-ピリジン-2

－イルアミン；
2－(2－アミノ－5－フェニル－ピリジン－3－イルオキシメチル)－ベンゾニトリル；
3－(2－クロロ－6－フルオロ－3－メチル－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
5－フェニル－3－(2, 3, 6－トリフルオロ－ベンジルオキシ)－ピリジン－2－イルアミン；
3－(2, 6－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
3－(2, 6－ジフルオロ－3－メチル－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
3－(3－クロロ－2, 6－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
3－(2－クロロ－6－フルオロ－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
3－(3－フルオロ－4－メトキシ－ベンジルオキシ)－5－フェニル－ピリジン－2－イルアミン；
N－[3－(2－アミノ－5－フェニル－ピリジン－3－イルオキシメチル)－フェニル]－メタンスルホニアミド；
5－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－フェニル]－3－(3－ニトロ－ベンジルオキシ)－ピリジン－2－イルアミン；
5－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－フェニル]－3－(ナフタレン－1－イルメトキシ)－ピリジン－2－イルアミン；3－(2－クロロ－3, 6－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－5－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－フェニル]－ピリジン－2－イルアミン；
2－{2－アミノ－5－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－フェニル]－ピリジン－3－イルオキシ}－N－(4－イソプロピル－フェニル)－2－フェニル－アセトアミド；

3-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)-5-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
{4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-ブロモベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
4-[6-アミノ-5-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
3-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[4-(2-モルホリ
ン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジ
ン-3-イル]-安息香酸；
{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメ
チル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-フェニル}-[(2S)-2-ピロリジン-1-イルメ
チル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル；
{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-フェノキシ}-酢酸；
2-{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-1-[(2R)-2-ピロリジン-
1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-エタノン；
2-{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル]-フェノキシ}-1-[(2S)-2-ピロリジン-
1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-エタノン；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル]-フェノール；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル]-フェノール；
4-[6-アミノ-5-(2, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン
-3-イル]-フェノール；
2-[2-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピリジン-3-イ
ルオキシメチル]-ベンゾニトリル；

4-[6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェノール；
N-{4-[6-アミノ-5-(2-シアノ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド；
2-[2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イルオキシメチル]-ベンズアミド；
2-[2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イルオキシメチル]-安息香酸；
N-(4-{6-アミノ-5-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジルオキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド；
2-[2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イルオキシメチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-ベンズアミド；
2-[2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イルオキシメチル]-N-イソブチル-ベンズアミド；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

1-(4-{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
1-(4-{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
4-[6-アミノ-5-(2-シアノ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
2-{2-アミノ-5-[4-(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル}-ピリジン-3-イルオキシメチル}-ベンゾニトリル；
2-{2-アミノ-5-[4-(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル}-ピリジン-3-イルオキシメチル}-ベンゾニトリル；
2-{2-アミノ-5-[4-(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル}-ピリジン-3-イルオキシメチル}-ベンゾニトリル；
2-{2-アミノ-5-[4-(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル}-ピリジン-3-イルオキシメチル}-ベンゾニ

トリル；

2- {2-アミノ-5- [4- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシメチル} -ベンゾニトリル；

2- {2-アミノ-5- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシメチル} -ベンゾニトリル；

2- {5- [4- (4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル) -フェニル] -2-アミノ-ピリジン-3-イルオキシメチル} -ベンゾニトリル；

4- [6-アミノ-5- (2-シアノ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；

4- [6-アミノ-5- (2-シアノ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；

4- [6-アミノ-5- (2-シアノ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ベンズアミド；

4- [6-アミノ-5- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -安息香酸；

{4- [6-アミノ-5- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；

{4- [6-アミノ-5- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；

{4- [6-アミノ-5- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル] -メタノン；

{4- [6-アミノ-5- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル] -メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

1-(4-{4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；

{4-[6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-ジメチルアミノ-ピ

ロリジン-1-イル] -メタノン；
[(3S) -3-アミノ-ピロリジン-1-イル] - {4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} -メタノン；
{4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
{4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
1- (4- {4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -ベンゾイル} -ピペラジン-1-イル) -エタノン；
4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (2-モルホリン-4-イルエチル) -ベンズアミド；
4- [6-アミノ-5- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N- (3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ベンズアミド；
4- [6-アミノ-5- (4-tert-ブチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -安息香酸；
{4- [6-アミノ-5- (4-tert-ブチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4- [6-アミノ-5- (4-tert-ブチル-ベンジルオキシ) -ピ

リジン-3-イル] -フェニル} - [(2S) -2-ピロリジン-1-イル
メチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-ピ
リジン-3-イル] -フェニル} - [(3R) -3-ジメチルアミノ-ピロ
リジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-ピ
リジン-3-イル] -フェニル} -(4-メチル-ピペラジン-1-イル)
-メタノン；
1-(4-{4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオ
キシ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-
エタノン；
4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズア
ミド；
4-[6-アミノ-5-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-ピリ
ジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズア
ミド；
4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル]-安息香酸；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2R) -2-ピロリジン-1-
イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-
ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2S) -2-ピロリジン-1-
イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-[(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

1-(4-{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-((4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-((4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-((4-アミノ-ピペリジン-

1-イル) -メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- (3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(3R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}- [(3S)-3-アミノ-ピ

ロリジン-1-イル] -メタノン；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；
N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ベンズアミド；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[4-(1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-5-[4-(1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
5-[4-(1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；

2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-ピロリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド
；2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-ピペリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-[(3R) -3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-エタンスルホ

ン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-[(2S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-ピロリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-ピペリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-アミド；
2-[(3R)-3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-

ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} -アミド；
2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-[(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル} -アミド；3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン(トリフルオロ酢酸との化合物)；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン(トリフルオロ酢酸との化合物)；
N-{4-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド(トリフルオロ酢酸との化合物)；
5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸；
{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-イル}-(4-メチル-

ピペラジン-1-イル) -メタノン；
{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-イル}-(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]メタノン；
5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド；
{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-イル}-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド；
{5-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-チオフェン-2-イル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-安息香酸；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

ジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロー-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - [(2S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
4-[6-アミノ-5-(3-フルオロー-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -N-(2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロー-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} -(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エチル]-4-[6-アミノ-5-(3-フルオロー-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] ベンズアミド；
2-ピペリジン-1-イル-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -アミド；
2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -アミド；
4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -安息香酸；

(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-[(3R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-[(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-エタンスルホン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
4-[5-アミノ-6-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ピラジン

–2–イル] –フェノール；
3–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–5–[4–(1, 1–ジオキソ–1 λ⁶–イソチアゾリジン2–イル)–フェニル]–ピラジン–2–イルアミン；
3–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–5–[3–(2–モルホリン–4–イル–エトキシ)–フェニル]–ピラジン–2–イルアミン；
3–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–5–[4–(2–モルホリン–4–イル–エトキシ)–フェニル]–ピラジン–2–イルアミン；
5–(4–アミノ–フェニル)–3–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イルアミン；
4–[5–アミノ–6–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–安息香酸；
{4–[5–アミノ–6–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–[(2R)–2–ピロリジン–1–イルメチル–ピロリジン–1–イル]–メタノン；
{4–[5–アミノ–6–(2, 6–ジクロロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–(4–ピロリジン–1–イル–ピペリジン–1–イル)–メタノン；
2–モルホリン–4–イル–エタンスルホン酸 {4–[5–アミノ–6–(2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–アミド；
2–ピペリジン–1–イル–エタンスルホン酸 {4–[5–アミノ–6–(2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–アミド；
2–(4–ヒドロキシ–ピペリジン–1–イル)–エタンスルホン酸 {4–[5–アミノ–6–(2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–アミド；
2–ピロリジン–1–イル–エタンスルホン酸 {4–[5–アミノ–6–(2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–ベンジルオキシ)–ピラジン–2–イル]–フェニル}–アミド；

2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-[(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル] -エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-[(2S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル] -エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-(シクロプロピルメチル-アミノ) -エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル) -ピペラジン-1-イル] -エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸 {4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-[(3R)-3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル] -エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-

ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} -アミド；
2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-ピペリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-ピロリジン-1-イル-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；

2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸 {3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル} -アミド；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-安息香酸；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-[(2R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-[(3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-ベンズアミド；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-[(3S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル]-メタノン；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-[(3R)-3-ジメチルア

ミノーピロリジン-1-イル] -メタノン；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
{4-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-安息香酸；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-メタノン；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオ

キシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - [(3S) -3-アミノ-ビロリジン-1-イル] -メタノン；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - (3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ベンズアミド；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - [(3S) -3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
{3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - [(2S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N-(2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；
N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピ

ラジン-2-イル] -ベンズアミド；
3-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(1H-インドール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(3-ジエチルアミノメチル-1H-インドール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミン；
1-(4-{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-ピラジン-2-イルアミン；
N-(1-{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-(3S)-ピロリジン-3-イル)-アセトアミド；
3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-

プロポキシ] - 5 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピラジン - 2 - イルアミン；
3 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ - 5 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピラジン - 2 - イルアミン (トリフルオロ酢酸との化合物)；
3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピラジン - 2 - イルアミン (トリフルオロ酢酸との化合物)；
N - (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - メタンスルホンアミド；
2 - ピロリジン - 1 - イル - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - アミド；
2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - アミド；
2 - ピペリジン - 1 - イル - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - アミド；
2 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - アミド；
2 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル] - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピラジン - 2 - イル} - フェニル) - アミド；
2 - [(2S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル] - エタンスルホン酸 (4 - {5 - アミノ - 6 - [1 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフル

オローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－アミド；
2－ジメチルアミノ－エタンスルホン酸(4－{5－アミノ－6－[1－(2－クロロ－3, 6－ジフルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－アミド；
2－モルホリン－4－イル－エタンスルホン酸(4－{5－アミノ－6－[1－(2－クロロ－3, 6－ジフルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－アミド；
2－ジエチルアミノ－エタンスルホン酸(4－{5－アミノ－6－[1－(2－クロロ－3, 6－ジフルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－アミド；
2－シクロプロピルアミノ－エタンスルホン酸(4－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－アミド；
3－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－安息香酸；
(3－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－[(3S)－3－アミノ－ピロリジン－1－イル]－メタノン；
(3－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－[(3R)－3－アミノ－ピロリジン－1－イル]－メタノン；
(3－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－フェニル)－[(2R)－2－ピロリジン－1－イルメチル－ピロリジン－1－イル]－メタノン；
N－[2－(4－アセチル－ピペラジン－1－イル)－エチル]－3－{5－アミノ－6－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオローフェニル)－エトキシ]－ピラジン－2－イル}－ベンズアミド；

(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - [(2S) -2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル] -メタノン；
3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -安息香酸；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イール-プロピル) -ベンズアミド；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル] - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
4- [5-アミノ-6- (3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -安息香酸；
4- [5-アミノ-6- (3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；
4- [5-アミノ-6- (3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
(4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
N- [2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -ベンズアミド；

4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ベンズアミド；

4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-アミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；

(4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；

4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -N- (2-ジエチルアミノ-エチル) -ベンズアミド；

4 - {6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニ

ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イ
ル-エチル) -ベンズアミド；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -安息香酸；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-メチル-
ピペラジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (1-メチルピペリジン
-4-イル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-2-
ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
N- [2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -3- {6
-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エ
トキシ] -ピリジン-3-イル} -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-3-
アミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (3-モルホリン-4-イ
ル-プロピル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R)-2-
ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イ
ル-エチル) -ベンズアミド；

3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル) -(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-ピペリジン-1-イル-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-(シクロプロピルメチル)-アミノ-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-シクロプロピルアミノ-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
2-ジエチルアミノ-エタンスルホン酸 (4- {6-アミノ-5- [1- (

2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -アミド；
4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -安息香酸；
4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N-(2-モルホリン-4-イール-エチル) -ベンズアミド；
4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N-(1-メチルピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N-(3-ピロリジン-1-イール-プロピル) -ベンズアミド；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(4-メチルピペラジン-1-イル) -メタノン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(2-ピロリジン-1-イール-エチル)-ベンズアミド；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-安息香酸；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(3-ピロリジン-1-イール-プロピル)-ベンズアミド；
3-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(2-ピロリジン-1-イ

ルーエチル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (2-モルホリン-4-イ ル-エチル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
3- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -5- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -ピリジン-2-イルアミン；
3- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -5- [3- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -ピリジン-2-イルアミン；
3- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -5- [4- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニル] -ピリジン-2-イルアミン；
3- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -5- {4- [2- (1-メチル-ピロリジン-2-イル) -エトキシ] -フェニル} -ピリジン-2-イルアミン；
3- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -5- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -ピリジン-2-イルアミン；

3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-3-モルホリン-4-イル-プロパン-2-オール；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-(1-メチル-ピペラジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-
ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-(2-ジイソプロピルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-(1-メチル-ピペラジン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
N-(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-(1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
N-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-

5-フェニル-ピリジン-2-イルアミン；
N-(4-{6-アミノ-5-[*(R)*-1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-5-チオフェン-3-イル-ピリジン-2-イルアミン；
5-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-尿素；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-尿素；
(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(1-

メチルーピペリジン-4-イル) -尿素；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-尿素；
(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素；
4-メチルーピペラジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-尿素；
1-(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-尿素；
(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-アミド；
3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-安息香酸；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-フェニル)-エトキ

シ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((3R, 5S) -3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((S) -2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ベンズアミド；
N- [2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -ベンズアミド；
3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
(3- {6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - ((R) -2-ピロリジン-1-

－イルメチル－ピロリジン－1－イル)－メタノン；
(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－((S)－3－アミノ－ピロリジン－1－イル)－メタノン；
(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－((R)－3－アミノ－ピロリジン－1－イル)－メタノン；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－安息香酸；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－N－(2－ピロリジン－1－イル－エチル)－ベンズアミド；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－N－(2－モルホリン－4－イル－エチル)－ベンズアミド；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－((S)－2－ピロリジン－1－イルメチル－ピロリジン－1－イル)－メタノン；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－N－(1－メチル－ピペリジン－4－イル)－ベンズアミド；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－((3R, 5S)－3, 5－ジメチル－ピペラジン－1－イル)－メタノン；
N－[2－(4－アセチル－ピペラジン－1－イル)－エチル]－4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－ベンズアミド；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロフェニル)－エトキシ]

] -ピリジン-3-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸(3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-プロプ-2-イニル)-アミド；
4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-プロプ-2-イニル)-アミド；
4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸(3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-プロプ-2-イニル)-アミド；
(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸(3-{

6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル) -アミド；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-尿素；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-3-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-尿素；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-尿素；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-尿素；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-尿素；
(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-アミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-ジメチルアミノ-プロプ-1-イニル)-ピリジン-2-イルアミン；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル} -プロプ-2-イニル)-尿素；
N-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-

フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－ピペリジン－1－イル－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－モルホリン－4－イル－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－ピロリジン－1－イル－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－((R)－3－ヒドロキシ－ピロリジン－1－イル)－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－(4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル)－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－ジメチルアミノ－アセトアミド；
N－(3－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－
フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－
2－ジエチルアミノ－アセトアミド；
2－(4－アセチル－ピペラジン－1－イル)－N－(3－{6－アミノ－
5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－フェニル)－エトキシ]－
ピリジン－3－イル}－プロプ－2－イニル)－アセトアミド；
4－メチル－ピペラジン－1－カルボン酸(3－{6－アミノ－5－[1－
(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－
3－イル}－1, 1－ジメチル－プロプ－2－イニル)－アミド；
(3R, 5S)－3, 5－ジメチル－ピペラジン－1－カルボン酸(3－{
6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロー－フェニル)－

エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -アミド；
(R) -2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -アミド；
(S) -2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -アミド；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -3-(2-モルホリン-4-イル-エチル) -尿素；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル) -尿素；
4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸 (3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -1, 1-ジメチル-プロプ-2-イニル) -アミド；
3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -プロピン酸シクロヘキシリアミド；
3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -ピリジン-3-イル} -プロピン酸イソプロピルアミド；
4-(3-アミノ-3-メチル-ブト-1-イニル) -2-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ] -フェニルアミン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；

4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；

4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-

フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－N－(3－モルホリン－4－イル－プロピル)－ベンズアミド；
6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ニコチノニトリル；
6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－シアノ－フェニル)－エトキシ]－ニコチノニトリル；
5－アミノメチル－3－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－2－イルアミン；
(R)－2－ピロリジン－1－イルメチル－ピロリジン－1－カルボン酸 {
6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イルメチル}－アミド；
N－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イルメチル}－メタンスルホンアミド；
N－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イルメチル}－アセトアミド；
N－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イルメチル}－4－メチル－ベンゼンスルホンアミド；
3－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－5－ビニル－ピリジン－2－イルアミン；
(S)－1－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－エタン－1, 2－ジオール；
(R)－1－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－エタン－1, 2－ジオール；
3－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－5－(1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2－イルアミン；

3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-
イル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[1-(2-ジイソプロピルアミノ-エチル)-1H-ピラゾール-4-
イル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-
イル]-ピリジン-2-イルアミン；
5-ブロモ-3-(3-フルオロ-2-メトキシ-ベンジルオキシ)-ピリ
ジン-2-イルアミン；
5-ブロモ-3-[1-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-エト
キシ]-ピリジン-2-イルアミン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-メトキシ-ベンジルオキシ)
-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3R, 5S)-3, 5-ジメ
チル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)
-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(3R, 5S)-
3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
5-ブロモ-3-(3-フルオロ-2-イソプロポキシ-ベンジルオキシ)
-ピリジン-2-イルアミン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-2-イソプロポキシ-ベンジル
オキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-(3R, 5S)-3, 5
-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
5-(4-アミノフェニル)-3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フル
オロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエ

ステル；

(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-酢酸；
2-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-1-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン；
2-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-1-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン；
4-[2-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；
2-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノキシ)-1-((R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン；5-ブロモ-3-(3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
3-(3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イルオキシ)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
N-{4-[6-アミノ-5-(3-フルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド；

3-(3-フルオロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イルオキシ)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-ブロモ-3-[1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
5'-ベンジルオキシー[2, 3']ビピリジニル-6'-イルアミン；
5-ベンジルオキシー[3, 3']ビピリジニル-6-イルアミン；
3-ベンジルオキシー5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イルアミン；
5-ベンジルオキシー[3, 3']ビピリジニル-6, 6'-ジアミン；
5'-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-[2, 3']ビピリジニル-6'-イルアミン；
5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-[3, 3']ビピリジニル-6-イルアミン；
3-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イルアミン；
5-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-[3, 3']ビピリジニル-6, 6'-ジアミン；
5'-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-[2, 3']ビピリジニル-6'-イルアミン；
5-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-[3, 3']ビピリジニル-6-イルアミン；
3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イルアミン；
5-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-[3, 3']ビピリジニル-6, 6'

’-ジアミン；
5'-（2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ）-[2, 3']
]ビピリジニル-6'-イルアミン；
5-（2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ）-[3, 3']
ビピリジニル-6-イルアミン；
5-（2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ）-[3, 4']
ビピリジニル-6-イルアミン；
3-（2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ）-5-ピリミジ
ン-5-イル-ピリジン-2-イルアミン；
5-（2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ）-[3, 3']
ビピリジニル-6, 6'-ジアミン；
5'-（2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ）-[2, 3']ビピリジニル
-6'-イルアミン；
5-（2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ）-[3, 3']ビピリジニル-
6-イルアミン；
3-（2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ）-5-ピリミジン-5-イル-
ピリジン-2-イルアミン；
5-（2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ）-[3, 3']ビピリジニル-
6, 6'-ジアミン；
5-[1-（2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル）-エトキシ]-
[3, 3']ビピリジニル-6, 6'-ジアミン；
{6'-アミノ-5'-[1-（2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル）-エトキシ]-[2, 3']ビピリジニル-4-イル}-(4-メチル
-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{6'-アミノ-5'-[1-（2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニ
ル）-エトキシ]-[2, 3']ビピリジニル-6-イル}-(4-メチル

–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 3'] ビピリジニル–5–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 3'] ビピリジニル–6–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5 – [1 – (2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 4'] ビピリジニル–2' –イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
5 – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 3'] ビピリジニル–6, 6' –ジアミン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [2, 3'] ビピリジニル–5–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [2, 3'] ビピリジニル–4–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [2, 3'] ビピリジニル–6–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 3'] ビピリジニル–5–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6' –アミノ–5' – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル) –エトキシ] – [3, 3'] ビピリジニル–6–イル} – (4–メチル–ピペラジン–1–イル) –メタノン；
{6 –アミノ–5 – [1 – (2–クロロ–3, 6–ジフルオロ–フェニル)

－エトキシ] – [3, 4'] ビピリジニル-2'–イル} – (4–メチル–
ピペラジン-1–イル) –メタノン；
5' – [1 – (2, 6–ジクロロ-3–フルオロフェニル) –エトキシ]
– [2, 3'] ビピリジニル-6'–イルアミン；
5' – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ]
– [2, 3'] ビピリジニル-6'–イルアミン；
5 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
[3, 3'] ビピリジニル-6–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5–ピリミジン-5–イル–ピリジン-2–イルアミン；
{6'–アミノ–5' – [1 – (2, 6–ジクロロ-3–フルオロフェニル) –エトキシ] – [2, 3'] ビピリジニル-5–イル} – (4–メチル–
ピペラジン-1–イル) –メタノン；
5 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
[3, 4'] ビピリジニル-6–イルアミン；
5–ベンジルオキシ-3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –ピリジン-2–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5 – (2–エチル–ブトキシ) –ピリジン-2–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5 – (3–メチル–ブトキシ) –ピリジン-2–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5–ブトキシ–ピリジン-2–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5–プロポキシ–ピリジン-2–イルアミン；
3 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –エトキシ] –
5–シクロヘキシルメトキシ–ピリジン-2–イルアミン；
6–アミノ–5 – [1 – (2–クロロ-3, 6–ジフルオロフェニル) –

エトキシ] -ピリジン-3-オール；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2-シクロヘキシリ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-イソブトキシ-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-フェネチルオキシ-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-((3R, 5S)
-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-((3R, 5S)
-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
5-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-2-フルオロ-ベンゾニトリル
；
4-(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-ピペリジン
-4-オール；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-ピペリジン-1
-イル-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-ピロリジン-1

－イル－メタノン；
4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－3－メチル－安息香酸メチルエステル；
3－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－5－[4－(ジメチル－ピペラジン－1－イルメチル)－フェニル]－ピリジン－2－イルアミン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－3, 5－ジメトキシ－フェニル)－(ジメチル－ピペラジン－1－イル)－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－2－フルオロ－フェニル)－(ジメチル－ピペラジン－1－イル)－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－3－フルオロ－フェニル)－(ジメチル－ピペラジン－1－イル)－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－3－メチル－フェニル)－(ジメチル－ピペラジン－1－イル)－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－(4－メチル－[1, 4] ジアゼパン－1－イル)－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－[1, 4] ジアゼパン－1－イル－メタノン；
(4－{6－アミノ－5－[1－(2, 6－ジクロロ－3－フルオロ－フェニル)－エトキシ]－ピリジン－3－イル}－フェニル)－ピペラジン－1－イル－メタノン；

3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-ビニル-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-((3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-メタノン；
5-[(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルアミノ) -メチル] -3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N-アゼチジン-3-イル-ベンズアミド；
4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-N, N-ジメチル-ベンゼンスルホニアミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-[4-(4-メチル-[1, 4]ジアゼパン-1-スルホニル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
6-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸アミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルア

ミン；

5-(3-クロロフェニル)-3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェノール；
(3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタノール；
3-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-ベンゾニトリル；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3,5-ジクロロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(2,5-ジメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；

5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3-イソプロピルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-ベンゾニトリル；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-メタノン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(2-エトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(2,5-ジメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-(2-クロロフェニル)-3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フル
オロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン
；
1-(2-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-
フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-エタノン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；(2-{6-
アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エ
トキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタノール；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-ο-トリル-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-モルホリン-4
-イル-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-2-クロロフェニル)-
(3R, 5S)-ジメチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェ
ニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-2-メチルフェニル)-
(3R, 5S)-ジメチルピペラジン-1-イル)-メタノン；

3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-[4-((2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イルメ
チル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ピリジン-2-イル
アミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(3, 5-ジメチルフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-m-トリル-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
5-ビフェニル-3-イル-3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ
フェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン；
5-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-3-[1-(2,
6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イ
ルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(3, 4-ジクロロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
1-(3-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-
フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-エタノン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-
5-(2, 5-ジクロロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメ
チルフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-((
3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-メタノン；

3- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -
5- (3-エトキシフェニル) -ピリジン-2-イルアミン；
(4- {6-アミノ-5- [1- (2-トリフルオロメチルフェニル) -
エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (3, 5-ジメチルピ
ペラジン-1-イル) -メタノン；
(4- {6-アミノ-5- [1- (3-トリフルオロメチルフェニル) -
エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (3, 5-ジメチルピ
ペラジン-1-イル) -メタノン；
7- [4- (3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) -フェニル
] -2-フェニル-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3
-オン；
{4- [6-アミノ-5- (3-フルオロ-2-トリフルオロメチルベン
ジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} - (3, 5-ジメチル
ピペラジン-1-イル) -メタノン；
{4- [6-アミノ-5- (2, 6-ジフルオロベンジルオキシ) -ピリ
ジン-3-イル] -フェニル} - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イ
ル) -メタノン；
[4- (6-アミノ-5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル) -フェニ
ル] - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
(4- {6-アミノ-5- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェ
ニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-エチル
ピペラジン-1-イル) -メタノン；
[4- (6-アミノ-5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル) -フェニ
ル] - (4-エチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
{4- [6-アミノ-5- (2-メチルベンジルオキシ) -ピリジン-3
-イル] -フェニル} - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) -メ
タノン；
3- {2-アミノ-5- [4- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-
1-イル) -フェニル] -ピペリジン-1-イル} -メタノン；

1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシメチル} -安息香酸メチルエステル；
3- {2-アミノ-5-[4-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシメチル} -安息香酸メチルエстер；
{4-[6-アミノ-5-(2-メチルベンジルオキシ) -ピリジン-3-イル] -フェニル} -(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
[4-(6-アミノ-5-シクロヘキシルメトキシ-ピリジン-3-イル) -フェニル] -(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
4-(1-{2-アミノ-5-[4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシ} -エチル) -[2-(3-ヒドロキシ-フェニル) -エチル] -ベンズアミド；
4-(1-{2-アミノ-5-[4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシ} -エチル) -[2-(2, 6-ジクロロ-フェニル) -エチル] -ベンズアミド；
4-(1-{2-アミノ-5-[4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシ} -エチル) -(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
4-(1-{2-アミノ-5-[4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシ} -エチル) -[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル) -プロピル] -ベンズアミド；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) -(4-エチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
{4-[6-アミノ-5-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ) -ピリジ

ン-3-イル]-フェニル}-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-メタノン；
(6-アミノ-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-メタノン；
5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-6'-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-[3,3']ビピリジニル-6-イルアミン；
6'-アミノ-5'-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-[3,3']ビピリジニル-6-オン；
5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-6'-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-[3,3']ビピリジニル-6-イルアミン；
6'-アミノ-5'-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-1-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-[3,3']ビピリジニル-6-オン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{6-アミノ-5-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
3-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イルアミン；
6'-アミノ-5'-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-1H-[3,3']ビピリジニル-6-オン；
5'-ブロモ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)

－エトキシ] - [3, 3'] ビピリジニル-6-イルアミン；
3 - [1 - (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -
5 - (4-ジメチルアミノフェニル) -ピリジン-2-イルアミン；
5 - [1 - (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -
2' -メトキシ- [3, 3'] ビピリジニル-6-イルアミン；
3 - [1 - (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -
5 - (1H-インドール-5-イル) -ピリジン-2-イルアミン；
(4 - {6-アミノ-5 - [1 - (2, 6-ジクロロフェニル) -プロポ
キシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (3, 5-ジメチルピペラ
ジン-1-イル) -メタノン；
[4 - (6-アミノ-5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル) -フェニ
ル] - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
3 - (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-ベンジルオキシ) -5-チアゾー
ル-2-イル-ピリジン-2-イルアミン；
(4 - {6-アミノ-5 - [1 - (2-フルオロ-6-トリフルオロメチル
-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-ピ
ロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
3 - (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-ベンジルオキシ) -5 - (1-メ
チル-1H-イミダゾール-2-イル) -ピリジン-2-イルアミン；
{4 - [6-アミノ-5 - (2, 4, 6-トリメチル-ベンジルオキシ) -
ピリジン-3-イル] -フェニル} - (4-ピロリジン-1-イル-ピペ
リジン-1-イル) -メタノン；
{4 - [6-アミノ-5 - (2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジルオキシ)
-ピリジン-3-イル] -フェニル} - (4-ピロリジン-1-イル-ピペ
リジン-1-イル) -メタノン；

(4- {6-アミノ-5- [1- (2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -N-メチルニコチニアミジン；
6-アミノ-5- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ニコチニアミジン； (4- {6-アミノ-5- [1- (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) -プロポキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
(4- {6-アミノ-5- [1- (6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-フェニル) -エトキシ] -ピリジン-3-イル} -フェニル) - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
3- (1- {2-アミノ-5- [4- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -ピリジン-3-イルオキシ} -エチル) -安息香酸；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド；

3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル} -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
N- [2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル] -3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-ベンズアミド；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル) -(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピリジン-2-イル}-フェニル) -(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル) -((3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル) -((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル) -((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル) -((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
4- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-安息香酸；
4- {5-アミノ-6- [1- (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イ

ループロピル) -ベンズアミド；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；

4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；

4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド；

4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；

N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-ベンズアミド；
2-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-エタノスルホン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-アミド；
3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-安息香酸；
{3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-{2-[エチル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-エチル}-ベンズアミド；
{3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-ベンズアミド；
{4-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
{4-[5-アミノ-6-(3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベン

ジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
{4- [5-アミノ-6- (3-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -フェニル} - ((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - ((3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イール-エチル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (2-モルホリン-4-イール-エチル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (3-モルホリン-4-イール-プロピル) -ベンズアミド；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - (4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- ((S)-2-ヒドロキシ

–3–モルホリン–4–イル–プロピル)–ベンズアミド；
3–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–N–((R)–2–ヒドロキシ–3–ピロリジン–1–イル–プロピル)–ベンズアミド；
(3–{6–アミノ–5–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピリジン–3–イル}–フェニル)–(4–ピロリジン–1–イル–ピペリジン–1–イル)–メタノン；
2–ジエチルアミノ–エタンスルホン酸(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–フェニル)–アミド；
2–(4–ヒドロキシ–ピペリジン–1–イル)–エタンスルホン酸(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–フェニル)–アミド；
2–ジメチルアミノ–エタンスルホン酸(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–フェニル)–アミド；
2–((R)–3–ヒドロキシ–ピロリジン–1–イル)–エタンスルホン酸(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–フェニル)–アミド；
2–ピロリジン–1–イルエタンスルホン酸(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–フェニル)–アミド；
4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–安息香酸；
4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェニル)–エトキシ]–ピラジン–2–イル}–N–((R)–2–ヒドロキシ–3–ピロリジン–1–イル–プロピル)–ベンズアミド；
(4–{5–アミノ–6–[1–(2, 6–ジクロロ–3–フルオロ–フェ

ニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - (4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(*(S)*-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(*(R)*-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンズアミド；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(*(S)*-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)- (*(3R, 5S)*-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-安息香酸；

(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-メタノン塩酸塩；
4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)-エトキシ]

] -ピラジン-2-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド；
4- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -安息香酸；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ベンズアミド；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - ((3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ベンズアミド；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - ((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
(3- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -フェニル) - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
N- [2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -4- {5-アミノ-6- [1- (2, 6-ジクロロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ベンズアミド；

N-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-ベンズアミド；
(3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド；
(3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン；
(3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン塩酸塩；
(3-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-尿素；
(R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-尿素；
4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-エトキシ]-ピラジン-

2-イル} -フェニル) -アミド；
1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素；
(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-尿素；
4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素；
(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-アミド；
1-(4-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-フェニル)-3-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-尿素；
5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-チオフェン-2-カルボン酸；
{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピラジン-2-イル]-チオフェン-2-イル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；
{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-ベンジルオ

キシ) -ピラジン-2-イル] -チオフェン-2-イル} - (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) -メタノン；
{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -チオフェン-2-イル} - ((3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
{5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -チオフェン-2-イル} - ((R)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノン；
5-[5-アミノ-6-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンジルオキシ) -ピラジン-2-イル] -チオフェン-2-カルボン酸(2-モルホリノ-4-イル-エチル) -アミド；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ]-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-アミン・トリフルオロ酢酸塩；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ]-5-ピリジン-4-イル-ピラジン-2-イルアミン；
3-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ]-5-(1H-ピロール-2-イル) -ピラジン-2-イルアミン；
(6-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-3-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
(2-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-4-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
(6-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-2-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) -メタノン；
(5-{5-アミノ-6-[1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-3-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) -メタノン；

ニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-3-イル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
(4-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-2-イル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；
6-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N-(2-モルホリン-4-イル-エチル) -ニコチンアミド；
5-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N-(2-モルホリン-4-イル-エチル) -ニコチンアミド；
6-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ニコチンアミド；
5-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ニコチンアミド；
(6-{5-アミノ-6-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) -エトキシ] -ピラジン-2-イル} -ピリジン-3-イル) - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -メタノン

[0035] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるJNK阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、SP600125(表4参照)、JNK-IN-8、JNK Inhibitor IX、AS-601245/ JNK Inhibitor V等が挙げられるがそれらに限定されない。好ましくはSP600125であり得る。別の実施態様においては、JNK阻害薬はJNK選択的阻害薬であり得る。JNK選択的阻害薬としては、例えば、SP600125が挙げられる。

[0036] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるSyk阻害薬は、微生物等

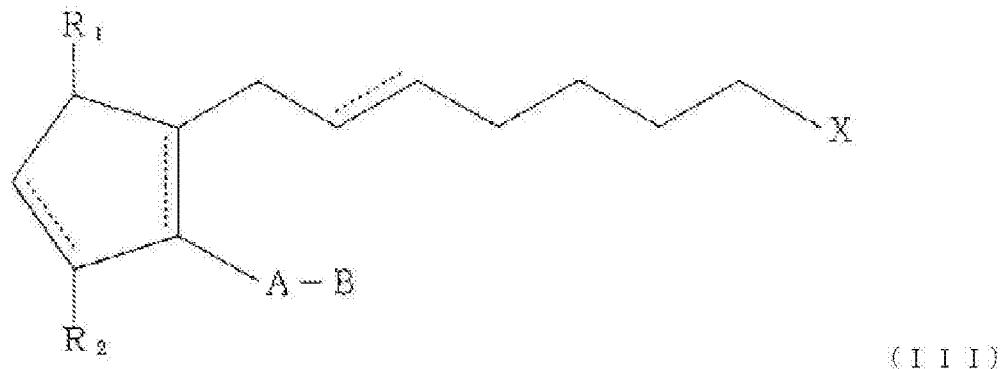
由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、Syk Inhibitor（表4参照）、fostamatinib disodium/R935788/R788、PRT-062607、GS-9973、TAK-659等が挙げられるがそれに限定されない。好ましくはSyk Inhibitorであり得る。別の実施態様においては、Syk阻害薬はSyk選択的阻害薬であり得る。Syk選択的阻害薬としては、例えば、Syk Inhibitorが挙げられる。

[0037] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるJAK阻害薬は、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、JAK Inhibitor I（表1参照）、AT9283（表8参照）、fedratinib/SAR302503/TG101348、pacritinib/SB1518、LY2784544、momelotinib/CYT387、AZD1480、XL-019、BMS-911543、NS-018、INCBO39110、INCBO47986、AT9283、lestaurtinib/CEP-701等が挙げられるがそれに限定されない。好ましくはJAK Inhibitor I又はAT9283であり得る。別の実施態様においては、JAK阻害薬はJAK選択的阻害薬であり得る。JAK選択的阻害薬としては、例えば、JAK Inhibitor Iが挙げられる。

[0038] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるプロスタグランジン類似体は、哺乳動物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、Bimatoprostもしくはその類縁体等が挙げられるが、それに限定されない。

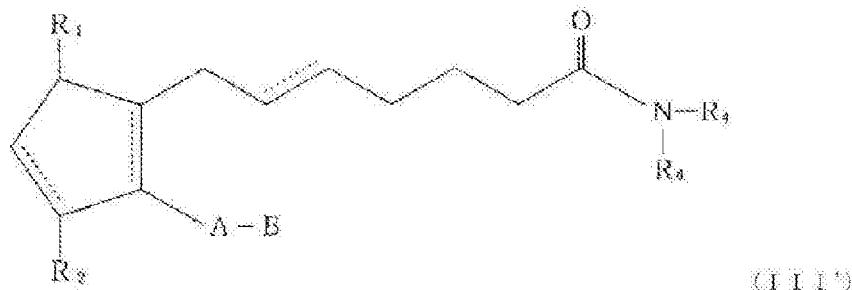
[0039] ここで「Bimatoprostの類縁体」としては、下記式（ⅠⅠⅠ）：

[0040] [化5]



[0041] 又は下記式（ⅠⅠⅠ'）：

[0042] [化6]



[0043] [式中、

点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合を表し；

Aは炭素原子数2～6のアルキレンまたはアルケニレン基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキソ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基で置換されていてもよく；

Bは炭素原子数3～7のシクロアルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基(ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子からなる群より選択される)からなる群より選択されるアリール基であり；

Xはハロ、ヒドリル、ニトロ、アミノ、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシおよびチオエーテル基からなる群から選択される基であり；

R₁およびR₂のうちの一方は=O、-OHもしくは-O(CO)R₆で、他方は-OHもしくは-O(CO)R₆であるか、またはR₁は=OでR₂はHであり；

R₆は炭素原子数1～約20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基、または-(CH₂)_mR₇であり；

mは0～10であり、R₇は炭素原子数3～7のシクロアルキル基、またはヒドロカルビルアリールもしくはヘテロアリール基(ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子からなる群より選択される)であり；

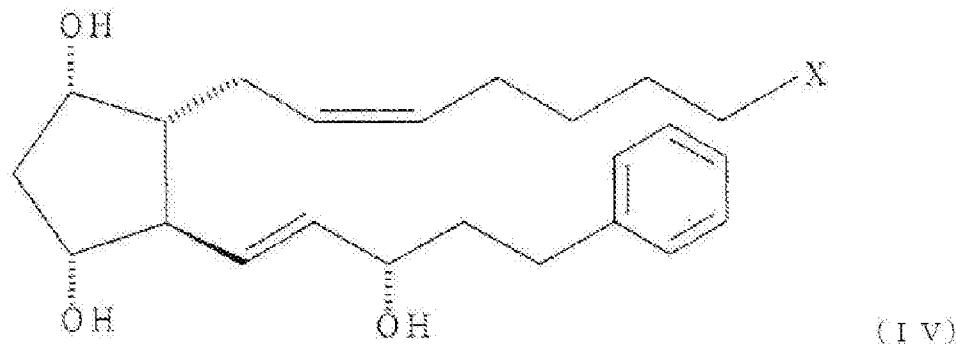
2つのR₄は、同一もしくは異なって、水素原子またはC₁～C₃アルキル基である。]で表される化合物が挙げられる。

[0044] 上記式(111)及び(111')の各基の説明において上位概念として

記載される各用語（例えば、Aにおける「炭素原子数2～6のアルキレンまたはアルケニレン基」、「アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基」、B及びR₇における「炭素原子数3～7のシクロアルキル基」、「ヒドロカルビルアリール基」、「ヘテロアリール基」、Xにおける「アルコキシ基」、「チオエーテル基」、R₆における「炭素原子数1～約20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基」、R₄における「C₁～C₃アルキル基」等）は、特開2004-346080号公報における定義に従う。

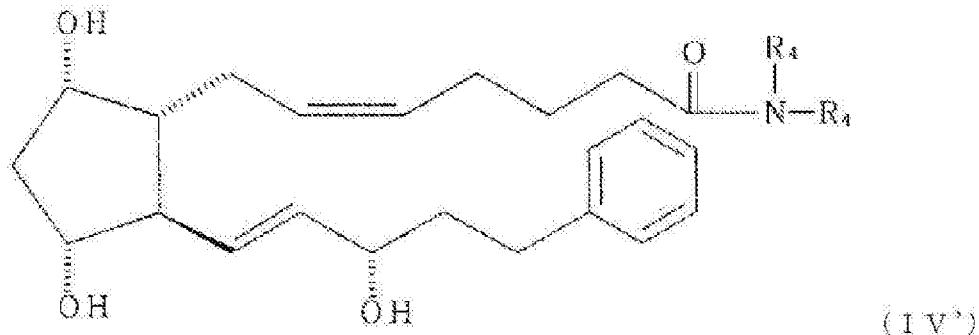
[0045] 好ましくは、Bimatoprostの類縁体としては、下記式（IV）：

[0046] [化7]



[0047] 又は下記式（IV'）：

[0048] [化8]



[0049] [式中、R₄は前記と同義である。]

で表される化合物が挙げられる。

[0050] Bimatoprostの類縁体の具体的な例としては、以下の化合物が挙げられる。

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ、[1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN,N-ジメチルヘプテナミド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルメトキシド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルヨーダイド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテナミン-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンシアニド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテナジド-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテン-5-시스-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

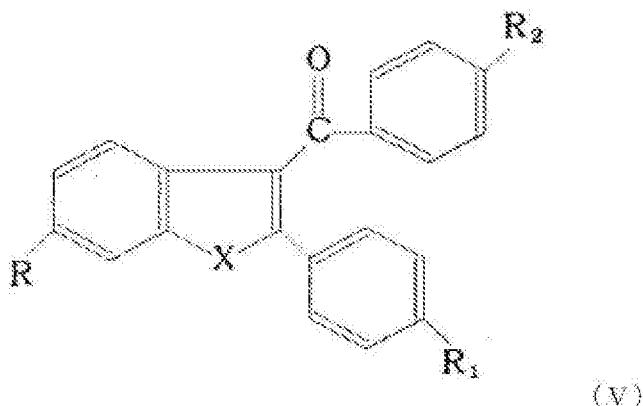
シクロペンタンN-イソプロピルヘプテナミド-5-시스-2-(3- α ヒ

ドロキシ－5－フェニル－1－トランス－ペニル)－3, 5－ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
 シクロペンタンN－メチルヘプテンアミド－5－シス－2－(3－ α ヒドロキシ－5－フェニル－1－トランス－ペニル)－3, 5－ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
 シクロペンタンヘプテンアミド－5－シス－2－(3－ α ヒドロキシ－4－m－クロロフェノキシ－1－トランス－ブテニル)－3, 5－ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

[0051] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分であるエストロゲン受容体アンタゴニストは、微生物等由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、Raloxifeneもしくはその類縁体等が挙げられるが、それらに限定されない。

[0052] ここで「Raloxifeneの類縁体」としては、下記式(V)：

[0053] [化9]



[0054] [式中

Xは－S－または－S (O)－であり；

Rは水素原子、ヒドロキシ基又はC₁－C₅アルコキシ基であり；

R₁は水素原子、ヒドロキシ基、C₁－C₅アルコキシ基、C₁－C₅アシルオキシ基、C₁－C₅アルコキシカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アダマントイルオキシ基、塩素原子、臭素原子、又は－O (CH₂)₂N (R₃) R₄であり；

R_2 は水素原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_5 アルコキシ基、又は $-O(CH_2)_2N(R_3)R_4$ であり；
 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して C_1-C_4 アルキル基であるか、 R_3 と R_4 とが、隣接する窒素原子と互いに結合して、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ及びモルホリノ基から選ばれるヘテロ環を形成する。]
で表される化合物が挙げられる。

- [0055] 上記式(V)の各基の説明において上位概念として記載される各用語（例えば、 R 、 R_1 及び R_2 における「 C_1-C_5 アルコキシ基」、 R_1 における「 C_1-C_5 アシルオキシ基」、「 C_1-C_5 アルコキシカルボニルオキシ基」、 R_3 及び R_4 における「 C_1-C_4 アルキル基」等）は、特開昭52-53851号公報における定義に従う。
- [0056] Raloxifeneの類縁体の具体的な例としては、表1に記載の化合物（特開昭52-53851号公報の表を一部改変して抜粋）が挙げられる。
- [0057]

[表1-1]

化 合 物

R	R ₁	R ₂	X
~OH	H	H	S
H	H	~OH	SS
~OCH ₃	H	~OCH ₃	SS
~OH	H	~OH	SS
~OH	~OH	H	SS
~OH	~OH	~OCH ₃	SS
H	~OC ₂ H ₅ ~N	~OCH ₃	SS

[0058]

[表1-2]

化合物			
R	R ₁	R ₂	X
R	-OC ₂ N _x N(C ₂ H ₅) ₂	-OCH ₃	S
R	-OC ₂ N _y N	-OC ₂ N _y N	S
R	-OCH ₃	-OC ₂ R _y N	S
R	H	-OC ₂ R _y N	S
R	-OC ₂ N _y N	-OCH ₃	S
R	-OC ₂ N _y N	-OCH ₃	S
-OCH ₃	-OCH ₃	-OC ₂ R _y N	S
R	-OH	-OC ₂ R _y N	S
R	-O-CO-CH ₃	-OC ₂ R _y N	S

[0059]

[表1-3]

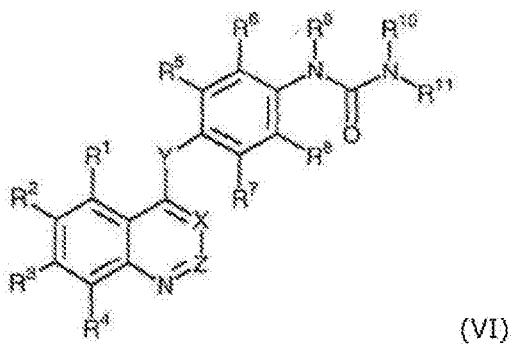
表1-3			
R	R ₁	R ₂	X
-OCCH ₃	H	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-OCCH ₃	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-OCCH ₃	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-OCCH ₃	-OC ₂ H ₅ N-	S
		(C ₂ H ₅) ₂	
H	Cl	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-O-CO-CH ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-O-CO-O-CH ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-O-CO-(CH ₂) ₃ CH ₃	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-O-CO-	-OC ₂ H ₅ N	S
H	-O-CO- <i>o</i> -methyl	-OC ₂ H ₅ N	S

[0060] 上記のキナーゼ阻害薬、プロスタグランジン類似体、エストロゲン受容体アンタゴニストのいずれにも属しない、本発明のALS予防・治療剤の有効成分として、Tivozanib、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinib、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、I

ndirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinib、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)、Wee1 Inhibitor及びCdk2 Inhibitor IV、NU6140 (表4-1～4-5参照)、3-ヒドロキシ酪酸 (表7参照)、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、Bafetinib (表8参照)、並びに、Tivozanibの類縁体、Sunitinibの類縁体、Axitinibの類縁体及びBosutinib(SKI-606)の類縁体が挙げられる。

[0061] ここで「Tivozanibの類縁体」としては、下記式(VI)：

[0062] [化10]



[0063] [式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

Yは、OまたはSを表し、

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、このC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基（このC₁₋₄アルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてよい）、基R¹²R¹³N-C(=O)-O-（R¹²およびR¹³は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₄アルキル基（このC₁₋₄アルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R¹⁴⁻(S)_m-（R¹⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい飽和

または不飽和の3－7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)により置換されていてもよく、

R⁴は、水素原子を表し、

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

R⁹およびR¹⁰は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルキルカルボニル基を表し、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基(アミノ基はC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基に置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3－7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R¹¹は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、またはC₃₋₅環状アルキル基により置換されていてもよい]

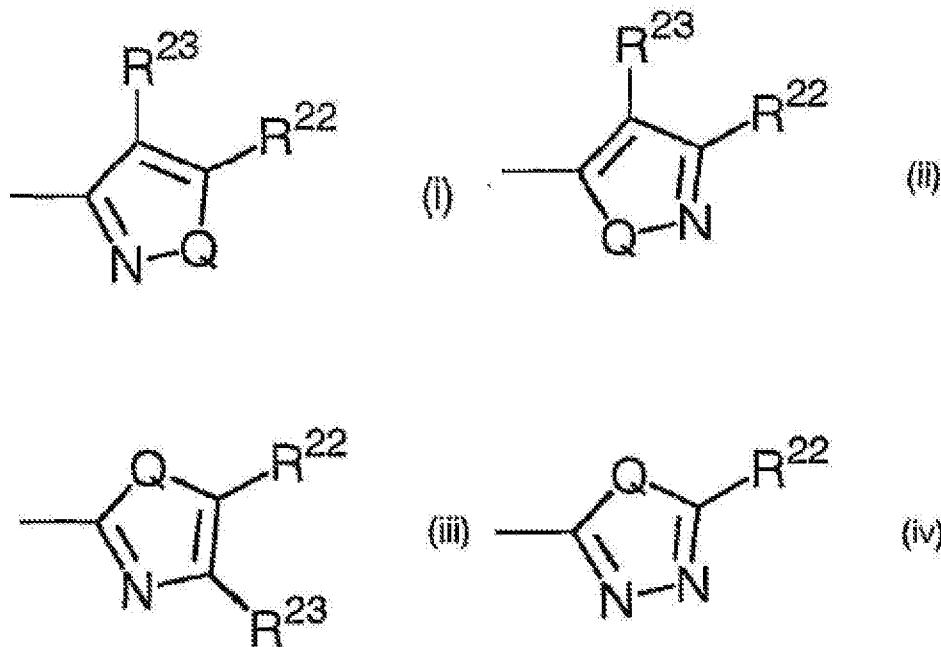
で表される化合物が挙げられる。

[0064] 上記式(VI)の各基の説明において上位概念として記載される各用語(例えば、R¹、R²およびR³における、「C₁₋₆アルキル基」、「C₁₋₆アルコキシ基」、「C₂₋₆アルケニル基」、「C₂₋₆アルキニル基」、「C₁₋₄アルキル基」、「C₁₋₄アルコキシカルボニル基」、「C₁₋₄アルコキシ基」、「飽和または不飽和の3－7員炭素環式基または複素環式基」等)は、WO 02/088110における定義に従う。

[0065] 上記式(VI)中、R¹¹は、好ましくは、下記式(i)－(iv)：

[0066]

[化11]



[0067] [式中、

QはO、SまたはNHを表し、

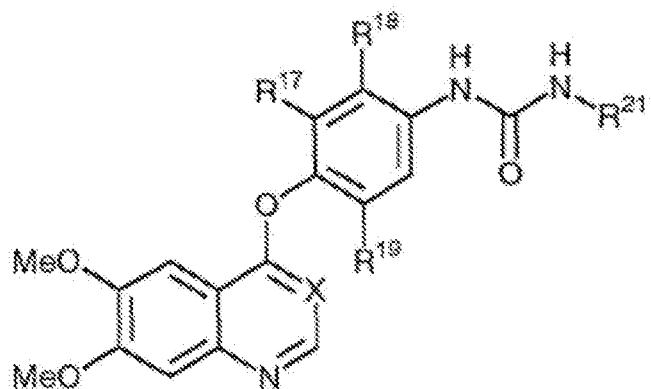
R²²およびR²³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、またはC₃₋₅環状アルキル基を表す】

のいずれかで表される基である。

[0068] Tivozanibの類縁体の具体的な例としては、下記式及び表2-1～2-3に示される化合物（WO 02/088110の表1を一部改変して抜粋）が挙げられる。

[0069]

[化12]



[0070]

[表2-1]

化合物	X	R ¹⁸	R ¹⁹	R ²⁰	R ²¹	Q	R ²³	R ²⁴
1	CH	Cl	H	H	(i)	O	H	H
2	CH	Cl	H	H	(ii)	O	CH ₃	H
3	CH	F	H	H	(i)	O	H	H
4	CH	H	Cl	H	(i)	O	CH ₃	H
5	CH	H	Cl	H	(ii)	O	CH ₃	H
6	CH	H	F	H	(ii)	O	CH ₃	H
7	CH	F	H	H	(ii)	O	CH ₃	H
8	CH	F	H	H	(i)	O	CH ₃	H
9	CH	H	F	H	(i)	O	CH ₃	H
10	N	H	H	H	(i)	O	CH ₃	H
11	N	H	H	H	(ii)	O	CH ₃	H
12	N	H	Cl	H	(i)	O	CH ₃	H
13	N	H	Cl	H	(ii)	O	CH ₃	H
14	N	Cl	H	H	(i)	O	CH ₃	H
15	N	Cl	H	H	(ii)	O	CH ₃	H
16	N	H	H	H	(ii)	S	CH ₃	H
17	N	H	Cl	H	(ii)	S	CH ₃	H
18	N	Cl	H	H	(ii)	S	CH ₃	H
19	CH	Cl	H	H	(ii)	NH	H	H
20	CH	H	F	H	(ii)	NH	H	H
21	CH	H	F	H	(iii)	S	CH ₃	H
22	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH ₃
23	CH	H	F	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
24	CH	H	Cl	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
25	CH	Cl	H	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
26	CH	H	CF ₃	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃

[0071]

[表2-2]

27	CH	H	F	H	(iii)	S	H	H
28	CH	H	F	H	(iii)	S	H	CH ₃
29	CH	H	F	H	(iii)	S	H	A
30	CH	H	F	H	(iii)	S	H	tBu
31	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	A
32	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Br	H
33	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	tBu
34	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Cl	H
35	CH	H	F	H	(iii)	S	Br	H
36	CH	H	F	H	(iii)	S	Ac	CH ₃
37	CH	H	F	H	(iii)	S	Cl	H
38	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	H
39	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH ₃	H
40	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
41	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH ₃
42	N	H	H	H	(iii)	S	H	H
43	N	H	H	H	(iii)	S	CH ₃	H
44	N	H	H	H	(iii)	S	H	CH ₃
45	N	H	H	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
46	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	H
47	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH ₃	H
48	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	CH ₃
49	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH ₃	CH ₃
50	CH	H	H	H	(iv)	S	CF ₃	H
51	CH	H	F	H	(iv)	S	CF ₃	H
52	CH	F	H	H	(iv)	S	CF ₃	H
53	CH	CH ₃	CH ₃	H	(iv)	S	CF ₃	H

[0072]

[表2-3]

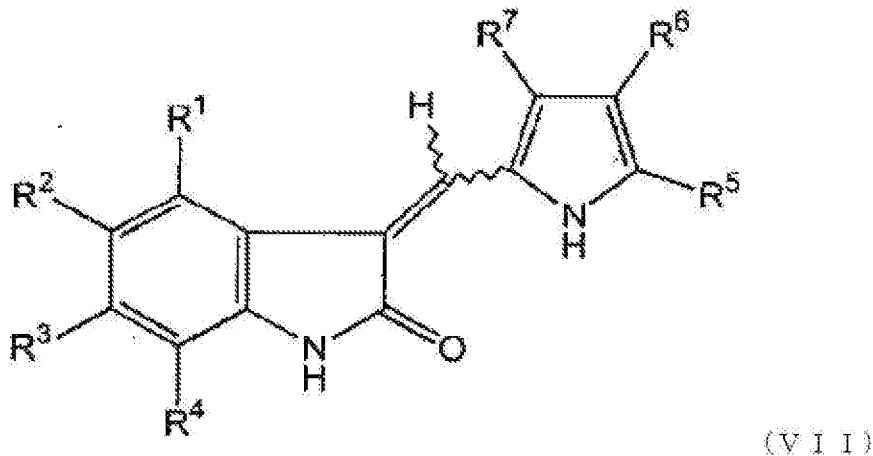
54	CH	H	H	H	(iv)	S	CH ₃	H
55	CH	H	CH ₃	H	(iv)	S	CH ₃	H
56	CH	CH ₃	H	H	(iv)	S	CH ₃	H
57	CH	CH ₃	CH ₃	H	(iv)	S	CH ₃	H
58	CH	H	F	H	(iv)	S	CH ₃	H
59	CH	H	H	H	(iv)	S	Et	H
60	CH	H	CH ₃	H	(iv)	S	Et	H
61	CH	CH ₃	H	H	(iv)	S	Et	H
62	CH	CH ₃	CH ₃	H	(iv)	S	Et	H
63	CH	H	F	H	(iv)	S	Et	H
64	CH	F	H	H	(iv)	S	Et	H
65	CH	H	Cl	H	(iv)	S	Et	H
66	CH	Cl	H	H	(iv)	S	Et	H
67	CH	H	Cl	H	(iv)	S	cPr	H
68	CH	Cl	H	H	(iv)	S	cPr	H
69	CH	H	CH ₃	CH ₃	(iv)	S	cPr	H
70	CH	H	F	H	(iv)	S	EtS	H
71	CH	CH ₃	CH ₃	H	(iv)	S	EtS	H
72	CH	H	Cl	H	(iv)	S	CF ₃	H
73	CH	Cl	H	H	(iv)	S	CF ₃	H
74	CH	H	F	H	(iv)	S	tBu	H
75	CH	CH ₃	CH ₃	H	(iv)	S	tBu	H

[0073] 表2-1～2-3中、Aはエトキシカルボニルメチルを、tBuはt-ブチルを、Acはアセチルを、Etはエチルを、cPrはシクロプロピルを、EtSはエチルチオを、それぞれ示す。

[0074] 上記「Sunitinibの類縁体」としては、下記式(VII)：

[0075]

[化13]



[0076] [式中、

R¹は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、—(CO)R¹⁵、—NR¹³R¹⁴、—(CH₂)_nR¹⁶および—C(O)NR⁸R⁹からなる群より選択され；

R²は、水素、ハロ、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、—NR¹³R¹⁴、—NR¹³C(O)R¹⁴、—C(O)R¹⁵、アリール、ヘテロアリール、—S(O)₂NR¹³R¹⁴および—SO₂R²⁰（ここで、R²⁰は、アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアルアルキルである）からなる群より選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、—(CO)R¹⁵、—NR¹³R¹⁴、アリール、ヘテロアリール、—NR¹³S(O)₂R¹⁴、—S(O)₂NR¹³R¹⁴、—NR¹³C(O)R¹⁴、—NR¹³C(O)OR¹⁴および—SO₂R²⁰（ここで、R²⁰は、アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアルアルキルである）からなる群より選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよび—NR¹³R¹⁴からなる群より選択され；

R⁵は、水素、アルキルおよび—C(O)R¹⁰からなる群より選択され；

R⁶は、水素、アルキルおよび—C(O)R¹⁰からなる群より選択され；

R^7 は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{17}$ および $-C(O)R^{10}$ からなる群より選択され、または R^6 および R^7 は、一緒になって $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ および $-CH_2-$ からなる群より選択される基を形成してもよく；

ただし、 R^5 、 R^6 または R^7 の少なくとも1つは $-C(O)R^{10}$ でなければならず；

R^8 および R^9 は、独立して、水素、アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、 $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ および $-NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

R^{11} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{12} は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$ 、 $N(OH)R^{13}$ 、および $-NHCOOR^a$ （ここで、 R^a は、未置換アルキル、ハロアルキル、またはアルアルキルである）からなる群より選択され；

R^{13} および R^{14} は、独立して、水素、アルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；または R^{13} および R^{14} は、一緒になって複素環基を形成してもよく；

R^{15} は、水素、ヒドロキシ、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

R^{16} は、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ および $-C(O)NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{20} は、アルキル、アリール、アルアルキルまたはヘテロアリールであり；

および n および r は、独立して、1、2、3、または4である]

で表される3-ピロール置換2-インドリノン化合物が挙げられる。

[0077] 上記式(VII)中、好ましくは、

R¹は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、-C(O)R¹⁵、-NR¹³R¹⁴- (CH₂)_nR¹⁶および-C(O)NR⁸R⁹からなる群より選択され；

R²は、水素、ハロ、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)R¹⁴、-C(O)R¹⁵、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)₂NR¹³R¹⁴からなる群より選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、-(CO)R¹⁵、-NR¹³R¹⁴、アリール、ヘテロアリール、-NR¹³S(O)₂R¹⁴、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)R¹⁴、および-NR¹³C(O)OR¹⁴からなる群より選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよび-NR¹³R¹⁴からなる群より選択され；

R⁵は、水素、アルキルおよび-C(O)R¹⁰からなる群より選択され；

R⁶は、水素、アルキルおよび-C(O)R¹⁰からなる群より選択され；

R⁷は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R¹⁷および-C(O)R¹⁰からなる群より選択され；

R⁶およびR⁷は、一緒になって-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-および-(CH₂)₆-からなる群より選択される基を形成してもよく；

ただし、R⁵、R⁶またはR⁷の少なくとも1つは-C(O)R¹⁰でなければならず；

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

R¹⁰はヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、-N(R¹¹)(CH₂)_nR¹²および-NR¹³R¹⁴からなる群より選択され；

R¹¹は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R¹²は、-NR¹³R¹⁴、ヒドロキシ、-C(O)R¹⁵、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

R¹³およびR¹⁴は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールお

よりヘテロアリールからなる群より選択され；R¹³およびR¹⁴は、一緒になつて—(CH₂)₄—、—(CH₂)₅—、—(CH₂)₂O(CH₂)₂—、および(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂—からなる群より選択される基を形成してもよく；

R¹⁵は、水素、ヒドロキシ、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

R¹⁶は、ヒドロキシ、—C(O)R¹⁵、—NR¹³R¹⁴および—C(O)NR¹³R¹⁴からなる群より選択され；

R¹⁷は、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

およびnおよびrは、独立して、1、2、3、または4である。

[0078] 上記式(VII)の各基の説明において上位概念として記載される各用語(例えば、R¹における、「ハロ」、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロ脂環式」、「アルコキシ」等)は、WO 01/060814(特表2003-523340)における定義に従う。

[0079] Sunitinibの類縁体の具体的な例としては、表3-1～3-25(特表2003-523340の表1～25を一部改変して抜粋)に示される化合物が挙げられる。

[0080]

[表3-1]

化合物	構造	名前
1		4-メチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸
2		4-メチル-5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸
3		4-メチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル
4		5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル
5		5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸
6		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミド
7		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノプロピル)アミド
8		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
9		5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド

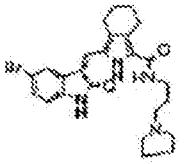
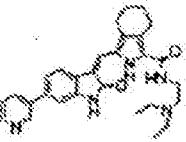
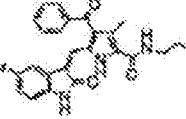
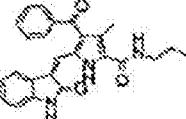
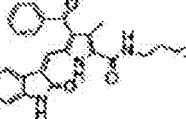
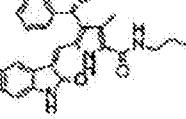
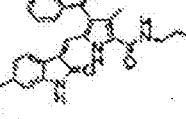
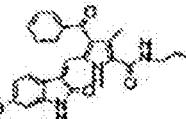
[0081]

[表3-2]

10		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)メチルアミド
11		5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)メチルアミド
12		3-メチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
13		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
14		3-メチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
15		5-(5-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
16		5-(6-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
17		3-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸(3-ジエチルアミノエチル)アミド
18		3-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド

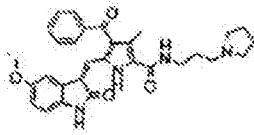
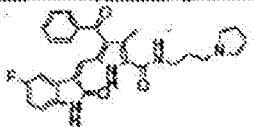
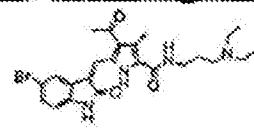
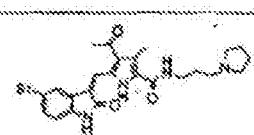
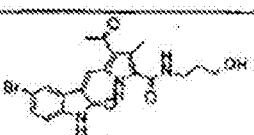
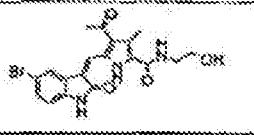
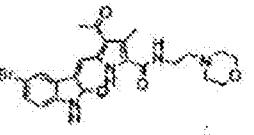
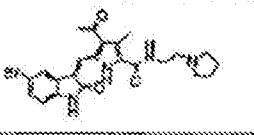
[0082]

[表3-3]

19		3-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
20		3-(2-オキソ-8-ビリジン-3-イル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸(3-ジエチルアミノエチル)アミド
21		4-ベンゾイル-5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
22		4-ベンゾイル-5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミド
23		4-ベンゾイル-3-メチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
24		4-ベンゾイル-5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
25		4-ベンゾイル-3-メチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
26		4-ベンゾイル-5-(6-メキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ビロール-2-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド

[0083]

[表3-4]

27		4-ベンジル-5-(5-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイ ンドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミド
28		4-ベンジル-5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイ ンドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミド
29		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミド
30		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-エチルアミノプロピル)アミド
31		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミド
32		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(3-ヒドロキシプロピル)アミド
33		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)アミド
34		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(2-メトキエチル)アミド
35		4-アセチル-5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイン ドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール -2-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド

[0084]

[表3-5]

36		4-アセチル-5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)アミド
37		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-イソプロピル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
38		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-イソプロピル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
39		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-イソプロピル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
40		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-イソプロピル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸[3-(4-メチル)レピベラジン-1-イル]プロピル)アミド
41		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-イソプロピル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸
42		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ビロリジン-1-イルエチル)アミド
43		5-[6-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ビロリジン-1-イルエチル)アミド

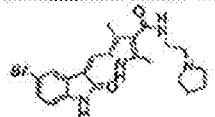
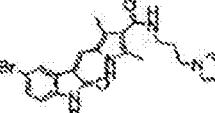
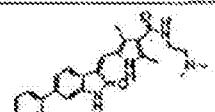
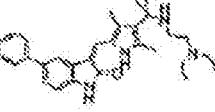
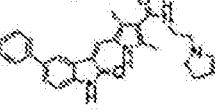
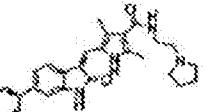
[0085]

[表3-6]

44		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
45		5-(6-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
46		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル
47		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロビル)アミド
48		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
49		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
50		5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
51		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド

[0086]

[表3-7]

52		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
53		5-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イルプロピル)アミド
54		5-[8-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
55		5-[8-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
56		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
57		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
58		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イルプロピル)アミド
59		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
60		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド

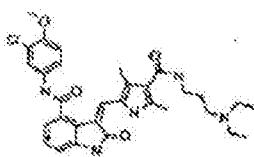
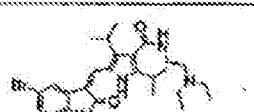
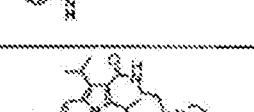
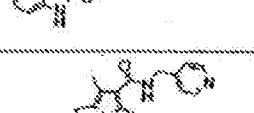
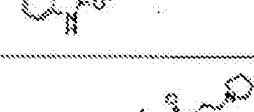
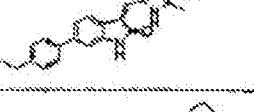
[0087]

[表3-8]

61		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イルプロピル)アミド
62		5-[6-(3,5-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
63		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-ビリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
64		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-ビリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピリジン-1-イルエチル)アミド
65		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-ビリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジメチルアミノプロピル)アミド
66		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジメチルアミノブロピル)アミド
67		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノブロピル)アミド
68		2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノブロピル)アミド

[0088]

[表3-9]

69		3-[4-(3-ジエチルアミノプロピルカルバモイル)-3,5-ジメチル-1H-ビロール-2-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-カルボン酸(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミド
70		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
71		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジイソプロピル-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
72		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジイソプロピル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-ジエチルアミノプロピル)アミド
73		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジイソプロピル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-ビロリジン-1-イルプロピル)アミド
74		5-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(ビリジン-4-イルメチル)アミド
75		5-[6-(4-ブチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ビロリジン-1-イルエチル)アミド
76		5-[6-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ビロリジン-1-イルエチル)アミド

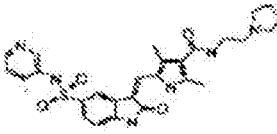
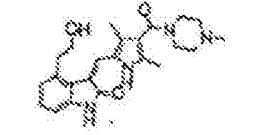
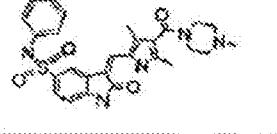
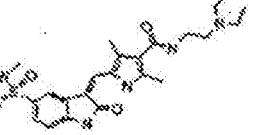
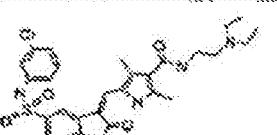
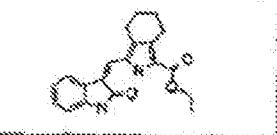
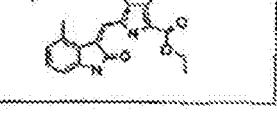
[0089]

[表3-10]

77		5-[6-(4-エチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
78		5-[6-(2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
79		5-[6-(3-イソプロピルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
80		5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
81		3-[4-(2-ジエチルアミノエチルカルバモイル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
82		5-[5-ジメチルスルfonyルカルバモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド
83		5-[5-(3-クロロフェニルスルfonyルカルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミド

[0090]

[表3-11]

84		2,4-ジメチル-5-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イルスルファモイル)-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-エチル)アミド
85		3-[3,5-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ビロール-2-イルメチレン]-4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
86		3-[3,5-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ビロール-2-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸フェニルアミド
87		5-(5-ジメチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)アミド
88		5-(5-(3-クロロフェニルスルファモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
89		3-(5-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド
90		3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
91		3-(4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル

[0091]

[表3-12]

92		3-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
93		3-(3-エトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸
94		3-(5-ストキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
95		3-(2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
96		3-(2-オキソ-5-スルファモイル-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
97		3-(5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
98		3-(5-ジメチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
99		3-(2-オキソ-5-フェニルスルファモイル-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
100		3-(6-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル

[0092]

[表3-13]

101		3-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
102		3-(3-エトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
103		3-(6-メチルカルバモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
104		3-(3-イソプロピルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸エチルエステル
105		3-(3-メチルカルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
106		3-(3-ジメチルカルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
107		2-オキソ-3-[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
108		3-[3-(モルホリン-4-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸
109		3-[3-(モルホリン-4-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-8-カルボン酸

[0093]

[表3-14]

110		3-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸メチルアミド
111		3-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-カルボン酸ジメチルアミド
112		5-ブロモ-3-(3-(ビロリジン-1-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
113		5-ブロモ-3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
114		3-(3-ジメチルカルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-1-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸
115		4-メチル-3-(5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-1-カルボン酸
116		[(4-メチル-5-(4-メチル-5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル)-アミノ]酢酸エチルエスティル
117		[(4-メチル-5-(5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル)-アミノ]酢酸エチルエスティル

[0094]

[表3-15]

118		[(4-メチル-2-(5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル)-アミノ]酢酸
119		3-[(3-メチル-4-(ビペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-スルホン酸メチルアミド
120		5-メチル-2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸
121		5-メチル-2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル
122		2-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル
123		2-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸
124		2-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)-アミド
125		2-(5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチルアミノエチル)-アミド

[0095]

[表3-16]

125		2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	381 [M+1]
127		5-[3-(2-オキソ-2-カルボン酸)-2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	415 [M+1]
128		2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	379 [M+1]
129		5-[3-(2-オキソ-2-カルボン酸)-2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	397 [M+1]
130		5-[3-(2-オキソ-2-カルボン酸)-2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	413 [M+1]
131		2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	353 [M+1]
132		5-[3-(2-オキソ-2-カルボン酸)-2-オキソ-2-ジヒドロ-1-イソペーネ-3(2)-イリデンメチル]-2-オキメチル-5-[2-オキソ-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	371 [M+1]

[0096]

[表3-17]

133		3-[3-(2-オキソ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイ ンドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジ- メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2- アセチルアミノエチル)アミド	389 [M+1]
134		3-[3-(2-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイ ンドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジ- メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ア セチルアミノエチル)アミド	383 [M+1]
135		2,4-ジメチル-3-[3-(2-オキソ-1,2-ジヒド ロ-インダール-3(2)-イリデンメチ ル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ア セチルアミノエチル)アミド	386 [M+1]
136		3-[3-(2-プロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イン ドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル- -1H-ピロール-3-カルボン酸(2-オキソ- -テトラヒドロ-ピリミジン-1-イル)ブロビル -アミド	530 [M+1] 532 [M+1]
137		3-[3-(2-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イン ドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル- -1H-ピロール-3-カルボン酸(2-オキソ- -テトラヒドロ-ピリミジン-1-イル)ブロビル -アミド	454 [M+1]
138		3-[3-(2-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イン ドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル- -1H-ピロール-3-カルボン酸(2-オキソ- -テトラヒドロ-ピリミジン-1-イル)ブロビル -アミド	428 [M+1]
139		2,4-ジメチル-3-[3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イ ンドール-3(2)-イリデンメチル)-1H-ピロー ル-3-カルボン酸(2-オキソ-テトラヒドロ-ピ リミジン-1-イル)ブロビル-アミド	422 [M+1]
140		3-[3-(2-シアノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イン ドール-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル- -1H-ピロール-3-カルボン酸(2-オキソ- -テトラヒドロ-ピリミジン-1-イル)ブロビル -アミド	447 [M+1]
141		トリフルオロ酢酸-3-[3-(2-オキソ-2-オキ ソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2)-イリデ ンメチル)-1H-ピロール-3-カルボニルトアミノエチル]-2-オキソ-ペ ラジン-1-イウム	486 [M+1] 488 [M+1]

[0097]

[表3-18]

142		5-[5-シナフタヘニオキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	430 [M+1]
143		5-[5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	470 [M+1] 472 [M+1]
144		5-[5-シナフタヘニオキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	433 [M+1]
145		5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	432 [M+1]
146		2,4-ジメチル-5-[2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	392 [M+1]
147		5-[5-シナフタヘニオキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド	419 [M+1]
148		4-[2-(3-メチルオキソ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボニルトアミノ-エチル]-ビペラシン-1-イル-酢酸エチルエステル	556 [M+1] 560 [M+1]
149		4-[2-(3-メチルオキソ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボニルトアミノ-エチル]-ビペラシン-1-イル-酢酸エチルエステル	514 [M+1]
150		4-[2-(3-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール-2(3Z)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボニルトアミノ-エチル]-ビペラシン-1-イル-酢酸エチルエステル	496 [M+1]

[0098]

[表3-19]

153		2,4-ジメチル-5-[2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-1H-ビロール-3-カルボン酸 (2-シアノメチル-アミノ)-エチル)-アミド	362 [M+1]
154		5-[5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-アゼパン-1-イル)-ブロピル)-アミド	511 [M+1] 513 [M+1]
155		5-[5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-アゼパン-1-イル)-ブロピル)-アミド	469 [M+1]
156		5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-アゼパン-1-イル)-ブロピル)-アミド	453 [M+1]
157		2,4-ジメチル-5-[2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-アゼパン-1-イル)-ブロピル)-アミド	435 [M+1]
158		5-[5-シアノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-アゼパン-1-イル)-ブロピル)-アミド	460 [M+1]
159		5-[5-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3(2H)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ビロール-3-カルボン酸(3-アセチルアミノ-エチル)-アミド	443 [M+1] 445 [M+1]

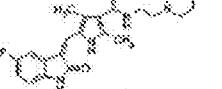
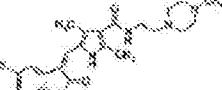
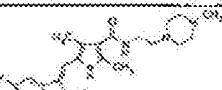
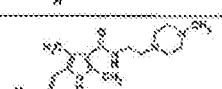
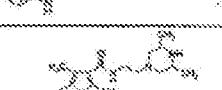
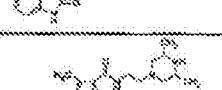
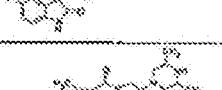
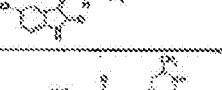
[0099]

[表3-20]

160		トリフルオロ酢酸-4-[2-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-オキシ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸-2-エチルアミノ-2-エチルトリアミド]-2-オキソ-ビペラジン-1-イウム 426 [M+1]	
161		トリフルオロ酢酸-4-[2-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-オキシ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸-2-エチルアミノ-2-エチルトリアミド]-2-オキソ-ビペラジン-1-イウム 408 [M+1]	
162		トリフルオロ酢酸-4-[2-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-オキシ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸-2-エチルアミノ-2-エチルトリアミド]-2-オキソ-ビペラジン-1-イウム 433 [M+1]	
163		3-(2-ブロモ-2-オキソ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸)-2-メチル-1-オキソ-ビロール-2-カルボン酸-2-オキソ-エチルアミノ-エチルトリアミド 434 [M+1] 435 [M+1]	
164		3-(2-ブロモ-2-オキソ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸)-2-メチル-1-オキソ-ビロール-2-カルボン酸-2-オキソ-エチルアミノ-エチルトリアミド 419 [M+1]	
165		3-(2-フルオロ-2-オキソ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸)-2-メチル-1-オキソ-ビロール-2-カルボン酸-2-オキソ-エチルアミノ-エチルトリアミド 394 [M+1]	
166		3-(2-ジメチル-2-オキソ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸)-2-メチル-1-オキソ-ビロール-2-カルボン酸-2-オキソ-エチルアミノ-エチルトリアミド 378 [M+1]	
167		3-(2-シアン-2-オキソ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸)-2-メチル-1-オキソ-ビロール-2-カルボン酸-2-オキソ-エチルアミノ-エチルトリアミド 401 [M+1]	
168		トリフルオロ酢酸-4-[2-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-(2-メチルエチル)-4-ヒドロ-1-オキシ-1-ジビドロ-インドール-3-カルボン酸-2-エチルアミノ-2-エチルトリアミド]-2-オキソ-ビペラジン-1-イウム 449 [M+1]	

[0100]

[表3-21]

168		5-[4-(4-フロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(4-メ チルビペラジン-1-イル)エチル]アミド	434 [M+1] 435 [M+2]
169		5-[4-(4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(4-メ チルビペラジン-1-イル)エチル]アミド	440 [M+1] 441 [M+2]
170		5-[4-(4-メチルセト-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(4-メ チルビペラジン-1-イル)エチル]アミド	438 [M+1] 439 [M+2]
171		2-ジメチル-5-[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(4-メチルビペ ラジン-1-イル)エチル]アミド	408 [M+1] 409 [M+2]
172		2,4-ジメチル-5-[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(3-ジメチルビ ペラジン-1-イル)エチル]アミド	422 [M+1] 423 [M+2]
173		5-[4-(4-フロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(3-ジメチルビ ペラジン-1-イル)エチル]アミド	438 [M+1] 439 [M+2]
174		5-[4-(4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(3-ジメチルビ ペラジン-1-イル)エチル]アミド	436 [M+1] 437 [M+2]
175		5-[4-(4-メチルセト-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1イ ンドール-5(2H)-イリデンメチル]-2-ジメチ ル-4-ビロール-5-カカルボン酸[2-(3-ジメチルビ ペラジン-1-イル)エチル]アミド	438 [M+1] 439 [M+2]

[0101]

[表3-22]

176		2,4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパンオキド)-1,3-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボン酸(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	422 [M+1]	
177		2-(2-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	438 [M+1]	
178		2-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	454 [M+1]	
179		2-(2-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	496 [M+1] 500 [M+1]	
180		2-(ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	482 [M+1]	
181		2-(2-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	500 [M+1]	
182		2-(2-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	517 [M+1]	
183		2-(2-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダール-5-カルボンオキド)-4-(2-メチル-2-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オキド-1-イソトプロピノ)アシド	550 [M+1] 552 [M+1]	

[0102]

[表3-23]

184		5-[5-(2,4-ジメチル-3-カルボン酸)ビロール-2-オキソ]ピリジン-2-イル-2-オントアミド	480 [M+1]
185		トリアフルオロ酢酸 4-(5-(2-オキソ-2-ジメチルビロール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ)ピリジン-2-イル-2-オントアミド	440 [M+1]
186		5-(5-(2-オキソ-2-ジメチルビロール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ)ピリジン-2-イル-2-オントアミド	
187		5-(5-(2-オキソ-2-ジメチルビロール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ)ピリジン-2-イル-2-オントアミド	
188		5-(2-オキソ-2-ジセドロ-インドール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ-2-オントアミド	
189		5-(5-(2-オキソ-2-ジセドロ-インドール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ)ピリジン-2-イル-2-オントアミド	
190		5-(5-(2-オキソ-2-ジセドロ-インドール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ)ピリジン-2-イル-2-オントアミド	
191		5-(2-オキソ-2-ジセドロ-インドール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ-2-オントアミド	
192		5-(2-オキソ-2-ジセドロ-インドール-3-カルボニル)ビロール-2-オキソ-2-オントアミド	

[0103]

[表3-24]

193		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチルアミノエチル)アミド
194		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチルアミノエチル)アミド
195		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-ジエチル-N-オキシアミノエチル)アミド
196		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチル-N-ヒドロキシアミノエチル)アミド
197		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチルアミノ-2-ヒドロキシエチル)アミド
198		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)アミノエチル)アミド
199		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)アミノエチル)アミド
200		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-N-アセチルアミノエチル)アミド
201		5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピードル-3(2)-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(カルボキシメチル)アミド

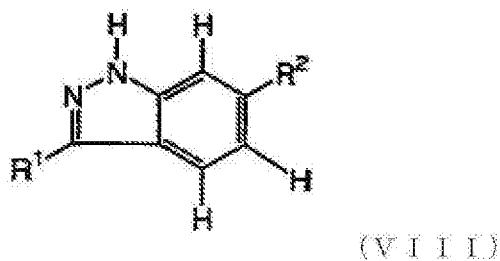
[0104]

[表3-25]

202		5-[3-(3-フルオロ-2-オキソ-3-ジセドロ-インデール-(3Z)-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸]-2-ヒドロキシエチルアミノエチル}-アミド
203		5-[3-(3-シアノ-2-オキソ-1,2-ジセドロ-インデール-(3Z)-イリデンメチル)-2-ネジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-ゼリジン-2-イルエチル)-アミドトリフルオロ酢酸]
204		5-[3-(3-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジセドロ-インデール-(3Z)-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(3-ゼロリジン-1-イル-2-オクチブロビル)-アミドトリフルオロ酢酸]

[0105] 上記「Axitinibの類縁体」としては、下記式（VIII）：

[0106] [化14]



[0107] [式中：

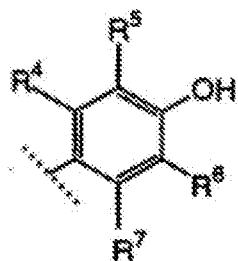
R¹は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式C H=CH-R³若しくはCH=N-R³の基（式中、R³は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；

R²は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、Y-X（式中、Yは、O、S、C=CH₂、C=O、S=O、SO₂、アルキリデン基、NH又はN-(C₁-C₈アルキル)基であり、Xは、置換若しくは不置換のAr、ヘテロアリール基、NH-(アルキル)基、NH-(シクロアルキル)基、NH-(ヘテロシクロアルキル)基、NH(アリール)基、NH(ヘテロアリール基)、NH-(アルコキシリル)基又はNH-(ジアルキルアミド)基であり、Arは置換若しくは不置換のアリールである）である]

で表される化合物が挙げられる。

[0108] 上記式（V III）中、R²が置換アリール基である場合、R²は、好ましくは下記式：

[0109] [化15]



[0110] [式中：

R⁴及びR⁷は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ基、C₁—C₈アルキル基、C₁—C₈アルコキシル基、C₁—C₈アルケニル基、アリールオキシ基、チオアリール基、CH₂—OH、CH₂—O—(C₁—C₈アルキル)基、CH₂—O—アリール、CH₂—S—(C₁—C₈アルキル)基、CH₂—S—アリール基であり；

R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ基、Z—アルキル基、Z—アリール基、又は、Z—CH₂CH=CH₂（式中、Zは、O、S、NH又はCH₂であり、Z—アルキル基及びZ—アリール基のアルキル基及びアリール基はそれぞれ任意に置換されているものである）である]

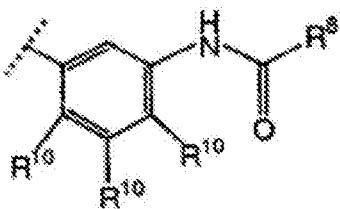
で表される基である。その場合、より好ましくは、上記式（V）において、R¹は、置換若しくは不置換の2環ヘテロアリール、又は、式CH=CH—R³の基（式中、R³は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）であり；

R⁴及びR⁷は、それぞれ独立して、水素又はC₁—C₈アルキル基であり；

R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、ハロ基、Z—アルキル基又はZ—CH₂CH=CH₂（式中、Zは、O又はSである）である。

[0111] 別の好ましい態様においては、上記式（V III）中、R²はY—Ar（Y、Arは上記と同義である）であり、より好ましくは、Arは、下記式：

[0112] [化16]



[0113] [式中：

R⁸は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシリ基又はアリールオキシ基であり；

R¹⁰は、水素、ハロゲン及び低級アルキル基から独立して選択されるものである】

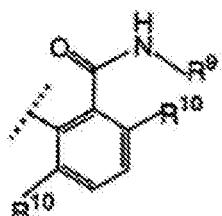
で表される基である。その場合、より好ましくは、上記式（V）において、R¹は、置換若しくは不置換の2環ヘテロアリール基、又は、式CH=CH—R³（式中、R³は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）の基であり；Yは、O、S、C=CH₂、C=O、NH又はN—(C₁—C₈アルキル)基であり；

R⁸は、置換若しくは不置換のアリール基、ヘテロアリール基、アルキル基、アルケニル基、より好ましくは、置換若しくは不置換のアリール基、ヘテロアリール基であり、

R¹⁰は、それぞれ独立して、水素又はハロゲン、より好ましくは、すべて水素である。

[0114] 上記式（VIII）中、R²がY—Ar（Y、Arは上記と同義である）である別の好ましい態様においては、Arは、下記式：

[0115] [化17]



[0116] [式中：

R⁹は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシル基、アリールオキシ基、シクロアルコキシル基、NH—(C₁—C₈アルキル)基、NH—(アリール)基、NH—(ヘテロアリール)基、N=CH—(アルキル)基、NH(C=O)R¹¹基又はNH₂(式中、R¹¹は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基から独立して選択されるものである)であり；
R¹⁰は、水素、ハロゲン及び低級アルキル基から独立して選択されるものである]

で表される基である。その場合、より好ましくは、上記式(V)において、R¹は、式CH=CH—R³基(式中、R³は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である)であり；

Yは、S又はNHであり；

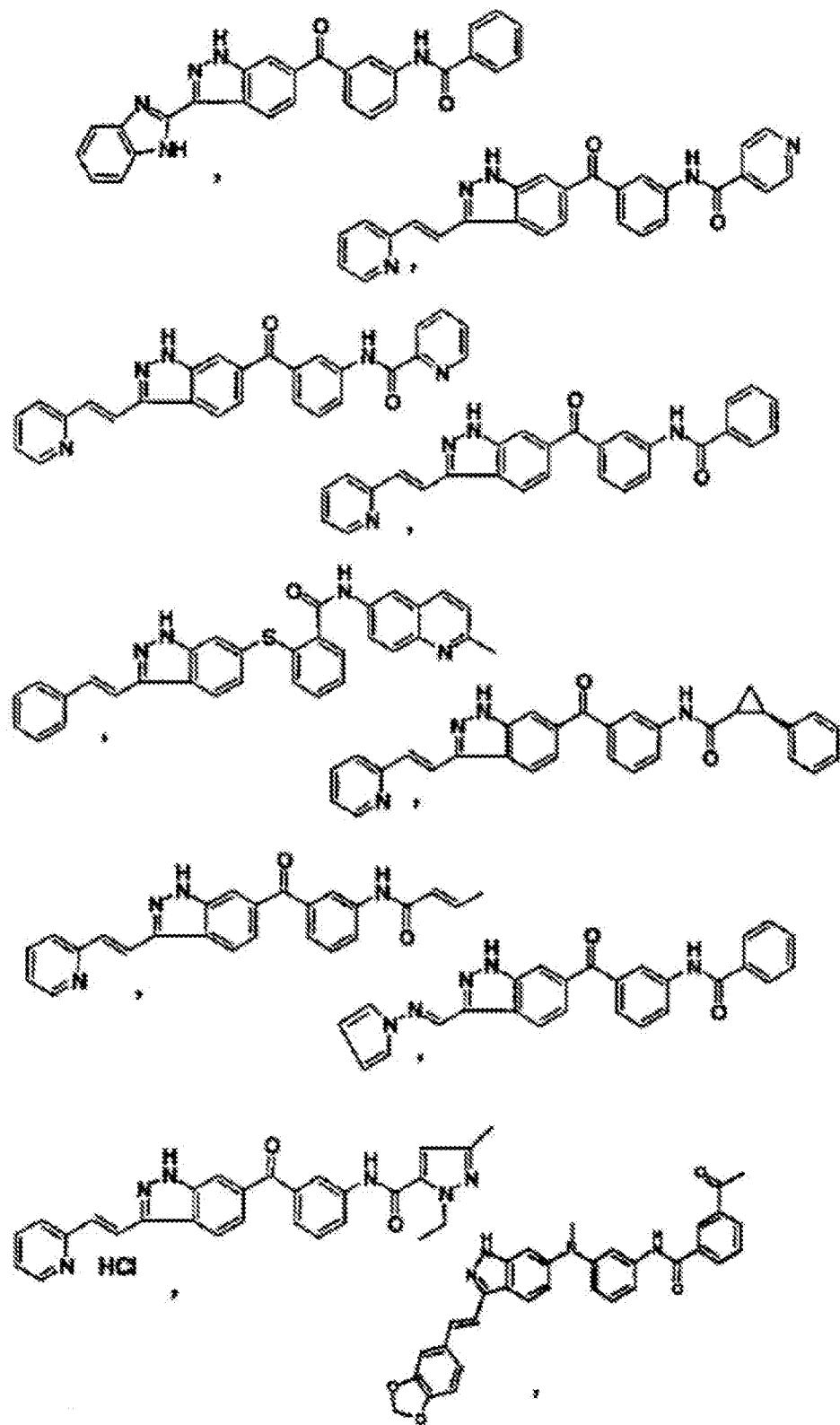
R⁹は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルコキシル基又はNH—(ヘテロアリール)基である。

[0117] 上記式(VIII)の各基の説明において上位概念として記載される各用語(例えば、R¹における、「置換若しくは不置換のアリール基」、「置換若しくは不置換のヘテロアリール基」、「置換若しくは不置換のアルキル基」、「置換若しくは不置換のアルケニル基」、「置換若しくは不置換のシクロアルキル基」、「置換若しくは不置換のヘテロシクロアルキル基」、「置換若しくは不置換のアリール基」、「置換若しくは不置換のヘテロアリール基」等)は、WO 01/002369(特表2003-503481)における定義に従う。

[0118] Axitinibの類縁体の具体的な例としては、下記構造式で表される化合物が挙げられる。

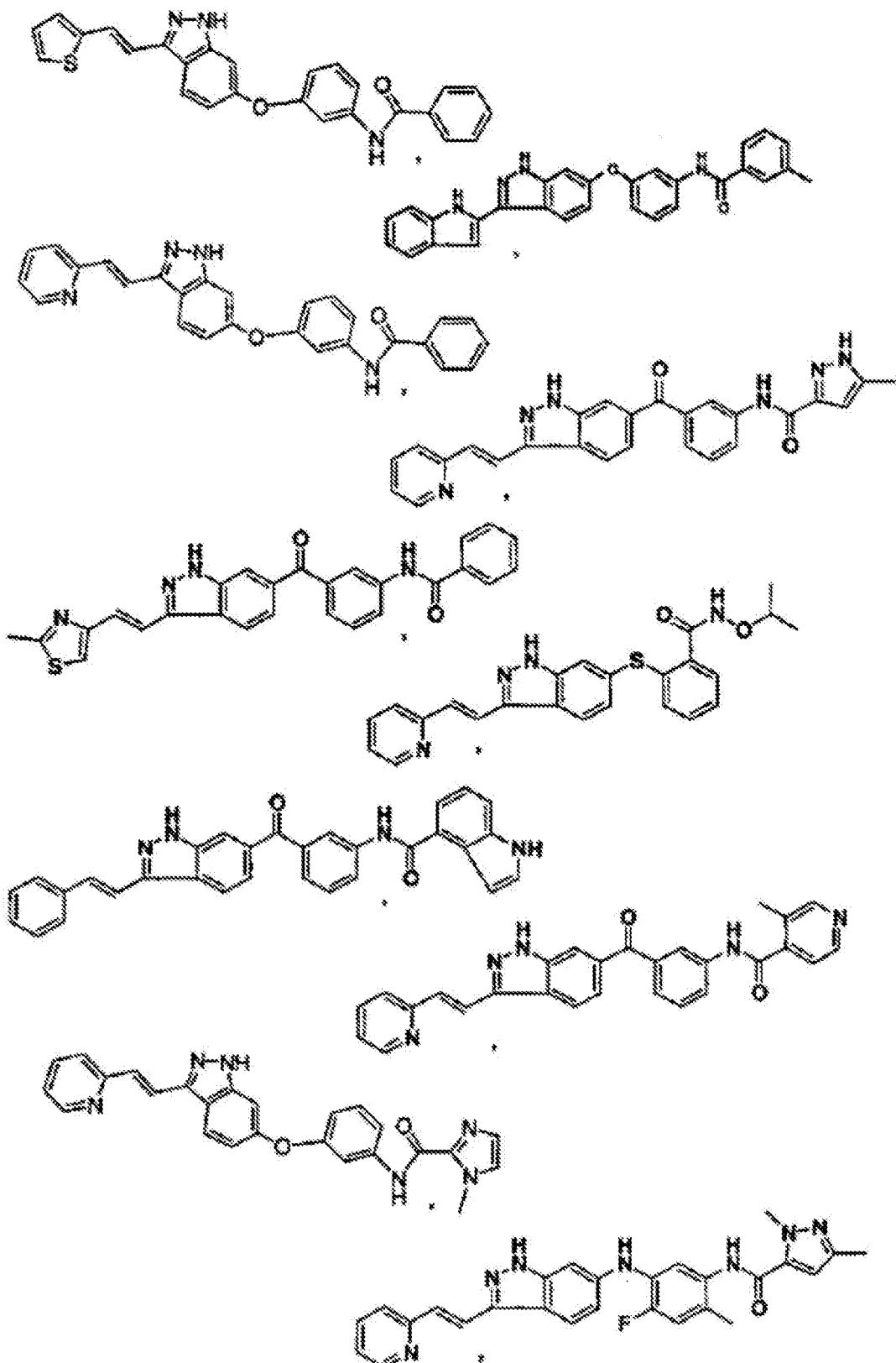
[0119]

[化18]



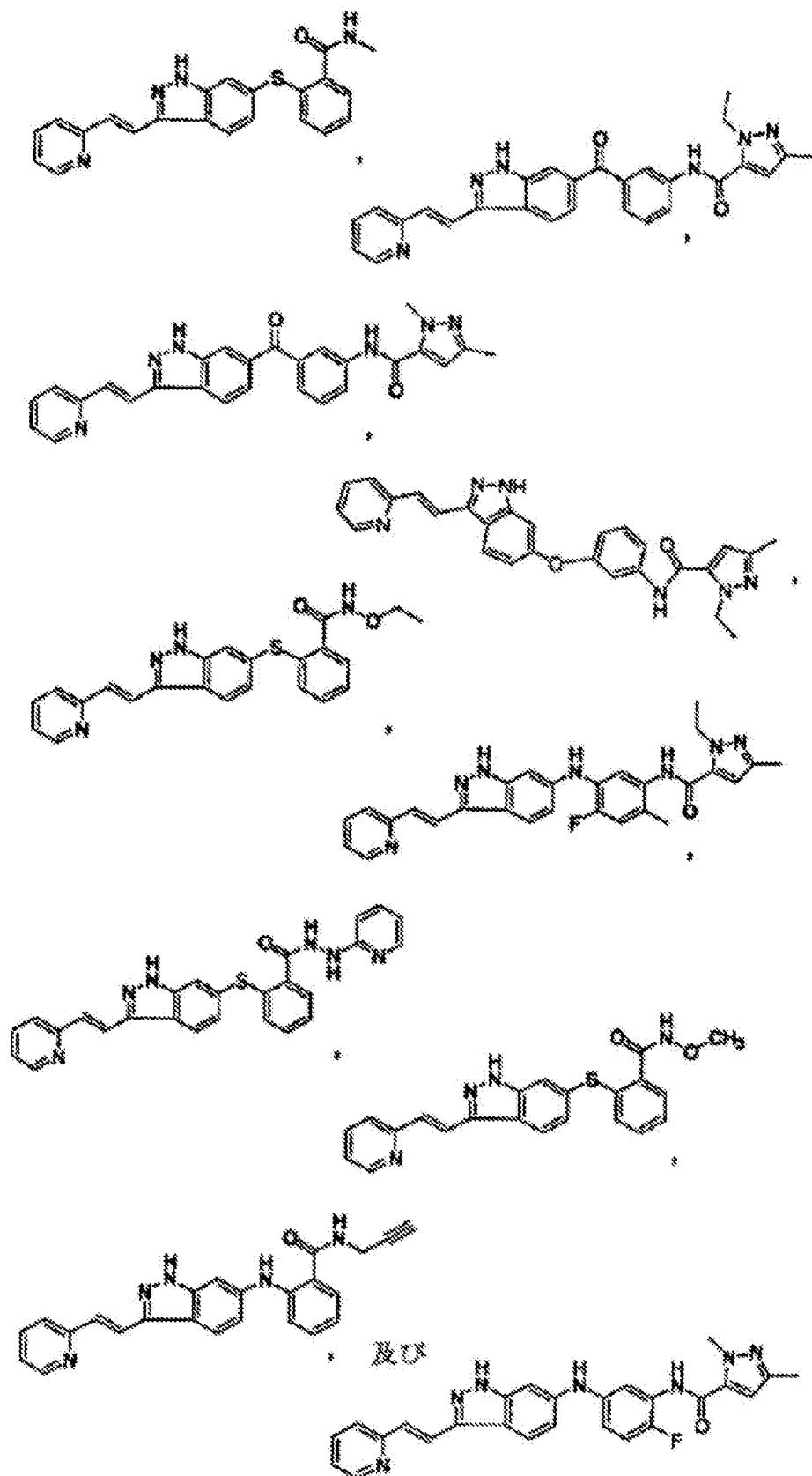
[0120]

[化19]



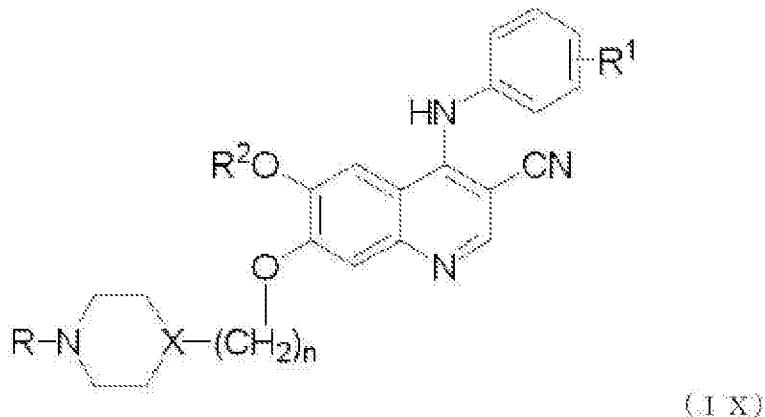
[0121]

[化20]



[0122] 上記「Bosutinib(SKI-606)」の類縁体としては、下記式（IX）：

[0123] [化21]



[0124] [式中：

nは、1～3の整数であり；

Xは、N、CHであり、但し、XがNのとき、nは2または3であり；

Rは、1～3個の炭素原子からなるアルキルであり；

R¹は、2,4-ジクロロおよび5-メトキシ、2,4-ジクロロ、3,4,5-トリメトキシ、2-クロロおよび5-メトキシ、2-メチルおよび5-メトキシ、2,4-ジメチル、2,4-ジメチルおよび5-メトキシ、または2,4-ジクロロおよび5-エトキシであり；

R²は、1～2個の炭素原子からなるアルキルである】

で表される化合物が挙げられる。

[0125] 上記式（IX）の各基の説明において上位概念として記載される各用語（Rにおける「1～3個の炭素原子からなるアルキル」、R²における「1～2個の炭素原子からなるアルキル」）は、WO 2005/046693（特表2007-533655）における定義に従う。

[0126] Bosutinib(SKI-606)」の類縁体の具体的な例としては、以下の化合物が挙げられる。

4-[(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-7-[3-(4-エチル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル) エトキシ]-3-キノリンカルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -7-[2-(4-エチル-1-ピペラジニル) エトキシ]-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ]-3-キノリンカルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-メトキシ-7-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル) エトキシ]-3-キノリンカルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-メトキシ-7-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル) プロポキシ] キノリン-3-カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -7-[(1-エチルピペリジン-4-イル) メトキシ]-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-エトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] キノリン-3-カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-エトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] キノリン-3-カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-エトキシ-7-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] キノリン-3-カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル) アミノ] -6-エトキ

シ-7-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロポキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-エトキシ-7-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-エトキシ-7-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エトキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
4-[(2, 4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(4-プロピル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-3-キノリンカルボニトリル；
4-[(2, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-3-キノリンカルボニトリル；
6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-4-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボニトリル；
4-[(2-クロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
6-メトキシ-4-[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ]-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
4-[(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-3-カルボニトリル；
6-メトキシ-4-[(5-メトキシ-2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-3-

カルボニトリル；

4-[(2, 4-ジクロロ-5-エトキシフェニル) アミノ] -6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] キノリン-3-カルボニトリル

[0127] 一実施態様において、本発明のALS予防・治療剤の有効成分である、EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、PKA阻害薬、PKC阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬、プロスタグランジン類似体、エストロゲン受容体アンタゴニスト、並びにこれらの薬剤に属しない上記化合物（以下、包括して「本発明の化合物」という場合がある）は、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）阻害薬、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）阻害薬、c-Kit阻害薬、Flt3阻害薬、Cdk1阻害薬、Cdk2阻害薬、GSK-3 β 阻害薬及びSrc阻害薬に属さないものである。

[0128] 本発明の化合物は、市販品を用いるか、あるいは各化合物についてそれ各自体公知の方法により製造することができる。

例えば、Pazopanibもしくはその類縁体は、例えば、WO 2002/059110（特表2004-517925）に記載される方法に従って製造することができる。

PF-2341066(Crizotinib)もしくはその類縁体は、例えば、WO 2004/076412（特表2006-519232）に記載される方法に従って製造することができる。

Bimatoprostもしくはその類縁体は、例えば、米国特許第5, 607, 978号明細書に記載される方法に従って製造することができる。

Raloxifeneもしくはその類縁体は、例えば特開昭52-53851号公報に記載される方法に従って製造することができる。

Tivozanibもしくはその類縁体は、例えば、WO 02/088110に記載される方法に従って製造することができる。

Sunitinibもしくはその類縁体は、例えば、WO 01/060814（特表2003-523340）に記載される方法に従って製造することができる

◦

Axitinibもしくはその類縁体は、例えば、WO 01/002369（特表2003-503481）に記載される方法に従って製造することができる

◦

Bosutinib(SKI-606)もしくはその類縁体は、例えば、米国特許第6, 002, 008号および第6, 780, 996号、あるいは、Boschelli, D. H. ら、J. Med. Chem., 44, 3965 (2001)、Boschelli, D. H. ら、J. Med. Chem., 44, 822 (2001)、Boschelli, D. H. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 3797 (2003)、Boschelli, D. H. ら、J. Med. Chem., 47, 1599 (2004)、およびYe, F. ら、221th National Meeting of the American Chemical Society, San diego, California (April, 2001)に記載される方法に従って製造することができる。

[0129] 本発明の化合物は、フリーボディだけでなく、その薬理学的に許容される塩も包含されるものとする。薬理学的に許容される塩は化合物の種類によって異なるが、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等の有機塩基塩などの塩基付加塩、あるいは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩などの酸付加塩が挙げられる。

[0130] 本発明の化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等

の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。例えば、本発明の化合物に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明の化合物に包含される。例えば、3-ヒドロキシ酪酸には光学異性体が存在するが、ALS予防・治療剤としては、D-3-ヒドロキシ酪酸が好適に用いられる。

これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）、光学分割手法（例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等）等によりそれぞれを単品として得ることができる。

本発明の化合物は、結晶であってもよく、結晶形が单一であっても結晶形混合物であっても本発明の化合物に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本発明の化合物は、溶媒和物（例、水和物等）であっても、無溶媒和物（例、非水和物等）であってもよく、いずれも本発明の化合物に包含される。

また、同位元素（例、³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I等）等で標識された化合物も、本発明の化合物に包含される。

[0131] 本発明の化合物が、上記のキナーゼ阻害薬のいずれか、もしくはプロスタグランジン類似体、エストロゲン受容体アンタゴニストであっても、あるいはそれらのいずれにも属さない、上記いずれかの化合物であっても、任意のALSに対して薬効を示し得るが、例えば、本発明の化合物がMet阻害薬（例、Crizotinib）である場合、SOD1遺伝子に変異を有するALSに対して、より抗ALS活性が高い場合がある。

また、本発明の化合物がFGFR阻害薬（例、Pazopanib）である場合、TDP-43遺伝子及び／又はC9orf72遺伝子に変異を有するALSに対して、より抗ALS活性が高い場合がある。

また、本発明の化合物がTivozanibである場合、SOD1遺伝子及び／又はTDP-43遺伝子に変異を有するALSや孤発性ALSに対して、より抗ALS活性が高い場合がある。

また、本発明の化合物がBosutinib又はSunitinibである場合、SOD1遺伝子及び／又はC9orf72遺伝子に変異を有するALSや孤発性ALSに対して、より抗ALS活性が高い場合がある。

また、本発明の化合物がAxitinibである場合、C9orf72遺伝子に変異を有するALSに対して、より抗ALS活性が高い場合がある。

このように、本発明の化合物は、その種類によって、種々の家族性又は孤発性ALSに対して異なる治療活性スペクトルを有するので、予防及び／又は治療を必要とする対象のALSの種類に応じて、より抗ALS活性の高い化合物を有効成分とするALS予防・治療剤を選択して用いることができる。あるいは、治療活性スペクトルの異なる2以上の本発明の化合物を組み合わせることにより、いずれのALSに対しても高い抗ALS活性を有するALS予防・治療剤を提供することもできる。その場合、これら2以上の本発明の化合物は、それぞれ単独で製剤化してもよいし、合剤としてもよい。前者の場合、各製剤を同一対象に対して同時にまたは時間差をおいて投与することができる。

[0132] 本発明のALS予防・治療剤は、有効成分である本発明の化合物をそのまま単独で、または薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、適当な剤型の医薬組成物として経口的又は非経口的に投与することができる。

[0133] 経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられる。一方、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤、坐剤等が用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤等の剤形を包含しても良い。これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような

珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤である）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蟻のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体である）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物である）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターーチ、カルボキシメチルスターーチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類である）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤である）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸である）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等である）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0134] 本発明におけるALS予防・治療剤の有効成分である本発明の化合物の投与量

は、化合物の種類、投与対象の症状、齢、体重、薬物受容性等の種々の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、1回当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限1000mg（好適には500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には0.05mg）、上限100mg（好適には50mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回投与することができる。症状に応じて增量もしくは減量してもよい。特に、本発明の化合物がALS以外の疾患に対する医薬品として、既に上市されている場合には、各化合物について、安全性が確認されている範囲で、適宜投与量を選択することができる。

[0135] さらに、本発明のALS予防・治療剤は、他の薬剤、例えば、グルタミン酸作用抑制剤（例、riluzole等）、神経栄養因子（例、インスリン様増殖因子-1、5-HT_{1A}受容体アゴニスト（例、ザリプロデン）等）などと併用してもよい。本発明のALS予防・治療剤およびこれらの他の薬剤は、同時に、順次又は別個に投与することができる。

[0136] 以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明がこれらに限定されることは言うまでもない。

実施例 1

[0137] iPS細胞は、Okita K, et al, Nat Methods. 2011, 8:409-12に従って、ALS患者（SOD1-L144FVX変異）から単離した線維芽細胞へepisomal vectorsを用いてSOX2、KLF4、OCT4、L-MYC、LIN28およびsmall hairpin RNA for p53を導入することで作製した。得られたiPS細胞は、SNL細胞上で、4 ng/ml basic FGF (Wako Chemicals)およびpenicillin/streptomycinを添加したprimate embryonic stem cell medium (ReproCELL) 中で培養した。

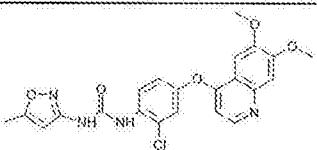
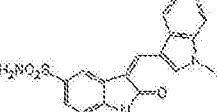
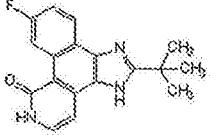
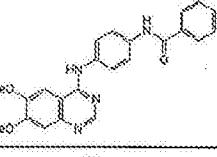
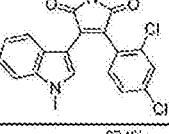
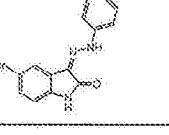
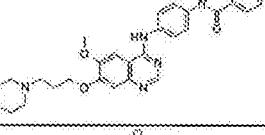
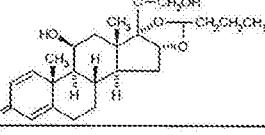
[0138] SOD1変異に関連するALS患者（SOD1-L144FVX変異）由来のiPS細胞から樹立した運動神経細胞において免疫染色を行ったところ、ミスフォールディングSOD1の蓄積（図1A）およびSOD1の変異に由来する脆弱性（生存細胞数の減少）を確認した（図1B）。このとき、免疫染色は、常法に従って試料を調製し、 β III tubulin (1:2000, Covance; 1:1000, abcam)、HB9 (1:200, Developmental Studies Hybridoma Bank) およびmisfolded SOD1 (B8H10) (1:100, ME

DIMABS)を用いて染色することで行われた。生存細胞は、 β III tubulinで染色された細胞をIN Cell Analyzer 2000 (GE Healthcare)、IN Cell Analyzer 6000およびIN CELL Developer toolbox software 1.9 (GE Healthcare)を用いて計数された。運動神経細胞への誘導は、W02014/148646に記載の方法にて行われた。簡潔には、LIM homeobox protein 3 (Lhx3)、neurogenin 2 (Ngn2)およびISL LIM homeobox 1 (Isl1)の3つの転写因子をpiggyBacトランスポゾンを用いてiPS細胞へ導入し、マトリゲルコートした培養皿上でテトラサイクリン応答性のプロモーターによりポリリストロニックに発現させることで、iPS細胞から直接運動神経細胞へと誘導した。ドキシサイクリンの添加後7日間で、運動神経細胞の誘導が完成した。このとき、細胞は、100 μ g/ml apotransferrin (Sigma)、5 μ g/ml insulin (Sigma)、30 nM selenite (Sigma)、20 nM progesterone (Sigma)、100 nM putrescine (Sigma)、1 μ M RA、1 μ M Shh、10 ng/ml BDNF、10 ng/ml GDNF、10ng/ml NT-3および1 μ g/ml doxycycline (Clontech)を添加したDMEM/F12 (Life Technologies)を用いて培養した。このSOD1-L144FVX変異を有する患者由来の運動神経細胞（ドキシサイクリンの添加7日後の細胞）へ既存薬であるリルゾールを添加して、さらに7日間培養したところ、生存細胞数が多いことから、当該運動神経細胞はALSの治療薬の評価に有用であることが確認された。

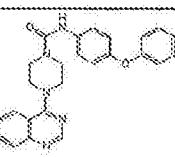
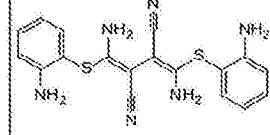
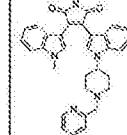
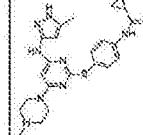
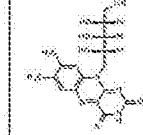
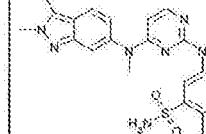
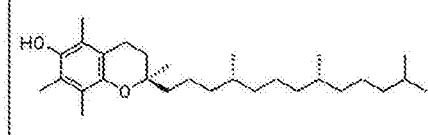
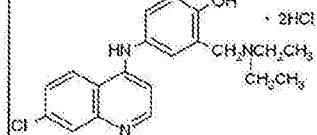
[0139] 続いて、上述のとおり誘導されたSOD1-L144FVX変異を有するiPS細胞由来の運動神経細胞を7日間薬剤と接触させ、細胞の生存を指標として治療薬候補のスクリーニングを行った。スクリーニングは、効果が既知である50 μ M Kenpaullone (Tocris) (Cell Stem Cell, 12, 1-14, 2013) 投与群（陽性対照）とDMSO投与群（陰性対照）から、Z因子を算出し (Zhang, J.H., et al., J. Biomol. Screen 4: 67-73, 1999) 、0.5以上であることを確認した後に実施した。1760個の化合物ライブラリーについてその効果を検討したところ、MN index (陰性対照と比較した運動神経細胞生存数比) が3SD以上であるALSの治療に対して有効と考えられる薬剤が検出された。当該薬剤を以下の表4-1～4-5に示す。なお、化合物ライブラリーは、Microsource US Drugs (Mic

rosource Discovery Systems)、Microsource International Drugs (Microsource Discovery Systems)、InhibitorSelect™ 96-Well Protein Kinase Inhibitor Library (EMD)、InhibitorSelect™ 96-Well Protein Kinase Inhibitor Library II (EMD)、InhibitorSelect™ 96-Well Protein Kinase Inhibitor Library III (EMD)、Screen-Well(R) Kinase Inhibitor library (ENZO)およびKinase Inhibitor Library (Selleck Chemicals LLC.)を用いた。

[0140] [表4-1]

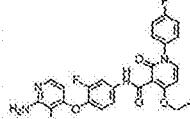
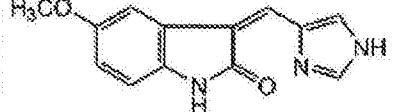
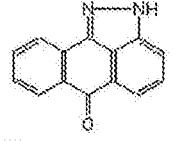
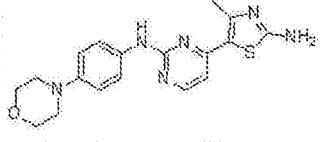
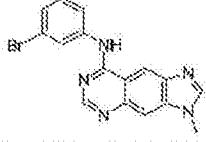
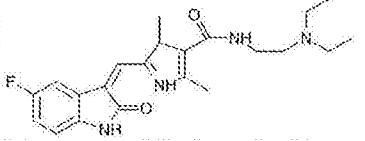
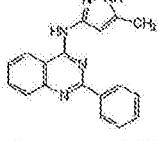
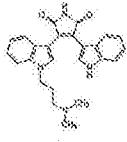
薬剤	構造式	MNインデックス	カテゴリー
Tivozanib		17.26	なし
Syk Inhibitor		16.14	Syk阻害剤
JAK Inhibitor I		12.59	JAK阻害剤
Aurora Kinase Inhibitor II		11.77	Aurora kinase阻害剤
SB 218763		11.73	なし
Cdk2 Inhibitor II		10.93	なし
ZM-447439		10.90	Aurora kinase阻害剤
BUDESONIDE		10.27	なし

[0141] [表4-2]

薬剤	構造式	MNインデックス	カテゴリー
PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III		10.15	EGFR阻害剤 FGFR阻害剤 PKA阻害剤 PKC阻害剤
U0126-EtOH		10.13	MEK阻害剤
Enzastaurin		9.84	PKC阻害剤
VX-680		9.58	Aurora kinase 阻害剤
RIBOFLAVIN		9.55	なし
Pazopanib Hydrochloride		9.53	FGFR阻害剤
alpha-TOCHOPHEROL		9.46	なし
AMODIAQUINE DIHYDROCHLORIDE		8.98	なし

[0142]

[表4-3]

薬剤	構造式	MNインデックス	カテゴリー
BMS 777607		8.55	Met阻害剤
SU9616		8.39	なし
SP600125		8.38	JNK阻害剤
CYQ116		8.14	Aurora kinase阻害剤
BPIQ-1		8.14	EGFR阻害剤
Sunitinib Malate		8.13	なし
GSK-3 Inhibitor XIII		8.13	なし
Bisindolylmaleimide I		7.96	なし

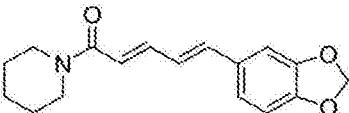
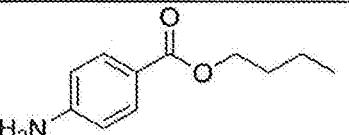
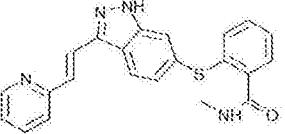
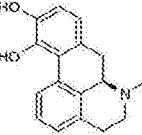
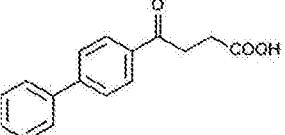
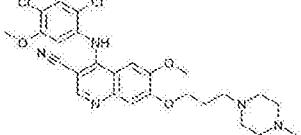
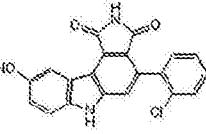
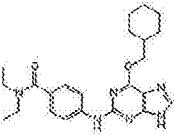
[0143]

[表4-4]

薬剤	構造式	MNインデックス	カテゴリー
HYDROQUINONE		7.96	なし
FLUNISOLIDE		7.86	なし
KW 2449		7.72	Aurora kinase阻害剤
MGCD-265		7.62	なし
Crizotinib (PF-2341066)		7.60	Met阻害剤
Syk Inhibitor II		7.59	Syk阻害剤
Indirubin-3'-monoxime		7.54	なし
HYDRASTINE (1R, 9S)		7.53	なし

[0144]

[表4-5]

薬剤	構造式	MNインデックス	カテゴリー
PIPERINE		7.39	なし
BUTAMBEN		7.39	なし
Axitinib		7.35	なし
APOMORPHINE HYDROCHLORIDE		7.26	なし
FENBUFEN		7.22	なし
Bosutinib(SKI-606)		7.20	なし
Wee1 Inhibitor		7.18	なし
Cdk2 Inhibitor IV, NU6140		7.08	なし

実施例 2

[0145] Bosutinibは、Abcamから購入し、Sunitinibは、SIGMAから購入し、TivozanibおよびCrizotinibは、LKT Laboratoriesから購入し、Axitinibは、Selleck Chemicals LLCから購入し、Pazopanibは、AdooQ BioScienceから購入して本実施例に用いた。

- [0146] 実施例1でALSの候補薬として得られたTivozanib、Bosutinib、Sunitinib、Crizotinib、AxitinibおよびPazopanibについて、SOD1変異を有する運動神経細胞の保護効果における用量相関性を検討したところ、いずれの薬剤も用量依存的にその効果が増大することが確認された(図2)。
- [0147] Tivozanib、BosutinibおよびSunitinibについて、SOD1-L144FVX変異を有するiPS細胞由来の神経細胞における効果を検討した。56日間の培養により誘導した神経細胞を70 μmのメッシュを用いて、フィルター処理をし、96well plateに移し、1 μMのTivozanib、Bosutinib、Sunitinibを添加し、48時間培養した後、ニューライトの長さを評価した。その結果、Tivozanib、BosutinibおよびSunitinibの処理群では、ニューライトが伸長することが確認された。神経細胞の誘導は、Wada, T. et al PLoS One, 4(8):e6722 2009, Chambers, S. M. et al Nat Biotechnol, 27(3):275-280, 2009を改変して用いた。詳細には、iPS細胞コロニーの小さい塊(直径40~100 μm)をCell Strainer (BD Falcon)を用いてフィルター処理し、それをpoly-L-lysine (Sigma)/ Laminin (BD Falcon) (PLL/LM) でコートされた培養皿において、100ng/ml ヒト組換えNoggin (R&D systems) と1 μM SB431542 (Sigma)を添加したN2B27 培地 [D MEM/F12, Neurobasal, N2 supplement, B27 supplement, L-Gln]中で10日間培養した。次に、コロニーをCaCl₂を加えた200 U/ml コラゲナーゼで小さな塊に解離させ、PLL/ECL (Millipore)でコートされた培養皿に移した。7日間培養した後、細胞をAccutase (Innovative Cell Technologies) で解離させ、PLL/ECLでコートした培養皿で7日間培養した(24d)。最後に、Accutaseで解離させ、40 μm cell strainer (BD Falcon)で選択した細胞を計数し、PLL/LM/Fibronectin (Millipore)でコートされた培養皿において、10 ng/ml BDNF, GDNF, およびNT-3 (R&D systems) を添加したN2B27培地を用いて、31日間(56 d) 培養してiPS細胞から神経細胞を得た。
- [0148] 変異SOD1を有する神経細胞では、Erkのリン酸化が亢進していることが知られていることから、これらの候補薬剤のメカニズムを調べるため、ウェスタンプロット法を用いて、Erkのリン酸化を調べた。ウェスタンプロット法は、

0.1% SDS、150 mM NaCl、1% NP-40、0.5% deoxycholate、50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、protease inhibitor (Roche)およびphosphatase inhibitor (Roche)を含むRIPA bufferを用いて細胞を溶解し、遠心後、タンパク質濃度を測定し、各レーンに20 μg量のタンパク質を加え、10-20% polyacrylamide gelsにて電気泳動することで行った。Immobilon-P membrane (Millipore)へブロッティング後、Erk、リン酸化Erk、c-Ablおよびリン酸化c-Ablに対する抗体で染色して、検出した。その結果、1 μMのTivozanib、Bosutinib、Sunitinibを添加して神経細胞を培養したところ、Erkのリン酸化が減少することが確認された。同様に、c-ablのリン酸化についても、当該薬剤の処理によりリン酸化が減少することが確認された（図3）。これらの結果より、当該薬剤は、Erkおよびc-ablのリン酸化を阻害することで運動神経細胞死を抑制することが示唆された。

[0149] 最後に、ALS患者由来の運動神経細胞において候補薬剤の効果を、他の遺伝子変異 (SOD1、TDP-43およびC9orf72) を有するALS患者由来のiPS細胞および孤発性のALS患者由来のiPS細胞を用いて検討した。用いたiPS細胞は、ALS患者 (SOD1-L144FVX変異、TDP-43- M337V変異およびC9orf72の遺伝子座イントロン1における、(GGGGCC)nリピート数の異常伸長) から単離した線維芽細胞へ上記と同様の方法で作製した。iPS細胞は、SNL細胞上で、4 ng/ml basic FGF (Wako Chemicals) およびpenicillin/streptomycinを添加したprimate embryonic stem cell medium (ReproCELL) 中で培養した。孤発性のALSは、死後の病理学検査および患者の線維芽細胞におけるエクソーム解析によって認定された。これらのALS患者由来のiPS細胞から誘導した運動神経細胞（誘導開始14日目）の生存数を測定したところ、いずれのALSにおいても生存数が減少することが確認された（図4）。このとき、iPS細胞から誘導開始7日目に、Tivozanib、Bosutinib、Sunitinib、Crizotinib、PazopanibおよびAxitinibを添加して培養し、さらに7日間培養し、14日目の運動神経細胞の生存を測定したところ、各薬剤は、特定の変異を有するALSに対して特異的に効果を示すことが確認された（図5）。細胞生存率の改善効果に有意差があるものを表5

に示す。また、細胞生存率の改善が20%であるものを、著明な効果があるとし、その解析結果を表6に示す。

[0150] [表5]

	SOD1 変異	TDP-43 変異	C9orf72 変異	孤発性
Tivozanib	○	○	○	○
Bosutinib	○	○	○	○
Sunitinib	○	○	○	○
Crizotinib	○	×	○	×
Pazopanib	○	○	○	×
Axitinib	×	×	○	×

○：有意差あり ($p < 0.05$)

×：有意差なし ($p \geq 0.05$)

[0151] [表6]

	SOD1 変異	TDP-43 変異	C9orf72 変異	孤発性
Tivozanib	○	○	×	○
Bosutinib	○	×	○	○
Sunitinib	○	×	○	○
Crizotinib	○	×	×	×
Pazopanib	×	○	○	×
Axitinib	×	×	○	×

○：細胞生存率改善 20%以上

×：細胞生存率改善 20%未満

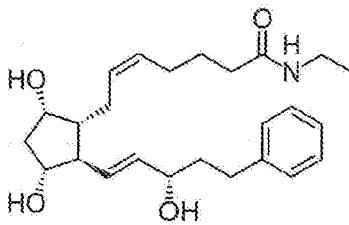
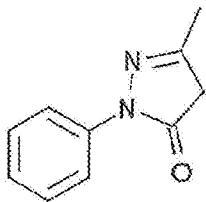
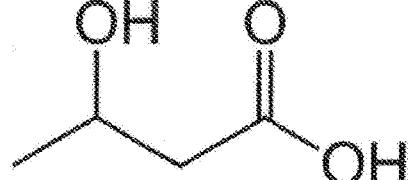
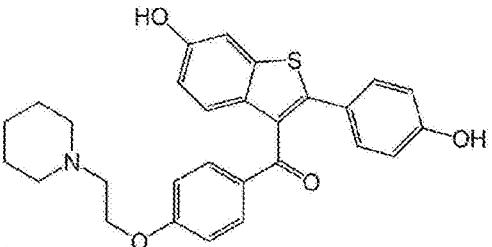
[0152] 以上の結果から、Tivozanibは、SOD1変異を有するALS、TDP-43変異を有するALSおよび孤発性ALSに著効であることが確認され、Bosutinibは、SOD1変異を有するALS、C9orf72変異を有するALSおよび孤発性ALSに著効であることが確認され、Sunitinibは、SOD1変異を有するALS、C9orf72変異を有するALSおよび孤発性ALSに著効であることが確認され、Crizotinibは、SOD1変異を有するALSに著効であることが確認され、Pazopanibは、TDP-43変異を有するALSおよびC9orf72変異を有するALSに著効であることが確認され、Axitinibは、C9orf72変異を有するALSに著効であることが確認された。

実施例 3

[0153] Bimatoprostは、SIGMAから購入し、Edaravoneは、TOCRISから購入し、(+-)

3-hydroxybutyric acidは、SIGMAから購入し、Raloxifeneは、TOCRISから購入して本実施例に用いた。これらの化合物の構造式を表7に示す。

[0154] [表7]

薬剤	構造式	カテゴリー
Bimatoprost		プロスタグランジン類似体
Edaravone		
3-ヒドロキシ酪酸		
Raloxifene		エストロゲン受容体アンタゴニスト

[0155] Bimatoprost、Edaravone、3-hydroxybutyric acidおよびRaloxifeneについて、上述したSOD1-L144FVX変異を有する運動神経細胞の保護効果における用量相関性を検討したところ、いずれの薬剤も用量依存的にその効果が増大することが確認された（図6）。Edaravoneは、Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 15:610-617, 2014に記載されているとおり、ALSに対して有効であることが示されていることから、本実施例におけるスクリーニング

グにより見出された薬剤がALSに対して有効であることが示された。

実施例 4

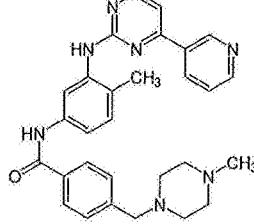
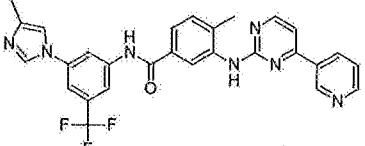
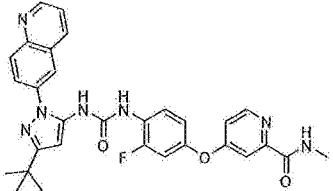
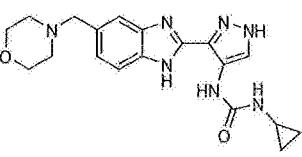
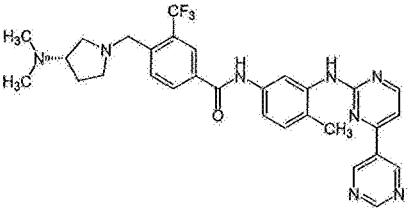
[0156] 方法

1. iPS細胞由来運動ニューロンを用いた薬剤スクリーニング

Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、AT9283、Bafetinibは、Selleckより購入した。0、0.01、0.1、1、10 μ Mの上記試薬を用いてスクリーニングを行った。これらの化合物の構造式を表8に示す。

[0157]

[表8]

薬剤	構造式	カテゴリー
Imatinib		
Nilotinib		
Rebastinib		
AT9283		Aurora kinase 阻害剤 JAK 阻害剤
Bafetinib		

[0158] 運動ニューロンの作製方法およびスクリーニングの方法は実施例1と同様である。

2. ウエスタンブロッティング

培養7日目の運動ニューロンにVehicle(DMSO)または1μM Bosutinibを加え、72時間培養を行った。PBS washを1回行った後、細胞をスクレーパーで回収

し、RIPA buffer(0.1% SDS, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% deoxycholate, 50 mM Tris-HCl (pH8.0), protease inhibitor (Roche), phosphatase inhibitor (Roche))で溶解した。Sonicationを行った後、13,000gで10分間遠心し、上清を分離した。Sample buffer (還元剤不含、ナカライト) を加えた10 μgのサンプルをSDS-pageで泳動し、Immobilon-P membrane (Millipore)にblotした。5%スキムミルクで1時間ブロッキングを行い、一次抗体TDP-43抗体 (1:200, protein tech) を加えて4°Cで一晩反応させた。二次抗体Rb IgG-HRP (1:5000, GE healthcare) を1時間反応させた後、ECL prime (GE healthcare)を5分間加え、LAS4000 (GE healthcare) で検出した。

[0159] 結果

1. 家族性ALS(mSOD1 ALS)運動神経細胞によるスクリーニング

Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、AT9283、Bafetinibは、運動ニューロンの生存を増加させた (n=6, one-way ANOVA; p<0.05, post hoc test p<0.05) (図7)。

2. BosutinibのmSOD1 ALS 以外のALSにおける効果

TDP-43変異を有する家族性ALSおよび孤発性ALSでは、40-200kDのmisfolded TDP-43の蓄積を認めた。Bosutinib添加により、misfolded TDP43は減少した (図8)。

産業上の利用可能性

[0160] 本発明の化合物は、ALSの予防及び／又は治療に有用である。特に、他の疾患に対する医薬品として既に上市されている薬剤は、安全性等の臨床及び非臨床データが蓄積されており、また、周辺化合物のライブラリーが既に存在するため、低コストにかつ迅速に、ALSを予防及び／又は治療可能な医薬品を開発できる可能性が期待される。また、ALSの原因遺伝子に応じて、本発明の化合物を使い分けることにより、個々の患者もしくはその予備群に適した有効なALSの予防及び／又は治療が可能となる。

[0161] ここで述べられた特許、特許出願明細書、科学文献を含む全ての刊行物に記載された内容は、ここに引用されたことによって、その全てが明示された

と同程度に本明細書に組み込まれるものである。

[0162] 本出願は、日本で出願された特願2015-004589（出願日：2015年1月13日）

及び特願2015-137909（出願日：2015年7月9日）を基礎としており、その内容
は本明細書に全て包含されるものである。

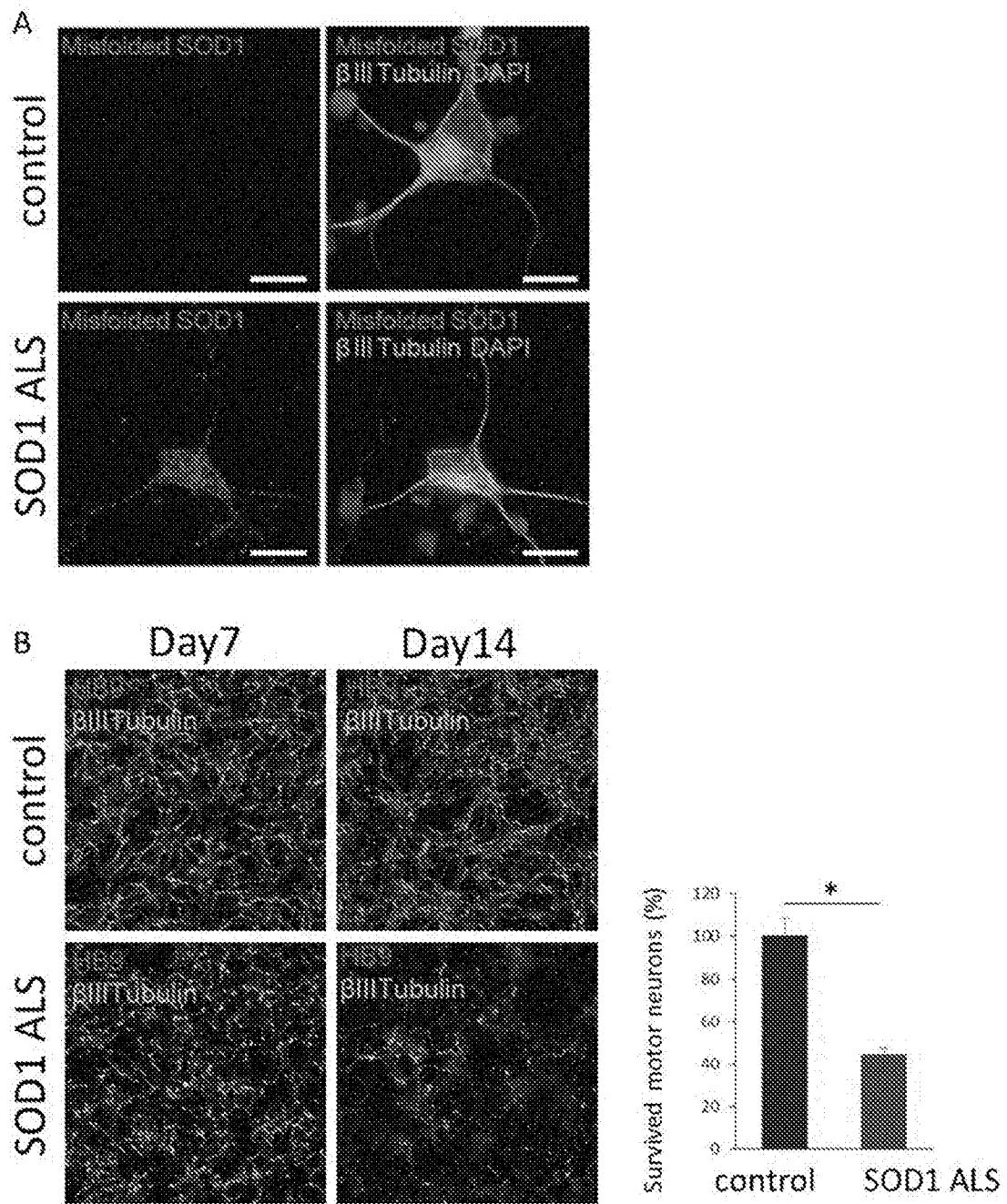
請求の範囲

- [請求項1] 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA (PKA) 阻害薬、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される 1 以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグラジン類似体及び/又はエストロゲン受容体アンタゴニストを含有する、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の予防及び／又は治療剤。
- [請求項2] 前記EGFR阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor II I又はBPIQ-Iである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項3] 前記FGFR阻害薬が、Pazopanibもしくはその類縁体又はPDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項4] 前記Auroraキナーゼ阻害薬が、ZM-447439、VX-680、Aurora Kinase Inhibitor II、CYC116、KW2449又はAT9283である、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項5] 前記PKA阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor IIIである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項6] 前記PKC阻害薬が、PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III又はEnzastaurinである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項7] 前記MEK阻害薬が、U0126-EtOHである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項8] 前記Met阻害薬が、MGCD-265、PF-2341066(Crizotinib)もしくはその類縁体又はBMS 777607である、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項9] 前記JNK阻害薬が、SP600125である、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項10] 前記Syk阻害薬が、Syk Inhibitorである、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項11] 前記JAK阻害薬が、JAK Inhibitor I又はAT9283である、請求項 1 に記載の剤。
- [請求項12] 前記プロスタグラジン類似体が、Bimatoprostである、請求項 1 に記載の剤。

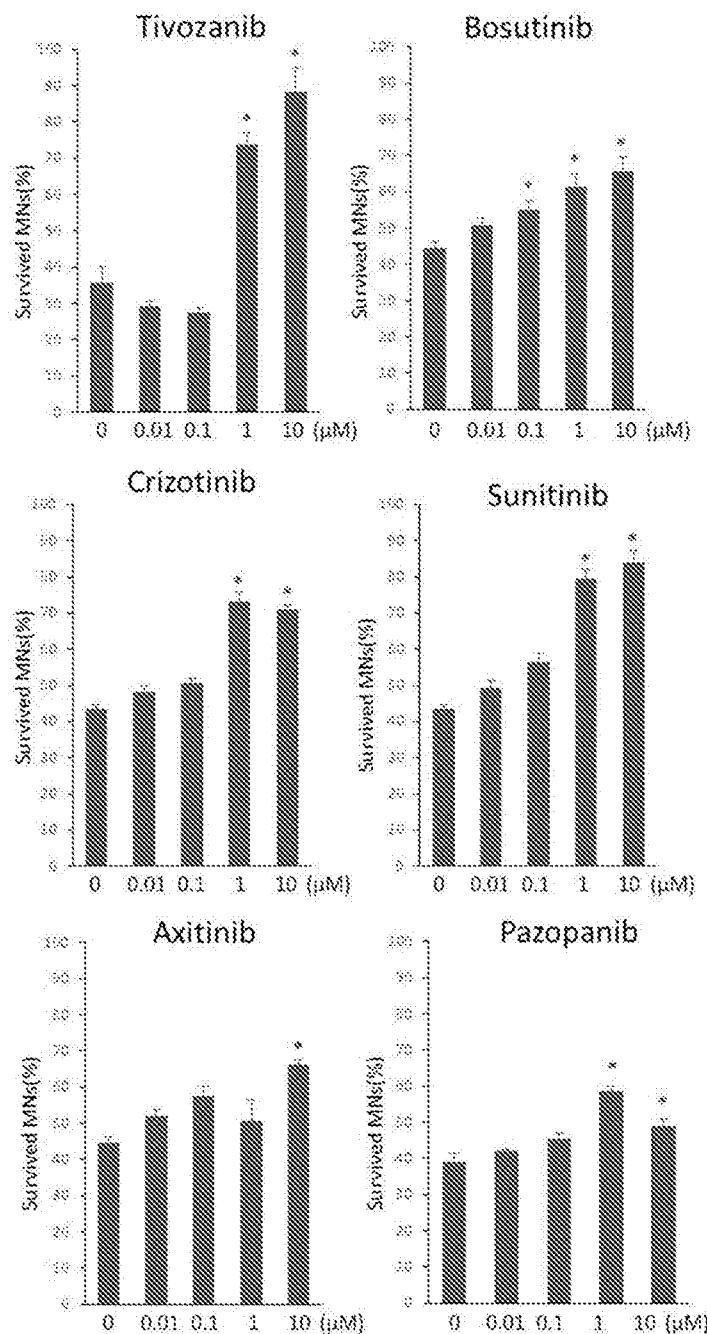
- [請求項13] 前記エストロゲン受容体アンタゴニストが、Raloxifeneである、請求項1に記載の剤。
- [請求項14] Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUD ESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物を含有する、ALSの予防及び／又は治療剤。
- [請求項15] EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、PKA阻害薬、PKC阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに／或いは、プロスタグランジン類似体及び／又はエストロゲン受容体アンタゴニストの有効量を、その投与を必要とする対象に投与することを含む、ALSの予防及び／又は治療方法。
- [請求項16] Tivozanibおよびその類縁体、SB 216763、Cdk2 Inhibitor II、BUD ESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUFEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rebastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物の有効量を、その投与を必要とする対象に投与することを含む、ALSの予防及び／又は治療方法。

- [請求項17] ALSの予防及び／又は治療の為の、EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、PKA阻害薬、PKC阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグランジン類似体及び/又はエストロゲン受容体。
- [請求項18] ALSの予防及び／又は治療の為の、Tivozanibおよびその類縁体、SB216763、Cdk2 Inhibitor II、BUDESONIDE、RIBOFLAVIN、alpha-TOCHOPHEROL、AMODIAQUINE、SU9516、Sunitinibおよびその類縁体、GSK-3 Inhibitor XIII、Bisindolylmaleimide I、HYDROQUINONE、FLUNISOLIDE、MGCD-265、Indirubin-3'-monoxime、HYDRASTINE (1R, 9S)、PIPERINE、BUTAMBEN、Axitinibおよびその類縁体、APOMORPHINE、FENBUTEN、Bosutinib(SKI-606)およびその類縁体、Wee1 Inhibitor、Cdk2 Inhibitor IV、NU6140、3-ヒドロキシ酪酸、Imatinib、Nilotinib、Rabastinib、並びにBafetinibからなる群より選択される1以上の化合物。

[図1]

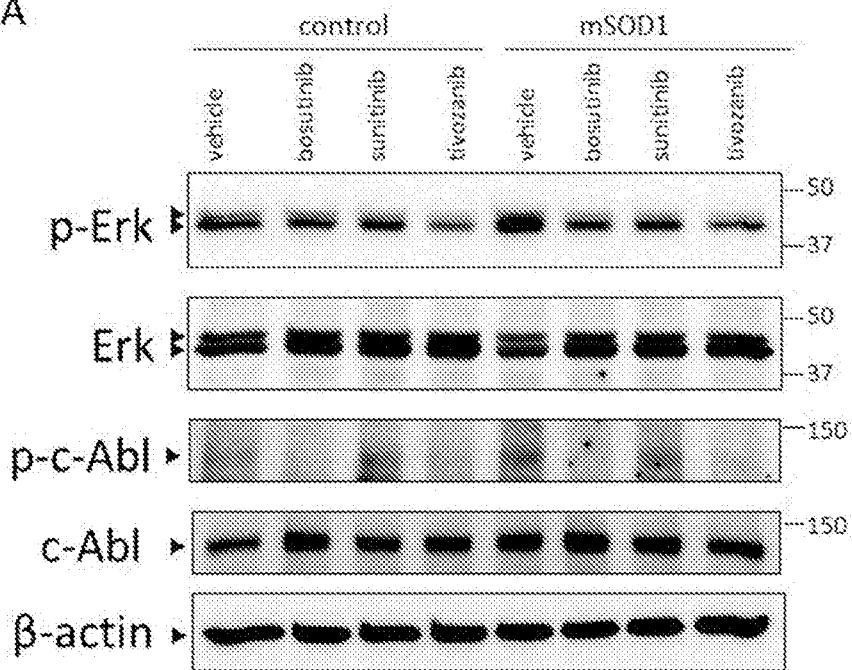


[図2]

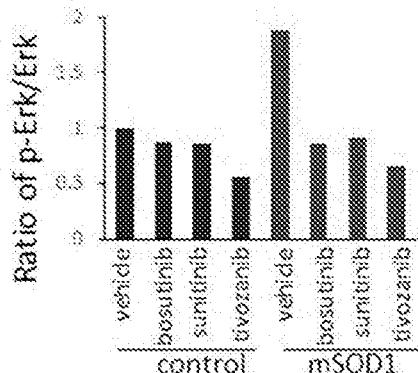


[図3]

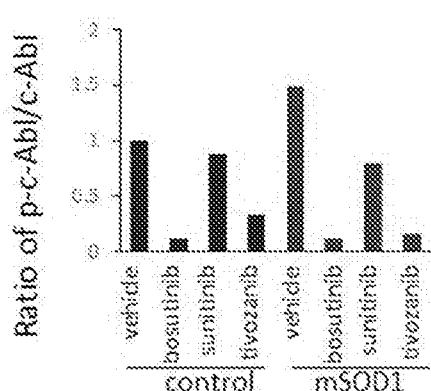
A



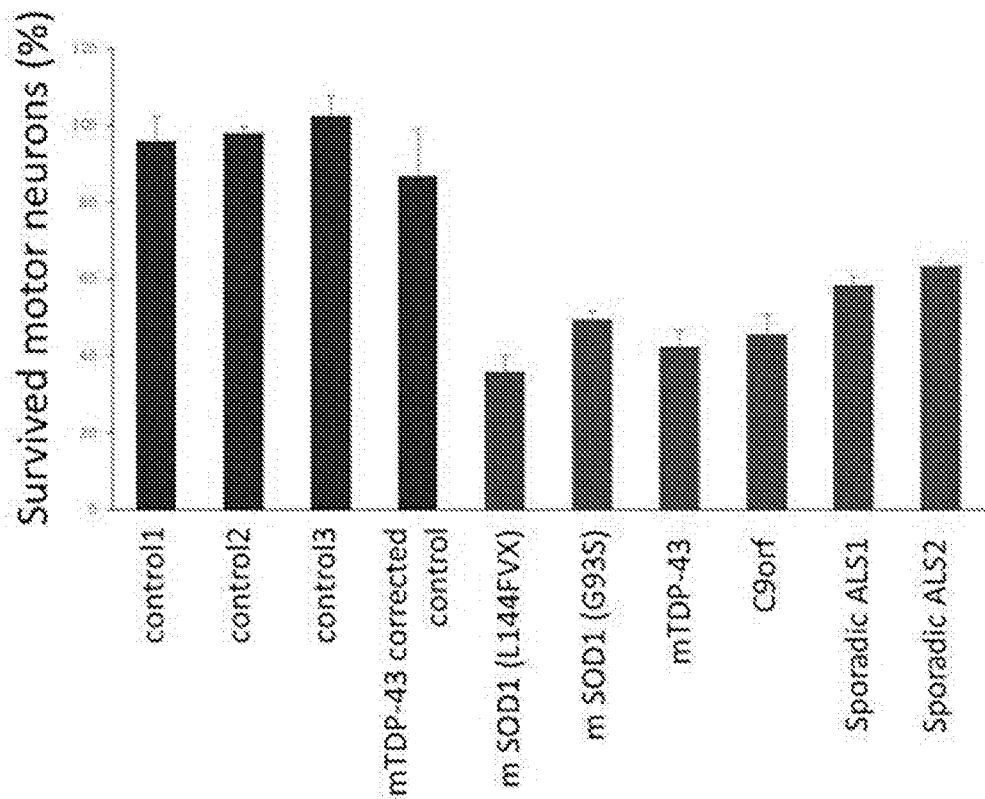
B



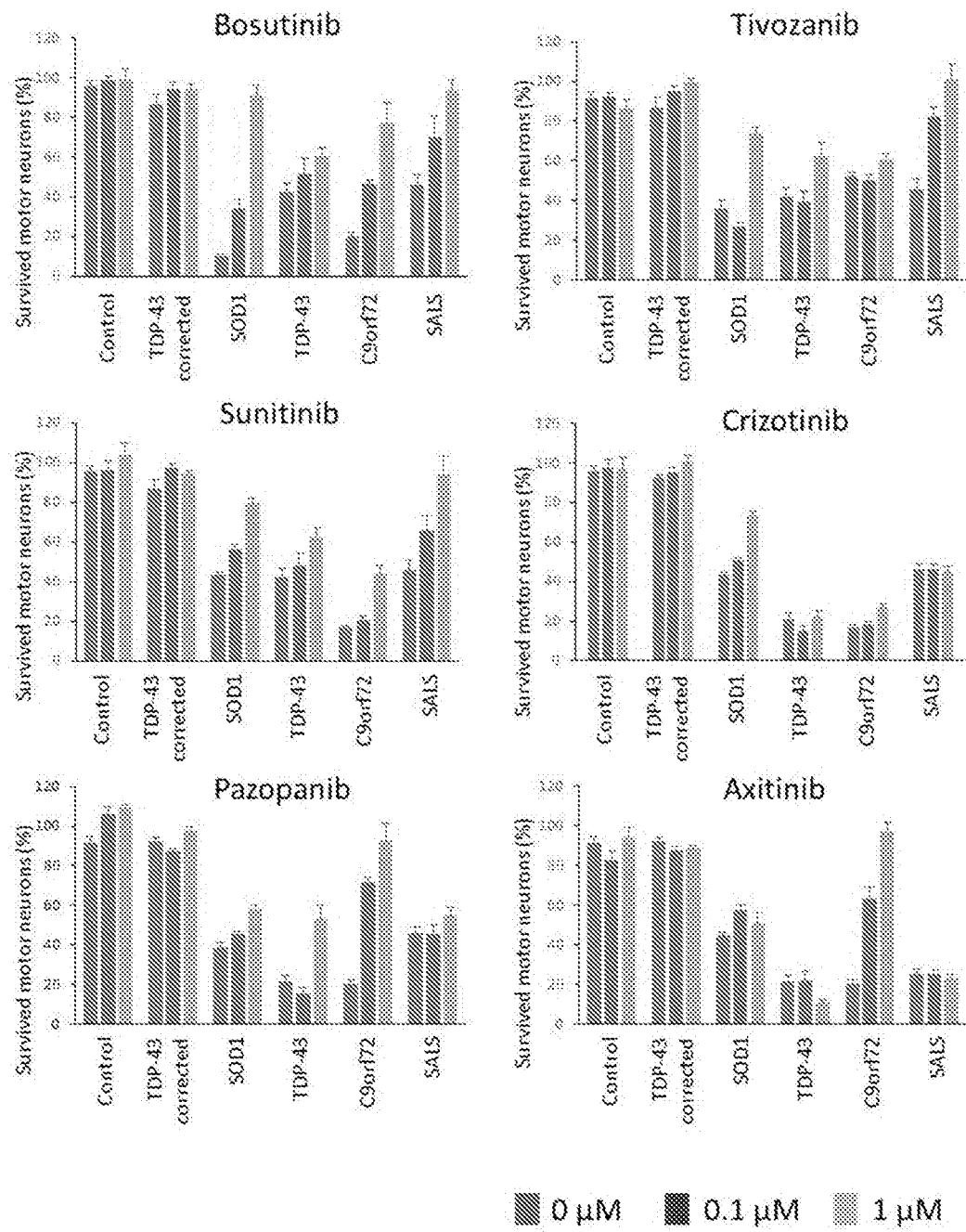
C



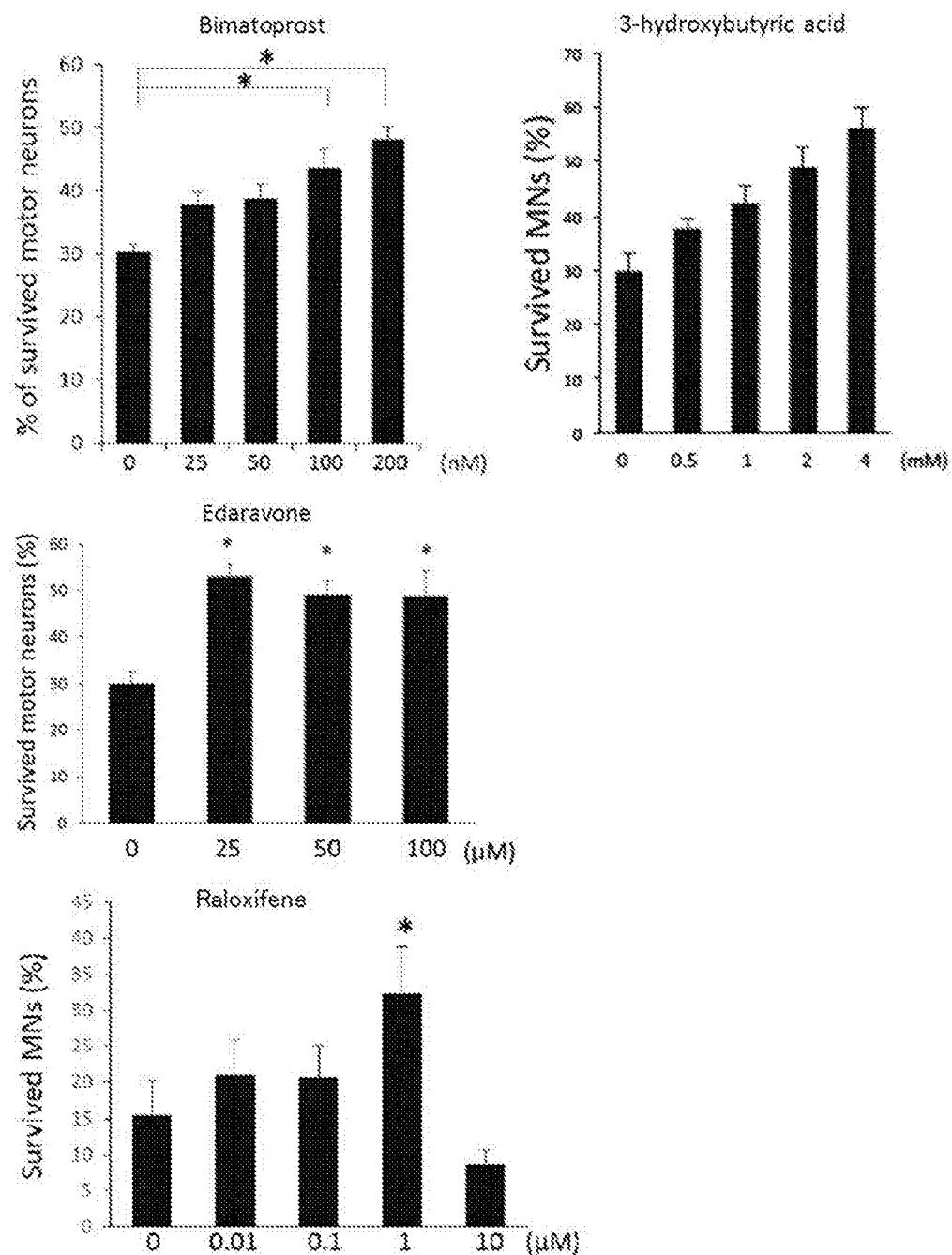
[図4]



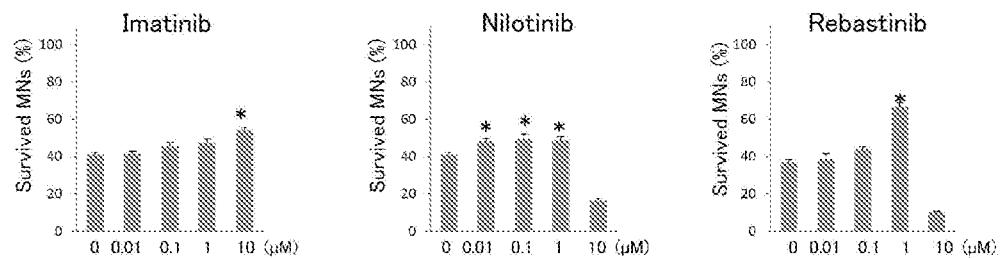
[図5]



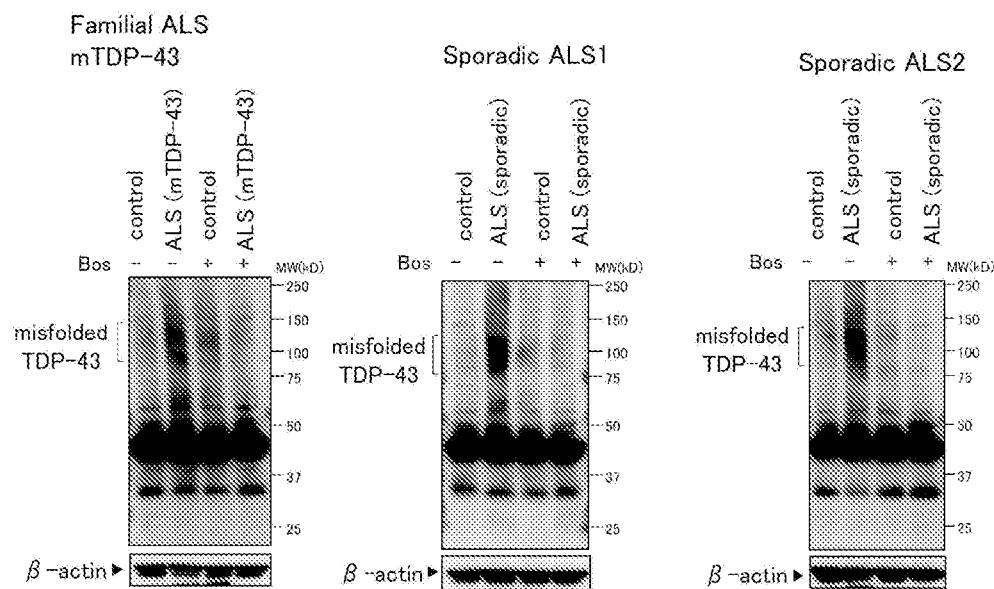
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/277(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i,
 A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
 A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A61K31/277, A61K31/416, A61K31/4365, A61K31/4433, A61K31/496,
 A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922–1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996–2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971–2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994–2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LE Pichon et al., EGFR inhibitor erlotinib delays disease progression but does not extend survival in the SOD1 mouse model of ALS, PLoS One, 2013, Vol.8, No.4, p.e62342 (Abstract, page 1, right column, 2nd paragraph)	1,15,17
X	WO 2010/098888 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY), 02 September 2010 (02.09.2010), claims; page 28, lines 24 to 29; example 1; fig. 3, 4 & US 2011/0008468 A1	1, 6, 14–18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April 2016 (08.04.16)

Date of mailing of the international search report
19 April 2016 (19.04.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HASHIOKA S. et al., Interferon-γ-dependent cytotoxic activation of human astrocytes and astrocytoma cells, Neurobiology of Aging, 2009, Vol.30, No.12, p.1924-1935 (Abstract, page 1925, left column, 3rd paragraph, Discussion)	1,11,15,17
X	JP 2014-502974 A (Inceptum Research & Therapeutics, Inc.), 06 February 2014 (06.02.2014), claims; paragraphs [0008] to [0009], [0022], [0054] & US 2013/0309330 A1 claims; paragraphs [0008] to [0009], [0022], [0065] & WO 2012/100347 A1 & EP 2667875 A & CA 2860453 A	1,12,15,17
X	KYUNG-MIN Noh et al., A Novel Neuroprotective Mechanism of Riluzole:Direct Inhibition of Protein Kinase C, Neurobiology of Disease, 2000, Vol.7, p.375-383 (Abstract, Discussion)	1,15,17
X	WO 2004/091663 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 28 October 2004 (28.10.2004), claims; experimental examples 5, 11; examples 1, 3 & US 2006/0217368 A1 claims; experimental examples 5, 11; examples 1, 3 & EP 1645286 A1 & CA 2522712 A & CN 1774265 A	14,16,18
X	WO 2012/048330 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORP.), 12 April 2012 (12.04.2012), claims; paragraphs [0005], [0010]; example 2 & US 2013/0274235 A1	14,16,18
X	WO 2010/065162 A1 (CONCOURSE HEALTH SCIENCES LLC), 10 June 2010 (10.06.2010), claims; paragraphs [0045], [0049], [0098] & US 2009/0143433 A1 & US 2008/0260868 A1 & US 2008/0206360 A1 & US 2008/0214492 A1 & EP 2367529 A & CA 2745233 A & CN 102271657 A & AU 2009322913 A	14,16,18
X	VELDINK, Jan H. et al., Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2007, Vol.78, No.4, p.367-371 (Abstract)	14,16,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/031835 A1 (NOVARTIS AG), 20 March 2008 (20.03.2008), claims (Family: none)	14, 16, 18
X	MEAD, Richard J. et al., S[+], Apomorphine is a CNS penetrating activator of the Nrf2-ARE pathway with activity in mouse and patient fibroblast models of amyotrophic lateral sclerosis, Free Radical Biology & Medicine, 2013, Vol.61, p.438-452 (Abstract)	14, 16, 18
X	WO 2006/042362 A1 (MEDVET SCIENCE PTY LTD.), 27 April 2006 (27.04.2006), claims & JP 2008-516898 A & US 2008/0255139 A1 & EP 1804800 A & DE 602005025514 D & CA 2580976 A & AU 2005297321 A & KR 10-2007-0083705 A & CN 101035535 A & RU 2007118420 A	14, 16, 18
X	LIANG, Jianfeng et al., δ-Opioid receptors up-regulate excitatory amino acid transporters in mouse astrocytes, British Journal of Pharmacology, 2014, Vol.171, No.23, p.5417-5430 (page 5419, left column, Drug treatments)	17
X	TSUCHIOKA, M. et al., Riluzole-induced glial cell line-derived neurotrophic factor production is regulated through fibroblast growth factor receptor signaling in rat C6 glioma cells, Brain Research, 2011, Vol.1384, p.1-8 (Abstract)	17
X	MADEIRA, Jocelyn M. et al., Cobalt(II) β-ketoaminato complexes as novel inhibitors of neuroinflammation, European Journal of Pharmacology, 2012, Vol.1-3, p.81-88 (Abstract)	17
X	JP 2013-518810 A (Proteologics, Ltd.), 23 May 2013 (23.05.2013), claims & US 2011/0129463 A1 claims & WO 2011/064657 A2 & EP 2521548 A & CA 2782127 A & AU 2010322796 A	18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/050883

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P21/00 (2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050883

Subject to be covered by this search:

Claims 1, 15 and 17 relate to a prophylactic and/or therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that comprises, as an active ingredient, a compound defined by desired properties "an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, one or more kinase inhibitors selected from the group consisting of an Aurora kinase inhibitor, a protein kinase A (PKA) inhibitor, a protein kinase C (PKC) inhibitor, an MEK inhibitor, an Met inhibitor, a JNK inhibitor, an Syk inhibitor and a JAK inhibitor, and/or a prostaglandin analogue and/or an estrogen receptor antagonist". Meanwhile, claims 2-6, 10, 11, 14, 16 and 18 relate to a prophylactic and/or therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that comprises, as an active ingredient, a compound defined by desired properties "a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III", "a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III" "an Aurora Kinase Inhibitor II", "an Syk Inhibitor", "a JAK Inhibitor", "a Cdk2 Inhibitor II", "a GSK-3 Inhibitor XIII", "a Wee1 Inhibitor" and "a Cdk2 Inhibitor IV".

Claims 1-6, 10, 11 and 14-18 include any substances having such properties. However, it is recognized that only small part of the claimed compounds are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scopes of compounds having the above properties, i.e., "an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, one or more kinase inhibitors selected from the group consisting of an Aurora kinase inhibitor, a protein kinase A (PKA) inhibitor, a protein kinase C (PKC) inhibitor, an MEK inhibitor, an Met inhibitor, a JNK inhibitor, an Syk inhibitor and a JAK inhibitor, and/or a prostaglandin analogue and/or an estrogen receptor antagonist", "a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III", "a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III" "an Aurora Kinase Inhibitor II", "an Syk Inhibitor", "a JAK Inhibitor", "a Cdk2 Inhibitor II", "a GSK-3 Inhibitor XIII", "a Wee1 Inhibitor" and "a Cdk2 Inhibitor IV" could be specified. Thus, claims 1-6, 10, 11 and 14-18 also fail to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Therefore, the search was practiced on the prophylactic and/or therapeutic agents for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that comprise, as an active ingredient, the compounds specifically described in claims 2-14, 16 and 18 and supported by the description.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/277(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/277, A61K31/416, A61K31/4365, A61K31/4433, A61K31/496, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P21/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	LE Pichon et al., EGFR inhibitor erlotinib delays disease progression but does not extend survival in the SOD1 mouse model of ALS, PLoS One, 2013, Vol. 8, No. 4, p. e62342 (Abstract、1頁右欄第2段落)	1, 15, 17
X	WO 2010/098888 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2010.09.02, CLAIMS, 28頁24-29行, EXAMPLE 1, Fig. 3, 4 & US 2011/0008468 A1	1, 6, 14-18

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08. 04. 2016	国際調査報告の発送日 19. 04. 2016
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 上條 のぶよ 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	HASHIOKA S. et al., Interferon- γ -dependent cytotoxic activation of human astrocytes and astrocytoma cells, Neurobiology of Aging, 2009, Vol. 30, No. 12, p. 1924-1935 (Abstract、1925 頁左欄第 3 段落、Discussion)	1, 11, 15, 17
X	JP 2014-502974 A (インセプタム リサーチ アンド セラピュー ティクス, インク.) 2014.02.06, 特許請求の範囲、【0008】～【0009】、【0022】、【0054】 & US 2013/0309330 A1 (CLAIMS, [0008]-[0009], [0022], [0065]) & WO 2012/100347 A1 & EP 2667875 A & CA 2860453 A	1, 12, 15, 17
X	KYUNG-MIN Noh et al., A Novel Neuroprotective Mechanism of Riluzole:Direct Inhibition of Protein Kinase C, Neurobiology of Disease, 2000, Vol. 7, p. 375-383 (Abstract, Discussion)	1, 15, 17
X	WO 2004/091663 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2004.10.28, 特許請求の範囲、実験例 5、11、実施例 1、3 & US 2006/0217368 A1 (CLAIMS, EXPERIMENTAL EXAMPLE 5, 11, EXAMPLE 1, 3) & EP 1645286 A1 & CA 2522712 A & CN 1774265 A	14, 16, 18
X	WO 2012/048330 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 2012.04.12, CLAIMS, [0005], [0010], EXAMPLE 2 & US 2013/0274235 A1	14, 16, 18
X	WO 2010/065162 A1 (CONCOURSE HEALTH SCIENCES LLC) 2010.06.10, CLAIMS, [0045], [0049], [0098] & US 2009/0143433 A1 & US 2008/0260868 A1 & US 2008/0206360 A1 & US 2008/0214492 A1 & EP 2367529 A & CA 2745233 A & CN 102271657 A & AU 2009322913 A	14, 16, 18
X	VELDINK, Jan H. et al., Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2007, Vol. 78, No. 4, p. 367-371 (Abstract)	14, 16, 18
X	WO 2008/031835 A1 (NOVARTIS AG) 2008.03.20, CLAIMS (ファミリ一なし)	14, 16, 18
X	MEAD, Richard J. et al., S[+] Apomorphine is a CNS penetrating activator of the Nrf2-ARE pathway with activity in mouse and patient fibroblast models of amyotrophic lateral sclerosis, Free Radical Biology & Medicine, 2013, Vol. 61, p. 438-452 (Abstract)	14, 16, 18

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2006/042362 A1 (MEDVET SCIENCE PTY LTD) 2006.04.27, CLAIMS & JP 2008-516898 A & US 2008/0255139 A1 & EP 1804800 A & DE 602005025514 D & CA 2580976 A & AU 2005297321 A & KR 10-2007-0083705 A & CN 101035535 A & RU 2007118420 A	14, 16, 18
X	LIANG, Jianfeng et al., δ -Opioid receptors up-regulate excitatory amino acid transporters in mouse astrocytes, British Journal of Pharmacology, 2014, Vol. 171, No. 23, p. 5417-5430 (5419 頁左欄 Drug treatments)	17
X	TSUCHIOKA, M. et al., Riluzole-induced glial cell line-derived neurotrophic factor production is regulated through fibroblast growth factor receptor signaling in rat C6 glioma cells, Brain Research, 2011, Vol. 1384, p. 1-8 (Abstract)	17
X	MADEIRA, Jocelyn M. et al., Cobalt(II) β -ketoaminato complexes as novel inhibitors of neuroinflammation, European Journal of Pharmacology, 2012, Vol. 1-3, p. 81-88 (Abstract)	17
X	JP 2013-518810 A (プロテオロジクス リミテッド) 2013.05.23, 特許請求の範囲 & US 2011/0129463 A1(CLAIMS) & WO 2011/064657 A2 & EP 2521548 A & CA 2782127 A & AU 2010322796 A	18

<調査の対象について>

請求の範囲1, 15, 17は、「上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA(PKA)阻害薬、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグラニン類似体及び/又はエストロゲン受容体アンタゴニスト」、請求項2-6, 10, 11, 14, 16, 18は、「PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III」、「PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III」、「Aurora Kinase Inhibitor II」、「Syk Inhibitor」、「JAK Inhibitor」、「Cdk2 Inhibitor II」、「GSK-3 Inhibitor XIII」、「Wee1 Inhibitor」、「Cdk2 Inhibitor IV」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする筋萎縮性側索硬化症(ALS)の予防及び/又は治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1-6, 10, 11, 14-18は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害薬、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、プロテインキナーゼA(PKA)阻害薬、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬、MEK阻害薬、Met阻害薬、JNK阻害薬、Syk阻害薬及びJAK阻害薬からなる群より選択される1以上のキナーゼ阻害薬、並びに/或いは、プロスタグラニン類似体及び/又はエストロゲン受容体アンタゴニスト」、「PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III」、「PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor III」、「Aurora Kinase Inhibitor II」、「Syk Inhibitor」、「JAK Inhibitor」、「Cdk2 Inhibitor II」、「GSK-3 Inhibitor XIII」、「Wee1 Inhibitor」、「Cdk2 Inhibitor IV」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-6, 10, 11, 14-18は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、請求の範囲2-14, 16, 18において具体的に記載され、明細書に裏付けられる化合物を有効成分とする筋萎縮性側索硬化症(ALS)の予防及び/又は治療剤について行った。