

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-525356

(P2005-525356A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 401/06

A61K 31/496

A61K 45/00

A61P 35/00

A61P 43/00

F I

C07D 401/06

A61K 31/496

A61K 45/00

A61P 35/00

A61P 43/00

C S P

1 1 1

テーマコード (参考)

4C063

4C084

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 485 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-571255 (P2003-571255)

(86) (22) 出願日 平成15年2月25日 (2003.2.25)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月22日 (2004.10.22)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/005479

(87) 国際公開番号 W02003/072549

(87) 国際公開日 平成15年9月4日 (2003.9.4)

(31) 優先権主張番号 10/085,896

(32) 優先日 平成14年2月27日 (2002.2.27)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 10/325,896

(32) 優先日 平成14年12月19日 (2002.12.19)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215

シェーリング コーポレイション

Schering Corporation

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07033-0530, ケニルワース, ギャロッピング ヒル ロード 2000

(71) 出願人 501249331

ファーマコピア, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08512, クランバリー, イーストパーク ブールバード 3000

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

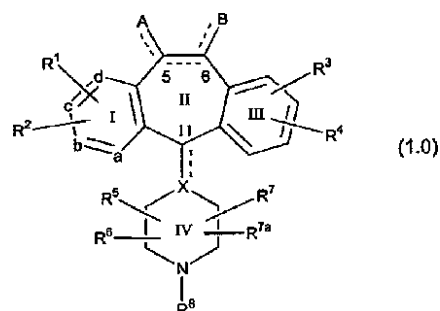
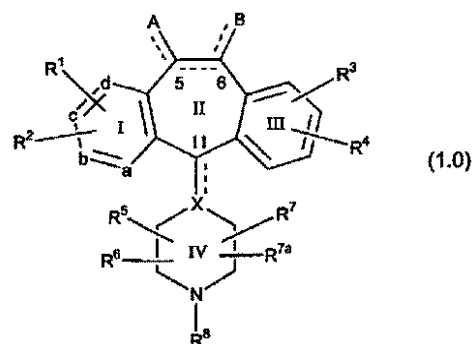
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌剤としてのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

式 (1. 0)

【化1】



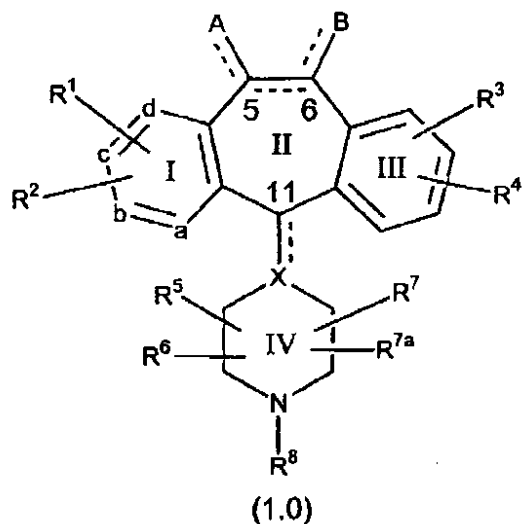
により表わされる新規な三環式化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物が開示されている。これらの化合物は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害するのに有用である。式1. 0の化合物を含有する医薬組成物もまた、開示されている。式1. 0の化合物を使用して癌を治療する方法もまた、開示さ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 1】



10

ここで：

a、b、c および d の 1 個は、N または $N^+ O^-$ を表わし、そして残りの a、b、c および d 基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；または

20

a、b、c および d の各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；

点線（---）は、任意の結合を表わす；

X は、任意の結合（C 1 1 への）が存在しないとき、N または CH を表わし、また、任意の結合（C 1 1 への）が存在するとき、C を表わす；

炭素原子 5（すなわち、C-5）と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しているとき、1 個の A 置換基だけが C-5 に結合しており、1 個の B 置換基だけが C-6 に結合しており、そして A または B は、H 以外のものである；

30

炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しないとき、2 個の A 置換基が C-5 に結合しており、ここで、各 A 置換基は、別個に、選択され、そして 2 個の B 置換基が C-6 に結合しており、ここで、各 B 置換基は、別個に、選択され、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H であり、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H 以外のものである；

A および B は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) -H；

(2) - R^9 ；

(3) - $R^9 - C(O) - R^9$ ；

(4) - $R^9 - CO_2 - R^{9a}$ ；

(5) - $(CH_2)_p R^{26}$ ；

(6) - $C(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(7) - $C(O)NHR^9$ ；

(8) - $C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；

(9) - $C(O)NHR^{26}$ ；

(10) - $(CH_2)_p C(R^9) - O - R^{9a}$ ；

(11) - $(CH_2)_{p-1} CH(R^9)_2$ であるが、但し、p は、0 ではなく、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(12) - $(CH_2)_p C(O)R^9$ ；

40

50

(13) - (CH₂)_p C(O) R^{2 7 a} ;

(14) - (CH₂)_p C(O) N(R⁹)₂ であって、ここで、各 R⁹ は、同一または異なる ;

(15) - (CH₂)_p C(O) NH(R⁹) ;

(16) - (CH₂)_p C(O) N(R^{2 6})₂ であって、ここで、各 R^{2 6} は、同一または異なる ;

(17) - (CH₂)_p N(R⁹) - R^{9 a} ;

(18) - (CH₂)_p N(R^{2 6})₂ であって、ここで、R^{2 6} は、同一または異なる ;

(19) - (CH₂)_p NHC(O) R^{5 0} ;

(20) - (CH₂)_p NHC(O)₂ R^{5 0} ;

(21) - (CH₂)_p N(C(O) R^{2 7 a})₂ であって、ここで、各 R^{2 7 a} は、同一または異なる ;

(22) - (CH₂)_p NR^{5 1} C(O) R^{2 7} ;

(23) - (CH₂)_p NR^{5 1} C(O) R^{2 7} であって、ここで、R^{5 1} は、Hではなく、そして R^{5 1} および R^{2 7} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する ;

(24) - (CH₂)_p NR^{5 1} C(O) NR^{2 7} ;

(25) - (CH₂)_p NR^{5 1} C(O) NR^{2 7} であって、ここで、R^{5 1} は、Hではなく、そして R^{5 1} および R^{2 7} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する ;

(26) - (CH₂)_p NR^{5 1} C(O) N(R^{2 7 a})₂ であって、ここで、各 R^{2 7 a} は、同一または異なる ;

(27) - (CH₂)_p NH SO₂ N(R^{5 1})₂ であって、ここで、各 R^{5 1} は、同一または異なる ;

(28) - (CH₂)_p NH CO₂ R^{5 0} ;

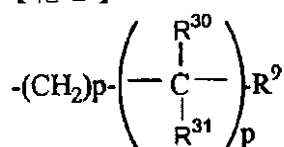
(29) - (CH₂)_p NC(O) NHR^{5 1} ;

(30) - (CH₂)_p CO₂ R^{5 1} ;

(31) - NHR⁹ ;

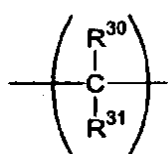
(32)

【化2】



ここで、R^{3 0} および R^{3 1} は、同一または異なり、そして各 p は、別個に、選択される ; 但し、各

【化3】



基について、R^{3 0} または R^{3 1} の1個が -OH、=O、-OR^{9 a}、-NH₂、-NHR^{9 a}、-N(R^{9 a})₂、-N₃、-NHR^{9 b} および -N(R^{9 a}) R^{9 b} からなる群から選択されるとき、残りの R^{3 0} または R^{3 1} は、H、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される ;

(33)

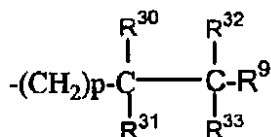
10

20

30

40

【化 4】



ここで、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、同一または異なる：但し、 R^{30} または R^{31} の 1 個が $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ および $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、 H 、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；但し、 R^{32} または R^{33} の 1 個が $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ および $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{32} または R^{33} は、 H 、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(34) $-\text{アルケニル}-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$ ；

(35) $-\text{アルケニル}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；

(36) $-\text{アルケニル}-\text{CO}_2\text{R}^{51}$ ；

(37) $-\text{アルケニル}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$ ；

(38) $(\text{CH}_2)_p-\text{アルケニル}-\text{CO}_2-\text{R}^{51}$ ；

(37) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ ；および

(39) $-(\text{CH}_2)_p-\text{フタルイミド}$ ；

p は、0、1、2、3 または 4 である；

各 R^1 および R^2 は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) H ；

(2) ハロ；

(3) $-\text{CF}_3$ 、

(4) $-\text{OR}^{10}$ ；

(5) $-\text{COR}^{10}$ 、

(6) $-\text{SR}^{10}$ ；

(7) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ であって、ここで、 t は、0、1 または 2 である；

(8) $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ；

(9) $-\text{NO}_2$ ；

(10) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ；

(11) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ；

(12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$ ；

(13) $-\text{CN}$ ；

(14) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$ ；

(15) $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ；

(16) $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ であるが、但し、 $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 中の R^{15} は、 $-\text{CH}_2$ ではなく、ここで、各 R^{13} は、別個に、 H および $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ からなる群から選択される；

(17) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ；

(18) テトラゾール-5-イルチオ；

(19) 置換テトラゾール-5-イルチオ；

(20) アルキニル；

(21) アルケニル；および

(22) アルキル、

該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、 $-\text{OR}^{10}$ または $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ で置換されている；

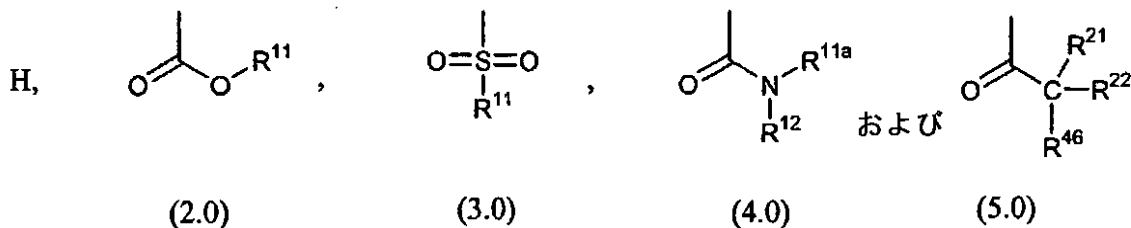
R^3 および R^4 は、同一または異なり、それぞれ別個に、 H 、および R^1 および R^2 の

置換基のいずれかを表わす；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、それぞれ別個に、 H 、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、 $-S(O)_t R^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ または $-CO_2R^{10}$ で置換されているか、または R^5 は、 R^6 と組み合わせられて、 $=O$ または $=S$ を表わす；

R^8 は、以下からなる群から選択される：

【化 5】



10

R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) 非置換ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルコキシ；
- (4) 置換アリールアルコキシ；
- (5) ヘテロシクロアルキル；
- (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (9) 非置換ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) 非置換ヘテロアリールアルケニル；
- (12) 置換ヘテロアリールアルケニル；
- (13) 非置換ヘテロアリールアルキニル；および
- (14) 置換ヘテロアリールアルキニル；

20

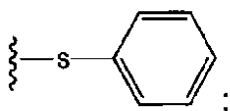
ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている； 30

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合している；

- (2) $-CO_2R^{14}$ ；
- (3) $-CH_2OR^{14}$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) アルキル；
- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) シクロアルキル；
- (10) アリールアルキル；
- (11) ヘテロアリール；
- (12) ヘテロアリールアルキル、および
- (13)

40

【化 6】



50

ここで、 R^{14} は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{9b} は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；および
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される 10

；
 R^{10} は、H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{11} は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) 非置換アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) 非置換シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (11) 非置換アルケニル；
- (12) $-N(アルキル)_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される；
- (13) 非置換アリールアルキル；および
- (14) 置換アリールアルキル；

ここで、該置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている； 30

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) ハロゲン；および
- (3) $-CN$ ；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) ハロゲン；および
- (3) アルキル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) ハロゲン；
- (3) アルキル；
- (4) $-CF_3$ ；
- (5) $-CN$ ；および
- (6) アルコキシ；

R^{11a} は、以下からなる群から選択される：

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) アルキル；
- (4) 置換アルキル；
- (5) アリール；
- (6) 置換アリール；
- (7) 非置換シクロアルキル；
- (8) 置換シクロアルキル；
- (9) 非置換ヘテロアリール；
- (10) 置換ヘテロアリール；
- (11) ヘテロシクロアルキル；
- (12) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 非置換アリールアルキル；
- (15) 置換アリールアルキル；
- (16) 非置換アルケニル；
- (17) 非置換アリールアシル；および
- (18) 非置換ヘテロアリールアルキル；

10

ここで、該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) シクロアルキル；
- (6) ヘテロシクロアルキル；
- (7) アリールアルキル；
- (8) ヘテロアリールアルキル；および
- (9) ヘテロアルケニル；そして

30

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；および
- (11) ヘテロアルケニル；そして

40

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11a} 基のアリール部分は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基を有する；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

50

- (2) $-\text{CN}$;
- (3) $-\text{CF}_3$;
- (4) ハロゲン ;
- (5) アルキル ;
- (6) シクロアルキル ;
- (7) ヘテロシクロアルキル ;
- (8) アリールアルキル ;
- (9) ヘテロアリールアルキル ;
- (10) アルケニル ;
- (11) ヘテロアルケニル ;
- (12) アリールオキシ ; および
- (13) アルコキシ ;

10

$\text{R}^{1,2}$ は、以下からなる群から選択される：H、アルキル、ピペリジン環V、シクロアルキル、およびアルキル（ピペリジン環V）（ここで、該ピペリジン環Vは、以下で記述されている）；

$\text{R}^{1,5}$ は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される；

$\text{R}^{2,1}$ 、 $\text{R}^{2,2}$ および $\text{R}^{4,6}$ は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) $-\text{H}$;
- (2) アルキル ;
- (3) 非置換アリール ;

20

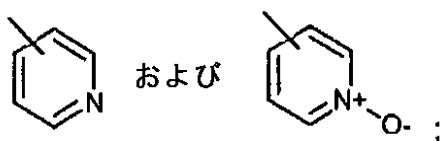
(4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ およびOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ およびOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

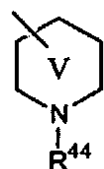
【化7】



30

(8) 次式のヘテロシクロアルキル：

【化8】



40

ここで、 $\text{R}^{4,4}$ は、以下からなる群から選択される：

- (a) $-\text{H}$ 、
- (b) アルキル；
- (c) アルキルカルボニル；
- (d) アルキルオキシカルボニル；
- (e) ハロアルキル；および
- (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{5,1})$ ；

(9) $-\text{NH}_2$ であるが、但し、 $\text{R}^{2,1}$ 、 $\text{R}^{2,2}$ および $\text{R}^{4,6}$ 基の1個だけが、 $-\text{NH}$ 50

$R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の 1 個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ 基の 1 個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の 1 個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

(11) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されているが、但し、1 個だけの $-OH$ 基または 1 個だけの $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；

(12) アルコキシ；または

(13) $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ であって、これらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される： 10

(a) 非置換シクロアルキル；

(b) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ および OH からなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(c) 非置換シクロアルケニル；

(d) 置換シクロアルケニルであって、該置換シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ および OH からなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

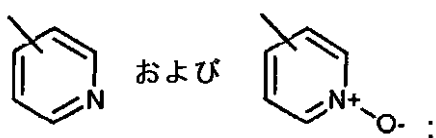
(e) ヘテロシクロアルキル； 20

(f) 非置換アリール；

(g) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 OH および アルコキシ からなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール；

【化 9】



30

$R^{2\ 6}$ は、以下からなる群から選択される：

(1) $-H$ ；

(2) アルキル；

(3) アルコキシ；

(4) $-CH_2-CN$ ；

(5) R^9 ；

(6) $-CH_2CO_2H$ ；

(7) $-C(O)$ アルキル；および

(8) CH_2CO_2 アルキル； 40

$R^{2\ 7}$ は、以下からなる群から選択される：

(1) $-H$ ；

(2) $-OH$ ；

(3) アルキル；および

(4) アルコキシ；

$R^{2\ 7\ a}$ は、以下からなる群から選択される：

(1) アルキル；および

(2) アルコキシ；

$R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) $-H$ ；

50

- (2) $-\text{OH}$;
- (3) $=\text{O}$;
- (4) アルキル ;
- (5) アリール ;
- (6) アリールアルキル ;
- (7) $-\text{OR}^{9a}$;
- (8) $-\text{NH}_2$;
- (9) $-\text{NHR}^{9a}$;
- (10) $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ であって、ここで、各 R^{9a} は、別個に、選択される ;
- (11) $-\text{N}_3$;
- (12) $-\text{NHR}^{9b}$; および
- (13) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$;

R^{50} は、以下からなる群から選択される :

- (1) アルキル ;
- (2) 非置換ヘテロアリール ;
- (3) 置換ヘテロアリール ; および
- (4) アミノ ;

ここで、該置換 R^{50} 基上の該置換基は、アルキル ; ハロゲン ; および $-\text{OH}$ からなる群から独立して選択される ;

R^{51} は、H および アルキル からなる群から選択される ;

但し :

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない ; そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個のヘテロ原子および 1 個のハロ原子で置換されていない ; そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素は、1 個より多いヘテロ原子で置換されている ; そして

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ;
そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない ; そして

(7) A および B が、別個に、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択されるとき、 R^8 は、H ではない ; そして

(8) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) からなる群から選択される ; そして

(9) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (3. 0) であるとき、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) からなる群から選択される ; そして

(10) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (4. 0) であるとき、(a) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、上で定義したとおりであるか、または (b) R^{11a} は、置換基 (1) ~ (12) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V および アルキル (ピペリジン環 V) からなる群から選択されるか、または (c) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V および アルキル (ピペリジン環 V) からなる群から選択される ; そして

(11) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群

10

20

30

40

50

から選択され、そして R^8 が (5. 0) であるとき、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも 1 個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される；そして

(12) A および B の少なくとも 1 個が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ が、置換基 (1) ～ (6) からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

(a) (2. 0) であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (11) ～ (14) から選択される、

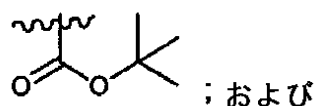
(b) (3. 0) であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (11) ～ (14) から選択される、

(c) (4. 0) であって、ここで、(i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基 (13) ～ (18) からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、式 1. 0 について上で定義したとおりであるか、または (i i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基 (1) ～ (12) からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキル (ピペリジン環 V) からなる群から選択されるか、または (i i i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基 (13) ～ (18) からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキル (ピペリジン環 V) からなる群から選択される、および

(d) (5. 0) であって、ここで、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも 1 個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される；および

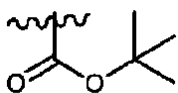
(13) A および B の少なくとも 1 個が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも 1 個が $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化 10】



(14) A および B の少なくとも 1 個が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも 1 個が $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化 11】



化合物。

【請求項 2】

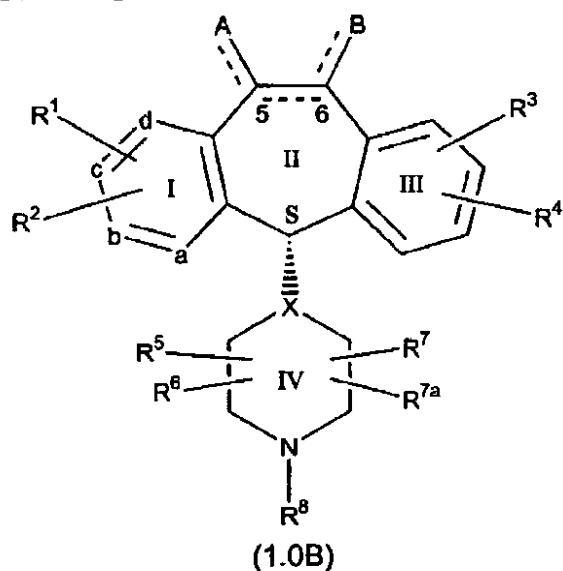
以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

10

20

30

【化 1 2】



10

ここで：

X = Nである；そして

Aは、Hであり、そして前記任意の結合は、C - 5とC - 6の間に存在している、化合物。

20

【請求項 3】

R¹ ~ R⁴ が、それぞれ別個に、Hまたはハロから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁵、R⁶、R⁷ および R^{7a} が、Hである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

aが、Nであり、そして残りのb、cおよびd置換基が、炭素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

a、b、cおよびdが、炭素である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

C - 5とC - 6の間の前記任意の結合が、存在している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

C - 5とC - 6の間の前記任意の結合が、存在していない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁸ が、基 2.0 または 4.0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

C - 5とC - 6の間の前記二重結合が、存在しており、Aが、Hであり、そしてBが、R⁹ である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 11】

以下である、請求項 1 に記載の化合物：

(1) R^{1 1} は、以下からなる群から選択される：アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルであって、該置換基は、ハロ、アルキルおよびアミノからなる群から選択される；

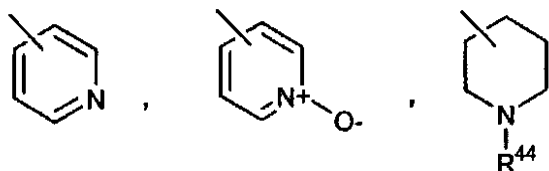
(2) R^{1 1 a} は、以下からなる群から選択される：アルキル、非置換アリール、置換アリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルであって、ここで、該置換された基の該置換基は、ハロ、-CNまたはCF₃ からなる群から選択される；

(3) R^{1 2}、R^{2 1} および R^{2 2} は、Hである；そして

(4) R^{4 6} は、以下からなる群から選択される：非置換アリール、

50

【化 1 3】



ならびに置換アリールであって、該置換基は、アルキル、アルキルカルボニルおよびハロアルキルからなる群から選択され、ここで、 R^{44} は、Hまたは $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される、

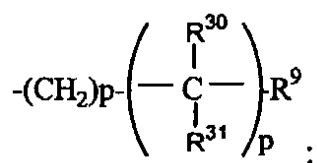
化合物。

10

【請求項 1 2】

Aが、Hであり、C-5とC-6の間の前記二重結合が、存在しており、そしてBが、以下の基である、請求項1に記載の化合物：

【化 1 4】



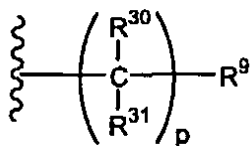
20

該B基では：

(1) $-(CH_2)_p$ 部分のpは、0である；

(2) 該

【化 1 5】

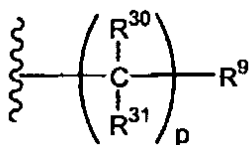


部分のpは、1～3である；

30

(3) 該

【化 1 6】



部分について、pが1のとき、

(a) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、Hである；または

(b) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、Hである；または

40

(c) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(i) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである；

(ii) $-N_3$ ；

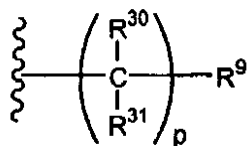
(iii) $-NHR^{9b}$ ；および

(iv) $-NR^{9a}R^{9b}$ ；そして

R^{31} は、Hおよびアルキルからなる群から選択される；

(4) 該

【化 1 7】



部分について、p が 2 または 3 のとき、

(a) 1 個の $-C R^{30} R^{31}-$ 部分について、

(i) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(i i) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(i i i) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ；そして

R^{31} は、 H および アルキル からなる群から選択される；および

(b) 残りの $-C R^{30} R^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；

および

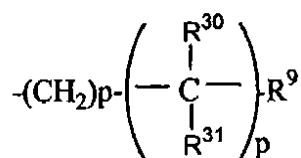
(5) R^9 は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-C R^{30} R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ および $-NHR^{9b}$ からなる群から選択される、

化合物。

【請求項 1 3】

B が、以下の基である、請求項 1 2 に記載の化合物：

【化 1 8】

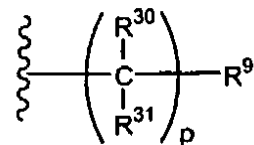


ここで、該 B 基では：

(1) 該 $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(2) 該

【化 1 9】



部分の p は、1 である；

(3)

(a) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(b) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(c) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ；

R^{31} は、 H および アルキル からなる群から選択される；および

(4) R^9 は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-CR^{30}R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ および $-NHR^{9b}$ からなる群から選択される、化合物。

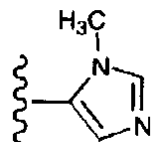
【請求項 14】

R^9 が、置換イミダゾリルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記置換イミダゾリルが、以下：

【化 20】



10

である、請求項 14 に記載の化合物。

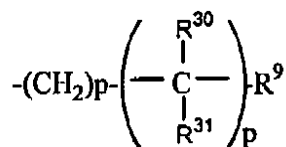
【請求項 16】

X が、N である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

A が、H であり、C-5 と C-6 の間の前記二重結合が、存在しており、そして B が、以下の基である、請求項 1 に記載の化合物： 20

【化 21】



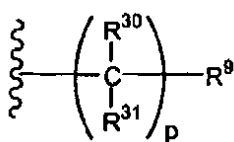
ここで、該 B 基では：

(1) 該 $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(2) 該

30

【化 22】



部分の p は、1 である；

(3) R^{30} は、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである；および

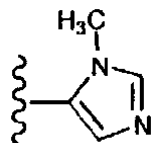
(4) R^9 は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、アルキル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素により、隣接 $-CR^{30}R^{31}-$ 部分には結合されない、 40

化合物。

【請求項 18】

前記置換イミダゾリルが、以下：

【化 2 3】



である、請求項 17 に記載の化合物。

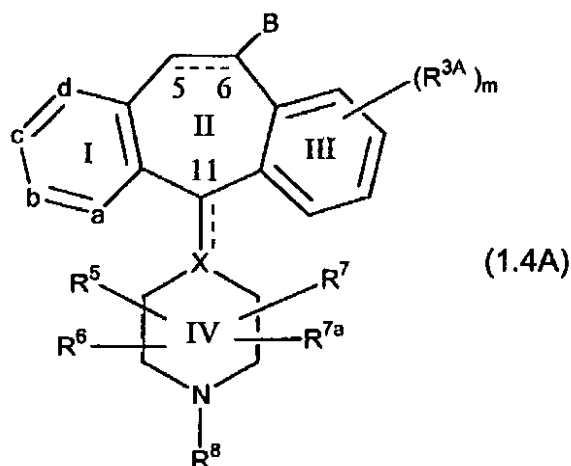
【請求項 19】

X が、N である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

次式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 2 4】



ここで：

(A) a、b、c および d の 1 個は、N または N⁺ O⁻ を表わし、そして残りの a、b、c および d 基は、C R¹ を表わし、ここで、各炭素上の各 R¹ 基は、同一または異なる；または

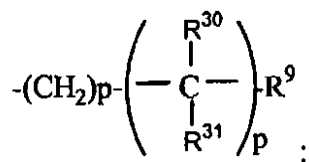
(B) a、b、c および d の各々は、C R¹ を表わし、ここで、各炭素上の各 R¹ 基は、同一または異なる；

(C) 点線 (---) は、任意の結合を表わす；

(D) X は、任意の結合 (C 1 1 への) が存在しないとき、N または C H を表わし、また、任意の結合 (C 1 1 への) が存在するとき、C を表わす；

(E) B は、以下の基である：

【化 2 5】



該 B 基では：

(1) - (C H₂)_p - 部分の p は、0 である；

(2) 該

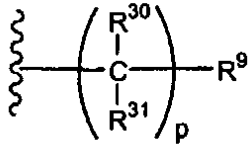
10

20

30

40

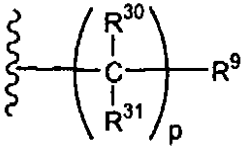
【化 2 6】



部分の p は、1 ~ 3、好ましくは、1 ~ 2、最も好ましくは、1 である；

(3) 該

【化 2 7】



10

部分について、p が 1 のとき、

(a) R^{30} は、 $-\text{OH}$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(b) R^{30} は、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(c) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(i) $-\text{OR}^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである；

(ii) $-\text{N}_3$ ；

(iii) $-\text{NHR}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} ；および

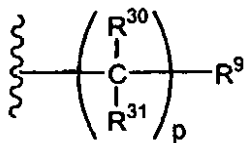
(iv) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} ；そして

R^{31} は、 H およびアルキルからなる群から選択される；

(4) 該

20

【化 2 8】



30

部分について、p が 2 または 3 のとき、

(a) 1 個の $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、

(i) R^{30} は、 $-\text{OH}$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(ii) R^{30} は、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ；および

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} ；そして

R^{31} は、 H およびアルキルからなる群から選択される；および

40

(b) 残りの $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；および

(5) R^9 は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ および $-\text{NHR}^{9b}$ からなる群から選択される；

(F) R^1 は、以下からなる群から選択される：

(1) H ；

(2) ハロ；

(3) $-\text{CF}_3$ 、

50

- (4) $-\text{OR}^{1\ 0}$;
- (5) $-\text{COR}^{1\ 0}$ 、
- (6) $-\text{SR}^{1\ 0}$;
- (7) $-\text{S}(\text{O})_{\text{t}}\text{R}^{1\ 5}$;
- (8) $-\text{N}(\text{R}^{1\ 0})_2$;
- (9) $-\text{NO}_2$;
- (10) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1\ 0}$;
- (11) $-\text{CO}_2\text{R}^{1\ 0}$;
- (12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{1\ 5}$;
- (13) $-\text{CN}$;
- (14) $-\text{NR}^{1\ 0}\text{COOR}^{1\ 5}$;
- (15) $-\text{SR}^{1\ 5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 5}$;
- (16) $-\text{SR}^{1\ 5}\text{N}(\text{R}^{1\ 3})_2$ であるが、ここで、各 $\text{R}^{1\ 3}$ は、別個に、Hおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 5}$ からなる群から選択され、但し、 $-\text{SR}^{1\ 5}\text{N}(\text{R}^{1\ 3})_2$ 中の $\text{R}^{1\ 5}$ は、 $-\text{CH}_2$ ではない ;
- (17) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ ;
- (18) テトラゾール-5-イルチオ ;
- (19) 置換テトラゾール-5-イルチオ ;
- (20) アルキニル ;
- (21) アルケニル ;
- (22) アルキル、
- (23) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^{1\ 0}$ および $-\text{CO}_2\text{R}^{1\ 0}$ からなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている ;
- (24) 置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^{1\ 0}$ および $-\text{CO}_2\text{R}^{1\ 0}$ からなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている ;
- (G) 各 $\text{R}^{3\ \text{A}}$ は、別個に、以下からなる群から選択される :
- (1) ハロ ;
- (2) $-\text{CF}_3$;
- (3) $-\text{OR}^{1\ 0}$;
- (4) $-\text{COR}^{1\ 0}$ 、
- (5) $-\text{SR}^{1\ 0}$;
- (6) $-\text{S}(\text{O})_{\text{t}}\text{R}^{1\ 5}$;
- (7) $-\text{N}(\text{R}^{1\ 0})_2$;
- (8) $-\text{NO}_2$;
- (9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1\ 0}$;
- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^{1\ 0}$;
- (11) $-\text{OCO}_2\text{R}^{1\ 5}$;
- (12) $-\text{CN}$;
- (13) $-\text{NR}^{1\ 0}\text{COOR}^{1\ 5}$;
- (14) $-\text{SR}^{1\ 5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 5}$;
- (15) $-\text{SR}^{1\ 5}\text{N}(\text{R}^{1\ 3})_2$ であるが、ここで、各 $\text{R}^{1\ 3}$ は、別個に、Hおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 5}$ からなる群から選択され、但し、 $-\text{SR}^{1\ 5}\text{N}(\text{R}^{1\ 3})_2$ 中の $\text{R}^{1\ 5}$ は、 $-\text{CH}_2$ ではない ;
- (16) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ ;
- (17) テトラゾール-5-イルチオ ;
- (18) 置換テトラゾール-5-イルチオ ;
- (19) アルキニル ;
- (20) アルケニル ;

(21) アルキル；

(22) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ および $-CO_2R^{10}$ からなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(23) 置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ および $-CO_2R^{10}$ からなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(H) m は、0、1 または 2 である；

(I) t は、0、1 または 2 である；

(J) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される； 10

(1) H；

(2) $-CF_3$ ；

(3) $-COR^{10}$ ；

(4) アルキル；

(5) 非置換アリール；

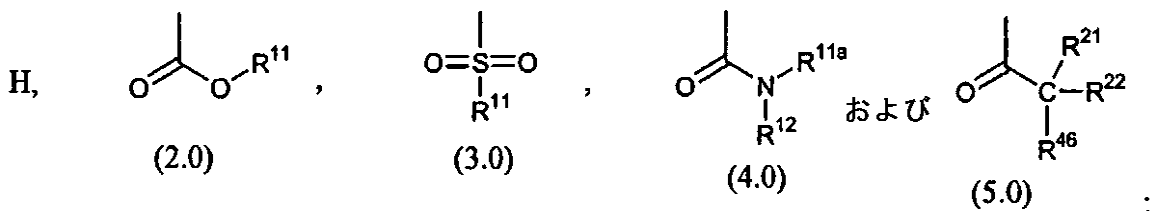
(6) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ および $-CO_2R^{10}$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基で置換されている；および

(7) 置換アリールであって、該置換アリールは、 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ および $-CO_2R^{10}$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の基で置換されている；または 20

(K) R^5 は、 R^6 と一緒になって、 $=O$ または $=S$ を表わす；

(L) R^8 は、以下からなる群から選択される；

【化 29】



30

(M) R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(N) R^{9b} は、以下からなる群から選択される；

(1) $-C(O)R^{9a}$ ；

(2) $-SO_2R^{9a}$ ；

(3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；

(4) $-C(O)OR^{9a}$ ；および

(5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

(O) 各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される； 40

(P) R^{10} は、H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(Q) R^{11} は、以下からなる群から選択される；

(1) アルキル；

(2) 置換アルキル；

(3) 非置換アリール；

(4) 置換アリール；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキル；

(7) 非置換ヘテロアリール；

50

- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (11) 非置換アルケニル；
- (12) $-N(\text{アルキル})_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される；
- (13) 非置換アリールアルキル；および
- (14) 置換アリールアルキル；

ここで、該置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている； 10
- (2) ハロゲン；および
- (3) $-CN$ ；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；
- (2) ハロゲン；および
- (3) アルキル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている； 20

- (1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；
- (2) ハロゲン；
- (3) アルキル；
- (4) $-CF_3$ ；
- (5) $-CN$ ；および
- (6) アルコキシ；
- (R) R^{11a} は、以下からなる群から選択される；

30

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) アルキル；
- (4) 置換アルキル；
- (5) 非置換アリール；
- (6) 置換アリール；
- (7) 非置換シクロアルキル；
- (8) 置換シクロアルキル；
- (9) 非置換ヘテロアリール；
- (10) 置換ヘテロアリール；
- (11) ヘテロシクロアルキル；
- (12) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 非置換アリールアルキル；
- (15) 置換アリールアルキル；
- (16) 非置換アルケニル；
- (17) 非置換アリールアシル；および
- (18) 非置換ヘテロアリールアルキル；

ここで、該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

40

50

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) ハロゲン；
- (5) シクロアルキル；
- (6) ヘテロシクロアルキル；
- (7) アリールアルキル；
- (8) ヘテロアリールアルキル；および
- (9) ヘテロアルケニル；そして

10

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{1 1 a} 基は、以下からなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；および
- (11) ヘテロアルケニル；そして

20

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{1 1 a} 基のアリール部分は、以下からなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基を有する：

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；
- (11) ヘテロアルケニル；
- (12) アリールオキシ；および
- (13) アルコキシ；

30

(S) R^{1 2} は、以下からなる群から選択される：H、アルキル、ピペリジン環V、シクロアルキル、および-アルキル-（ピペリジン環V）（ここで、該ピペリジン環Vは、以下で記述されている）；

- (T) R^{1 5} は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される；
- (U) R^{2 1}、R^{2 2} および R^{4 6} は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) -H；
- (2) アルキル；
- (3) 非置換アリール；

- (4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、-CF₃ およ

40

50

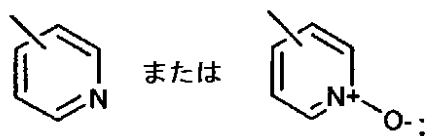
びOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ およびOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

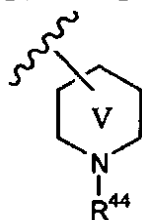
【化30】



10

(8) 次式のピペリジン環V：

【化31】



20

ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

(a) H、

(b) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；

(c) アルキルカルボニル；

(d) アルキルオキシカルボニル；

(e) ハロアルキル；および

(f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；および

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない； 30

(10) $-OH$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

(11) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されているが、但し、1個だけのOH基または1個だけの $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；

(12) アルコキシ；または

(13) R^{21} および R^{22} であって、これらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される； 40

(a) 非置換シクロアルキル；

(b) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 およびOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(c) 非置換シクロアルケニル；

(d) 置換シクロアルケニルであって、該置換シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 およびOHからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(e) ヘテロシクロアルキル；

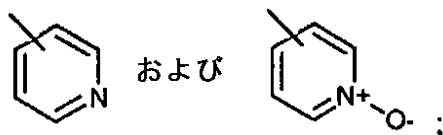
50

(f) 非置換アリール；

(g) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ およびアルコキシからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基を有する；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【化32】



10

(V) $R^{5\ 1}$ は、Hおよびアルキルからなる群から選択される；

(W) 但し：

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない；そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1個のヘテロ原子および1個のハロ原子で置換されていない；そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素は、1個より多いヘテロ原子で置換されている；そして 20

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない；そして

(7) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ が、置換基(1)～(6)からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

(a) (2. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)から選択される、

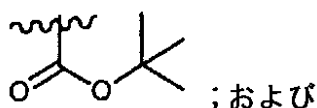
(b) (3. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)から選択される、 30

(c) (4. 0)であって、ここで、(i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、上で定義したとおりであるか、または(ii) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(iii) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される、および

(d) (5. 0)であって、ここで、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される；および 40

(13) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも1個が $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化33】

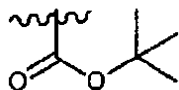


；および

(14) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも1個が $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^8 は、以下ではない：

50

【化 3 4】



、化合物。

【請求項 2 1】

以下である、請求項 2 1 に記載の化合物：

(1) a は、N である；

(2) b、c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全部は、H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロであり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である； 10

(3) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロであるか、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロである；

(4) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、H である；そして

(5) X は、N または CH である、

化合物。

【請求項 2 2】

C-5 と C-6 の間の前記任意の結合が、存在している、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

X が、N である、請求項 2 1 に記載の化合物。 20

【請求項 2 4】

C-5 と C-6 の間の前記任意の結合が、存在している、請求項 2 3 に記載の化合物。

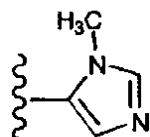
【請求項 2 5】

 R^9 が、置換イミダゾリルである、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記置換イミダゾリルが、以下：

【化 3 5】



30

である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

m が、1 であり、そして R^{3A} が、ハロである、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記ハロが、C1 である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記 C1 が、C-8 に結合されている、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

b、c および d が、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全部が、H である、請求項 2 9 に記載の化合物。 40

【請求項 3 1】

 R^8 が、2.0 である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

 R^{11} が、アルキルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

前記アルキルが、イソプロピルおよび t-ブチルからなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

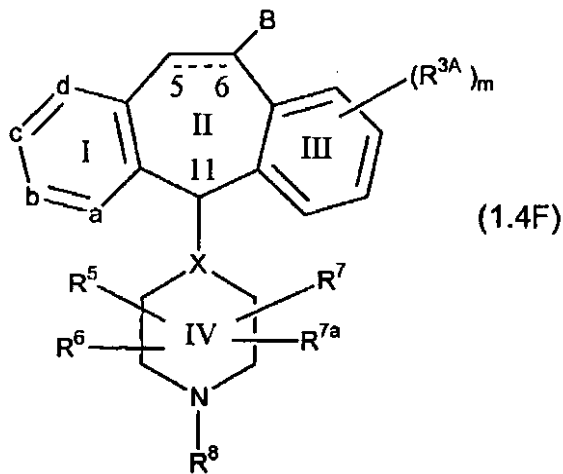
50

前記アルキルが、イソプロピルである、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

次式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 3 6】

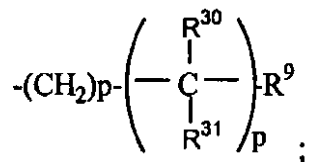


10

ここで：

(A) B は、以下の基である：

【化 3 7】



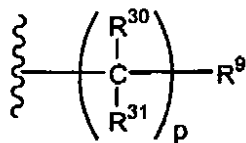
20

該 B 基では：

(1) $-(\text{CH}_2)_p$ 部分の p は、0 である；

(2) 該

【化 3 8】



30

部分の p は、1 である；

(3)

(a) R^{30} は、 $-\text{OH}$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(b) R^{30} は、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(c) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

40

(1) $-\text{OR}^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ である；および

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ であり；そして

R^{31} は、 H およびアルキルからなる群から選択される；そして

(5) R^9 は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ および $-\text{NHR}^{9b}$ からなる群から選択される；

(B) a は、 N である；

50

(C) b、c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全部は、H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロであり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である；

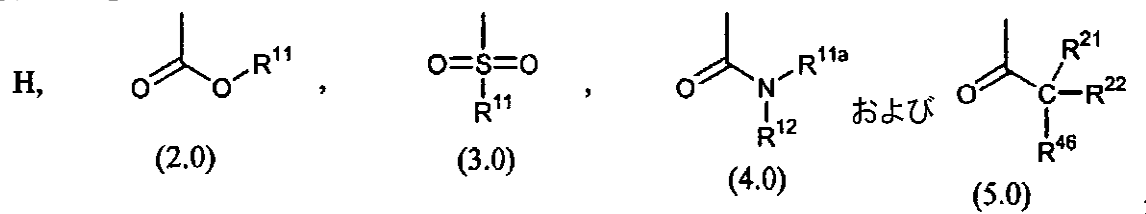
(D) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロであるか、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロである；

(E) X は、N または CH である；

(F) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、H である；

(G) R^8 は、以下からなる群から選択される：

【化 39】



10

(H) R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(I) R^{9b} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-C(O)R^{9a}$ ；

(2) $-SO_2R^{9a}$ ；

(3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；

(4) $-C(O)OR^{9a}$ ；および

(5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

20

(J) 各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(K) R^{11} は、以下からなる群から選択される：

(1) アルキル；

(2) 置換アルキル；

(3) 非置換アリール；

(4) 置換アリール；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキル；

(7) 非置換ヘテロアリール；

(8) 置換ヘテロアリール；

(9) ヘテロシクロアルキル；

(10) 置換ヘテロシクロアルキル；

(11) 非置換アルケニル；

(12) $-N(\text{アルキル})_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される；

(13) 非置換アリールアルキル；および

(14) 置換アリールアルキル；

30

ここで、該置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている； 40

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

(2) ハロゲン；および

(3) $-CN$ ；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

(2) ハロゲン；および

50

(3) アルキル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

(2) ハロゲン；

(3) アルキル；

(4) $-CF_3$ ；

(5) $-CN$ ；および

(6) アルコキシ；

(L) R^{11a} は、以下からなる群から選択される：

(1) H ；

(2) OH ；

(3) アルキル；

(4) 置換アルキル；

(5) 非置換アリール；

(6) 置換アリール；

(7) 非置換シクロアルキル；

(8) 置換シクロアルキル；

(9) 非置換ヘテロアリール；

(10) 置換ヘテロアリール；

(11) ヘテロシクロアルキル；

(12) 置換ヘテロシクロアルキル；

(13) $-OR^{9a}$ ；

(14) 非置換アリールアルキル；

(15) 置換アリールアルキル；

(16) 非置換アルケニル；

(17) 非置換アリールアシル；および

(18) 非置換ヘテロアリールアルキル；

ここで、該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

(2) $-CN$ ；

(3) $-CF_3$ ；

(4) ハロゲン；

(5) シクロアルキル；

(6) ヘテロシクロアルキル；

(7) アリールアルキル；

(8) ヘテロアリールアルキル；および

(9) ヘテロアルケニル；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

(2) $-CN$ ；

(3) $-CF_3$ ；

(4) ハロゲン；

(5) アルキル；

- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；および
- (11) ヘテロアルケニル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} ^a 基のアリール部分は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) -OH であるが、但し、1 個より多い -OH 基が存在しているとき、各 -OH 基は、異なる炭素原子に結合されている； 10

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；
- (11) ヘテロアルケニル；
- (12) アリールオキシ；および
- (13) アルコキシ；

(M) R^{12} は、以下からなる群から選択される：H、アルキル、ピペリジン環 V、シクロアルキル、および -アルキル- (ピペリジン環 V) (ここで、該ピペリジン環 V は、以下で記述されている)；

(N) R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) H；
- (2) アルキル；
- (3) 非置換アリール；

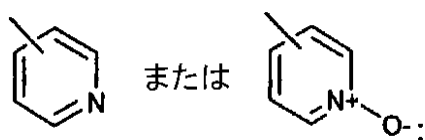
(4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、CF₃ および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、-CF₃ および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

【化 40】



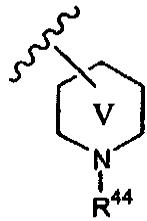
(8) 次式のピペリジン環 V：

20

30

40

【化 4 1】



ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

(a) H、

(b) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t-ブチル）；

(c) アルキルカルボニル；

(d) アルキルオキシカルボニル；

(e) ハロアルキル；

(f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の 1 個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の 1 個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の 1 個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の 1 個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

(11) アルキルであって、該アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されているが、但し、1 個だけの $-OH$ または 1 個の $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；

(12) アルコキシ；または

(13) R^{21} および R^{22} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される：

(a) 非置換シクロアルキル；

(b) シクロアルキルであって、該シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(c) 非置換シクロアルケニル；

(d) シクロアルケニルであって、該シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

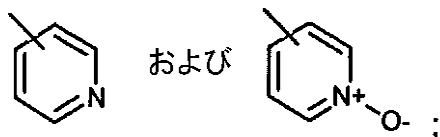
(e) ヘテロシクロアルキル；

(f) 非置換アリール；

(g) アリールであって、該アリールは、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 OH およびアルコキシからなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【化 4 2】



(O) R^{51} は、H および アルキル からなる群から選択される；

(P) 但し；

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ

原子またはハロ原子で置換されていない；そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1個のヘテロ原子および1個のハロ原子で置換されていない；そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない；そして

(7) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ が、置換基(1)～(6)からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

(a) (2. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)から選択される、

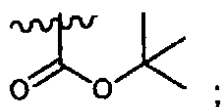
(b) (3. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)から選択される、

(c) (4. 0)であって、ここで、(i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、上で定義したとおりであるか、または(ii) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(iii) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される、および

(d) (5. 0)であって、ここで、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される；および

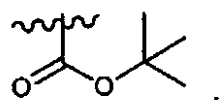
(13) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも1個が $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化43】



(14) $R^{3\ 0} \sim R^{3\ 3}$ の少なくとも1個が $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化44】



化合物。

【請求項36】

$R^{3\ 0}$ が、 $-\text{OR}^{9\ a}$ 、 $-\text{NHR}^{9\ b}$ および $-\text{NR}^{9\ a}\text{R}^{9\ b}$ からなる群から選択される、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

Xが、Nである、請求項35に記載の化合物。

【請求項38】

R^9 が、置換イミダゾリルである、請求項37に記載の化合物。

【請求項39】

30

40

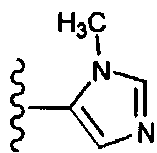
50

R^{30} が、 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-NR^{9a}R^{9b}$ からなる群から選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記置換イミダゾリルが、以下である、請求項 38 に記載の化合物：

【化 45】



10

【請求項 41】

m が、1 であり、そして R^{3A} が、ハロである、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

前記ハロが、C1 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

前記 C1 が、C-8 に結合されている、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

b 、 c および d が、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全部が、H である、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 45】

R^{30} が、 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-NR^{9a}R^{9b}$ からなる群から選択される、請求項 44 に記載の化合物。

20

【請求項 46】

R^8 が、2.0 である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^{30} が、 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-NR^{9a}R^{9b}$ からなる群から選択される、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

R^{11} が、アルキルである、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^{30} が、 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-NR^{9a}R^{9b}$ からなる群から選択される、請求項 48 に記載の化合物。

30

【請求項 50】

前記アルキルが、イソプロピルおよび t -ブチルからなる群から選択される、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 51】

前記アルキルが、イソプロピルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

R^{30} が、 $-NHR^{9b}$ である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 53】

R^{9b} が、 $-C(O)OR^{9a}$ であり、ここで、 R^{9a} が、アルキルである、請求項 52 に記載の化合物。

40

【請求項 54】

R^{31} が、H である、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 55】

R^{11} が、イソプロピルである、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 56】

R^{30} が、 $-NH_2$ または $-NHR^{9b}$ からなる群から選択され、そして R^{31} が、H である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 57】

50

R^{30} が、 $-NH_2$ または $-NHR^{9b}$ からなる群から選択され、そして R^{31} が、Hである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 58】

R^{30} が、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} が、Hである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 59】

R^{30} が、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} が、Hである、請求項 48 に記載の化合物。

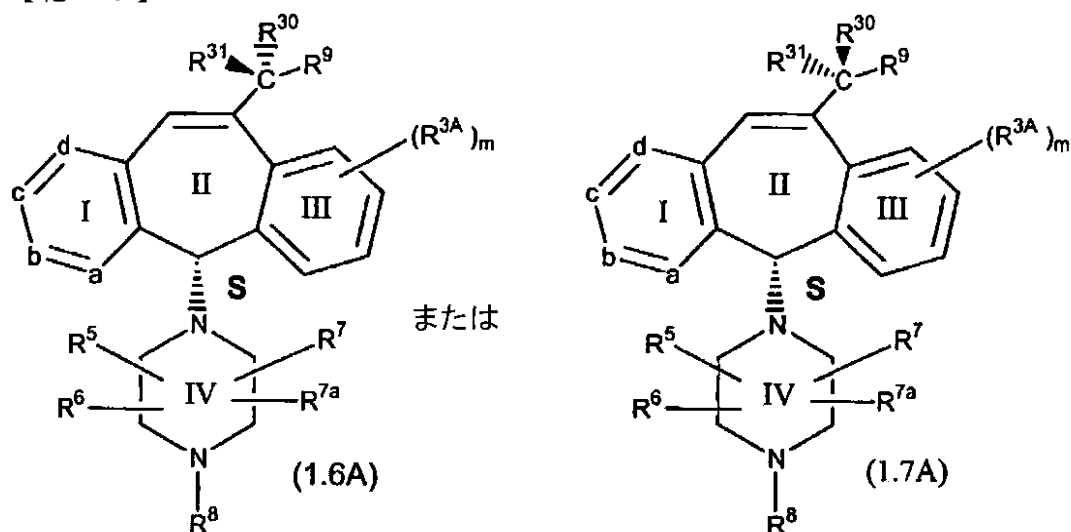
【請求項 60】

R^{30} が、 $-NHR^{9b}$ であり、そして R^{31} が、Hである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 61】

以下の構造を有する、請求項 42 に記載の化合物：

【化 46】



【請求項 62】

B が、以下からなる群から選択される、請求項 35 に記載の化合物：

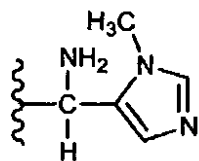
【化 47】



【請求項 63】

B が、以下である、請求項 35 に記載の化合物：

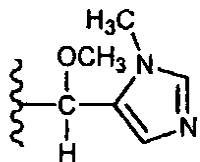
【化 48】



【請求項 64】

B が、以下である、請求項 35 に記載の化合物：

【化 4 9】

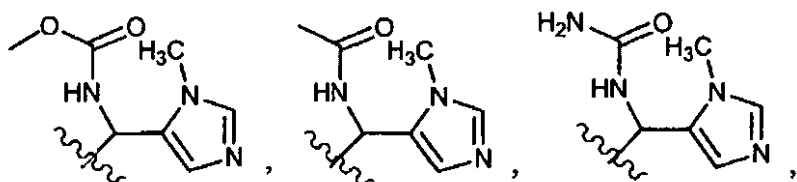


【請求項 6 5】

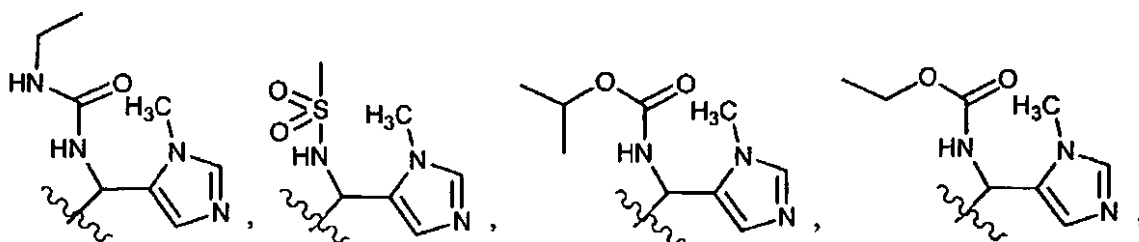
B が、以下からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の化合物：

【化 5 0 - 1】

10

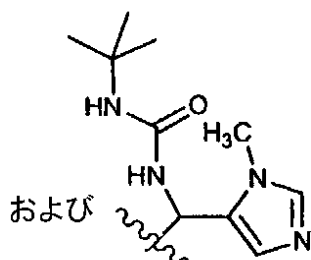


20



【化 5 0 - 2】

30

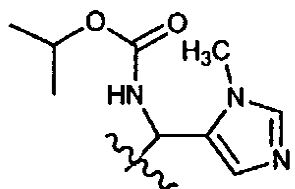


【請求項 6 6】

B が、以下である、請求項 3 5 に記載の化合物：

【化 5 1】

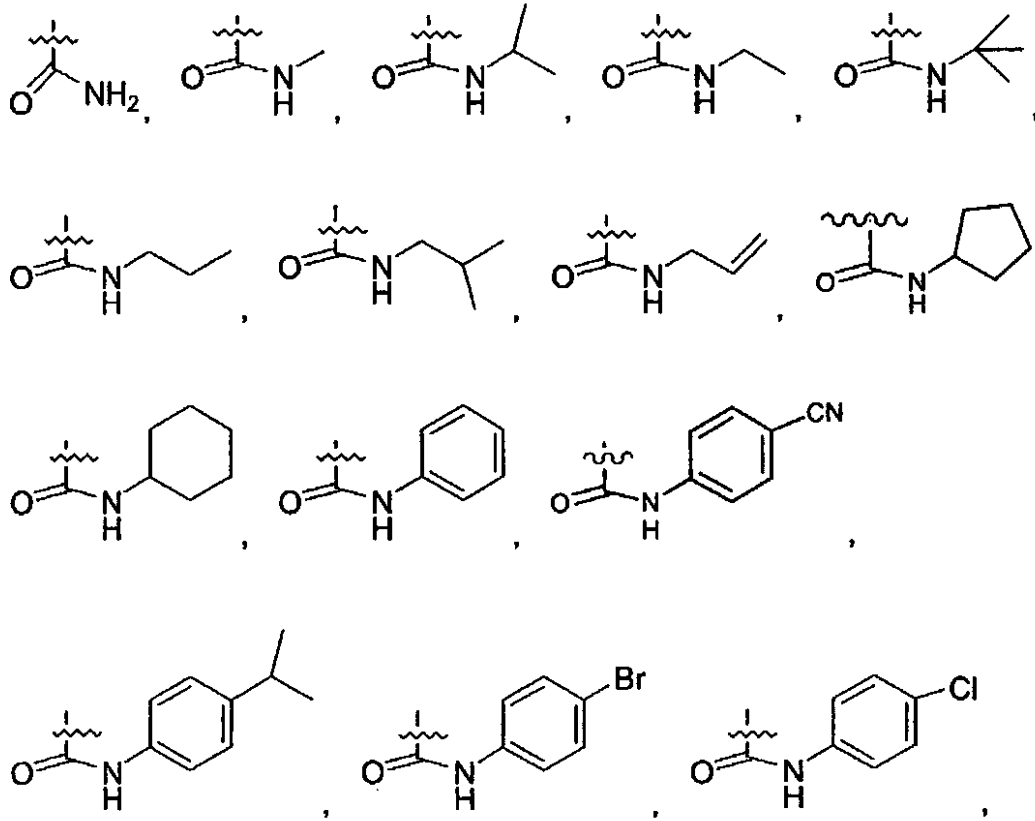
40



【請求項 6 7】

R⁸ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 または 3 5 に記載の化合物：

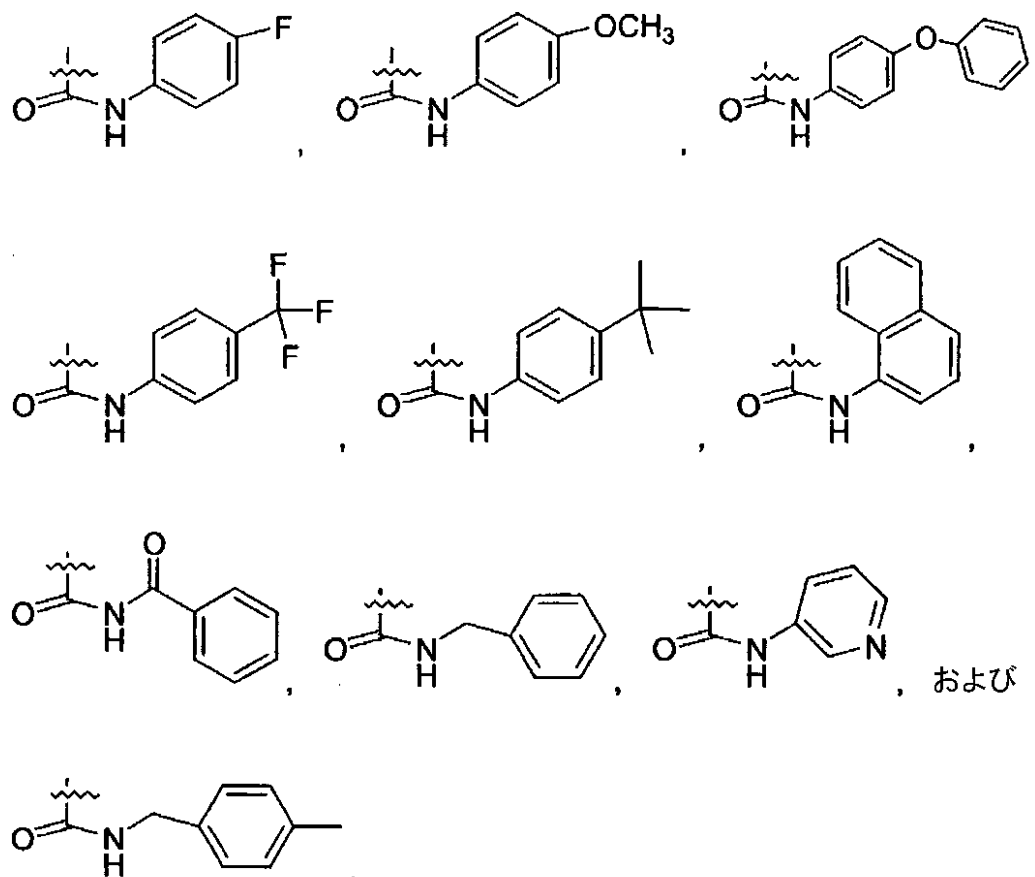
【化 5 2 - 1】



10

20

【化 5 2 - 2】



30

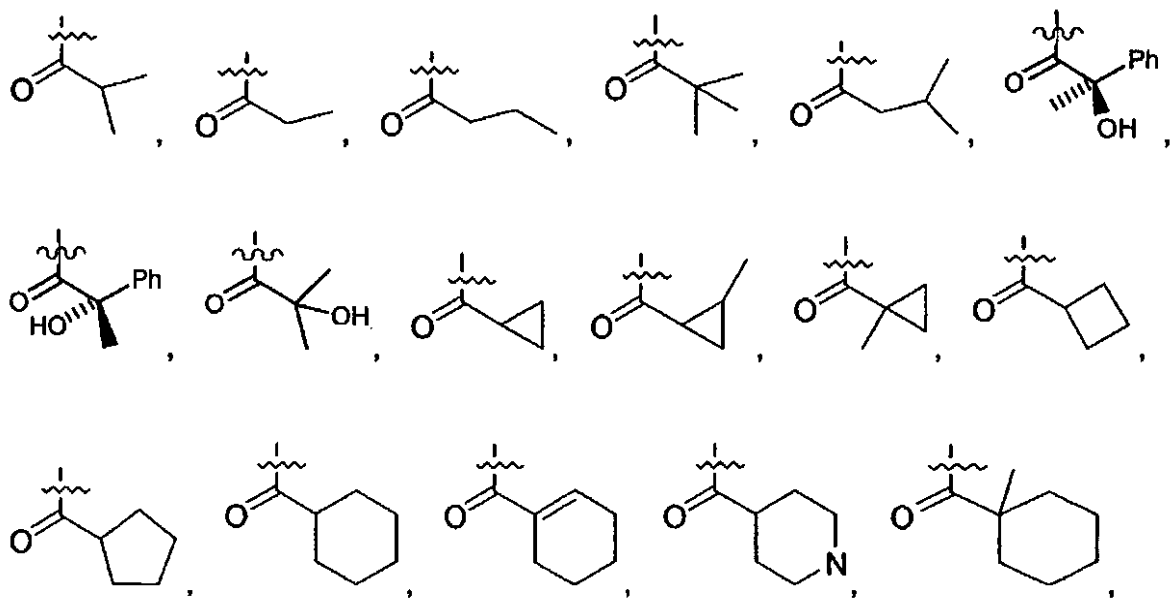
40

50

【請求項 68】

R⁸ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 または 35 に記載の化合物：

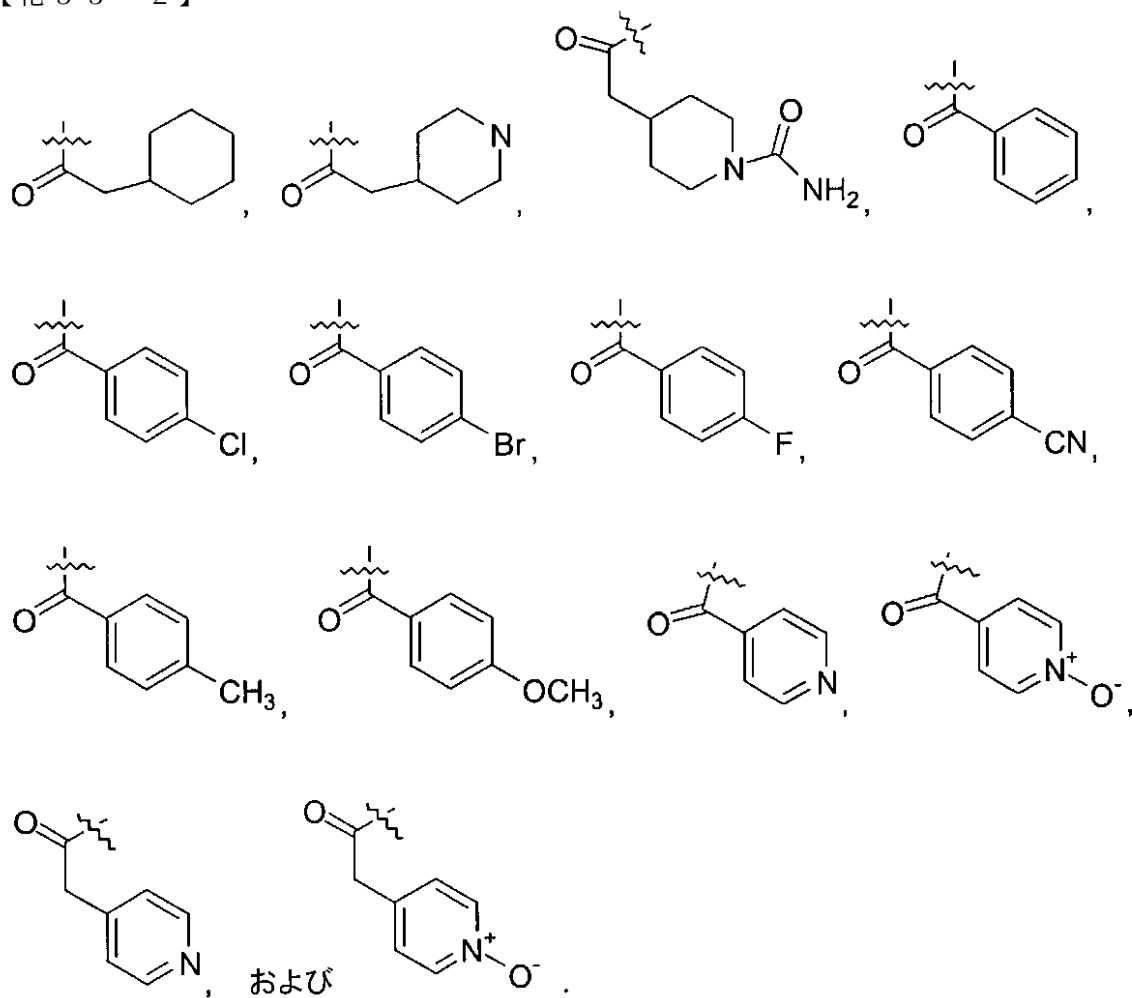
【化 53-1】



10

20

【化 53-2】



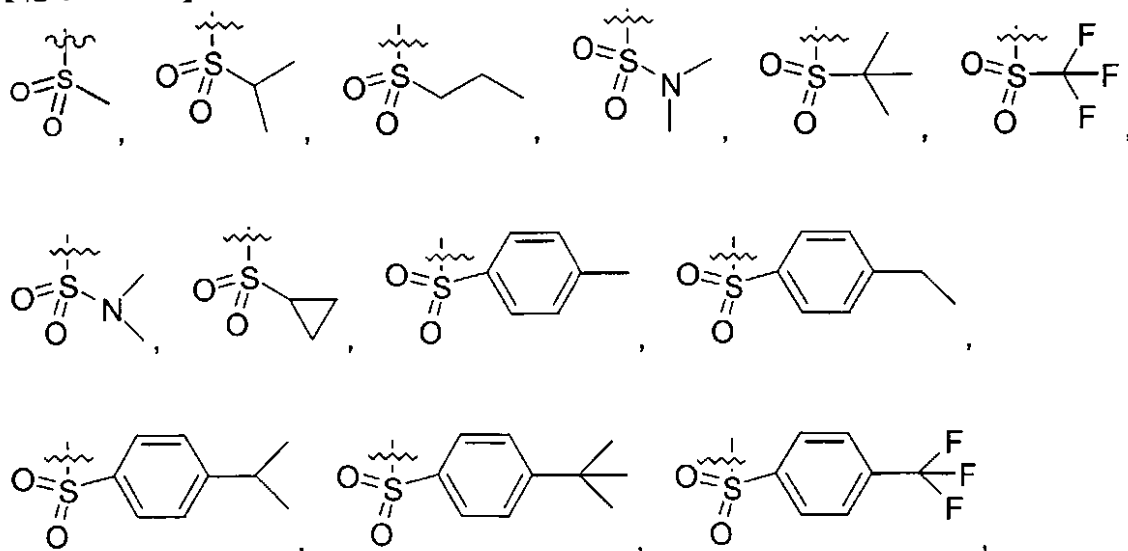
30

40

【請求項 69】

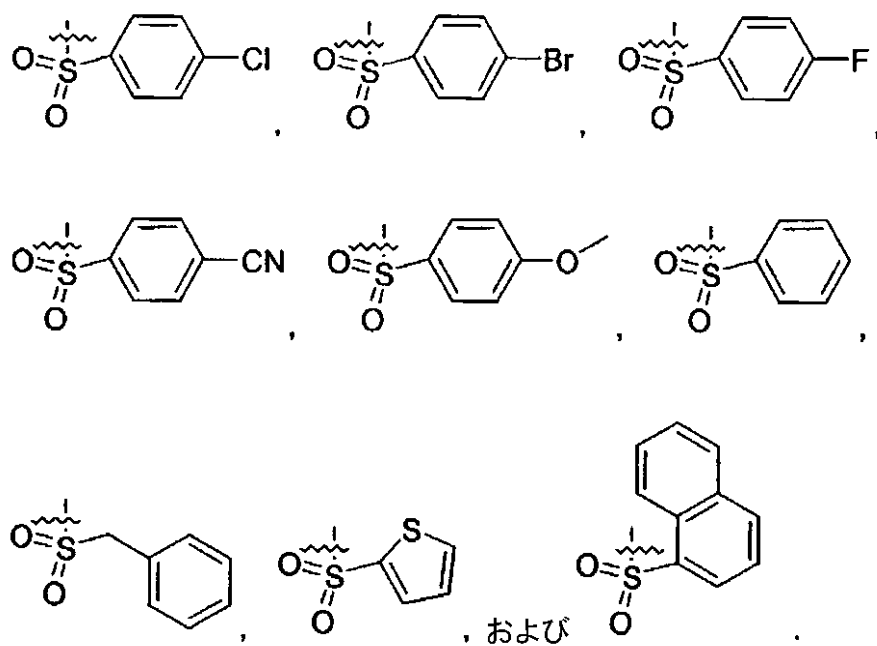
R⁸ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 または 35 に記載の化合物：

【化 5 4 - 1】



10

【化 5 4 - 2】



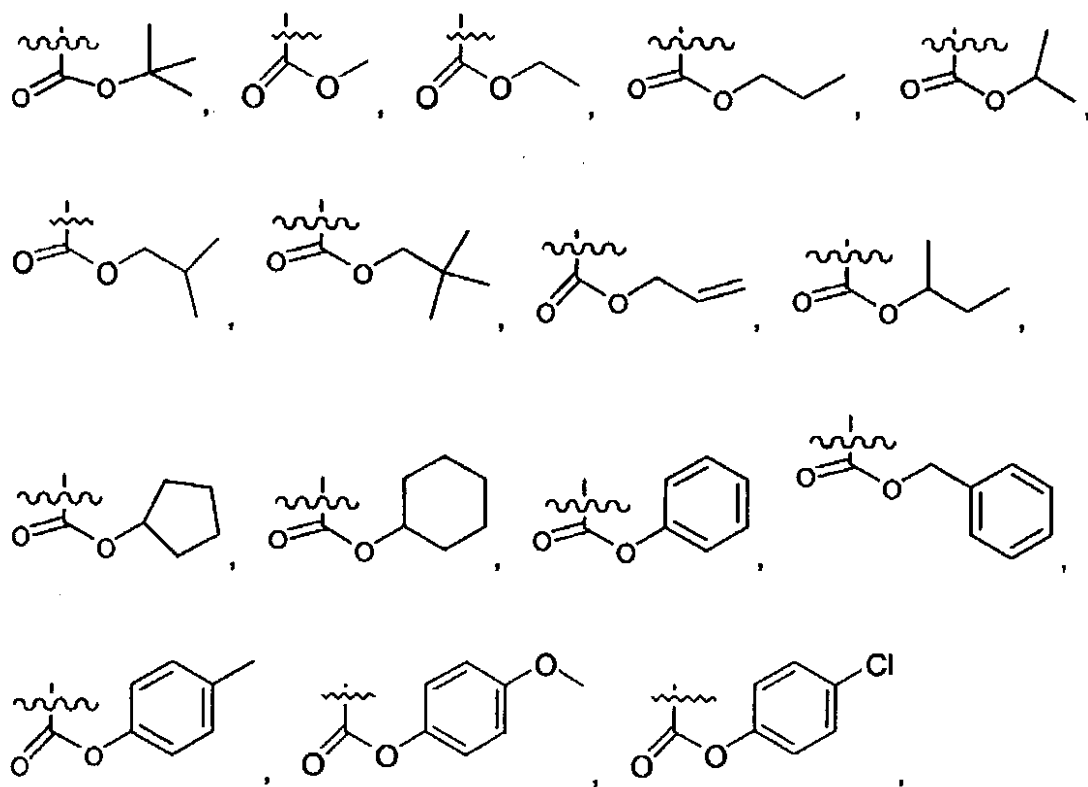
20

30

【請求項 7 0】

R⁸ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 または 3 5 に記載の化合物：

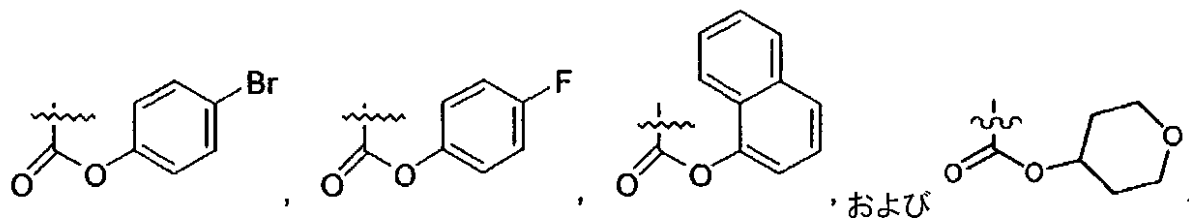
【化 5 5 - 1】



10

20

【化 5 5 - 2】

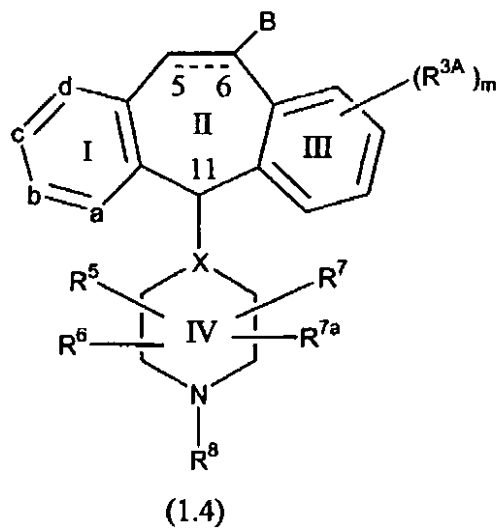


30

【請求項 7 1】

次式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 5 6】

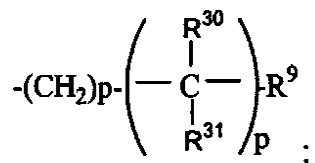


40

ここで：

(A) Bは、以下の基である：

【化 5 7】



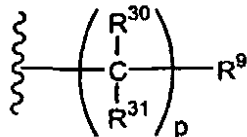
(B) 該 B 基では：

(1) $-(\text{CH}_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

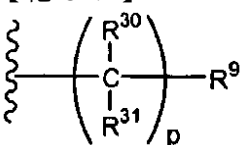
(2) 該

10

【化 5 8】

部分の p は、1～3 である；(3) p が、該部分

【化 5 9】

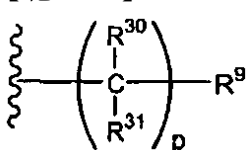


20

について、1 であるとき、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ および $-\text{NH}_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、アルキルである；

(d) p が、該部分

【化 6 0】



30

について、2 または 3 であるとき、(1) 1 個の $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ および $-\text{NH}_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、アルキルである；そして (2) 残りの $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が該環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である；

40

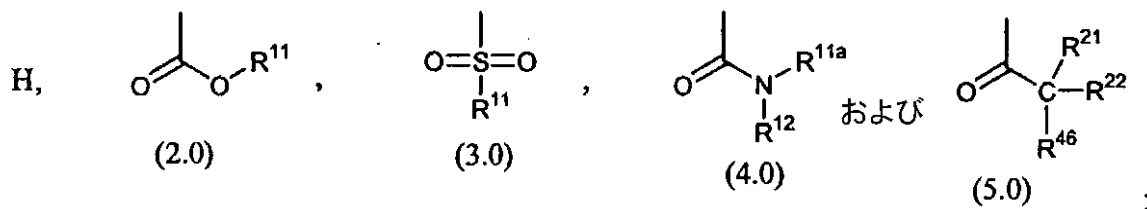
(C) a は、N である；

(D) b 、 c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全部は、H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロであり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である；

(E) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロであるか、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロである；

(F) X は、N または CH である；(G) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、H である；(H) R^8 は、以下からなる群から選択される：

【化 6 1】



(I) R^{11} は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) 非置換アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) 非置換シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (11) 非置換アルケニル；
- (12) $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される；
- (13) 非置換アリールアルキル；および
- (14) 置換アリールアルキル；

10

20

ここで、該置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

- (1) $-\text{OH}$ であるが、但し、1 個より多い $-\text{OH}$ 基が存在しているとき、各 $-\text{OH}$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；
- (2) ハロゲン；および
- (3) $-\text{CN}$ ；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

30

- (1) $-\text{OH}$ であるが、但し、1 個より多い $-\text{OH}$ 基が存在しているとき、各 $-\text{OH}$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；
- (2) ハロゲン；および
- (3) アルキル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている：

- (1) $-\text{OH}$ であるが、但し、1 個より多い $-\text{OH}$ 基が存在しているとき、各 $-\text{OH}$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

40

- (2) ハロゲン；
- (3) アルキル；
- (4) $-\text{CF}_3$ ；
- (5) $-\text{CN}$ ；および
- (6) アルコキシ；

(J) R^{11a} は、以下からなる群から選択される：

- (1) H ；
- (2) OH ；
- (3) アルキル；
- (4) 置換アルキル；
- (5) 非置換アリール；

50

- (6) 置換アリール；
- (7) 非置換シクロアルキル；
- (8) 置換シクロアルキル；
- (9) 非置換ヘテロアリール；
- (10) 置換ヘテロアリール；
- (11) ヘテロシクロアルキル；
- (12) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 非置換アリールアルキル；
- (15) 置換アリールアルキル；
- (16) 非置換アルケニル；
- (17) 非置換アリールアシル；および
- (18) 非置換ヘテロアリールアルキル；

10

ここで、該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) シクロアルキル；
- (6) ヘテロシクロアルキル；
- (7) アリールアルキル；
- (8) ヘテロアリールアルキル；および
- (9) ヘテロアルケニル；そして

20

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；および
- (11) ヘテロアルケニル；そして

30

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11a} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

40

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；

50

- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；
- (11) ヘテロアルケニル；
- (12) アリールオキシ；および
- (13) アルコキシ；

(K) $R^{1,2}$ は、以下からなる群から選択される：H、アルキル、ピペリジン環 V、シクロアルキル、およびーアルキルー（ピペリジン環 V）（ここで、該ピペリジン環 V は、以下で記述されている）；

(L) $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ は、別個に、以下からなる群から選択される： 10

(1) H；

(2) アルキル；

(3) 非置換アリール；

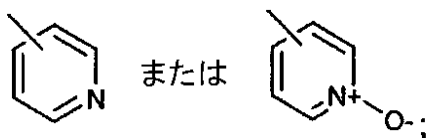
(4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

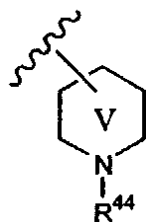
(7) 次式のヘテロアリール、 20

【化 6 2】



(8) 次式のピペリジン環 V：

【化 6 3】



ここで、 $R^{4,4}$ は、以下からなる群から選択される：

(a) H、

(b) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル）；

(c) アルキルカルボニル；

(d) アルキルオキシカルボニル； 40

(e) ハロアルキル；および

(f) $-C(O)NH(R^{5,1})$ ；

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ 基の 1 個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ の 1 個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ 基の 1 個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ の 1 個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

(11) アルキルであって、該アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されているが、但し、1 個だけの $-OH$ または 50

1 個の -NH_2 基が、置換炭素上にある；

(12) アルコキシ；または

(13) R^{21} および R^{22} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される：

(a) 非置換シクロアルキル；

(b) シクロアルキルであって、該シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(c) 非置換シクロアルケニル；

(d) シクロアルケニルであって、該シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

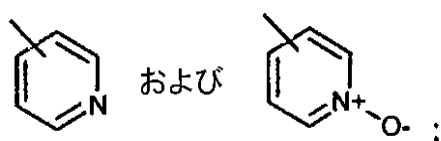
(e) ヘテロシクロアルキル；

(f) 非置換アリール；

(g) アリールであって、該アリールは、アルキル、ハロゲン、 -CN 、 -CF_3 、 OH および アルコキシ からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【化 64】



(M) R^{51} は、 H および アルキル からなる群から選択される；

(N) 但し：

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない；そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個のヘテロ原子および 1 個のハロ原子で置換されていない；そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない；そして

(7) $\text{R}^{30} \sim \text{R}^{33}$ が、置換基 (1) ～ (6) からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

(a) (2.0) であって、ここで、 R^{11} は、置換基 (11) ～ (14) から選択される、

(b) (3.0) であって、ここで、 R^{11} は、置換基 (11) ～ (14) から選択される、

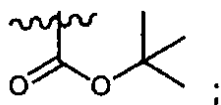
(c) (4.0) であって、ここで、(i) R^{11a} は、置換基 (13) ～ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、上で定義したとおりであるか、または (ii) R^{11a} は、置換基 (1) ～ (12) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V および アルキル (ピペリジン環 V) からなる群から選択されるか、または (iii) R^{11a} は、置換基 (13) ～ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V および アルキル (ピペリジン環

V) からなる群から選択される、および

(d) (5. 0)であって、ここで、 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ および $R^{4.6}$ の少なくとも1個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される；および

(13) $R^{3.0} \sim R^{3.3}$ の少なくとも1個が $-NH_2$ であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

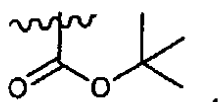
【化65】



10

(14) $R^{3.0} \sim R^{3.3}$ の少なくとも1個が $-N_3$ であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【化66】



化合物。

20

【請求項72】

実施例506～1573、1579～1582、1588～1591、1593～3062、および3157～3255の最終化合物からなる群から選択される、化合物。

【請求項73】

実施例1574～1578、1583～1587の最終化合物からなる群から選択される、化合物。

【請求項74】

実施例1592、3063～3156、および3256～3267の最終化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項75】

実施例3268～3280および3303～4618の最終化合物からなる群から選択される、化合物。

30

【請求項76】

実施例3281～3302、および以下の実施例の最終化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

【化 6 7 - 1】

3303	3309	3316	3396	3402	3409
3304	3310	3317	3397	3403	3410
	3311	3318		3404	3411
	3312	3319		3405	3412
	3313	3320		3406	3413
	3314	3321		3407	3414
	3315			3408	3415
3322	3328	3335	3416	3422	3429
3323	3329	3336	3417	3423	3430
	3330	3337		3424	3431
	3331	3338		3425	3432
	3332	3339		3426	3433
	3333	3340		3427	3434
	3334	3341		3428	3435

【化 6 7 - 2】

3342	3348	3355	3436	3442	3449
3343	3349	3356	3437	3443	3450
	3350	3357		3444	3451
	3351	3358		3445	3452
	3352	3359		3446	3453
	3353	3360		3447	3454
	3354	3361		3448	3455
3362	3368	3375	3456	3462	3469
3363	3369	3376	3457	3463	3470
	3370	3377		3464	3471
	3371	3378		3465	3472
	3372	3379		3466	3473
	3373	3380		3467	3474
	3374	3381		3468	3475
	3386	3391	3476	3482	3489
3384	3387	3392	3477	3483	3490
3385	3388	3393		3484	3491
	3389	3394		3485	3492
	3390	3395		3486	3493
				3487	3494
				3488	
3495	3501	3508	3632	3638	3645
3496	3502	3509	3633	3639	3646
	3503	3510		3640	3647
	3504	3511		3641	3648
	3505	3512		3642	3649
	3506	3513		3643	3650
	3507	3514		3644	3651
3515	3521	3527	3652	3658	3665
3516	3522	3528	3653	3659	3666
	3523	3529		3660	3667
	3524	3530		3661	3668
	3525	3531		3662	3669
	3526	3532		3663	3670
				3664	3671
3533	3539	3546	3672	3678	3685
3534	3540	3547a	3673	3679	3686
	3541	3547		3680	3687
	3542	3548		3681	3688
	3543	3549		3682	3689
	3544	3550		3683	3690
	3545	3551		3684	3691

10

20

30

40

【化 6 7 - 3】

3552	3558	3565	3692	3698	3705	
3553	3559	3566	3693	3699	3706	
	3560	3567		3700	3707	
	3561	3568		3701	3708	
	3562	3569		3702	3709	
	3563	3570		3703	3710	
	3664	3571		3704	3711	
3572	3578	3585	3712	3718	3725	
3573	3579	3586	3713	3719	3726	10
	3580	3587		3720	3727	
	3581	3588		3721	3728	
	3582	3589		3722	3729	
	3583	3590		3723	3730	
	3584	3591		3724	3731	
3592	3598	3605	3732	3738	3745	
3593	3599	3606	3733	3739	3746	
	3600	3607		3740	3747	
	3601	3608		3741	3748	
	3602	3609		3742	3749	20
	3603	3610		3743	3750	
	3604	3611		3744	3751	
3612	3618	3625	3752	3758	3765	
3613	3619	3626	3753	3759	3766	
	3620	3627		3760	3767	
	3621	3628		3761	3768	
	3622	3629		3762	3769	
	3623	3630		3763	3770	
	3624	3631		3764	3771	
3772	3778	3785	3911	3916	3923	
3773	3779	3786		3917	3924	30
	3780	3787		3918	3925	
	3781	3788		3919	3926	
	3782	3789		3920	3927	
	3783	3790		3921	3928	
	3784	3791		3922	3929	
3792	3798	3805	3930	3935	3941	
3793	3799	3806		3936	3942	
	3800	3807	3932	3937	3943	
	3801	3808	3933	3938	3944	
	3802	3809	3934	3940	3945	40
	3803	3810				
	3804	3811				

【化 6 7 - 4】

3812	3818	3825	3946	3952	3959
3813	3819	3826	3947	3953	3960
	3820	3827		3954	3961
	3821	3828		3955	3962
	3822	3829		3956	3963
	3823	3830		3957	3964
	3824	3831		3958	3965
3832	3838	3845	3966	3972	3979
3833	3839	3846	3967	3973	3980
	3840	3847		3974	3981
	3841	3848		3975	3982
	3842	3849		3976	3983
	3843	3850		3977	3984
	3844	3851		3978	3985
3852	3858	3865	3986	3992	3999
3853	3859	3866	3987	3993	3400.1
	3860	3867		3994	3401.1
	3861	3868		3995	3402.1
	3862	3869		3996	3403.1
	3863	3870		3997	3404.1
	3864	3871		3998	3405.1
3872	3878	3885	3406.1	3412.1	3419.1
3873	3879	3886	3407.1	3413.1	3420.1
	3880	3887		3414.1	3421.1
	3881	3888		3415.1	3422.1
	3882	3889		3416.1	3423.1
	3883	3890		3417.1	3424.1
	3884	3891		3418.1	3425.1
3892	3897	3904	3426.1	3432.1	3439.1
	3898	3905	3427.1	3433.1	3440.1
	3899	3906		3434.1	3441.1
	3900	3907		3435.1	3442.1
	3901	3908		3436.1	3443.1
	3902	3909		3437.1	3444.1
	3903	3910		3438.1	3445.1
3446.1	3452.1	3459.1	3586.1	3592.1	3599.1
3447.1	3453.1	3460.1	3587.1	3593.1	3600.1
	3454.1	3461.1		3594.1	3601.1
	3455.1	3462.1		3595.1	3602.1
	3456.1	3463.1		3596.1	3603.1
	3457.1	3464.1		3597.1	3604.1
	3458.1	3465.1		3598.1	3605.1
3466.1	3472.1	3479.1	3606.1	3612.1	3619.1
3467.1	3473.1	3480.1	3607.1	3613.1	3620.1
	3474.1	3481.1		3614.1	3621.1
	3475.1	3482.1		3615.1	3622.1
	3476.1	3483.1		3616.1	3623.1
	3477.1	3484.1		3617.1	3624.1
	3478.1	3485.1		3618.1	3625.1

10

20

30

40

【化 6 7 - 5】

3486.1	3492.1	3499.1	3626.1	3632.1	3639.1
3487.1	3493.1	3500.1	3627.1	3633.1	3640.1
	3494.1	3501.1		3634.1	3641.1
	3495.1	3502.1		3635.1	3642.1
	3496.1	3503.1		3636.1	3643.1
	3497.1	3504.1		3637.1	3644.1
	3498.1	3505.1		3638.1	3645.1
3506.1	3512.1	3519.1	3646.1	3652.1	3659.1
3507.1	3513.1	3520.1	3647.1	3653.1	3660.1
	3514.1	3521.1		3654.1	3661.1
	3515.1	3522.1		3655.1	3662.1
	3516.1	3523.1		3656.1	3663.1
	3517.1	3524.1		3657.1	3664.1
	3518.1	3525.1		3658.1	3665.1
3526.1	3532.1	3539.1	3666.1	3672.1	3679.1
3527.1	3533.1	3540.1	3667.1	3673.1	3680.1
	3534.1	3541.1		3674.1	3681.1
	3535.1	3542.1		3675.1	3682.1
	3536.1	3543.1		3676.1	3683.1
	3537.1	3544.1		3677.1	3684.1
	3538.1	3545.1		3678.1	3685.1
3546.1	3552.1	3559.1	3686.1	3692.1	3699.1
3547.1	3553.1	3560.1	3687.1	3693.1	3700.1
	3554.1	3561.1		3694.1	3701.1
	3555.1	3562.1		3695.1	3702.1
	3556.1	3563.1		3696.1	3703.1
	3557.1	3564.1		3697.1	3704.1
	3558.1	3565.1		3698.1	3705.1
3566.1	3572.1	3579.1	3706.1	3712.1	3719.1
3567.1	3573.1	3580.1	3707.1	3713.1	3720.1
	3574.1	3581.1		3714.1	3721.1
	3575.1	3582.1		3715.1	3722.1
	3576.1	3583.1		3716.1	3723.1
	3577.1	3584.1		3717.1	3724.1
	3578.1	3585.1		3718.1	3725.1
3726.1	3732.1	3739.1	3864.1	3870.1	3877.1
3727.1	3733.1	3740.1	3865.1	3871.1	3878.1
	3734.1	3741.1		3872.1	3879.1
	3735.1	3742.1		3873.1	3880.1
	3736.1	3743.1		3874.1	3881.1
	3737.1	3744.1		3875.1	3882.1
	3738.1	3745.1		3876.1	3883.1
3746.1	3752.1	3759.1	3884.1	3890.1	3897.1
3747.1	3753.1	3760.1	3885.1	3891.1	3898.1
	3754.1	3761.1		3892.1	3899.1
	3755.1	3762.1		3893.1	3900.1
	3756.1	3763.1		3894.1	3901.1
	3757.1	3764.1		3895.1	3902.1
	3758.1	3765.1		3896.1	3903.1

10

20

30

40

【化 6 7 - 6】

3766.1	3772.1	3779.1	3904.1	3910.1	3917.1
3767.1	3773.1	3780.1	3905.1	3911.1	3918.1
	3774.1	3781.1		3912.1	3919.1
	3775.1	3782.1		3913.1	3920.1
	3776.1	3783.1		3914.1	3921.1
	3777.1	3784.1		3915.1	3922.1
	3778.1	3785.1		3916.1	3923.1
3786.1	3792.1	3799.1	3944.1	3950.1	3957.1
3787.1	3793.1	3800.1	3945.1	3951.1	3958.1
	3794.1	3801.1		3952.1	3959.1
	3795.1	3802.1		3953.1	3960.1
	3796.1	3803.1		3954.1	3961.1
	3797.1	3804.1		3955.1	3962.1
	3798.1	3805.1		3956.1	3963.1
3806.1	3812.1	3818.1	3964.1	3970.1	3977.1
3807.1	3813.1	3819.1	3965.1	3971.1	3978.1
	3814.1	3820.1		3972.1	3979.1
	3815.1	3821.1		3973.1	3980.1
	3816.1	3822.1		3974.1	3981.1
	3817.1	3823.1		3975.1	3982.1
				3976.1	3983.1
3824.1	3830.1	3837.1	3984.1	3990.1	3997.1
3825.1	3831.1	3838.1	3985.1	3991.1	3998.1
	3832.1	3839.1		3992.1	3999.1
	3833.1	3840.1		3993.1	4000
	3834.1	3841.1		3994.1	4001
	3835.1	3842.1		3995.1	4002
	3836.1	3843.1		3996.1	4003
3844.1	3850.1	3857.1	4004	4010	4017
3845.1	3851.1	3858.1	4005	4011	4018
	3852.1	3859.1		4012	4019
	3853.1	3860.1		4013	4020
	3854.1	3861.1		4014	4021
	3855.1	3862.1		4015	4022
	3856.1	3863.1		4016	4023
4024	4030	4037	4164	4170	4177
4025	4031	4038	4165	4171	4178
	4032	4039		4172	4179
	4033	4040		4173	4180
	4034	4041		4174	4181
	4035	4042		4175	4182
	4036	4043		4176	4183
4044	4050	4057	4184	4190	4197
4045	4051	4058	4185	4191	4198
	4052	4059		4192	4199
	4053	4060		4193	4200
	4054	4061		4194	4201
	4055	4062		4195	4202
	4056	4063		4196	4203

10

20

30

40

【化 6 7 - 7】

4064	4070	4077	4204	4210	4217	
4065	4071	4078	4205	4211	4218	
	4072	4079		4212	4219	
	4073	4080		4213	4220	
	4074	4081		4214	4221	
	4075	4082		4215	4222	
	4076	4083		4216	4223	
4084	4090	4097	4224	4230	4237	
4085	4091	4098	4225	4231	4238	
	4092	4099		4232	4239	
	4093	4100		4233	4240	
	4094	4101		4234	4241	
	4095	4102		4235	4242	
	4096	4103		4236	4243	
4104	4110	4117	4244	4250	4257	
4105	4111	4118	4245	4251	4258	
	4112	4119		4252	4259	
	4113	4120		4253	4260	
	4114	4121		4254	4261	
	4115	4122		4255	4262	
	4116	4123		4256	4263	
4124	4130	4137	4264	4270	4277	
4125	4131	4138	4265	4271	4278	
	4132	4139		4272	4279	
	4133	4140		4273	4280	
	4134	4141		4274	4281	
	4135	4142		4275	4282	
	4136	4143		4276	4283	
4144	4150	4157	4284	4290	4297	
4145	4151	4158	4285	4291	4298	
	4152	4159		4292	4299	
	4153	4160		4293	4300	
	4154	4161		4294	4301	
	4155	4162		4295	4302	
	4156	4163		4296	4303	
4304	4310	4316	4441	4447	4454	4581
4305	4311	4317	4442	4448	4455	4582
	4312	4317a		4449	4456	
	4313	4320		4450	4457	
	4314			4451	4458	
	4315			4452	4459	
				4453	4460	
4321	4327	4334	4461	4467	4474	4587
4322	4328	4335	4462	4468	4475	4588
	4329	4336		4469	4476	4589
	4330	4337		4470	4477	4590
	4331	4338		4471	4478	4591
	4332	4339		4472	4479	4592
	4333	4340		4473	4480	4593

10

20

30

40

【化 6 7 - 8】

4341	4347	4354	4481	4487	4494	4594
4342	4348	4355	4482	4488	4495	4595
	4349	4356		4489	4496	4596
	4350	4357		4490	4497	4597
	4351	4358		4491	4498	4598
	4352	4359		4492	4499	4599
	4353	4360		4493	4500	4600
4361	4367	4374	4501	4507	4514	4601
4362	4368	4375	4502	4508	4515	4602
	4369	4376		4509	4516	
	4370	4377		4510	4517	
	4371	4378		4511	4518	
	4372	4379		4512	4519	
	4373	4380		4513	4520	
4381	4387	4394	4521	4527	4534	4607
4382	4388	4395	4522	4528	4535	4608
	4389	4396		4529	4536	4609
	4390	4397		4530	4537	4610
	4391	4398		4531	4538	4611
	4392	4399		4532	4539	4612
	4393	4400		4533	4540	
4401	4407	4414	4541	4547	4554	4613
4402	4408	4415	4542	4548	4555	4614
	4409	4416		4549	4556	4615
	4410	4417		4550	4557	4616
	4411	4418		4551	4558	4617
	4412	4419		4552	4559	および
	4413	4420		4553	4560	4618.
4421	4427	4434	4561	4567	4574	
4422	4428	4435	4562	4568	4575	
	4429	4436		4569	4576	
	4430	4437		4570	4577	
	4431	4438		4571	4578	
	4432	4439		4572	4579	
	4433	4440		4573	4580	

10

20

30

【請求項 7 7】

実施例の最終化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 6 7 A】

3305	3478	3654	3834	3408.1	3588.1	3768.1	3966.1	4146	4323
3306	3479	3655	3835	3409.1	3589.1	3769.1	3967.1	4147	4324
3307	3480	3656	3836	3410.1	3590.1	3770.1	3968.1	4148	4325
3308	3481	3657	3837	3411.1	3591.1	3771.1	3969.1	4149	4326
3324	3497	3674	3854	3428.1	3608.1	3788.1	3986.1	4166	4343
3325	3498	3675	3855	3429.1	3609.1	3789.1	3987.1	4167	4344
3326	3499	3676	3856	3430.1	3610.1	3790.1	3988.1	4168	4345
3327	3500	3677	3857	3431.1	3611.1	3791.1	3989.1	4169	4346
3344	3517	3694	3874	3448.1	3628.1	3808.1	4006	4186	4363
3345	3518	3695	3875	3449.1	3629.1	3809.1	4007	4187	4364
3346	3519	3696	3876	3450.1	3630.1	3810.1	4008	4188	4365
3347	3520	3697	3877	3451.1	3631.1	3811.1	4009	4189	4366
3364	3535	3714	3893	3468.1	3648.1	3826.1	4026	4206	4383
3365	3536	3715	3894	3469.1	3649.1	3827.1	4027	4207	4384
3366	3537	3716	3895	3470.1	3650.1	3828.1	4028	4208	4385
3367	3538	3717	3896	3471.1	3651.1	3829.1	4029	4209	4386
3382									
3383	3554	3734	3912	3488.1	3668.1	3846.1	4046	4226	4403
	3555	3735	3913	3489.1	3669.1	3847.1	4047	4227	4404
	3556	3736	3914	3490.1	3670.1	3848.1	4048	4228	4405
	3557	3737	3915	3491.1	3671.1	3849.1	4049	4229	4406
3398	3574	3754	3931	3508.1	3688.1	3866.1	4066	4246	4423
3399	3575	3755		3509.1	3689.1	3867.1	4067	4247	4424
3400	3576	3756		3510.1	3690.1	3868.1	4068	4248	4425
3401	3577	3757		3511.1	3691.1	3869.1	4069	4249	4426
3418	3594	3774	3948	3528.1	3708.1	3886.1	4086	4266	4443
3419	3595	3775	3949	3529.1	3710.1	3887.1	4087	4267	4444
3420	3596	3776	3950	3530.1	3711.1	3888.1	4088	4268	4445
3421	3597	3777	3951	3531.1		3889.1	4089	4269	4446
3438	3614	3794	3968	3548.1	3728.1				
3439	3615	3795	3969	3549.1	3729.1	3906.1	4106	4286	4463
3440	3616	3796	3970	3550.1	3730.1	3907.1	4107	4287	4464
3441	3617	3797	3971	3551.1	3731.1	3908.1	4108	4288	4465
3458	3634	3814	3988	3568.1	3748.1	3946.1	4126	4306	4483
3459	3635	3815	3989	3569.1	3749.1	3947.1	4127	4307	4484
3460	3636	3816	3990	3570.1	3750.1	3948.1	4128	4308	4485
3461	3637	3817	3991	3571.1	3751.1	3949.1	4129	4309	4486

10

20

30

40

【化 6 7 B】

4503 4563
4504 4564
4505 4565
4506 4566

4523 4583
4524 4584
4525 4585
4526 4586

4543 4603
4544 4604
4545 4605
4546 および
4606.

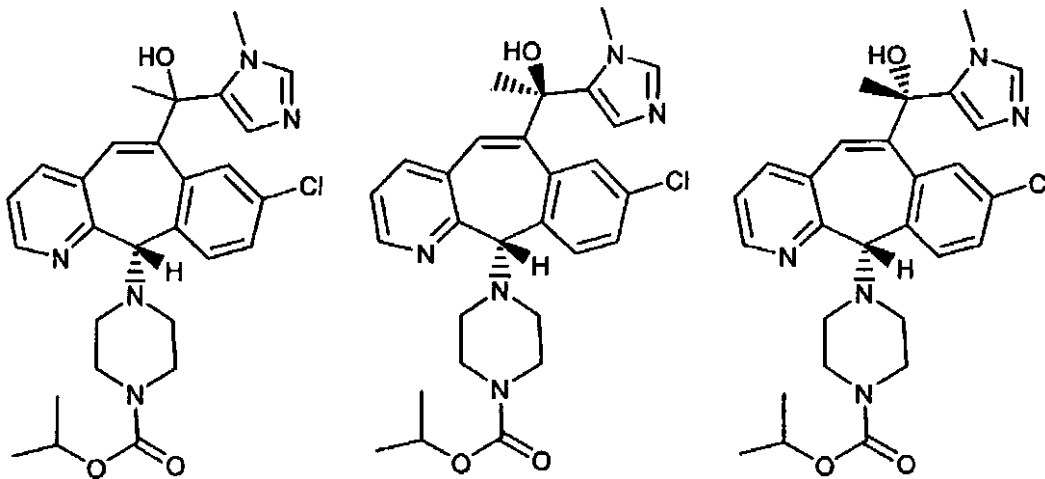
10

【請求項 7 8】

以下からなる群から選択される、化合物：

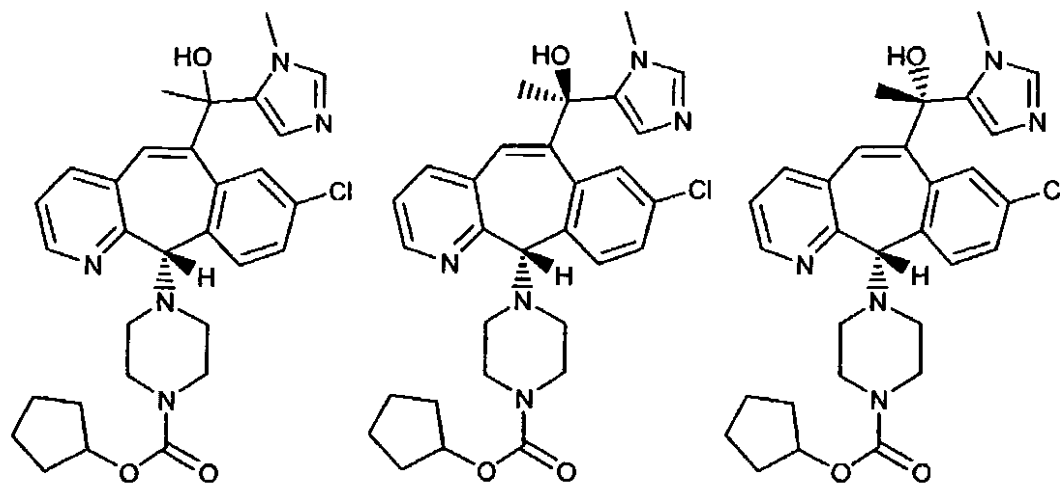
【化 6 8 - 1】

20

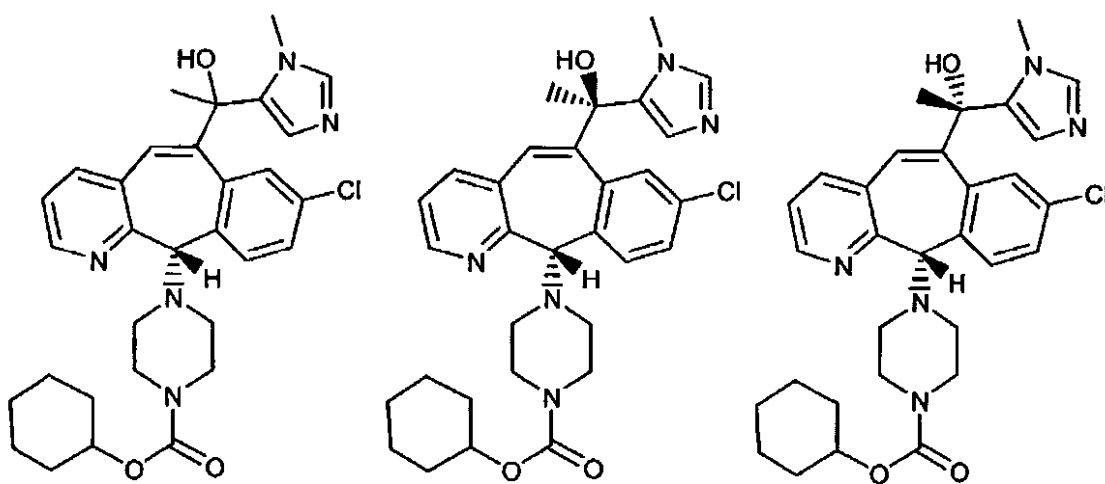


30

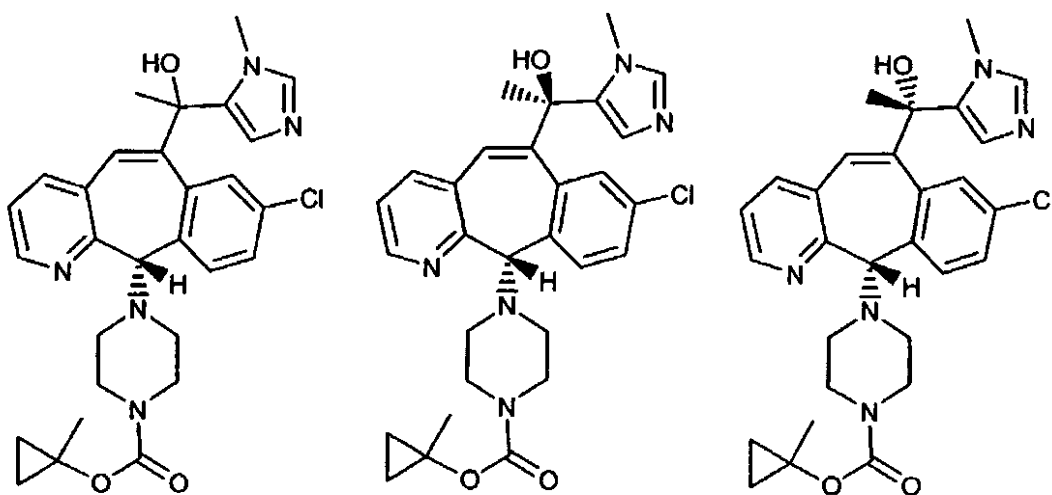
【化 6 8 - 2】



10



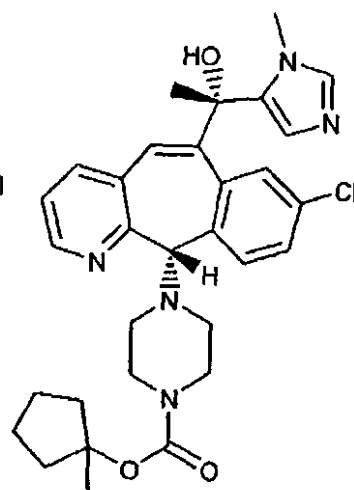
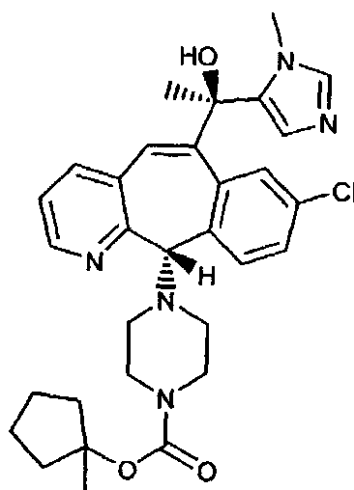
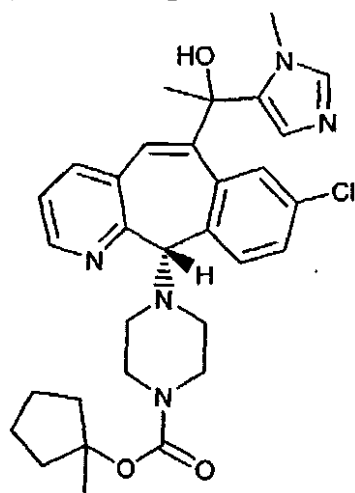
20



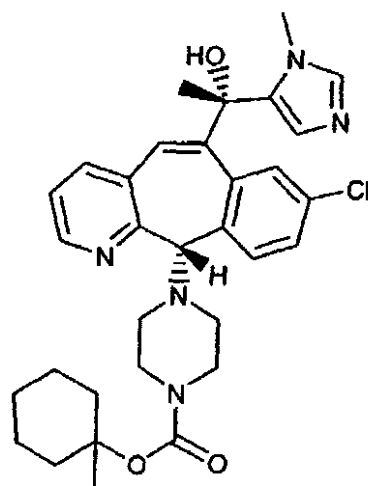
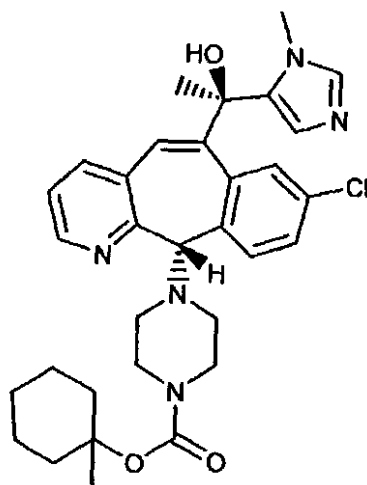
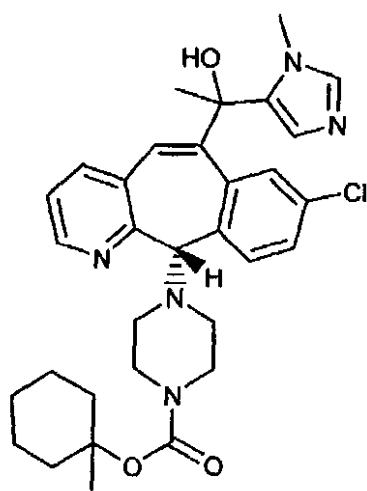
30

40

【化 6 8 - 3】

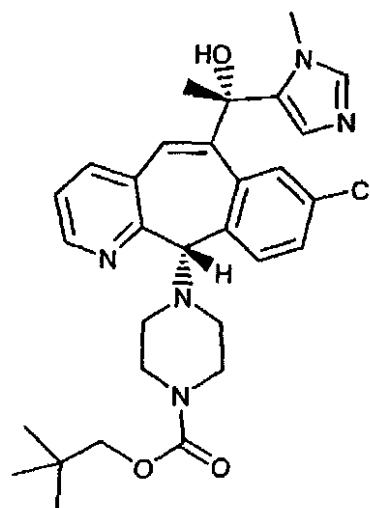
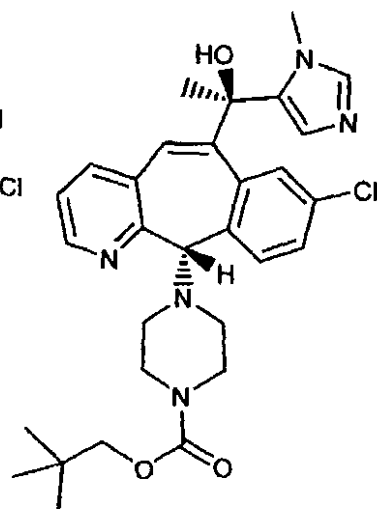
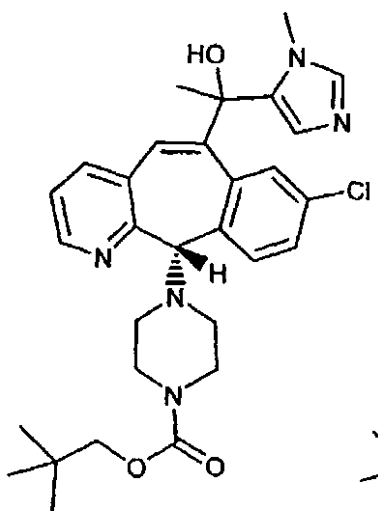


10



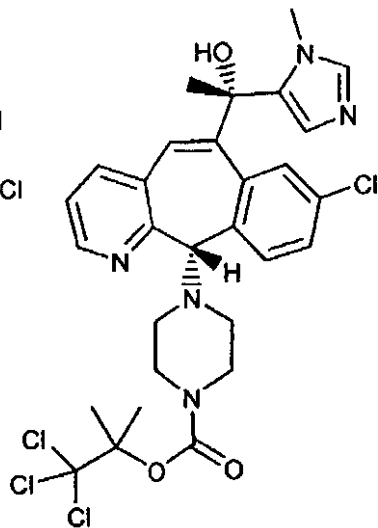
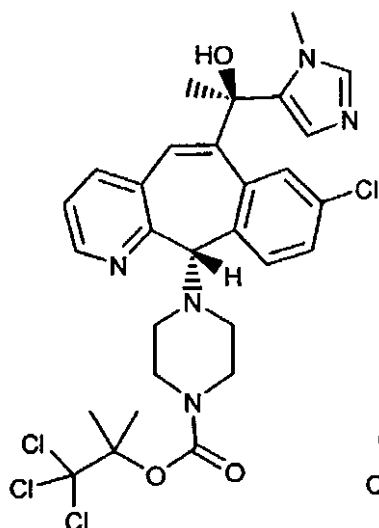
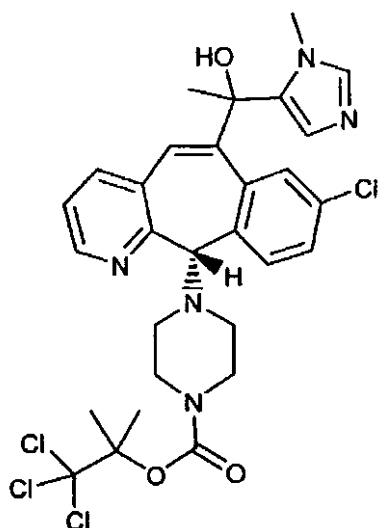
20

30

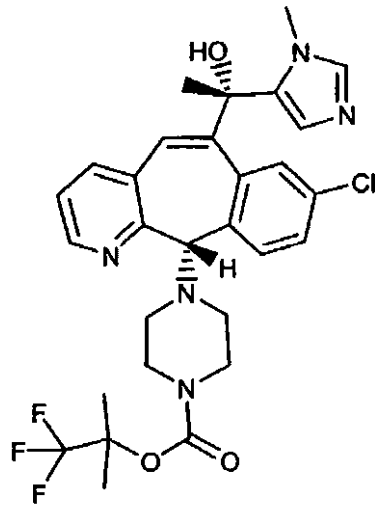
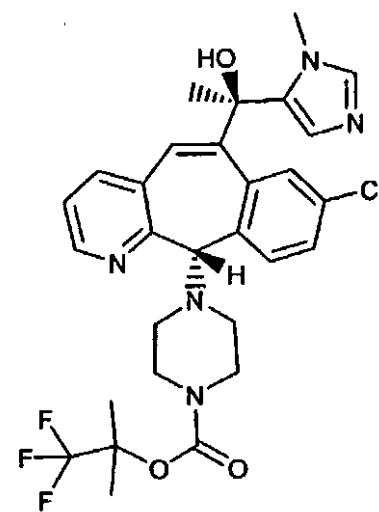
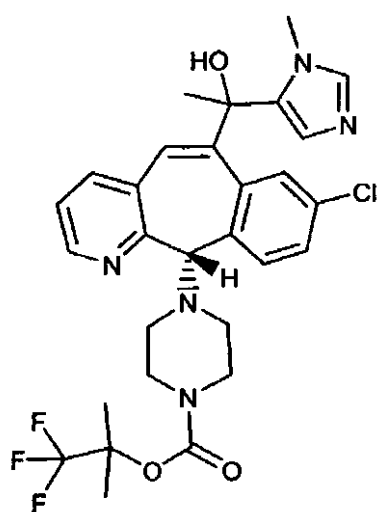


40

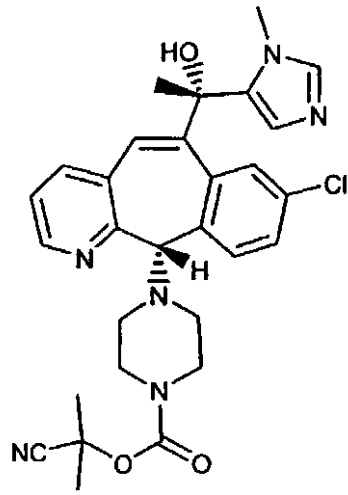
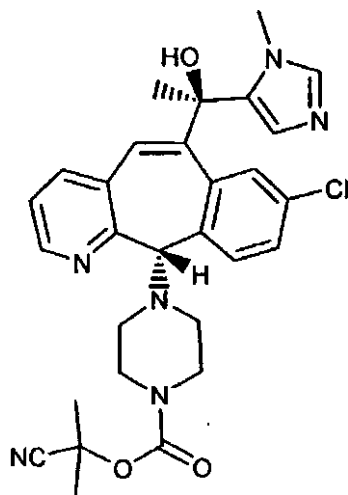
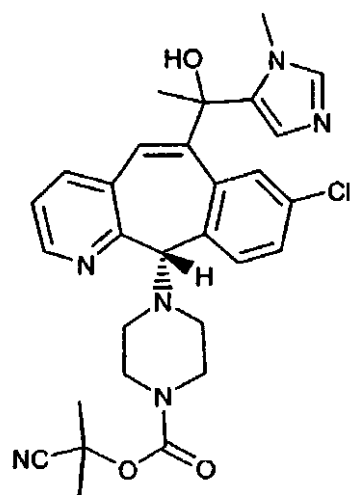
10



20

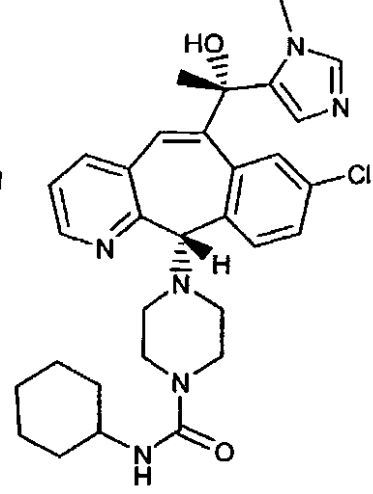
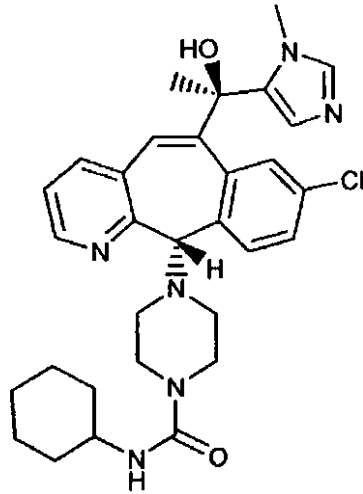
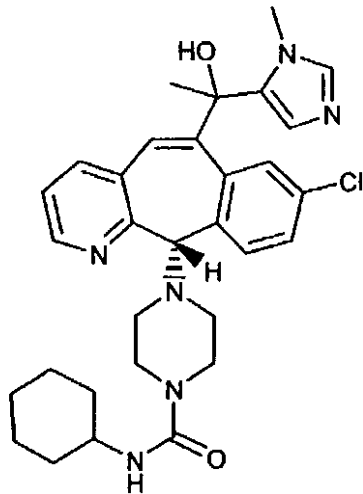


30

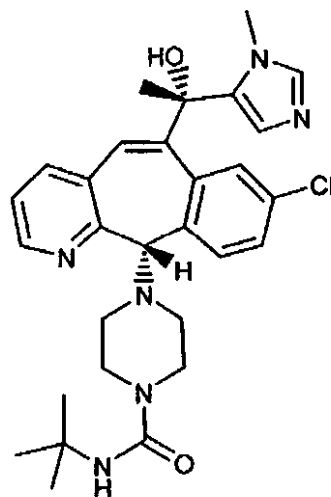
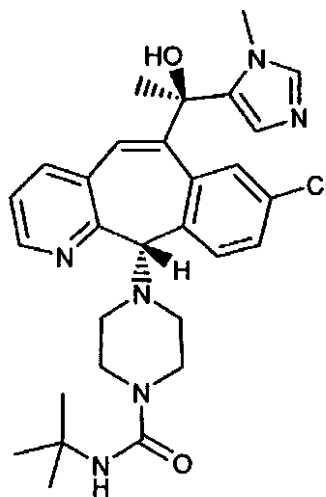
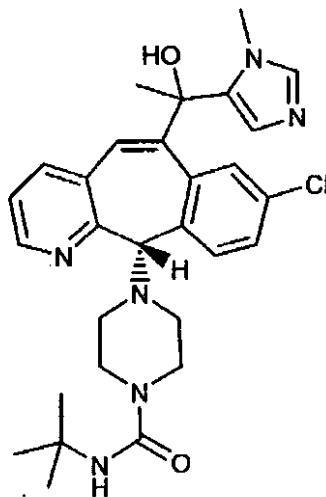


40

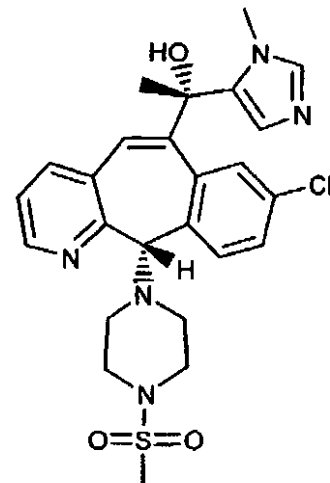
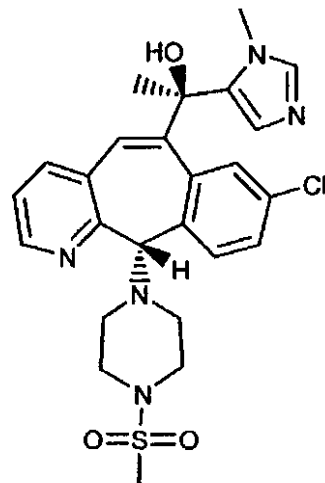
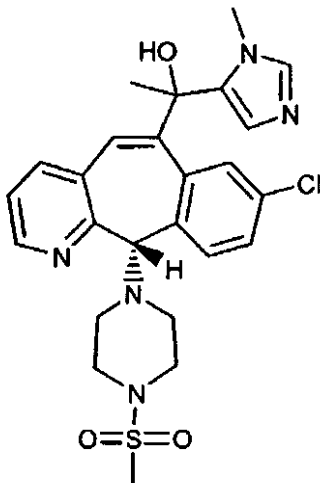
【化 6 8 - 5】



10



20



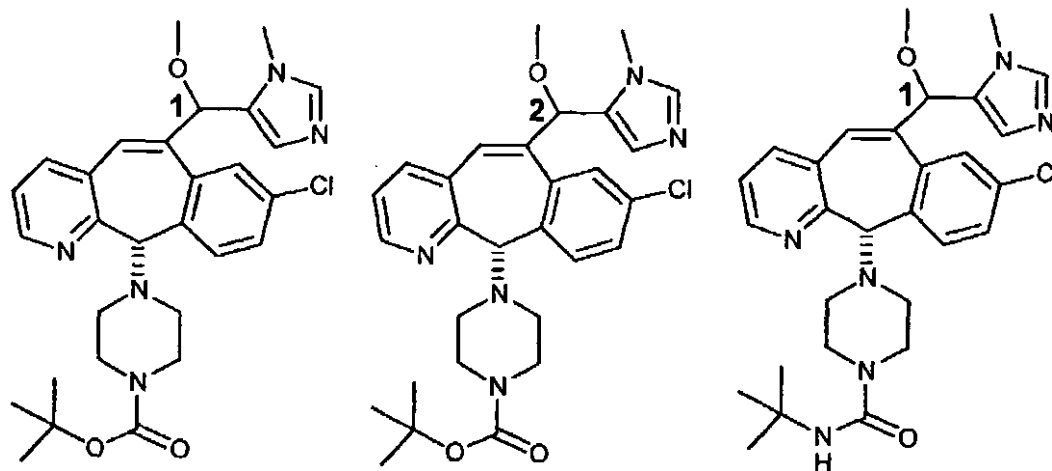
30

40

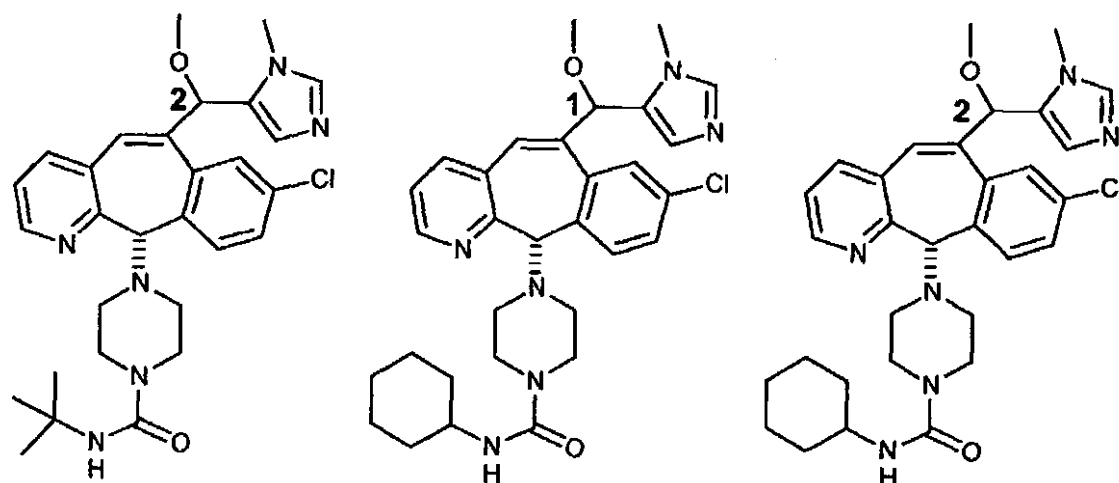
【請求項 7 9】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

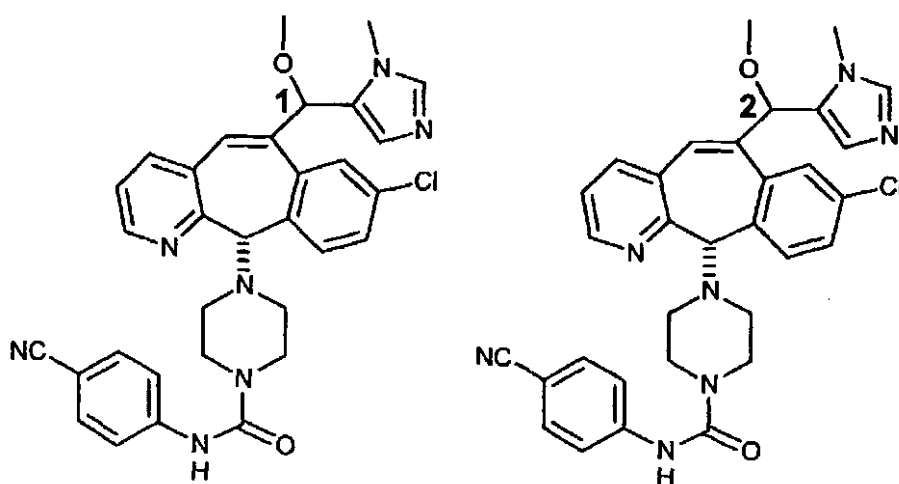
【化 6 8 A】



10



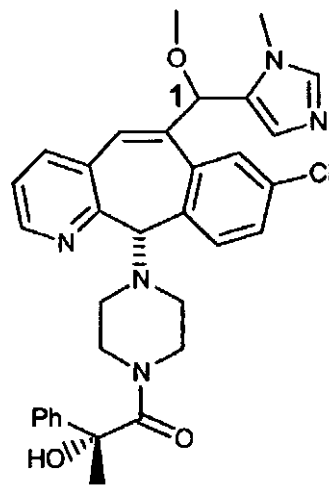
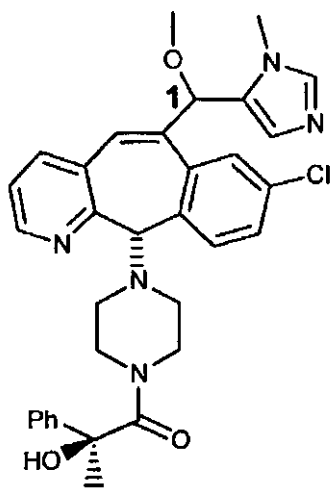
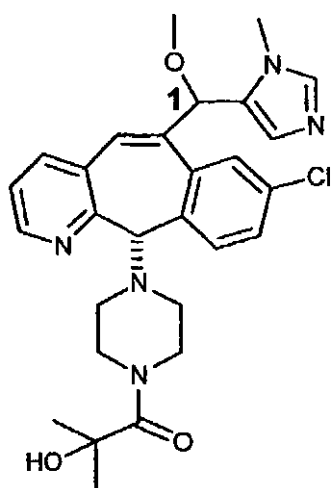
20



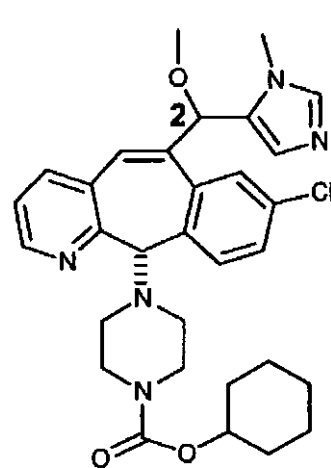
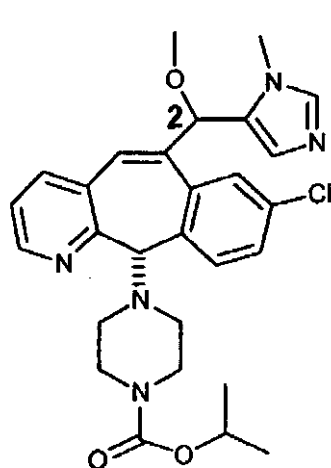
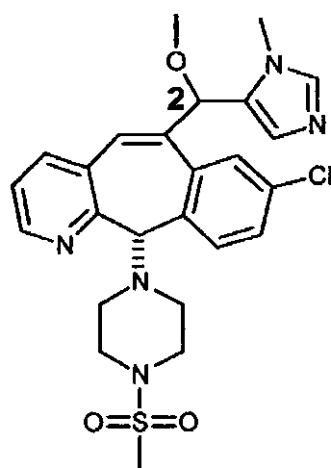
30

40

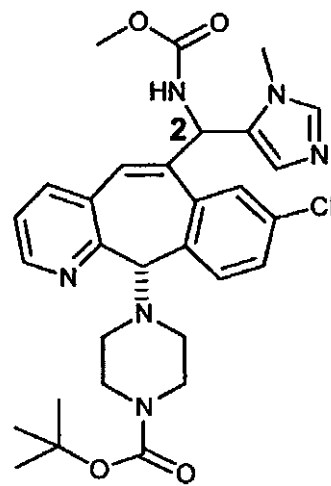
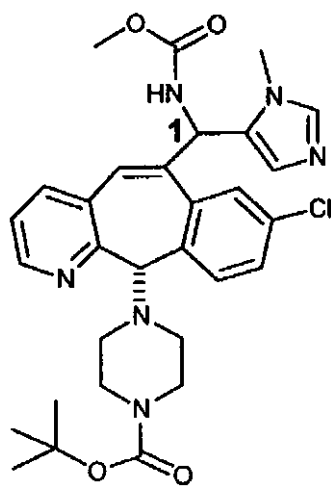
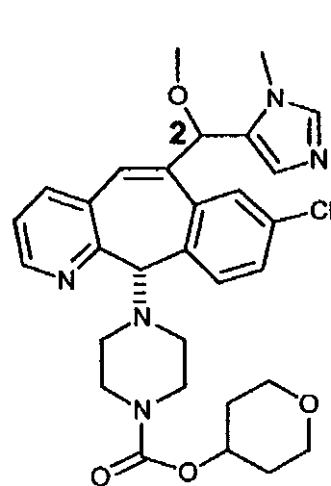
【化 6 8 B】



10



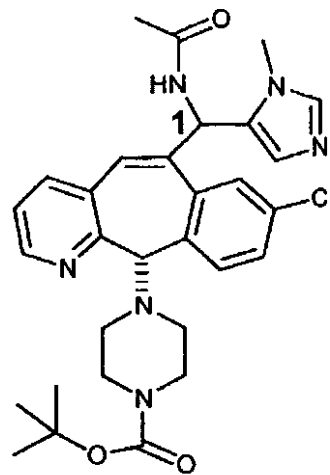
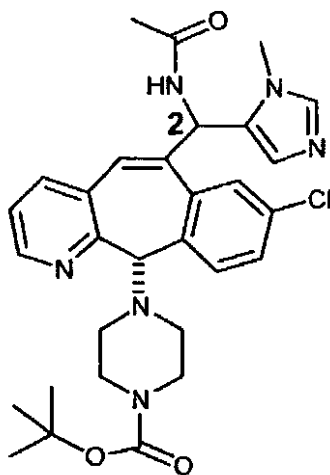
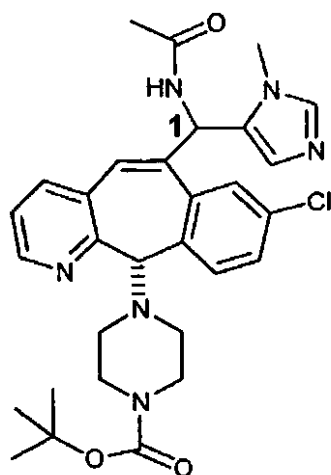
20



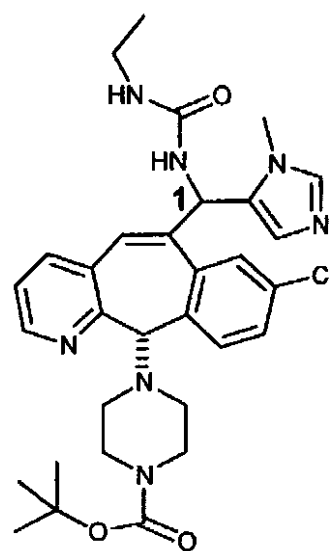
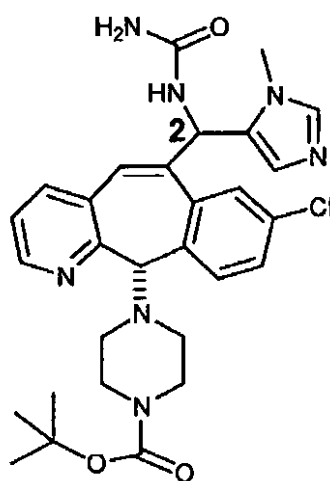
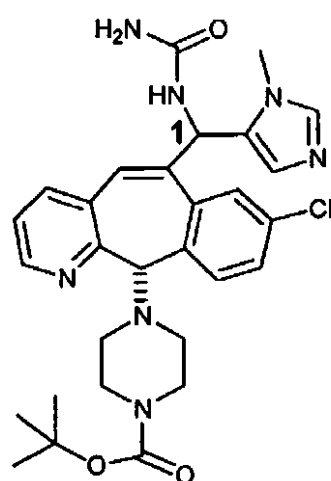
30

40

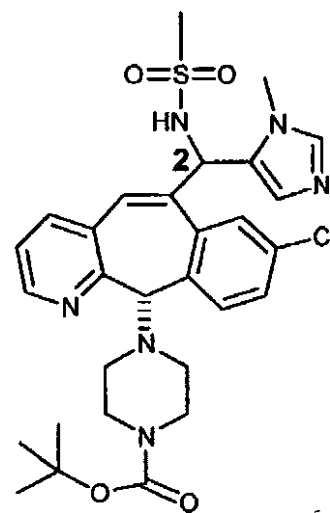
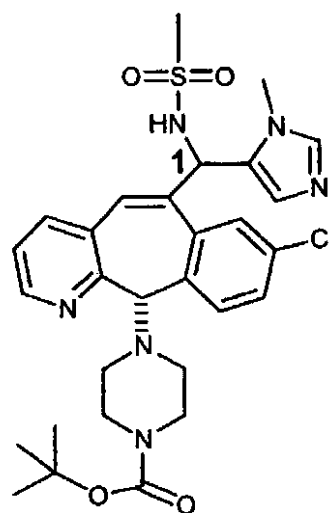
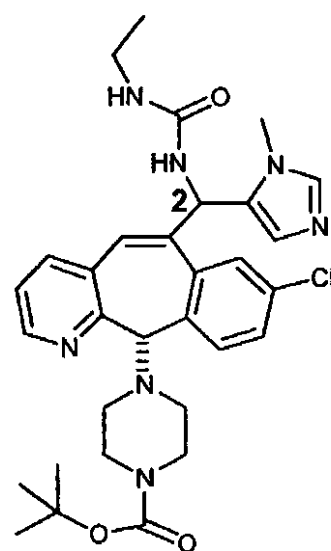
【化 6 8 C】



10

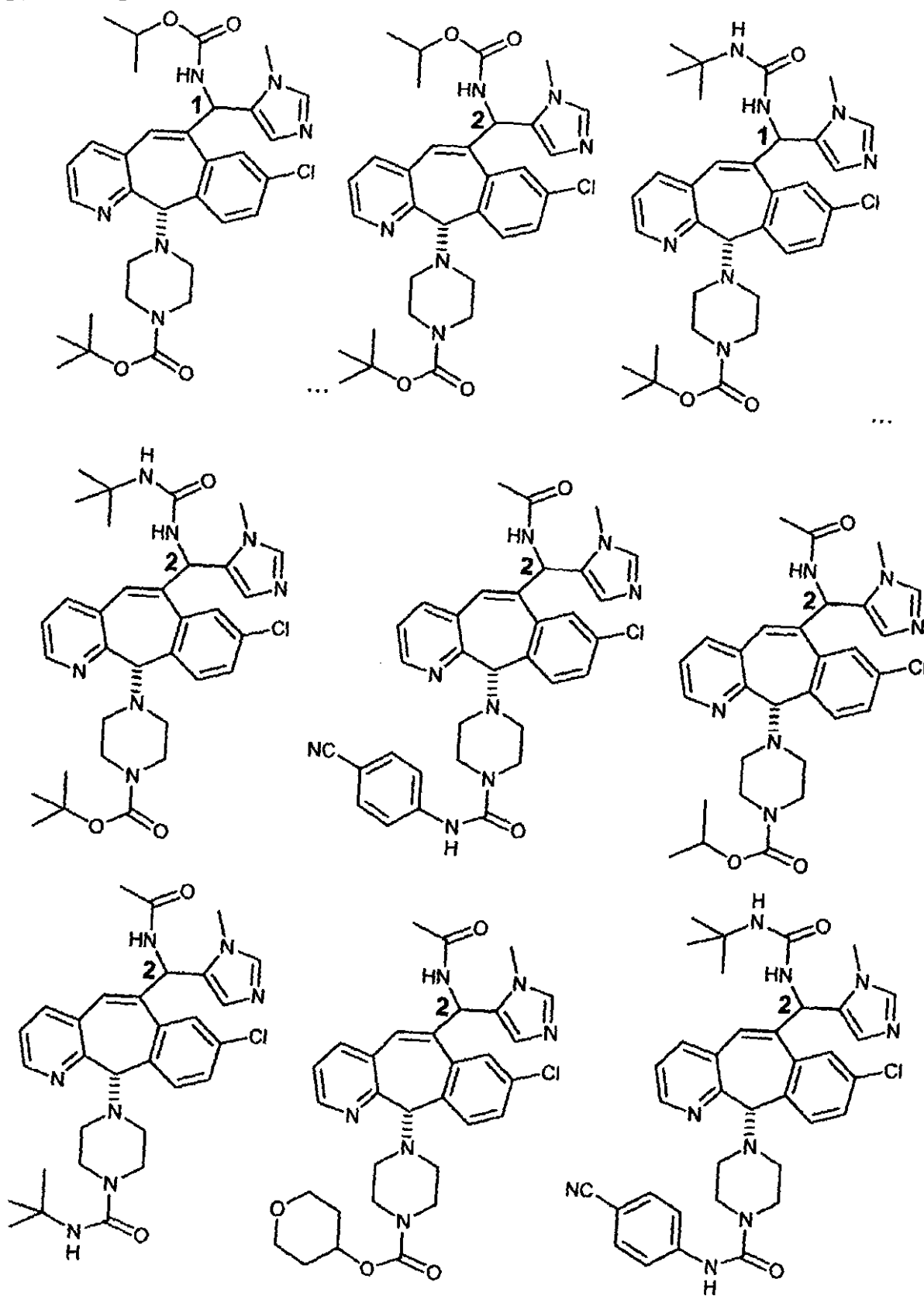


20



40

【化 68 D】



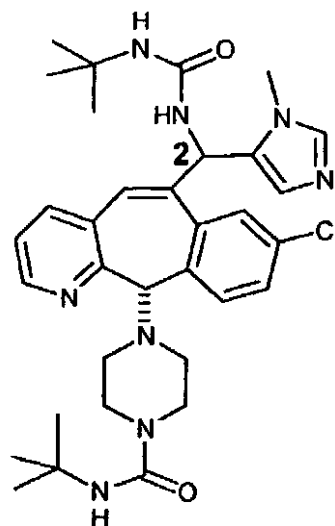
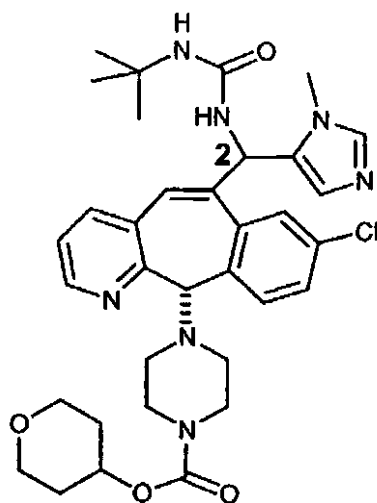
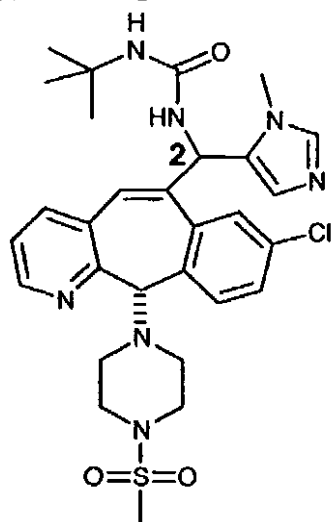
10

20

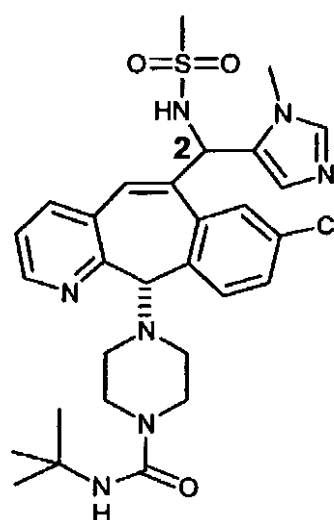
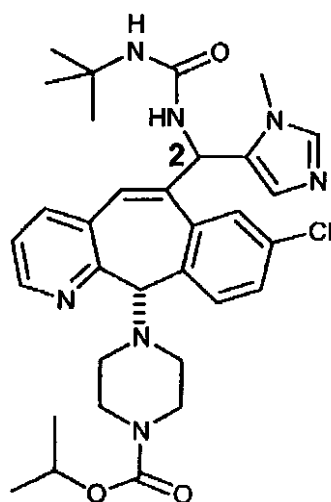
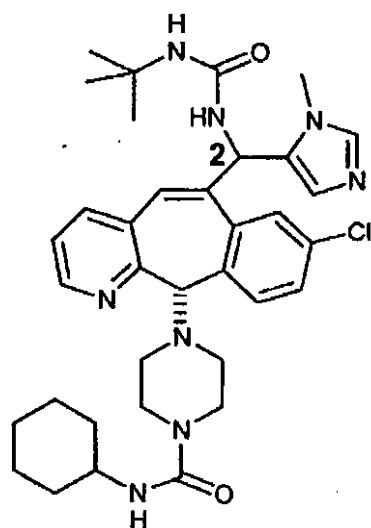
30

40

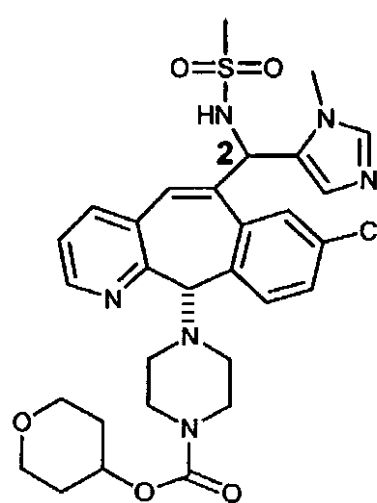
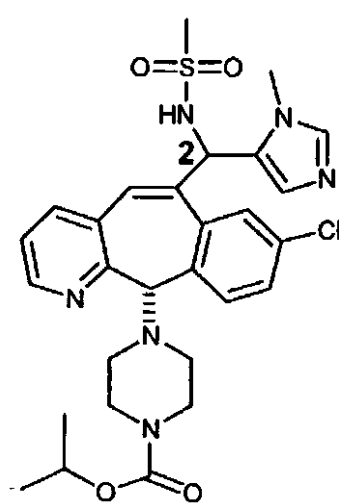
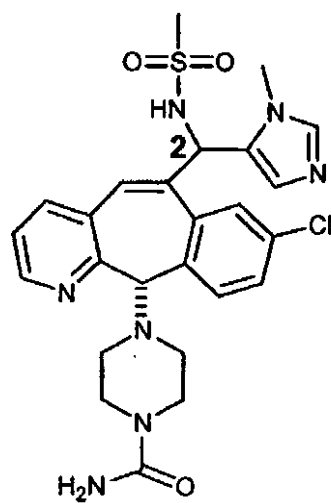
【化 6 8 E】



10

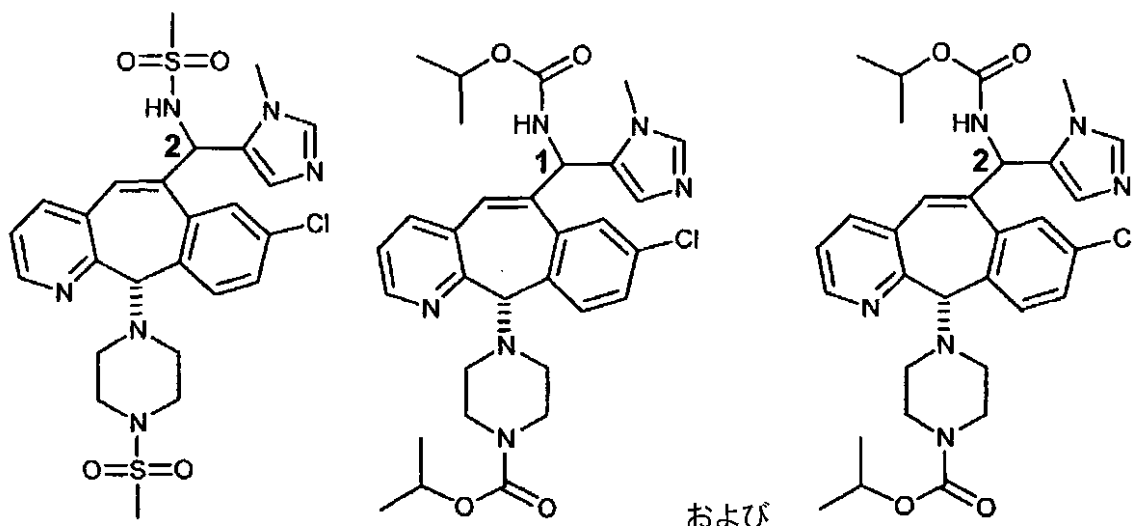


20



40

【化 6 8 F】

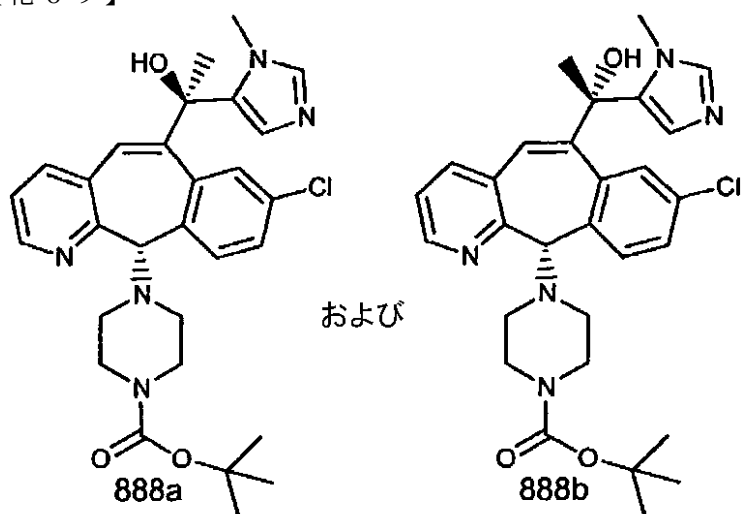


10

【請求項 8 0】

以下からなる群から選択される、化合物：

【化 6 9】



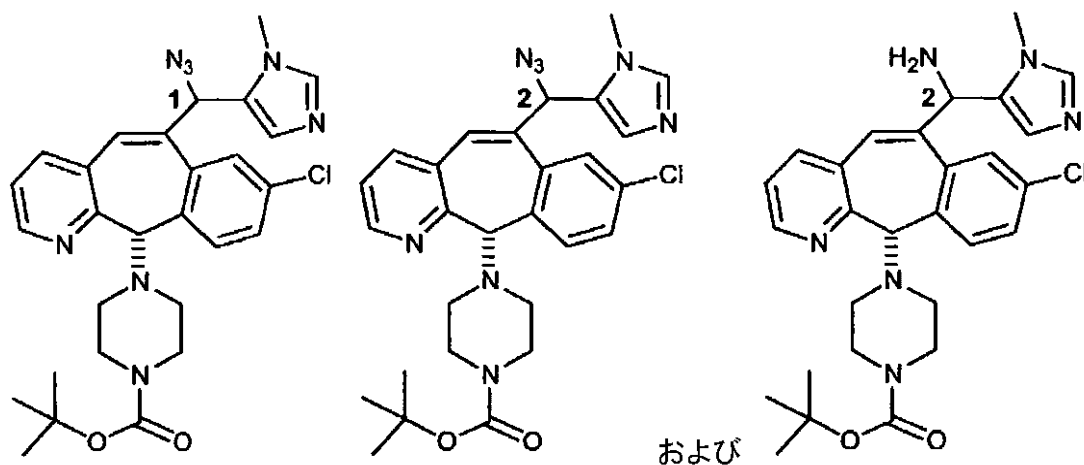
20

30

【請求項 8 1】

以下からなる群から選択される、化合物：

【化 6 9 - 1】



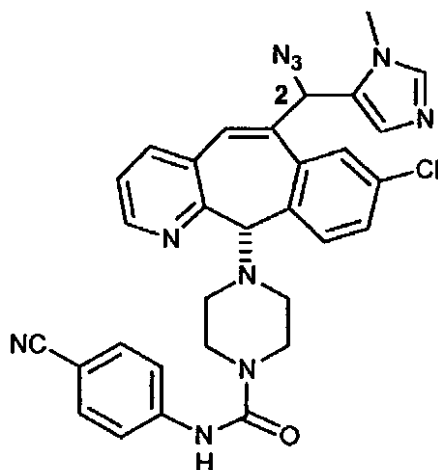
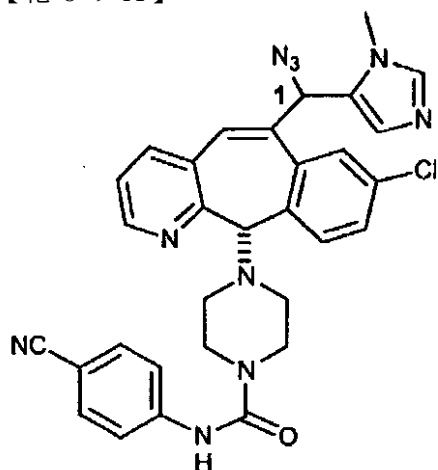
40

【請求項 8 2】

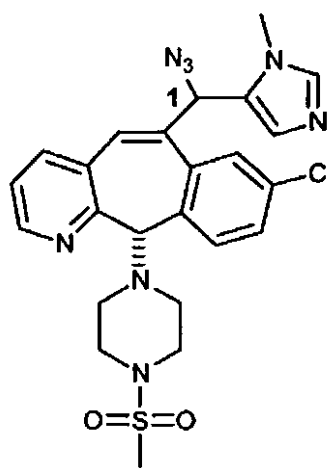
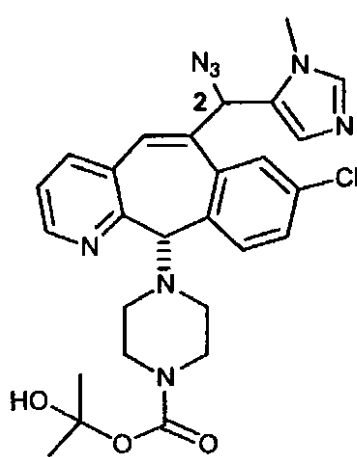
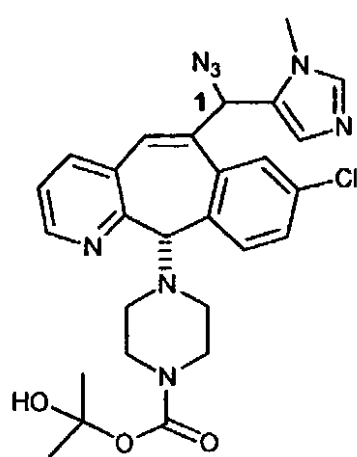
50

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 6 9 A】

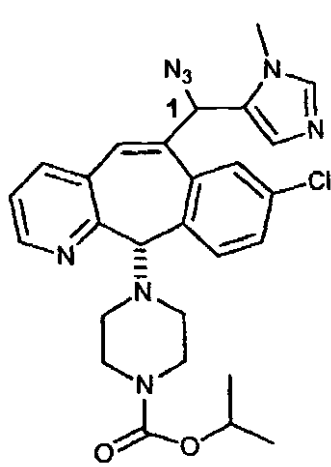
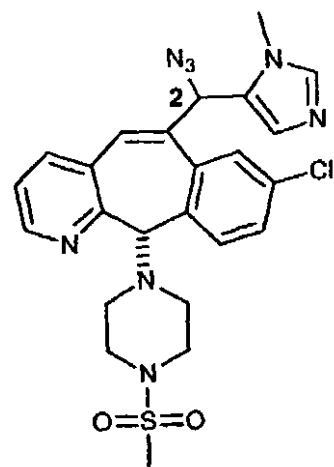


10

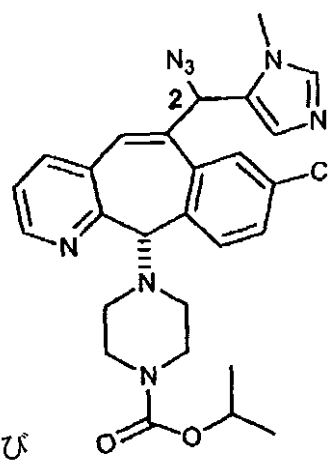


20

【化 6 9 B】



および

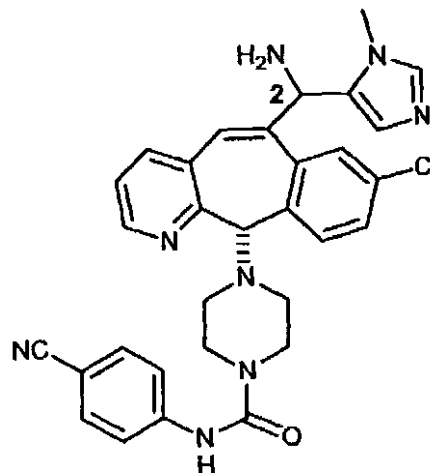
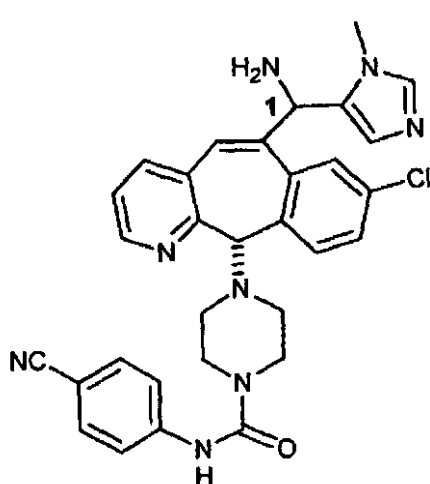


40

【請求項 8 3】

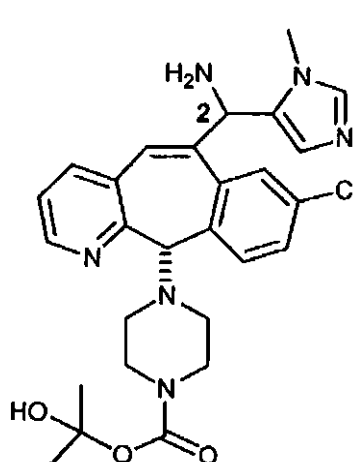
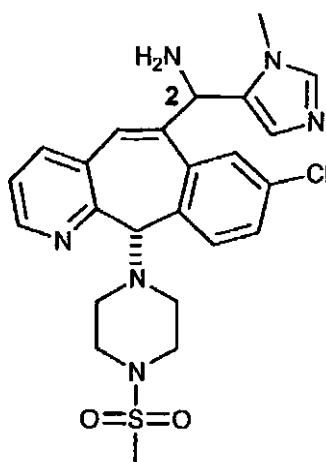
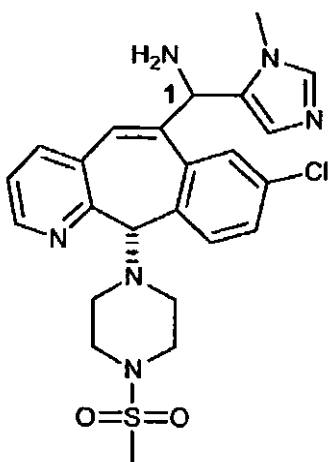
以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 0 - 1】

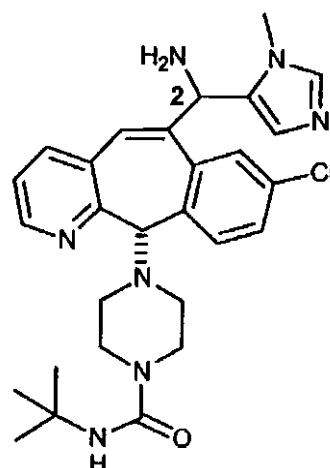
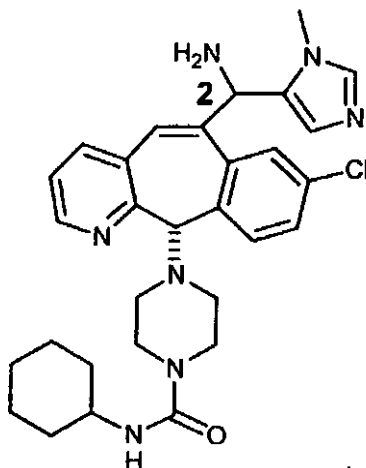
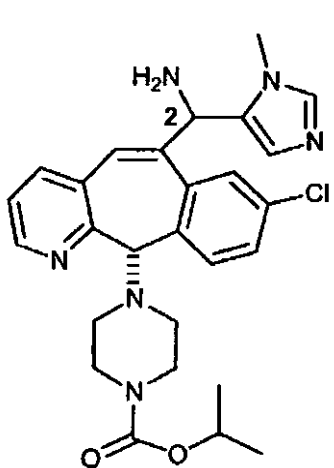


10

【化 7 0 - 2】



20



30

および

40

【請求項 8 4】

前記化合物が、異性体 2 の化合物からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載の化合物。

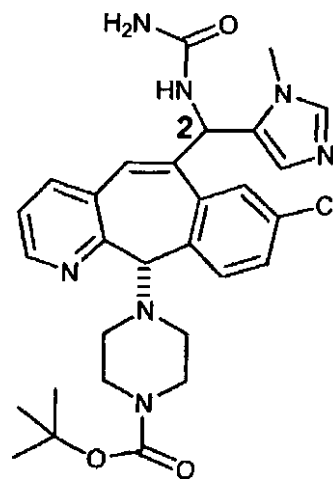
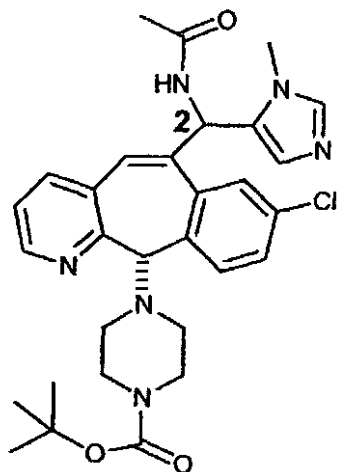
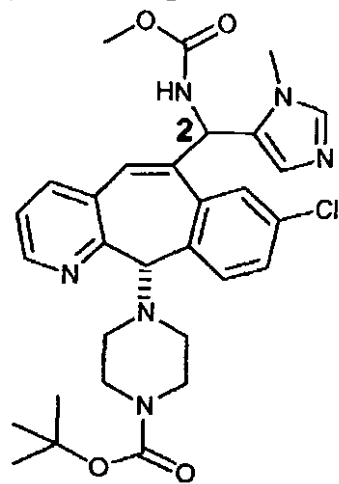
【請求項 8 5】

前記化合物が、異性体 2 の化合物からなる群から選択される、請求項 7 9 に記載の化合物。

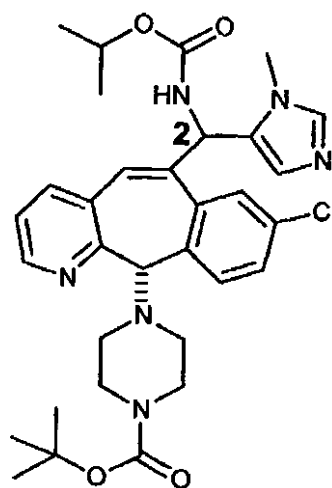
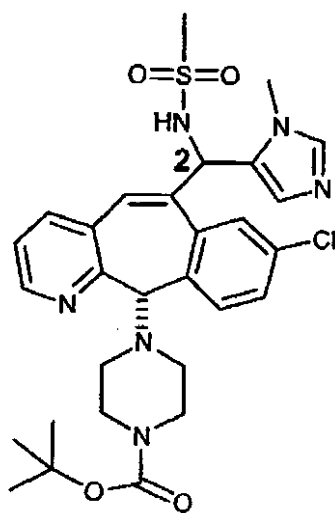
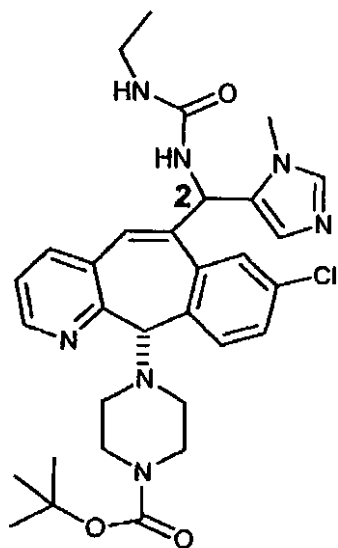
【請求項 8 6】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

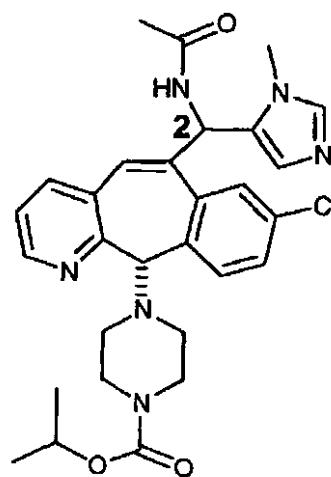
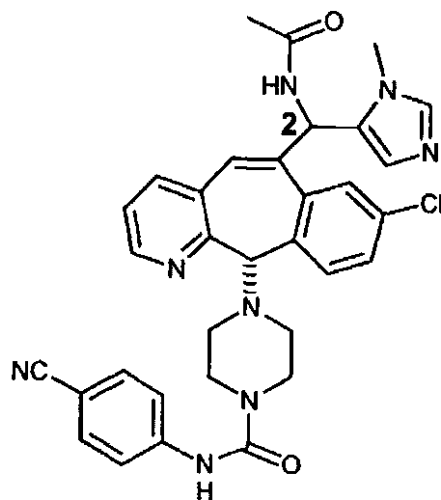
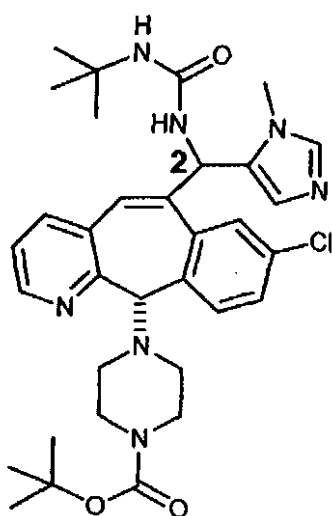
【化 7 1 - 1】



10



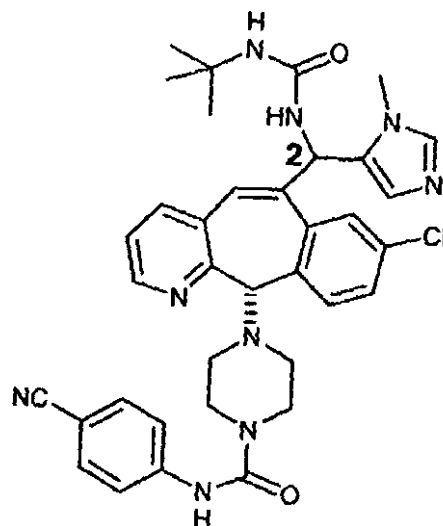
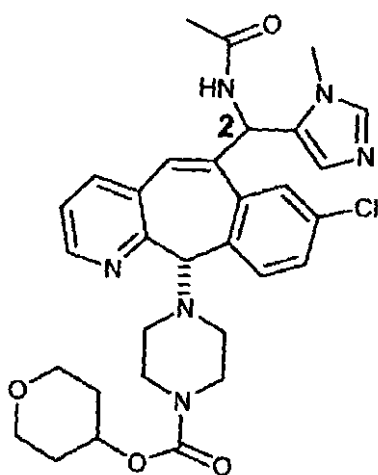
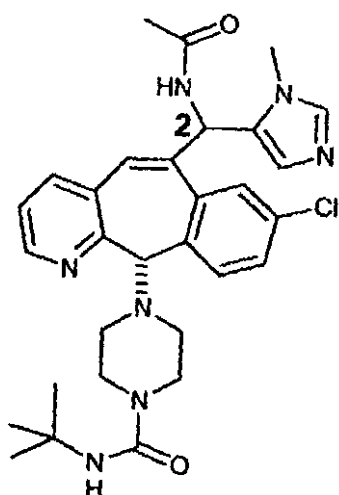
20



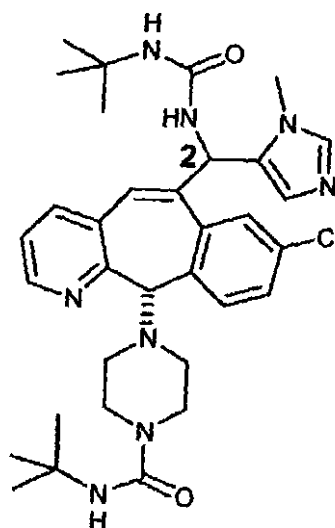
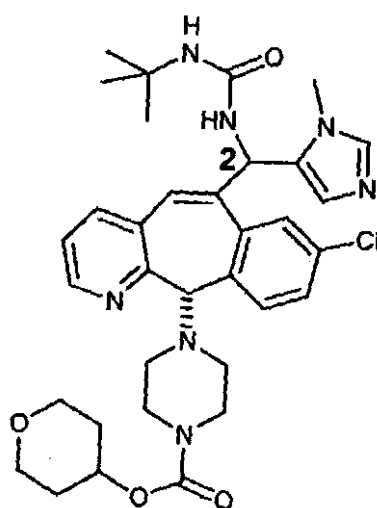
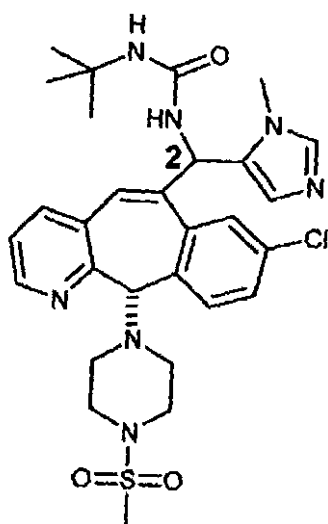
30

40

【化 7 1 - 2】

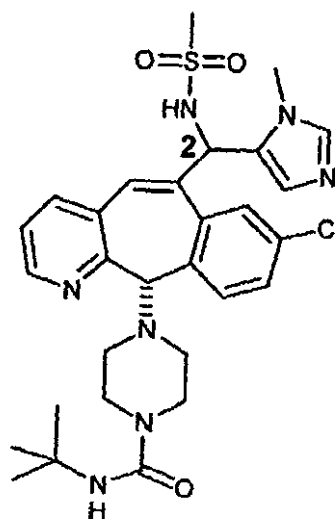
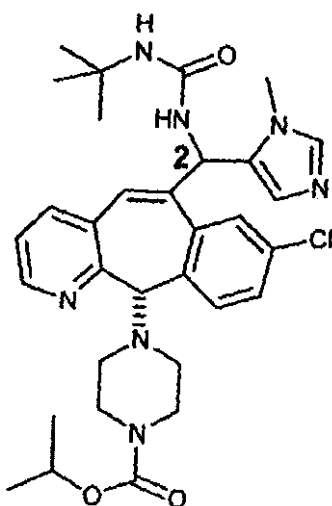
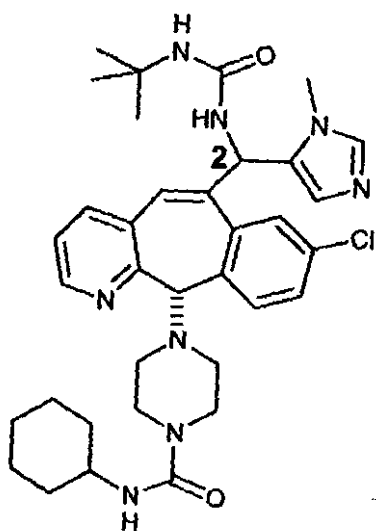


10



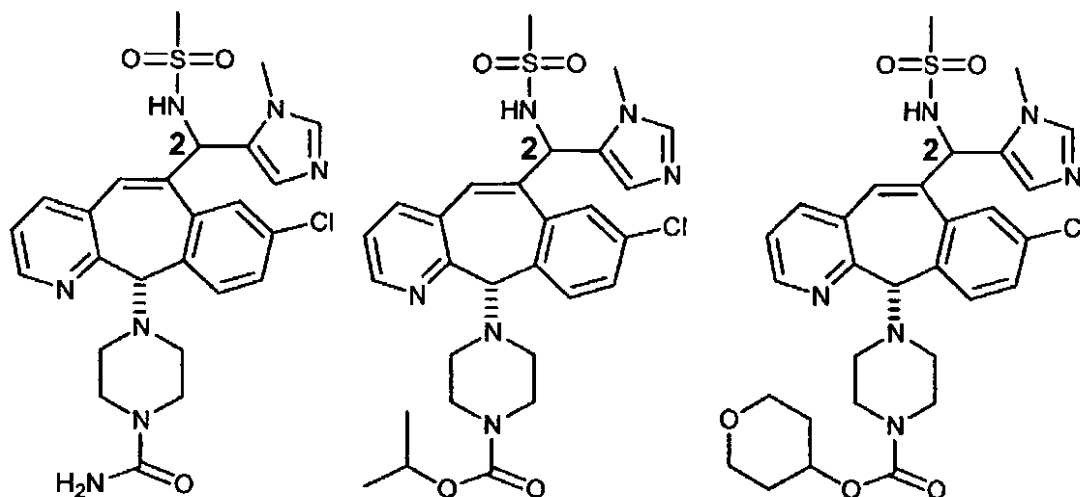
20

30

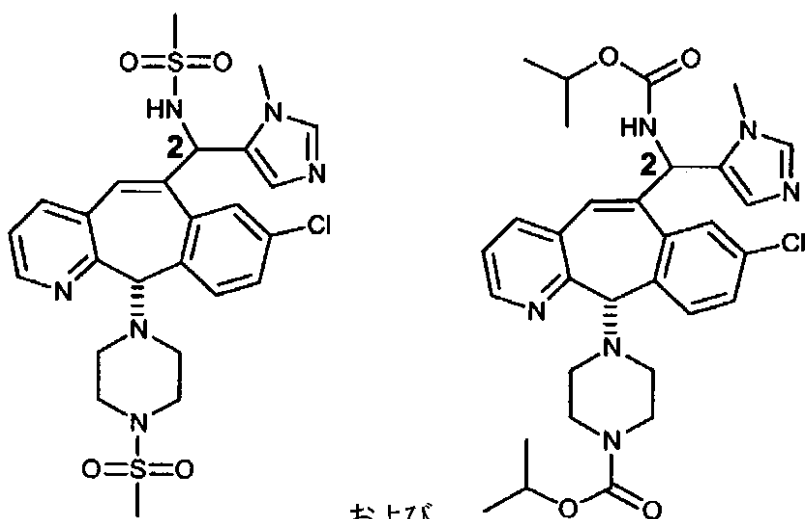


40

【化 7 1 - 3】



10



20

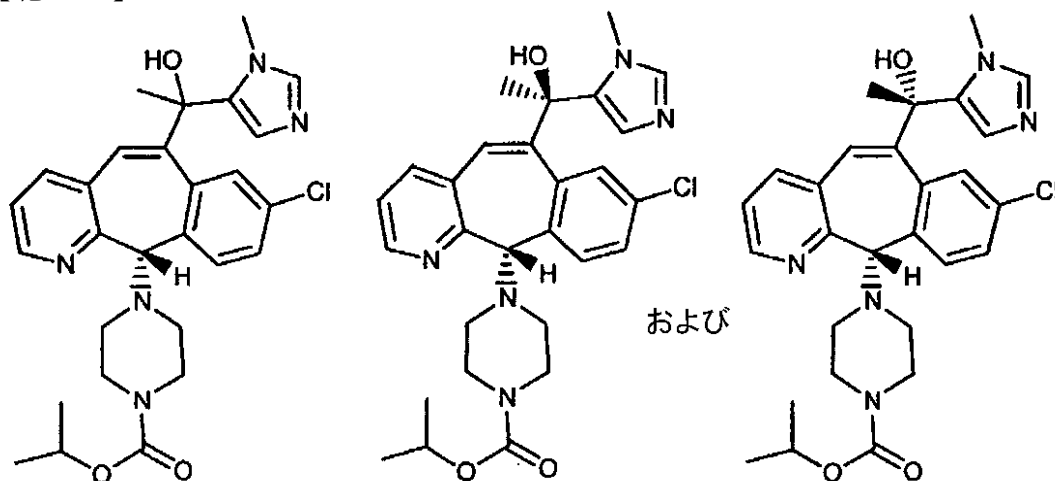
および

30

【請求項 8 7】

以下からなる群から選択される、請求項 7 8 に記載の化合物：

【化 7 2】



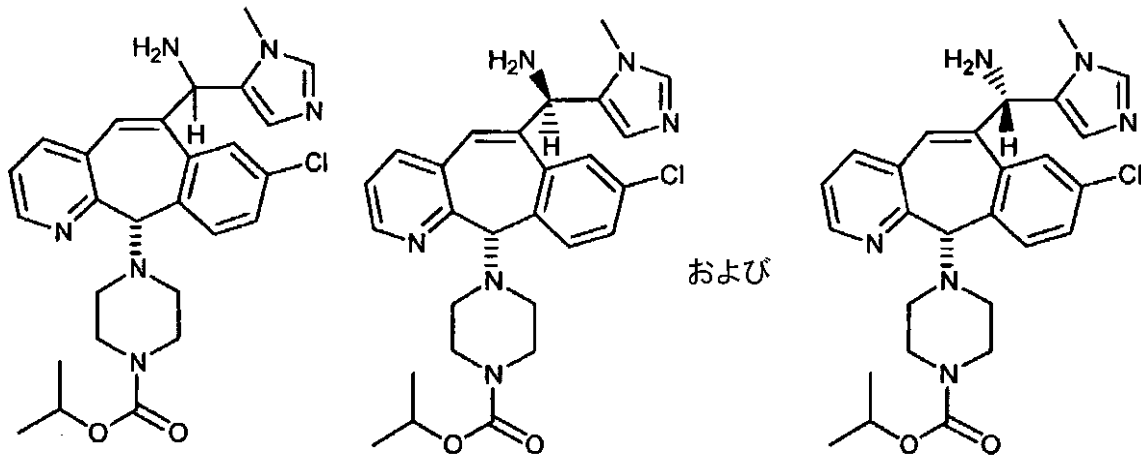
40

および

【請求項 8 8】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 3】

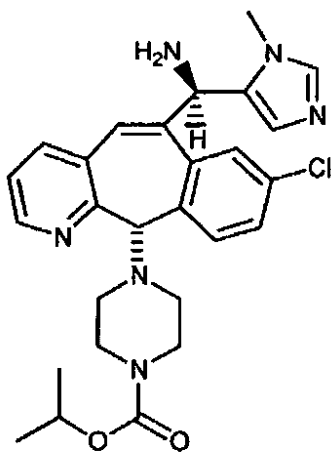


10

【請求項 8 9】

次式を有する、請求項 8 8 に記載の化合物：

【化 7 4】

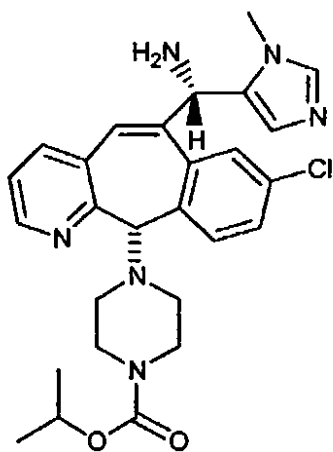


20

【請求項 9 0】

次式を有する、請求項 8 8 に記載の化合物：

【化 7 5】

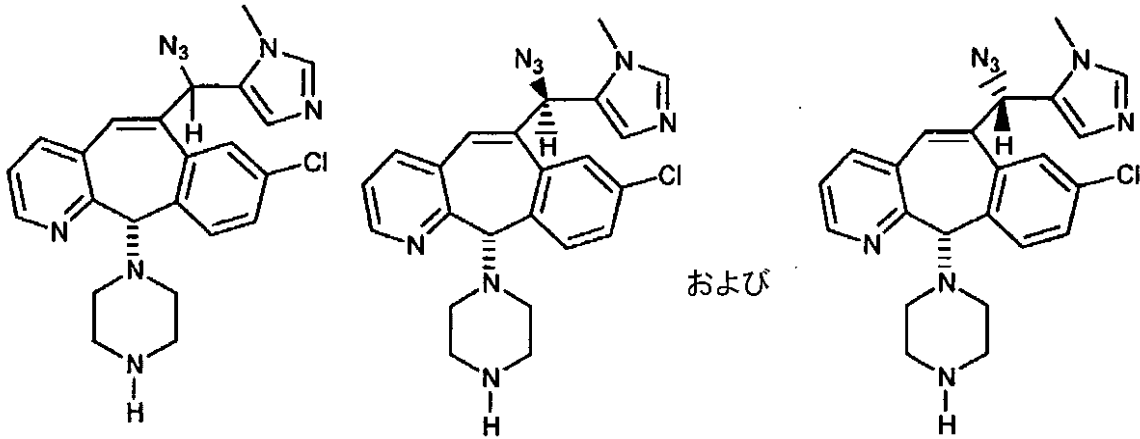


40

【請求項 9 1】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 6】

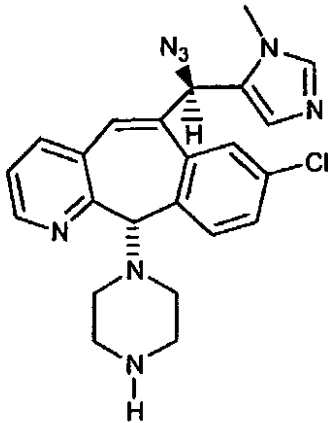


10

【請求項 9 2】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 7】

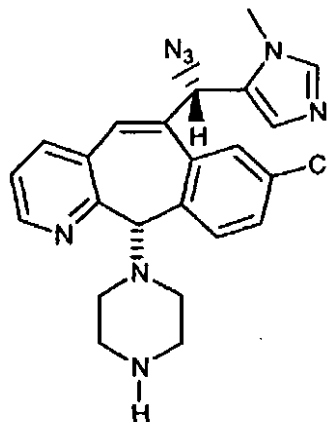


20

【請求項 9 3】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 8】

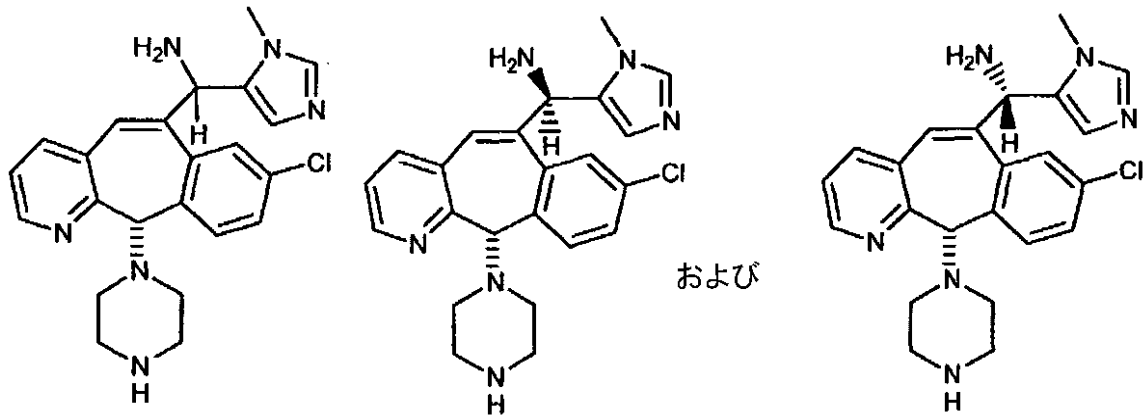


40

【請求項 9 4】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7 9】

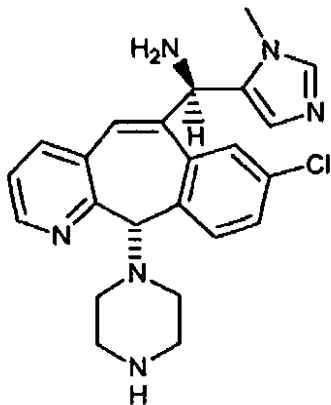


10

【請求項 9 5】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 8 0】

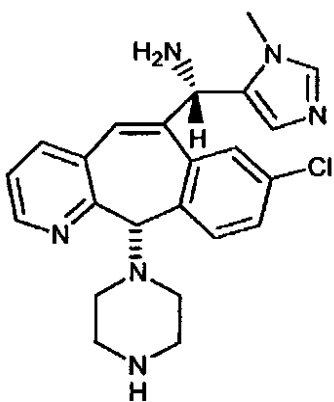


20

【請求項 9 6】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 8 1】

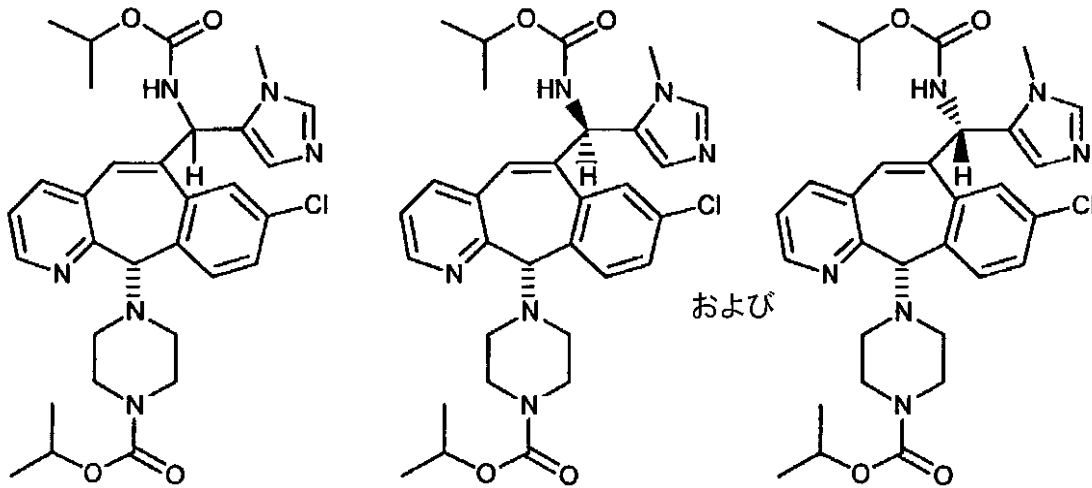


40

【請求項 9 7】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 8 2】



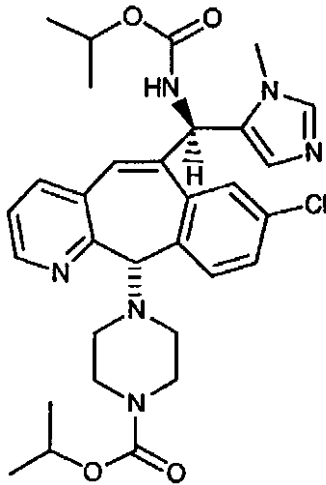
および

10

【請求項 9 8】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 8 3】



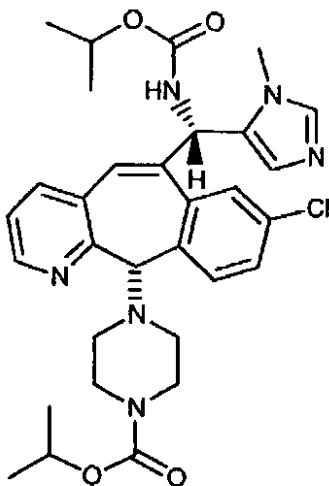
20

30

【請求項 9 9】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 8 4】



40

【請求項 1 0 0】

50

薬学的に受容可能な担体と組み合わせて、有効量の請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 101】

薬学的に受容可能な担体と組み合わせて、有効量の請求項 35 に記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 102】

薬学的に受容可能な担体と組み合わせて、有効量の請求項 91～93 のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 103】

以下のための医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用： 10

(A) そのような治療を必要としている患者の異常な細胞成長を治療すること；

(B) そのような治療を必要としている患者の活性化 *ras* 癌遺伝子を発現する腫瘍を治療すること；

(C) そのような治療を必要としている患者の癌を治療することであって、ここで、その *Ras* タンパク質は、*Ras* 遺伝子以外の遺伝子における発癌性突然変異の結果として活性化される、

使用。

【請求項 104】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用。 20

【請求項 105】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用であって、ここで、該癌は、以下からなる群から選択される： 脾臓癌、肺癌、骨髓球性白血病、甲状腺濾胞性腫瘍、脊髓形成異常症候群、頭部および頸部の癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠腫、表皮癌、大腸癌、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髓腫。

【請求項 106】

そのような治療を必要としている患者の *ras* ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害する医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 107】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用であって、該治療は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも 1 種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の該医薬を投与する工程を包含する、 30

使用。

【請求項 108】

治療する前記癌が、肺癌であり、そして

(A) 前記化学療法薬が、カルボプラチン、タキソールおよびタキソテールからなる群から選択されるか、または

(B) 前記化学療法薬が、ゲミシタビンおよびシスプラチンからなる群から選択される 40

、請求項 107 に記載の使用。

【請求項 109】

前記化学療法薬が、タキソールである、請求項 107 に記載の使用。

【請求項 110】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 1～99 のいずれかに記載の化合物の使用であって、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも 1 種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の該医薬を投与する工程を包含する、

使用。

【請求項 111】

前記シグナル伝達阻害剤が、Gleevec、Iressa、OSI-774、Imclone C225、Abgenix ABX-EGFおよびHerceptinからなる群から選択される、請求項110に記載の使用。

【請求項112】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項1～99のいずれかに記載の化合物の使用であって、該患者に、有効量の該医薬および以下から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する、使用：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；および
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；
- (18) サリドマイド（または関連したイミド）；および
- (19) Gleevec。

10

20

【請求項113】

2種の抗悪性腫瘍薬が使用され、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬が、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬が、白金配位化合物である、請求項112に記載の使用。

30

【請求項114】

(a) 前記タキサンが、パクリタキセルであり、そして前記配位化合物が、カルボプラチンであるか、または

(b) 前記タキサンが、パクリタキセルであり、そして前記配位化合物が、シスプラチンであるか、または

(c) 前記タキサンが、ドセタキセルであり、そして前記配位化合物が、シスプラチンであるか、または

(b) 前記タキサンが、ドセタキセルであり、そして前記配位化合物が、カルボプラチンである、請求項113に記載の使用。

40

【請求項115】

(a) 前記タキサンが、1サイクルあたり3週間に1回、約 150 mg/m^2 ～約 250 mg/m^2 の量で投与されるパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物が、約5～約8のAUCを生じる量で、1サイクルあたり3週間に1回投与されるカルボプラチンであるか、または

(b) 前記タキサンが、1サイクルあたり3週間に1回、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物が、1サイクルあたり3週間に1回、約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるシスプラチンである、請求項113に記載の使用。

【請求項116】

前記医薬が、1日2回、約 50 mg ～約 200 mg の量で投与される、請求項115に記

50

載の使用。

【請求項 1 1 7】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 7 8 ～ 9 9 のいずれかに記載の化合物の使用であって、該患者に、有効量の該医薬および少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬が、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬が、白金配位化合物である、使用。

【請求項 1 1 8】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 9 7 ～ 9 9 のいずれかに記載の化合物の使用であって、該患者に、有効量の該医薬および少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬が、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬が、白金配位化合物である、使用。

10

【請求項 1 1 9】

非小細胞肺癌が治療される、請求項 1 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 2 0】

2 種の抗悪性腫瘍薬が使用され、

(A) ここで、一方の抗悪性腫瘍薬が、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬が、抗体である E G F 阻害剤であるか、または

(B) ここで、一方の抗悪性腫瘍薬が、抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗悪性腫瘍薬が、白金配位化合物である、請求項 1 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 2 1】

20

非小細胞肺癌が治療され、該治療が、前記患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 1 2 に記載の使用：

(a) 前記医薬；および

(b) カルボプラチン；および

(c) パクリタキセル。

【請求項 1 2 2】

前記医薬が、1 日 2 回投与され、前記カルボプラチンが、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、そして前記パクリタキセルが、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、前記治療が、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 3】

30

前記医薬が、1 日 2 回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与され、前記カルボプラチンが、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、前記パクリタキセルが、約 1 5 0 ～ 約 2 5 0 m g / m² の量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、ここで、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルが、同日に投与される、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

小細胞肺癌が治療され、該治療が、前記患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 1 2 に記載の使用：

(A) 前記医薬、およびシスプラチン、およびゲミシタビン；または

(B) 前記医薬、およびカルボプラチン、およびゲミシタビン。

40

【請求項 1 2 5】

(A) において、前記医薬が、1 日 2 回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与され、前記シスプラチンが、約 6 0 ～ 約 1 0 0 m g / m² の量で、1 サイクルあたり 3 ～ 4 週間に 1 回投与され、そして前記ゲミシタビンが、約 7 5 0 ～ 約 1 2 5 0 m g / m² の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして前記治療が、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われ、そして (B) において、前記医薬が、1 日 2 回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与され、前記カルボプラチンが、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、そして前記ゲミシタビンが、約 7 5 0 ～ 約 1 2 5 0 m g / m² の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして前記治療が、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われる、請求項 1 2 4 に記載の使用。

50

【請求項 1 2 6】

そのような治療を必要としている患者の癌を治療する医薬を製造するための、請求項 1 ～ 9 9 のいずれかに記載の化合物の使用であって、該患者に、治療有効量の該医薬および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する、使用：

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；
- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤。

【請求項 1 2 7】

前記抗悪性腫瘍薬が、H e r c e p t i n、C e t u x i m a b、T a r c e v a、I r e s s a、b e v a c i z u m a b、I M C - 1 C 1 1、S U 5 4 1 6 または S U 6 6 8 8 から選択される、請求項 1 2 6 に記載の方法。 10

【請求項 1 2 8】

(A) 前記タキサンが、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 150 mg/m^2 ～約 250 mg/m^2 の量で投与されるパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物が、約 5 ～約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与されるカルボプラチンであるか、または

(B) 前記タキサンが、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物が、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるシスプラチンである、請求項 1 1 3 に記載の使用。 20

【請求項 1 2 9】

治療される前記癌が、頭部および頸部の扁平細胞癌であり、そして前記治療が、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 0 7 に記載の使用：

(A) (1) 前記医薬、および (2) 以下からなる群から選択される 1 種またはそれ以上の抗悪性腫瘍薬：(a) タキサンおよび (b) 白金配位化合物；または

(B) (1) 前記医薬、および (2) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬：(a) タキサン；(b) 白金配位化合物；および (c) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体。 30

【請求項 1 3 0】

治療される前記癌が、C M L であり、そして前記治療が、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 0 7 に記載の使用：

- (A) 前記医薬、G l e e v e c、およびインターフェロン；または
- (B) 前記医薬、G l e e v e c、およびペグ化インターフェロン。

【請求項 1 3 1】

治療される前記癌が、A M L であり、そして前記治療が、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 0 7 に記載の使用：

- (A) 前記医薬、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；または
- (B) 前記医薬、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、およびアントラサイクリン。

【請求項 1 3 2】

治療される前記癌が、非ホジキンリンパ腫であり、そして前記治療が、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 0 7 に記載の方法： 40

- (A) 前記医薬、およびリタキシマブ；または
- (B) 前記医薬、リタキシマブ、および抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；または
- (C) 前記医薬、および G e n a s e n s e。

【請求項 1 3 3】

治療される前記癌が、多発性骨髄腫であり、そして前記治療が、治療有効量の以下を投与する工程を包含する、請求項 1 0 7 に記載の使用：

- (A) 前記医薬、およびプロテオソーム阻害剤；または
- (B) 前記医薬、およびサリドマイドまたは関連イミド；または 50

(C) 前記医薬、およびサリドマイド。

【請求項 1 3 4】

前記医薬を製造するのに使用される前記化合物が、請求項 3 5 に記載の化合物である、請求項 1 0 2 ～ 1 3 3 のいずれかに記載の使用。

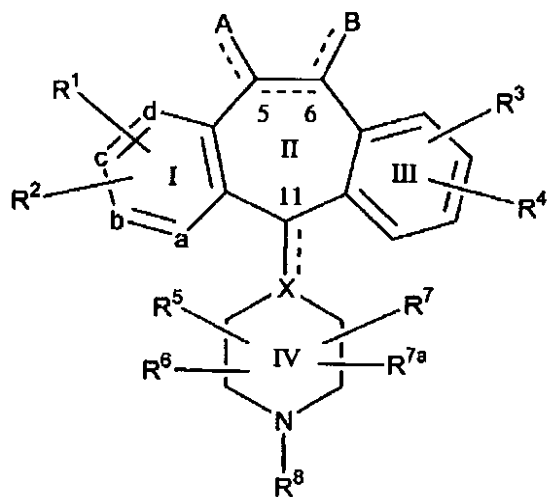
【請求項 1 3 5】

前記医薬を製造するのに使用される前記化合物が、請求項 9 7 ～ 9 9 のいずれかに記載の化合物である、請求項 1 0 2 ～ 1 3 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 3 6】

次式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 8 5】



(1.0)

ここで：

a、b、c および d の 1 個は、N または $N^+ O^-$ を表わし、そして残りの a、b、c および d 基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；または

a、b、c および d の各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；

点線 (—) は、任意の結合を表わす；

X は、任意の結合が存在しないとき、N または CH を表わし、また、任意の結合が存在するとき、C を表わす；

炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しているとき、1 個の A 置換基だけが C-5 に結合しており、1 個の B 置換基だけが C-6 に結合しており、そして A または B は、H 以外のものである；

炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しないとき、2 個の A 置換基が C-5 に結合しており、ここで、各 A 置換基は、別個に、選択され、そして 2 個の B 置換基が C-6 に結合しており、ここで、各 B 置換基は、別個に、選択され、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H であり、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H 以外のものである；

A および B は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) -H；
- (2) - R^9 ；
- (3) - $R^9 - C(O) - R^9$ ；
- (4) - $R^9 - CO_2 - R^{9a}$ ；
- (5) - $(CH_2)_p R^{26}$ ；

10

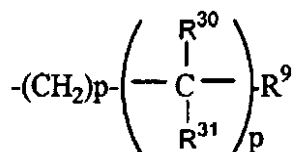
20

30

40

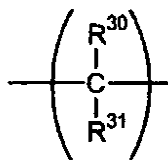
50

- (6) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$ ；
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ；
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{2\ 6}$ ；
- (10) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^{9\ a}$ ；
- (11) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$ であり、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；
- (12) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ；
- (13) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 7\ a}$ ；
- (14) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる； 10
- (15) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$ ；
- (16) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\ 6})_2$ であって、ここで、各 $\text{R}^{2\ 6}$ は、同一または異なる；
- (17) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{9\ a}$ ；
- (18) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{2\ 6})_2$ であって、ここで、 $\text{R}^{2\ 6}$ は、同一または異なる；
- (19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{5\ 0}$ ；
- (20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^{5\ 0}$ ；
- (21) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 7\ a})_2$ であって、ここで、各 $\text{R}^{2\ 7\ a}$ は、同一または異なる； 20
- (22) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{5\ 1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 7}$ ；
- (23) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{5\ 1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 7}$ であって、ここで、 $\text{R}^{5\ 1}$ は、Hではなく、そして $\text{R}^{5\ 1}$ および $\text{R}^{2\ 7}$ は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、該5員または6員ヘテロシクロアルキル環は、以下からなる；
- (24) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{5\ 1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2\ 7}$ ；
- (25) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{5\ 1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2\ 7}$ であって、ここで、 $\text{R}^{5\ 1}$ は、Hではなく、そして $\text{R}^{5\ 1}$ および $\text{R}^{2\ 7}$ は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；
- (26) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{5\ 1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\ 7\ a})_2$ であって、ここで、各 $\text{R}^{2\ 7\ a}$ は、同一または異なる； 30
- (27) $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{5\ 1})_2$ であって、ここで、各 $\text{R}^{5\ 1}$ は、同一または異なる；
- (28) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCO}_2\text{R}^{5\ 0}$ ；
- (29) $-(\text{CH}_2)_p\text{NC}(\text{O})\text{NHR}^{5\ 1}$ ；
- (30) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{5\ 1}$ ；
- (31) $-\text{NHR}^9$ ；
- (32)
- 【化86】



ここで、 $\text{R}^{3\ 0}$ および $\text{R}^{3\ 1}$ は、同一または異なり、そして各 p は、別個に、選択される；但し、各

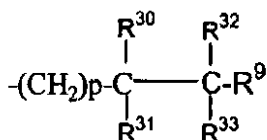
【化 8 7】



基について、 R^{30} または R^{31} の 1 個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、H、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される； 10

(33)

【化 8 8】



ここで、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、同一または異なる：但し、 R^{30} または R^{31} の 1 個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、H、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；但し、 R^{32} または R^{33} の 1 個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{32} または R^{33} は、H、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される； 20

(34) $-アルケニル-CO_2R^{9a}$ ；(35) $-アルケニル-C(O)R^{9a}$ ；(36) $-アルケニル-CO_2R^{51}$ ；(37) $-アルケニル-C(O)-R^{27a}$ ； 30(38) $(CH_2)_p-アルケニル-CO_2-R^{51}$ ；(37) $-(CH_2)_pC=NO R^{51}$ ；および(39) $-(CH_2)_p-フタリイミド$ ； p は、0、1、2、3 または 4 である；各 R^1 および R^2 は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) H；

(2) ハロ；

(3) $-CF_3$ 、(4) $-OR^{10}$ ；(5) $-COR^{10}$ 、 40(6) $-SR^{10}$ ；(7) $-S(O)_tR^{15}$ であって、ここで、 t は、0、1 または 2 である；(8) $-N(R^{10})_2$ ；(9) $-NO_2$ ；(10) $-OC(O)R^{10}$ ；(11) $-CO_2R^{10}$ ；(12) $-OCO_2R^{15}$ ；(13) $-CN$ ；(14) $-NR^{10}COOR^{15}$ ；(15) $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ ； 50

(16) $-SR^{15}N(R^{13})_2$ であるが、但し、 $-SR^{15}N(R^{13})_2$ 中の R^{15} は、 $-CH_2$ ではなく、ここで、各 R^{13} は、別個に、H および $-C(O)OR^{15}$ からなる群から選択される；

(17) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ；

(18) テトラゾール-5-イルチオ；

(19) 置換テトラゾール-5-イルチオ；

(20) アルキニル；

(21) アルケニル；および

(22) アルキル、

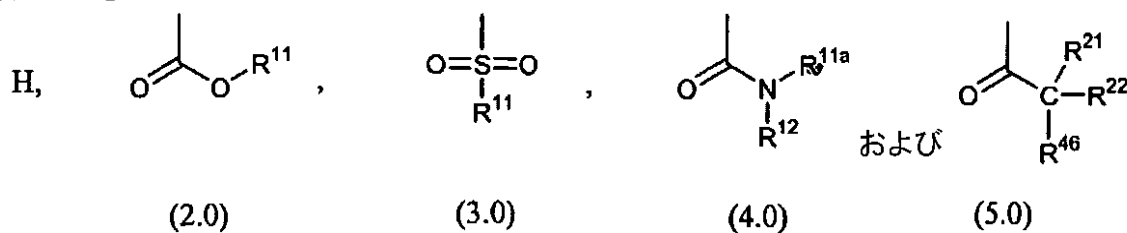
該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、 $-OR^{10}$ または $-CO$ 10
 R^{10} で置換されている；

R^3 および R^4 は、同一または異なり、それぞれ別個に、H、および R^1 および R^2 の置換基のいずれかを表わす；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、それぞれ別個に、H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、 $-S(O)_t R^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ または $-CO_2 R^{10}$ で置換されているか、または R^5 は、 R^6 と組み合わせられて、 $=O$ または $=S$ を表わす；

R^8 は、以下からなる群から選択される；

【化89】



20

R^9 は、以下からなる群から選択される；

(1) 非置換ヘテロアリール；

(2) 置換ヘテロアリール；

(3) アリールアルコキシ；

(4) 置換アリールアルコキシ；

(5) ヘテロシクロアルキル；

(6) 置換ヘテロシクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(9) 非置換ヘテロアリールアルキル；

(10) 置換ヘテロアリールアルキル；

(11) 非置換ヘテロアリールアルケニル；

(12) 置換ヘテロアリールアルケニル；

(13) 非置換ヘテロアリールアルキニル；および 40

(14) 置換ヘテロアリールアルキニル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合している；

(2) $-CO_2 R^{14}$ ；

(3) $-CH_2 OR^{14}$ 、

(4) ハロゲン、

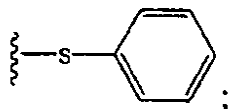
(5) アルキル；

(6) アミノ；

50

- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) シクロアルキル；
- (10) アリールアルキル；
- (11) ヘテロアリール；
- (12) ヘテロアリールアルキル、および
- (13)

【化90】



10

ここで、 R^{1-4} は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{9b} は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；および
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

20

各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{10} は、H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{11} は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) 非置換アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) 非置換シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；

30

ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

40

- (2) フルオロ；および
- (3) アルキル；そして

ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリール R^{11} 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている；

- (2) ハロゲン；および
- (3) アルキル；そして

R^{11a} は、以下からなる群から選択される：

- (1) H；

50

- (2) OH ;
- (3) アルキル ;
- (4) 置換アルキル ;
- (5) アリール ;
- (6) 置換アリール ;
- (7) 非置換シクロアルキル ;
- (8) 置換シクロアルキル ;
- (9) 非置換ヘテロアリール ;
- (10) 置換ヘテロアリール ;
- (11) ヘテロシクロアルキル ;
- (12) 置換ヘテロシクロアルキル ; および
- (13) $-OR^{9a}$;

10

ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている :

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている (すなわち、1 個だけの $-OH$ 基が炭素原子に結合できる) ;

- (2) $-CN$;
- (3) $-CF_3$;
- (4) フルオロ ;
- (5) アルキル ;
- (6) シクロアルキル ;
- (7) ヘテロシクロアルキル ;
- (8) アリールアルキル ;
- (9) ヘテロアリールアルキル ;
- (10) アルケニル ; および
- (11) ヘテロアルケニル ; そして

20

ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリール R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基を有する :

30

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている ;

- (2) $-CN$;
- (3) $-CF_3$;
- (4) ハロゲン ;
- (5) アルキル ;
- (6) シクロアルキル ;
- (7) ヘテロシクロアルキル ;
- (8) アリールアルキル ;
- (9) ヘテロアリールアルキル ;
- (10) アルケニル ; および
- (11) ヘテロアルケニル ;

40

R^{12} は、以下からなる群から選択される : H、アルキル、ピペリジン環 V、シクロアルキル、および $-アルキル-$ (ピペリジン環 V) ;

R^{15} は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される ;

R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、別個に、以下からなる群から選択される :

- (1) $-H$;
- (2) アルキル ;
- (3) 非置換アリール ;
- (4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 および

50

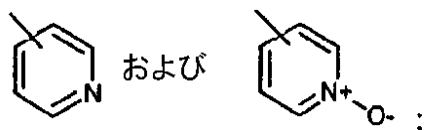
OHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

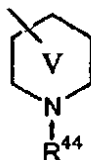
【化91】



10

(8) 次式のヘテロシクロアルキル：

【化92】



ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

20

(a) $-H$ 、

(b) アルキル；

(c) アルキルカルボニル；

(d) アルキルオキシカルボニル；

(e) ハロアルキル；および

(f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

30

(11) アルキルであって、該アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されているが、但し、1個だけの $-OH$ または1個の $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；または

(12) R^{21} および R^{22} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される：

(a) 非置換シクロアルキル；

(b) シクロアルキルであって、該シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

40

(c) 非置換シクロアルケニル；

(d) シクロアルケニルであって、該シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 CF_3 およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(e) ヘテロシクロアルキル；

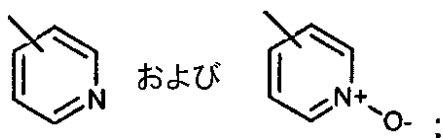
(f) 非置換アリール；

(g) アリールであって、該アリールは、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ およびアルコキシからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

50

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【化 9 3】



$R^{2\ 6}$ は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-H$ ；
- (2) アルキル；
- (3) アルコキシ；
- (4) $-CH_2-CN$ ；
- (5) R^9 ；
- (6) $-CH_2CO_2H$ ；
- (7) $-C(O)$ アルキル；および
- (8) CH_2CO_2 アルキル；

10

$R^{2\ 7}$ は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-H$ ；
- (2) $-OH$ ；
- (3) アルキル；および
- (4) アルコキシ；

20

$R^{2\ 7\ a}$ は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；および
- (2) アルコキシ；

$R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) $-H$ ；
- (2) $-OH$ ；
- (3) $=O$ ；
- (4) アルキル；
- (5) アリール；
- (6) アリールアルキル；
- (7) $-OR^{9\ a}$ ；
- (8) $-NH_2$ ；
- (9) $-NHR^{9\ a}$ ；
- (10) $-N(R^{9\ a})_2$ であって、ここで、各 $R^{9\ a}$ は、別個に、選択される；
- (11) $-N_3$ ；
- (12) $-NHR^{9\ b}$ ；および
- (13) $-N(R^{9\ a})R^{9\ b}$ ；

30

$R^{5\ 0}$ は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 非置換ヘテロアリール；
- (3) 置換ヘテロアリール；および
- (4) アミノ；

40

ここで、該置換 $R^{5\ 0}$ 基上の該置換基は、アルキル；ハロゲン；および $-OH$ からなる群から別個に選択される；

$R^{5\ 1}$ は、 H および アルキル からなる群から選択される；そして

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接する環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない；そして

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、

50

ヘテロ原子およびハロ原子では置換されていない；そして

但し、置換シクロアルキル部分の環炭素は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

但し、置換アルキル部分の炭素原子は、1個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

但し、置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子の両方では置換されていない、

化合物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

(背景)

1995年4月20日に公開されたWO95/10516および1997年7月3日に公開されたWO97/23478は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害するために有用な、三環式化合物を開示している。

【0002】

1998年12月10日に公開されたWO98/54966は、以下からなる群から選択される少なくとも2種の治療薬を投与することにより癌を治療する方法を開示している：抗悪性腫瘍薬である化合物およびプレニルタンパク質トランスフェラーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤）である化合物。

20

【0003】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ（FPT）阻害剤は、当該技術分野で公知である（例えば、1999年2月23日に発行された米国特許第5,874,442号を参照）。抗悪性腫瘍薬および／または放射線療法と併用してFPT阻害剤を投与することにより増殖疾患（例えば、癌）を治療する方法もまた、公知である（例えば、2000年8月1日に発行された米国特許第6,096,757号を参照）。

【0004】

Shihら、「The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo」、Cancer Chemother Pharmacol (2000) 46:387-393は、ある種の癌細胞系に対するSCH66336とパクリタキセルとの組合せおよびSCH66336とドセタキセルとの組合せの研究を開示している。

30

【0005】

2001年6月28日に公開されたWO01/45740は、癌（乳癌）を治療する方法を開示しており、この方法は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）および少なくとも1種のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）を投与する工程を包含する。FTI-277は、FTIの例である。

【0006】

40

WEBサイト<http://www.osip.com/press/pr/07-25-01>は、OSI Pharmaceuticalsの新聞発表を開示している。この新聞発表は、非小細胞肺癌を治療するために、カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））およびパクリタキセル（Taxol（登録商標））と組み合わせた上皮細胞阻害因子阻害剤であるTarceva（TM）（OSI-774）の使用を評価するフェーズIII臨床試験の開始を公表している。

【0007】

WEBサイト<http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/iresa12100.html>は、12/14/00に掲示された開示において、NCI臨床試験データベースから、進行（フェーズIII Bおよびフ

50

フェーズ I V) 非小細胞肺癌の開放臨床試験の以下のリストを開示している：

(1) 化学療法を受けてないフェーズ I I I B またはフェーズ I V の小細胞肺癌患者におけるゲムシタビンおよびシスプラチンと組み合わせた Z D 1 8 3 9 (I R E S S A 、上皮細胞阻害因子阻害剤) の I I I フェーズ無作為研究；および

(2) 化学療法を受けてないフェーズ I I I B またはフェーズ I V の小細胞肺癌患者におけるパクリタキセルおよびカルボプラチンと組み合わせた Z D 1 8 3 9 (I R E S S A 、上皮細胞阻害因子阻害剤) の I I I フェーズ無作為研究。

【0008】

2001年8月9日に公開された W O 0 1 / 5 6 5 5 2 は、進行乳癌を治療する医薬組成物の調製用の F P T 阻害剤の使用を開示している。この F P T 阻害剤は、進行乳癌につ
10
いての1つまたはそれ以上の他の治療（特に、内分泌療法（例えば、抗エストロゲン剤、例えば、エストロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、タモキシフェン）または選択的エストロゲン受容体モジュレーターまたはアロマターゼ阻害剤））と併用され得る。使用され得る他の抗癌剤には、とりわけ、白金配位化合物（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）、タキサン（例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル）、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、ゲムシタビン）、および H E R 2 抗体（例えば、トラストツマブ）が挙げられる。

【0009】

2001年8月30日に公開された W O 0 1 / 6 2 2 3 4 は、短縮した1～5日の投薬スケジュールにわたって、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を不連続に投与することにより哺乳動物腫瘍を治療する治療方法および投薬レジメンを開示している。このファ
20
ルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤を1～5日間にわたって投与するのに続いて少なくとも2週間治療を行わないレジメンが開示されている。以前の研究では、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤は、毎日2回の投薬スケジュールとして投与したとき、哺乳動物の腫瘍の増殖を阻害することが明らかとなったと開示されている。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤を毎日1用量で1～5日間投与すると、腫瘍阻害の著しい抑制が起こり、これは、1日から少なくとも21日間持続することが、さらに開示されている。また、この F T I は、1種またはそれ以上の他の抗癌剤、例えば、白金配位化合物（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）、タキサン化合物（例
30
例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル）、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、ゲムシタビン）、H E R 2 抗体（例えば、トラストツマブ）、およびエストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター（例えば、タモキシフェン）と併用され得ることが開示されている。

【0010】

2001年9月7日に公開された W O 0 1 / 6 4 1 9 9 は、癌の治療で有用な特定の F P T 阻害剤とタキサン化合物（例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル）との組合せを開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤に現在関心が集まっていることに照らして、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの阻害に有用な化合物があれば、当該技術分野に歓迎される貢献となる。このような貢献は、本発明により提供される。

【課題を解決するための手段】

【0012】

（発明の要旨）

本発明は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ（F P T）の阻害に有用な化合物を提供する。本発明の F P T 阻害剤化合物は、次式により表されるかまたはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である：

【0013】

10

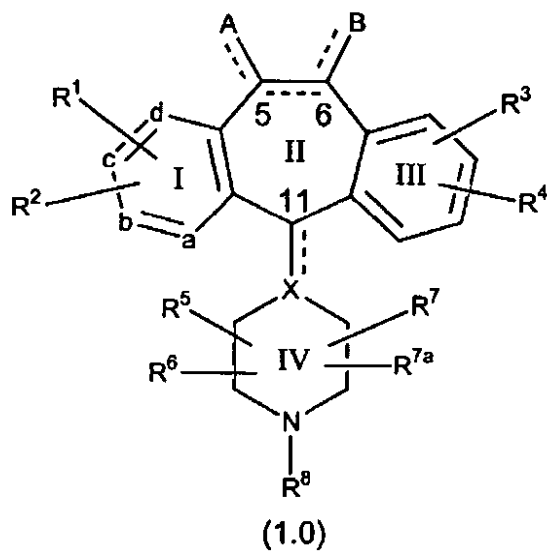
20

30

40

50

【化 9 4】



10

ここで：

a、b、c および d の 1 個は、N または $N^+ O^-$ を表し、そして残りの a、b、c および d 基は、炭素を表し、ここで、各炭素は、その炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；または

a、b、c および d の各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、その炭素に結合した R^1 または R^2 基を有する；

点線 (—) は、任意の結合を表す；

X は、その任意の結合 (C 1 1 への) が存在しないとき、N または CH を表し、また、この任意の結合 (C 1 1 への) が存在するとき、C を表す；

炭素原子 5 (すなわち、C-5) と炭素原子 6 (すなわち、C-6) との間でこの任意の結合が存在している (すなわち、C-5 と C-6 との間で二重結合が存在している) ととき、1 個の A 置換基だけが C-5 に結合しており、1 個の B 置換基だけが C-6 に結合しており、そして A または B は、H 以外のものである；

30

炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しない (すなわち、C-5 と C-6 との間で単結合が存在している) ととき、2 個の A 置換基が C-5 に結合しており、ここで、各 A 置換基は、別個に、選択され、そして 2 個の B 置換基が C-6 に結合しており、ここで、各 B 置換基は、別個に、選択され、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個かまたは 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H であり、ここで、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個かまたは 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H 以外のものである (すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在しているとき、4 個の置換基 (A、A、B および B) のうちの 1 個は、H であり、そして 1 個の置換基は、H 以外のものである))；

A および B は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) -H；

(2) - R^9 ；

(3) - $R^9 - C(O) - R^9$ ；

(4) - $R^9 - CO_2 - R^{9a}$ ；

(5) - $(CH_2)_p R^{26}$ ；

(6) - $C(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(7) - $C(O)NHR^9$ ；

(8) - $C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；

(9) - $C(O)NHR^{26}$ ；

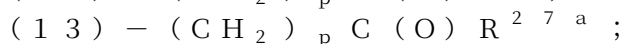
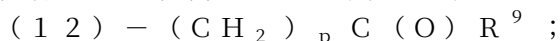
(10) - $(CH_2)_p C(R^9)-O-R^{9a}$ ；

(11) - $(CH_2)_{p-1}CH(R^9)_2$ であるが、但し、p は、0 ではなく、こ

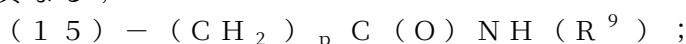
40

50

で、各 R^9 は、同一または異なる；



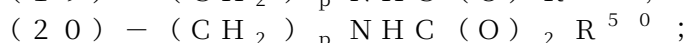
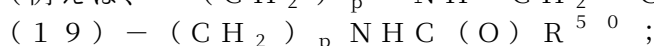
(14) - $(CH_2)_p C(O) N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；



(16) - $(CH_2)_p C(O) N(R^{26})_2$ であって、ここで、各 R^{26} は、同一または異なる；

(17) - $(CH_2)_p N(R^9) - R^{9a}$ (例えば、 $-CH_2 - N(CH_2 - \text{ピリジン}) - CH_2 - \text{イミダゾール}$)；

(18) - $(CH_2)_p N(R^{26})_2$ であって、ここで、 R^{26} は、同一または異なる (例えば、 $-(CH_2)_p - NH - CH_2 - CH_3$)；



(21) - $(CH_2)_p N(C(O) R^{27a})_2$ であって、ここで、各 R^{27a} は、同一または異なる；



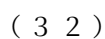
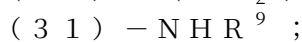
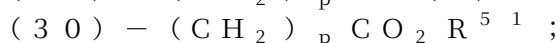
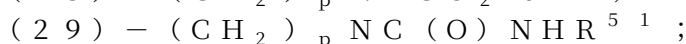
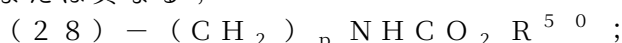
(23) - $(CH_2)_p NR^{51} C(O) R^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する；



(25) - $(CH_2)_p NR^{51} C(O) NR^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する；

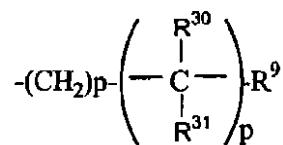
(26) - $(CH_2)_p NR^{51} C(O) N(R^{27a})_2$ であって、ここで、各 R^{27a} は、同一または異なる；

(27) - $(CH_2)_p NH SO_2 N(R^{51})_2$ であって、ここで、各 R^{51} は、同一または異なる；



【0014】

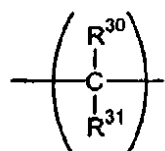
【化95】



ここで、 R^{30} および R^{31} は、同一または異なり、そして各 p は、別個に、選択される；但し、各

【0015】

【化96】



基について、 R^{30} または R^{31} の1個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$

10

20

30

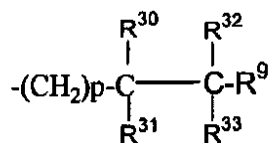
40

50

R^{9a} 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、H、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；
(33)

【0016】

【化97】



10

ここで、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、同一または異なる：但し、 R^{30} または R^{31} の1個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、H、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；但し、 R^{32} または R^{33} の1個が $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ および $-N(R^{9a})R^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{32} または R^{33} は、H、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；

20

(34) $-\text{アルケニル}-CO_2R^{9a}$ ；

(35) $-\text{アルケニル}-C(O)R^{9a}$ ；

(36) $-\text{アルケニル}-CO_2R^{51}$ ；

(37) $-\text{アルケニル}-C(O)-R^{27a}$ ；

(38) $(CH_2)_p-\text{アルケニル}-CO_2-R^{51}$ ；

(37) $-(CH_2)_pC=NO R^{51}$ ；および

(39) $-(CH_2)_p-\text{フタルイミド}$ ；

pは、0、1、2、3または4である；

各 R^1 および R^2 は、別個に、以下からなる群から選択される：

30

(1) H；

(2) ハロ；

(3) $-CF_3$ 、

(4) $-OR^{10}$ ；

(5) $-COR^{10}$ 、

(6) $-SR^{10}$ ；

(7) $-S(O)_tR^{15}$ であって、ここで、tは、0、1または2である；

(8) $-N(R^{10})_2$ ；

(9) $-NO_2$ ；

(10) $-OC(O)R^{10}$ ；

40

(11) $-CO_2R^{10}$ ；

(12) $-OCO_2R^{15}$ ；

(13) $-CN$ ；

(14) $-NR^{10}COOR^{15}$ ；

(15) $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ ；

(16) $-SR^{15}N(R^{13})_2$ であるが、但し、 $-SR^{15}N(R^{13})_2$ 中の R^{15} は、 $-CH_2$ ではなく、ここで、各 R^{13} は、別個に、Hおよび $-C(O)OR^{15}$ からなる群から選択される；

(17) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ；

(18) テトラゾール-5-イルチオ；

50

(19) 置換テトラゾール-5-イルチオ；

(20) アルキニル；

(21) アルケニル；および

(22) アルキル、

そのアルキル基またはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、 $-OR^{10}$ または $-CO_2R^{10}$ で置換されている；

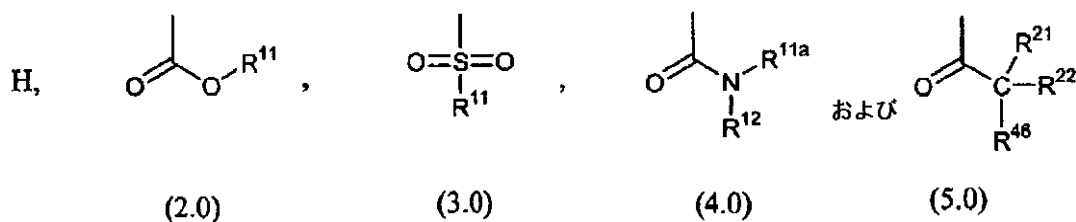
R^3 および R^4 は、同一または異なり、それぞれ別個に、H、ならびに R^1 および R^2 の置換基のいずれかを表す；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、それぞれ別個に、H、 $-CF_3$ 、 $-COR$ 、アルキルまたはアリールを表し、そのアルキルまたはアリールは、必要に応じて、 $-S(O)_t$ 10
 R^{15} 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ または $-CO_2R^{10}$ で置換されているか、または R^5 は、 R^6 と組み合わせられて、 $=O$ または $=S$ を表す；

R^8 は、以下からなる群から選択される：

【0017】

【化98】



20

R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) 非置換ヘテロアリール；

(2) 置換ヘテロアリール；

(3) アリールアルコキシ；

(4) 置換アリールアルコキシ；

(5) ヘテロシクロアルキル；

(6) 置換ヘテロシクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(9) 非置換ヘテロアリールアルキル；

(10) 置換ヘテロアリールアルキル；

(11) 非置換ヘテロアリールアルケニル；

(12) 置換ヘテロアリールアルケニル；

(13) 非置換ヘテロアリールアルキニル；および

(14) 置換ヘテロアリールアルキニル；

ここで、その置換 R^9 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている；

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基 40
 は、異なる炭素原子に結合している（すなわち、1 個だけの $-OH$ 基が炭素原子に結合できる）；

(2) $-CO_2R^{14}$ ；

(3) $-CH_2OR^{14}$ ；

(4) ハロゲン（例えば、Br、Cl または F）、

(5) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t-ブチル）；

(6) アミノ；

(7) トリチル；

(8) ヘテロシクロアルキル；

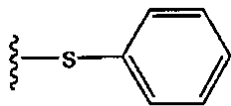
(9) シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）；

50

- (10) アリールアルキル；
- (11) ヘテロアリール；
- (12) ヘテロアリールアルキル、および
- (13)

【0018】

【化99】



10

ここで、 R^{14} は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{9b} は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；および
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される 20

；
 R^{10} は、H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

R^{11} は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) 非置換アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) 非置換シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；

30

- (11) 非置換アルケニル（例えば、 $-CH_2CH=CH_2$ ）；

(12) $-N(アルキル)_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される（例えば、 $-N(CH_3)_2$ ）；

- (13) 非置換アリールアルキル；および

- (14) 置換アリールアルキル；

ここで、その置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ 40
以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている：

(1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1 個だけの $-OH$ 基が炭素原子に結合できる）；

- (2) ハロゲン（例えば、Br、Cl または F）；および

- (3) $-CN$ ；そして

ここで、その置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ であるが、但し、1 個より多い $-OH$ 基が存在しているとき、各 $-OH$ 基 50

は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

（2）ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；および

（3）アルキル；そして

ここで、その置換アリール、置換ヘテロアリール、およびその置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

（1）-OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

（2）ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；

（3）アルキル；

（4）-CF₃；

（5）-CN；および

（6）アルコキシ（例えば、-OCH₃）；

R^{11a} は、以下からなる群から選択される：

（1）H；

（2）OH；

（3）アルキル；

（4）置換アルキル；

（5）アリール；

（6）置換アリール；

（7）非置換シクロアルキル；

（8）置換シクロアルキル；

（9）非置換ヘテロアリール；

（10）置換ヘテロアリール；

（11）ヘテロシクロアルキル；

（12）置換ヘテロシクロアルキル；

（13）-OR^{9a}；

（14）非置換アリールアルキル；

（15）置換アリールアルキル；

（16）非置換アルケニル；

（17）非置換アリールアシル（例えば、-C(O)フェニル）；および

（18）非置換ヘテロアリールアルキル（例えば、-CH₂-ピリジル）；

ここで、その置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

（1）-OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

（2）-CN；

（3）-CF₃；

（4）ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；

（5）シクロアルキル；

（6）ヘテロシクロアルキル；

（7）アリールアルキル；

（8）ヘテロアリールアルキル；および

（9）ヘテロアルケニル；そして

ここで、その置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

10

20

30

40

50

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；

(5) アルキル；

(6) シクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキル；

(8) アリールアルキル；

(9) ヘテロアリールアルキル；

(10) アルケニル；および

(11) ヘテロアルケニル；そして

ここで、その置換アリール、置換ヘテロアリール、およびその置換アリールアルキル R^{1 1 a} 基のアリール部分は、以下からなる群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている；

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；

(5) アルキル；

(6) シクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキル；

(8) アリールアルキル；

(9) ヘテロアリールアルキル；

(10) アルケニル；

(11) ヘテロアルケニル；

(12) アリールオキシ（例えば、-O-フェニル）；および

(13) アルコキシ（例えば、-OCH₃）；

R^{1 2} は、以下からなる群から選択される：H、アルキル、ピペリジン環V、シクロアルキル、および-アルキル-（ピペリジン環V）（ここで、このピペリジン環Vは、以下で記述されている；例えば、R^{2 1}、R^{2 2} および R^{4 6} の定義における段落（8）を参照）；

R^{1 5} は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される；

R^{2 1}、R^{2 2} および R^{4 6} は、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) -H；

(2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；

(3) 非置換アリール（例えば、フェニル）；

(4) 置換アリールであって、その置換アリールは、アルキル、ハロゲン、-CF₃ およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）；

(6) 置換シクロアルキルであって、その置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、-CF₃ およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

【0019】

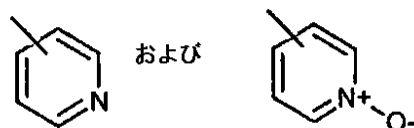
10

20

30

40

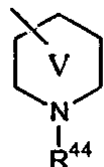
【化 1 0 0】



(8) 次式のヘテロシクロアルキル：

【0 0 2 0】

【化 1 0 1】



10

(すなわち、ピペリジン環 V)、ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

- (a) $-H$ 、
- (b) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；
- (c) アルキルカルボニル（例えば、 $CH_3C(O)-$ ）；
- (d) アルキルオキシカルボニル（例えば、 $-C(O)O-t-C_4H_9$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ および $-C(O)OCH_3$ ）；
- (e) ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；および
- (f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

20

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の 1 個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の 1 個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の 1 個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の 1 個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

30

(11) 置換アルキルであって、その置換アルキルは、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1～3 個、または 1～2 個、好ましくは 1 個）の置換基で置換されているが、但し、1 個だけの $-OH$ または 1 個の $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；

(12) アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）；または

(13) R^{21} および R^{22} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、環式環を形成し、その環は、以下からなる群から選択される：

(a) 非置換シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル）；

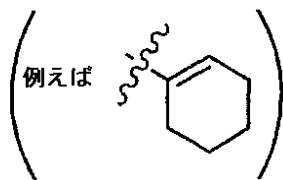
(b) 置換シクロアルキルであって、その置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ および $-OH$ からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

40

(c) 非置換シクロアルケニル

【0 0 2 1】

【化 1 0 2】



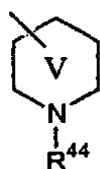
;

(d) 置換シクロアルケニルであって、その置換シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている； 10

(e) ヘテロシクロアルキル、例えば、次式のピペリジル環：

【0 0 2 2】

【化 1 0 3】



20

;

ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{H}$ 、

(2) アルキル、（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル

）；

(3) アルキルカルボニル（例えば、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ ）；

(4) アルキルオキシカルボニル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ および $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ）；

(5) ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；および

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$ ； 30

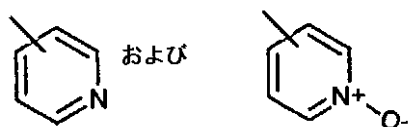
(f) 非置換アリール（例えば、フェニル）；

(g) 置換アリールであって、その置換アリールは、アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、 Br 、 Cl または F ）、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OH および アルコキシ（例えば、メトキシ）からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【0 0 2 3】

【化 1 0 4】



40

R^{26} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{H}$ ；

(2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；

(3) アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシまたはプロポキシ）；

(4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ；

(5) R^9 ；

(6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ； 50

(7) $-\text{C}(\text{O})$ アルキル ; および

(8) CH_2CO_2 アルキル ;

$\text{R}^{2,7}$ は、以下からなる群から選択される :

(1) $-\text{H}$;

(2) $-\text{OH}$;

(3) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル) ; および

(4) アルコキシ ;

$\text{R}^{2,7a}$ は、以下からなる群から選択される :

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル) ; および

(2) アルコキシ ;

$\text{R}^{3,0}$ 、 $\text{R}^{3,1}$ 、 $\text{R}^{3,2}$ および $\text{R}^{3,3}$ は、別個に、以下からなる群から選択される :

(1) $-\text{H}$;

(2) $-\text{OH}$;

(3) $=\text{O}$;

(4) アルキル ;

(5) アリール (例えば、フェニル) ;

(6) アリールアルキル (例えば、ベンジル) ;

(7) $-\text{OR}^{9a}$;

(8) $-\text{NH}_2$;

(9) $-\text{NHR}^{9a}$;

(10) $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ であって、ここで、各 R^{9a} は、別個に、選択される ;

(11) $-\text{N}_3$;

(12) $-\text{NHR}^{9b}$; および

(13) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$;

$\text{R}^{5,0}$ は、以下からなる群から選択される :

(1) アルキル ;

(2) 非置換ヘテロアリール ;

(3) 置換ヘテロアリール ; および

(4) アミノ ;

ここで、その置換 $\text{R}^{5,0}$ 基上のその置換基は、アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチル) ; ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) ; および $-\text{OH}$ からなる群から別個に選択される ;

$\text{R}^{5,1}$ は、H および アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル および t-ブチル) からなる群から選択される ;

但し :

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない ; そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個のヘテロ原子および 1 個のハロ原子で置換されていない ; そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されている ; そして

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない ; そして

(7) A および B が、別個に、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択されるとき、 R^8 は、H ではない ; そして

(8) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群か

10

20

30

40

50

ら選択され、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) からなる群から選択される；そして

(9) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (3. 0) であるとき、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) からなる群から選択される；そして

(10) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (4. 0) であるとき、(a) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、上で定義したとおりであるか、または (b) R^{11a} は、置換基 (1) ~ (12) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキルー (ピペリジン環 V) からなる群から選択されるか、または (c) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキルー (ピペリジン環 V) からなる群から選択される；そして

(11) A および B が、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) からなる群から選択され、そして R^8 が (5. 0) であるとき、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも 1 個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される；そして

(12) A および B の少なくとも 1 個 (好ましくは、B) が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ が、置換基 (1) ~ (6) からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

(a) (2. 0) であって、ここで、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) から選択される、

(b) (3. 0) であって、ここで、 R^{11} は、置換基 (11) ~ (14) から選択される、

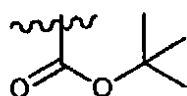
(c) (4. 0) であって、ここで、(i) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、式 1. 0 について上で定義したとおりであるか、または (ii) R^{11a} は、置換基 (1) ~ (12) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキルー (ピペリジン環 V) からなる群から選択されるか、または (iii) R^{11a} は、置換基 (13) ~ (18) からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環 V およびアルキルー (ピペリジン環 V) からなる群から選択される、および

(d) (5. 0) であって、ここで、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも 1 個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される；および

(13) A および B の少なくとも 1 個 (好ましくは、B) が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも 1 個が $-NH_2$ (すなわち、置換基 (8)) であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【0024】

【化105】



(14) A および B のうちの少なくとも 1 個 (好ましくは B) が置換基 (32) または (33) (好ましくは、(32)) であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも 1 個が $-N_3$ (すなわち、置換基 (11)) であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【0025】

10

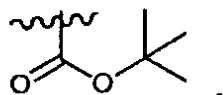
20

30

40

50

【化 1 0 6】



本発明はまた、有効量の本発明の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）および薬学的に受容可能な担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0 0 2 6】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害する方法を提供し、その方法は、その患者に、有効量の本発明の少なくとも 1 種（通常、1 種）の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）を投与する工程を包含する。

10

【0 0 2 7】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の腫瘍（すなわち、癌）を治療（または阻止）する方法を提供し、その方法は、その患者に、有効量の本発明の少なくとも 1 種（通常、1 種）の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）を投与する工程を包含する。

【0 0 2 8】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の腫瘍（すなわち、癌）を治療（または阻止）する方法を提供し、その方法は、その患者に、少なくとも 1 種の化学療法薬（これはまた、当該技術分野において、抗悪性腫瘍薬または抗癌剤として公知である）と併用して、有効量の本発明の少なくとも 1 種（通常、1 種）の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）を投与する工程を包含する。

20

【0 0 2 9】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の腫瘍（すなわち、癌）を治療（または阻止）する方法を提供し、その方法は、その患者に、少なくとも 1 種の化学療法薬（これはまた、当該技術分野において、抗悪性腫瘍薬または抗癌剤として公知である）および／または放射線と併用して、有効量の本発明の少なくとも 1 種（通常、1 種）の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）を投与する工程を包含する。

【0 0 3 0】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の腫瘍（すなわち、癌）を治療（または阻止）する方法を提供し、その方法は、その患者に、少なくとも 1 種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の少なくとも 1 種（通常、1 種）の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）を投与する工程を包含する。

30

【0 0 3 1】

本発明の方法において、本発明の化合物（例えば、式 1. 0 の化合物）は、この化学療法薬またはシグナル伝達阻害剤と同時にまたは順次に（すなわち、連続して）、投与できる。

【0 0 3 2】

（発明の詳細な説明）

40

本明細書中で記述するように、特に明記しない限り、特定の期間（例えば、毎週 1 回または 3 週間ごとに 1 回など）における薬剤または化合物の使用は、1 治療サイクルあたりである。

【0 0 3 3】

本明細書中で使用する以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有する：

A D H P L C とは、Chiral Technologies 製の H P L C カラムを意味する；

A U C とは、「Area Under the Curve（曲線下の面積）」を意味する；

B O C とは、第三級ブチルオキシカルボニルを意味する；

50

C B Zとは、 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ （すなわち、ベンジルオキシカルボニル）を意味する；

CH_2Cl_2 とは、ジクロロメタンを意味する；

C I M Sとは、化学イオン化質量スペクトルを意味する；

C m p dとは、化合物を意味する；

D B Uとは、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エンを意味する；

D E A Dとは、ジエチルアゾジカルボキシレートの意味する；

D E Cとは、E D C Iを意味し、これは、1-(3-ジメチル-アミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を意味する；

D M Fとは、N, N-ジメチルホルムアミドを意味する；

D P P Aとは、ジフェニルホスホリルアジドを意味する；

E tとは、エチルを意味する；

E t₃Nとは、T E Aを意味し、これは、トリエチルアミンを意味する；

E t O A cとは、酢酸エチルを意味する；

E t O Hとは、エタノールを意味する；

F A Bとは、F A B M Sを意味し、これは、高速原子衝撃質量分析法を意味する；

H O B Tとは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を意味する；

H R M Sとは、高分解能質量スペクトルを意味する；

I P Aとは、イソプロパノールを意味する；

i - P r O Hとは、イソプロパノールを意味する；

M eとは、メチルを意味する；

M e O Hとは、メタノールを意味する；

M H⁺とは、質量スペクトルにおける分子の分子イオン+水素を意味する；

M Sとは、質量分析法を意味する；

N M Mとは、N-メチルモルホリンを意味する；

O D H P L Cとは、Chiral Technologies製のH P L Cカラムを意味する；

P P h₃とは、トリフェニルホスフィンの意味する；

P hとは、フェニルを意味する；

P rとは、プロピルを意味する；

S E Mとは、2, 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを意味する；

T B D M Sとは、第三級ブチルジメチルシリルを意味する；

t - ブチルとは、 $-C-(CH_3)_3$ を意味する；

T F Aとは、トリフルオロ酢酸を意味する；

T H Fとは、テトラヒドロフランを意味する；

T rとは、トリチルを意味する；

T fとは、 SO_2CF_3 を意味する；

少なくとも1種とは、1種またはそれ以上（例えば、1～6種）、さらに好ましくは、1～4種を意味し、1種、2種または3種が最も好ましい；

アルケニルとは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分枝鎖を意味し、これは、2個～12個の炭素原子、好ましくは、2個～6個の炭素原子、最も好ましくは、3個～6個の炭素原子を含有する。

【0034】

アルコキシとは、酸素原子を介して隣接構造要素に共有結合したアルキル部分（アルキルは以下で定義する）を意味する（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）；

アルキルとは、直鎖および分枝炭素鎖を意味し、これは、1個～20個の炭素原子、好ましくは、1個～6個の炭素原子、さらに好ましくは、1個～4個の炭素原子、さらにより好ましくは、1個～2個の炭素原子を含有する；

アルキルカルボニルとは、カルボニル部分（ $-CO-$ ）に共有結合したアルキル基（上

10

20

30

40

50

で定義した)を意味する(例えば、 $-\text{COCH}_3$) ;

アルキルオキシカルボニルとは、酸素原子を介してカルボニル部分($-\text{CO}-$)に共有結合したアルキル基(上で定義した)を意味する(例えば、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$) ;

アルキニルとは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖および分枝炭素鎖を意味し、これは、2個~12個の炭素原子、好ましくは、2個~6個の炭素原子、最も好ましくは、2個~4個の炭素原子を含有する ;

アミノとは、 $-\text{NH}_2$ 部分を意味する ;

抗悪性腫瘍薬とは、癌に有効な化学療法薬を意味する ;

アリールとは、非置換炭素環基内に6個~15個の炭素原子を含有する炭素環基を意味し、これは、少なくとも1個の芳香環を有し(例えば、アリールは、フェニル環である) 10
、この炭素環基の全ての利用できる置換可能炭素原子は、該アリール基の結合可能点であると意図され、該アリール基は、非置換または置換されており、該置換アリール基は、1個またはそれ以上(例えば、1個~3個)の置換基を有し、これらの置換基は、別個に、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、 CF_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1,8})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1,8}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1,8})_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{COOR}^{2,3}$ および $-\text{NO}_2$ からなる群から選択され、好ましくは、該置換基は、別個に、アルキル(例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、ハロゲン(例えば、 Cl および Br)、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OH}$ からなる群から選択され、ここで、各 $\text{R}^{1,8}$ は、別個に、
H、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $\text{R}^{2,3}$ は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される ; 20

アリールアルキルとは、アリール基(上で定義した)で置換されたアルキル基(上で定義した)を意味する ;

アリールヘテロアルキルとは、アリール基(上で定義した)で置換されたヘテロアルキル基(以下で定義した)を意味する ;

アリールオキシとは、酸素原子を介して隣接構造要素に共有結合したアリール部分(上で定義した)を意味する(例えば、 $-\text{O}-$ フェニル(すなわち、フェノキシ)) ;

抗悪性腫瘍薬に関連した化合物は、抗体である薬剤を含有する ;

同時にとは、(1)時間的に同時に(例えば、同時点で)または(2)共通の治療スケジュール中の異なる時点の意味する ; 30

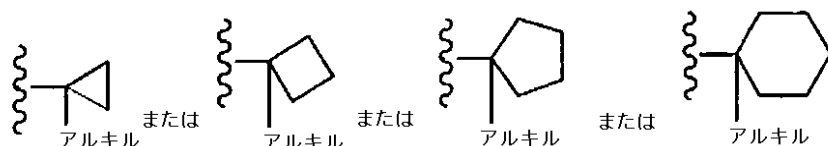
連続的にとは、一方に続いて他方を行うことを意味する ;

シクロアルケニルとは、非置換環内に3個~20個の炭素原子、好ましくは、3個~7個の炭素原子を有する不飽和炭素環を意味し、該シクロアルケニル環は、少なくとも1個(通常、1個)の二重結合を含み、そして該シクロアルケニル環は、非置換または置換されており、該置換シクロアルケニル環は、1個またはそれ以上(例えば、1個、2個または3個)の置換基を有し、該置換基は、別個に、アルキル(例えば、メチルおよびエチル)、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OH}$ からなる群から選択される ;

シクロアルキルとは、非置換環内に3個~20個の炭素原子、好ましくは、3個~7個の炭素原子を有する飽和炭素環を意味し、該シクロアルキル環は、非置換または置換されており、該置換シクロアルキル環は、1個またはそれ以上(例えば、1個、2個または3 40
個)の置換基を有し、該置換基は、別個に、アルキル(例えば、メチルおよびエチル)、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OH}$ からなる群から選択される ; 例えば、1-置換シクロアルキル環、例えば、

【0035】

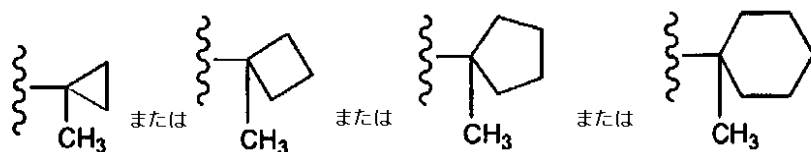
【化107】



ここで、該アルキルは、一般に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、通常、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基、好ましくは、メチル基である；それゆえ、その1位でメチルで置換されたシクロアルキル環の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0036】

【化108】



10

シクロアルキルアルキルとは、シクロアルキル基（上で定義した）で置換されたアルキル基（上で定義した）を意味する；

「異なる抗悪性腫瘍薬」との語句で使用される異なるとは、この薬剤が、同じ化合物でも同じ構造でもないことを意味し；好ましくは、「異なる抗悪性腫瘍薬」との語句で使用される異なるとは、同じ種類の抗悪性腫瘍薬に由来しないことを意味する；例えば、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、もう一方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物である；

有効量とは、治療有効量を意味する；例えば、以下を生じる化合物（または薬剤）または放射線の量である：（a）癌により引き起こされる1つまたはそれ以上の症状の減少、緩和または消失、（b）腫瘍の大きさの低下、（c）腫瘍の排除、および／または（d）腫瘍の長期間にわたる疾患安定化（成長阻止）；例えば、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）の治療では、治療有効量は、咳、息切れおよび／または痛みを緩和または排除する量である；また、例えば、FPT阻害剤の治療有効量は、ファルネシル化の減少を引き起こす量である；ファルネシル化の減少は、当該技術分野で周知の技術を使用して、薬力学的マーカー（例えば、Prelamin AおよびHDJ-2（DNAJ-2））の分析により、決定され得る；

20

ハロ（またはハロゲン）とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する；

ハロアルキルとは、ハロ基で置換されたアルキル基（上で定義した）を意味する；

ヘテロ原子とは、O、NまたはS原子を意味する；

ヘテロアルケニルとは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分枝炭素鎖であって、-O-、-S-および-N-からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子で中断されたものを意味し、これは、2個～20個の炭素原子、好ましくは、2個～6個の炭素原子を有するが、但し、1個より多いヘテロ原子が存在しているとき、それらのヘテロ原子は、互いに隣接していない；

30

ヘテロアルキルとは、-O-、-S-および-N-からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子で中断された直鎖および分枝炭素鎖を意味し、これは、1個～20個の炭素原子、好ましくは、1個～6個の炭素原子を有するが、但し、1個より多いヘテロ原子が存在しているとき、それらのヘテロ原子は、互いに隣接していない；

ヘテロアルキニルとは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖および分枝炭素鎖であって、-O-、-S-および-N-からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子で中断されたものを意味し、これは、2個～20個の炭素原子、好ましくは、2個～6個の炭素原子を有するが、但し、1個より多いヘテロ原子が存在しているとき、それらのヘテロ原子は、互いに隣接していない；

40

ヘテロアリールとは、O、SまたはN（但し、任意のOおよびS原子は、互いに隣接していない）からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する非置換または置換環状基を意味し、該ヘテロアリール基は、OおよびS原子を含有し、該ヘテロ原子は、炭素環構造を中断しておりそして芳香族性を与えるのに十分な数の非局在化 π 電子を有し、この非置換ヘテロアリール基は、好ましくは、2個～14個の炭素原子を含有し、ここで、該置換ヘテロアリール基は、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の同一または異なる R^{3A} （式1.1で定義した）基で置換されており、ヘテロアリール

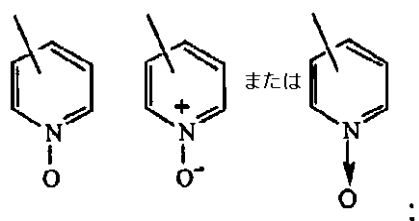
50

基の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：例えば、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-または4-ピリダジニル、3-、5-または6-[1, 2, 4-トリアジニル]、3-または5-[1, 2, 4-チアジゾリル]、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフラニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、トリアゾリル、2-、3-または4-ピリジル、または2-、3-または4-ピリジルN-オキシド（ここで、ピリジルN-オキシドは、以下として表わすことができる：

【0037】

10

【化109】



ヘテロアリーラルケニルとは、ヘテロアリール基（以下で定義した）で置換されたアルケニル基（上で定義した）を意味する；

20

ヘテロアリーラルキルとは、ヘテロアリール基（以下で定義した）で置換されたアルキル基（上で定義した）を意味する；

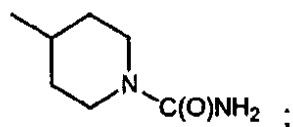
ヘテロシクロアルキルアルキルとは、ヘテロシクロアルキル基（以下で定義した）で置換されたアルキル基（上で定義した）を意味する；

ヘテロシクロアルキルとは、その炭素環が-O-、-S-または-NR^{2 4}からなる群より選択された1~3個のヘテロ基で中断された飽和炭素環を意味し、これは、3個~15個の炭素原子、好ましくは、4個~6個の炭素原子を含有し、ここで、R^{2 4}は、H、アルキル、アリールおよび-C(O)N(R^{1 8})₂からなる群から選択され、ここで、R^{1 8}は、上で定義したとおりであり、ヘテロシクロアルキル基の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：2-または3-テトラヒドロフラニル、2-または3-テトラヒドロチエニル、2-、3-または4-ピペリジニル、2-または3-ピロリジニル、1-、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-または4-ジオキサニル、モルホリニル、および

30

【0038】

【化110】



ヘテロシクロアルキルアルキルとは、ヘテロシクロアルキル基（上記の通り）で置換されたアルキル基（上で定義した）を意味する；

40

本発明の併用療法に関連して、「に伴って」とは、薬剤または成分を同時または順次に投与することを意味する；

患者とは、哺乳動物（例えば、ヒト）を意味する；

順次には、（1）その方法の1成分（（a）本発明の化合物、または（b）化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および／または放射線療法）の投与に続いて、他の成分（単数または複数）を投与することを意味する；1成分の投与後、次の成分は、第一成分の実質的に直後に投与できるか、または次の成分は、第一成分の有効期間後に投与できる；この有効時間は、第一成分の投与から最大の効果が実現される時間量である。

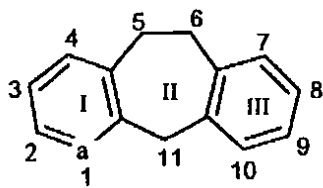
50

【0039】

この三環式の環系での位置は、以下である：

【0040】

【化111】



10

。

【0041】

以下の化合物における環 I I での「+」または「-」は、それぞれ、「(+) - 異性体」または「(-) - 異性体」を示す。

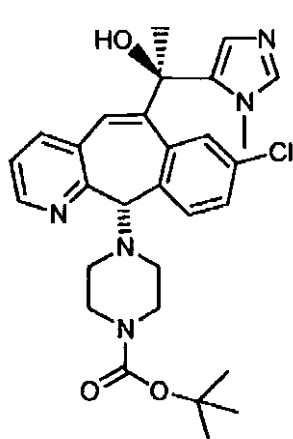
【0042】

当該技術分野で周知であるように、特定の原子から引かれた結合であって、その末端でいずれの部分も描写されていないものは、その結合を介してその原子に結合したメチル基を示す、例えば：

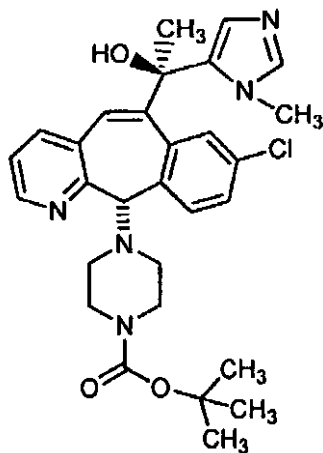
【0043】

【化112-1】

20



は、

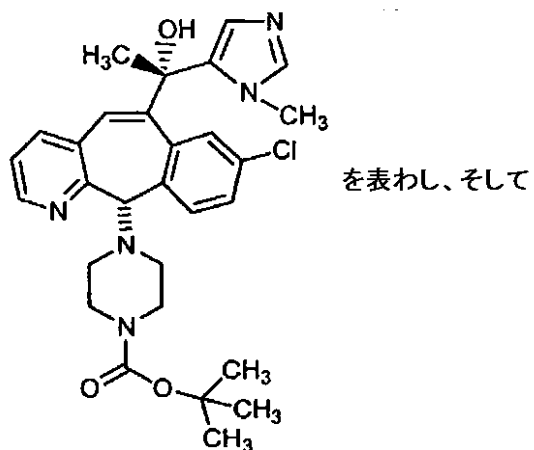
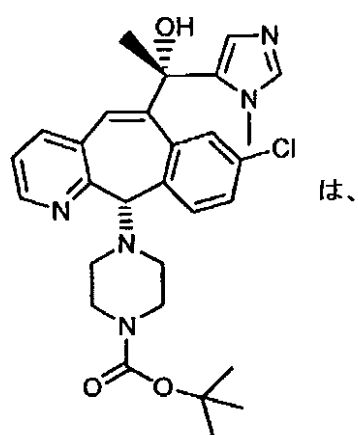


を表わす。

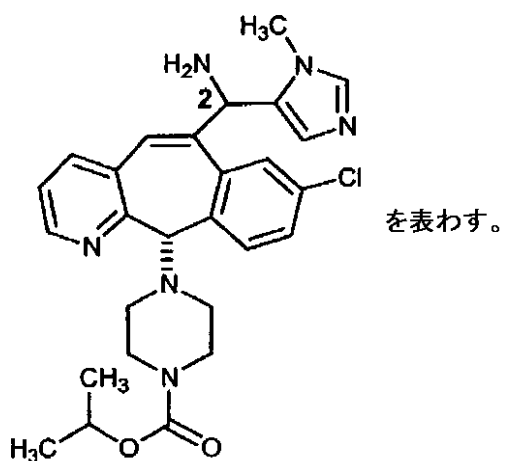
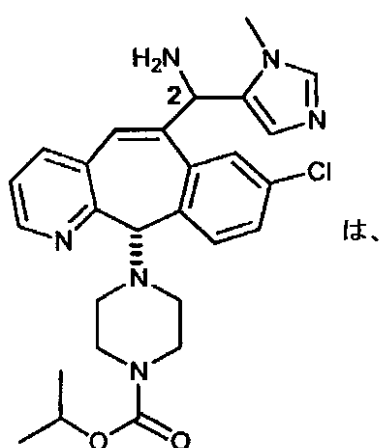
30

【0044】

【化 1 1 2 - 2】



10



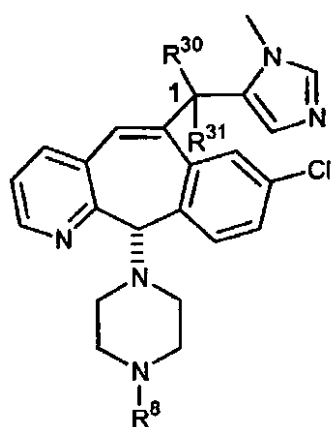
20

当業者は、ある式、例えば、

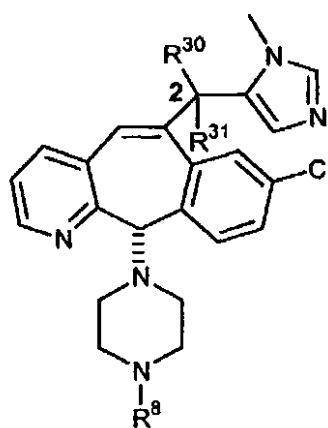
【0 0 4 5】

30

【化 1 1 3】



および

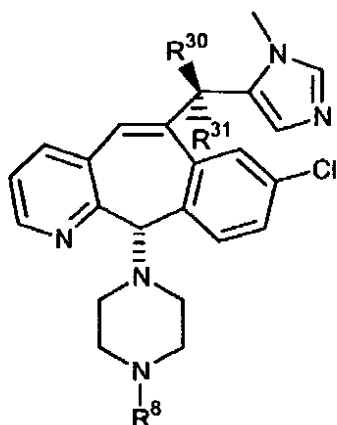


40

における番号「1」および「2」が、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わすことを理解する。これらの異性体のうちの 1 つは、

【0 0 4 6】

【化 1 1 4】

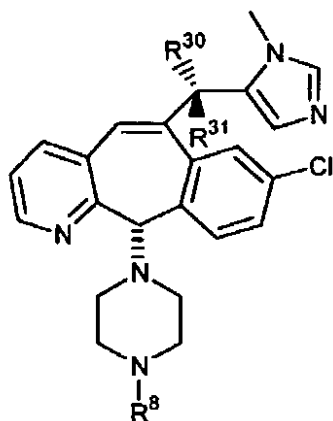


10

であり、そして、これらの異性体のうちの1つは、以下である：

【0 0 4 7】

【化 1 1 5】



20

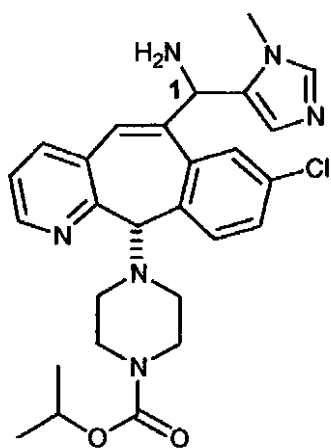
。

【0 0 4 8】

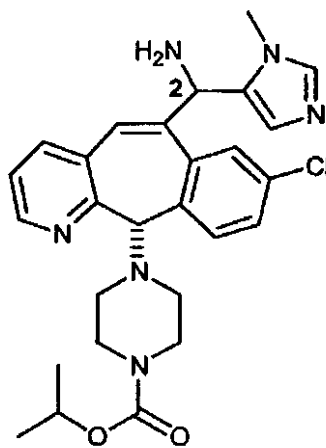
例えば、以下の異性体について、

【0 0 4 9】

【化 1 1 6】



および

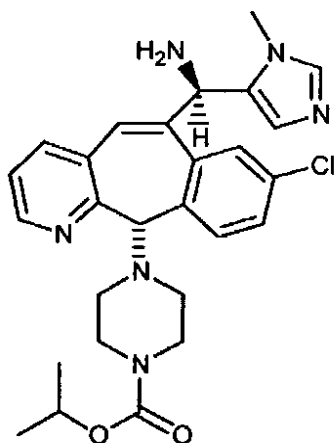


40

1つの異性体は、

【0 0 5 0】

【化 1 1 7】

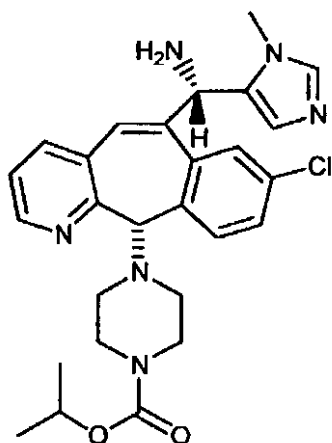


10

であり、そして1つの異性体は、

【0 0 5 1】

【化 1 1 8】



20

30

である。

【0 0 5 2】

本発明の化合物について、異性体1は、その化合物がジアステレオマー混合物を分離するのに使用される分離カラムから得られる第一異性体（例えば、HPLCから得られる第一異性体）であるか、またはその第一異性体の誘導体であることを意味する。異性体2は、その化合物がジアステレオマー混合物を分離するのに使用される分離カラムから得られる第二異性体（例えば、HPLCから得られる第二異性体）であるか、またはその第二異性体の誘導体であることを意味する。

【0 0 5 3】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）（好ましくは、（32））または（33）であるとき、 $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも1個は、置換基（7）～（13）からなる群から選択される。

40

【0 0 5 4】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）または（33）（好ましくは、（32））であるとき、 $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも1個は、置換基（7）、（9）、（10）、（12）および（13）からなる群から選択される。

【0 0 5 5】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）または（33）（好ましくは、（32））であり、 $R^{30} \sim R^{33}$ の少な

50

くとも1個が、 -NH_2 であり、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(3)～(10)からなる群から選択される。

【0056】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -NH_2 であり、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される。

【0057】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -N_3 であり、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(3)～(10)からなる群から選択される。

10

【0058】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -N_3 であり、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される。

【0059】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -NH_2 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(1)～(14)からなる群から選択される。

20

【0060】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -NH_2 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(3)～(14)からなる群から選択される。

【0061】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -NH_2 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される。

30

【0062】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -N_3 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(1)～(14)からなる群から選択される。

【0063】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -N_3 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(3)～(14)からなる群から選択される。

40

【0064】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 -N_3 であり、そして R^8 が、(3. 0)であるとき、 $\text{R}^{1\ 1}$ は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される。

【0065】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少な

50

くとも1個が、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が、(4. 0)であるとき、(a) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(4)および(7)～(12)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、(b) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(4)および(7)～(12)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される。

【0066】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が、(4. 0)であるとき、(a) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)であり、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、(b) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(c) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される。

10

【0067】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が、(4. 0)であるとき、(a) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(4)および(7)～(12)からなる群より選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、(b) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(4)および(7)～(12)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される。

20

【0068】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が、(4. 0)であるとき、(a) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群より選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、(b) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(c) $\text{R}^{1\ 1\ a}$ は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして $\text{R}^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される。

30

【0069】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^8 が、(5. 0)であるとき、 $\text{R}^{2\ 1}$ 、 $\text{R}^{2\ 2}$ および $\text{R}^{4\ 6}$ の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される。

【0070】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、 $\text{R}^{3\ 0} \sim \text{R}^{3\ 3}$ の少なくとも1個が、 $-\text{N}_3$ であり、そして R^8 が、(5. 0)であるとき、 $\text{R}^{2\ 1}$ 、 $\text{R}^{2\ 2}$ および $\text{R}^{4\ 6}$ の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される。

40

【0071】

式1. 0の実施形態では、

(1) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)であり、そして $\text{R}^{3\ 0}$ および $\text{R}^{3\ 1}$ が、置換基(1)～(6)からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

50

(a) (2. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(1 1)～(1 4)から選択される；

(b) (3. 0)であって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(1 1)～(1 4)から選択される；

(c) (4. 0)であって、ここで、(i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1 3)～(1 8)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、(i i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1)～(1 2)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(i i i) $R^{1\ 1\ a}$ は、置換基(1 3)～(1 8)からなる群から選択され、そして $R^{1\ 2}$ は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピ

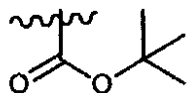
10

(d) (5. 0)であって、ここで、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも1個は、置換基(8) (g)、(8) (h)、(9)、(1 0)、(1 1)、(1 2)および(1 3)からなる群から選択される；そして

(2) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(3 2)であり、 R^3 または $R^{3\ 1}$ の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり(例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、Hまたはアルキル(例えば、 $-CH_3$)である)、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 R^8 は、

【0 0 7 2】

【化1 1 9】



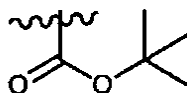
20

ではない；そして

(3) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(3 2)であり、 R^3 または $R^{3\ 1}$ の少なくとも1個が、 $-N_3$ であり(例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、Hまたはアルキル(例えば、 $-CH_3$)である)、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 R^8 は、

【0 0 7 3】

【化1 2 0】



30

ではない。

【0 0 7 4】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(3 2)であるとき、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも1個は、置換基(7)、(9)、(1 0)、(1 2)および(1 3)からなる群から選択される。

40

【0 0 7 5】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(3 2)であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり(例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、Hまたはアルキル(例えば、 $-CH_3$)である)、そして R^8 が、(2. 0)であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基(3)～(1 0)からなる群から選択される。

【0 0 7 6】

式1. 0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(3 2)であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり(例え

50

ば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(2. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1 1) ~ (1 4) からなる群から選択される。

【0077】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(2. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (3) ~ (1 0) からなる群から選択される。

【0078】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(2. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1 1) ~ (1 4) からなる群から選択される。

10

【0079】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1) ~ (1 4) からなる群から選択される。

20

【0080】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (3) ~ (1 4) からなる群から選択される。

【0081】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1 1) ~ (1 4) からなる群から選択される。

30

【0082】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1) ~ (1 4) からなる群から選択される。

【0083】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (3) ~ (1 4) からなる群から選択される。

40

【0084】

式 1. 0 の化合物の実施形態では、A および B の少なくとも 1 個（好ましくは、B）が置換基 (3 2) であり、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり（例えば、 $R^{3\ 0}$ が、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ が、H またはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、(3. 0) であるとき、 $R^{1\ 1}$ は、置換基 (1 1) ~ (1 4) か

50

らなる群から選択される。

【0085】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 R^{30} が、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} が、Hまたはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、（4.0）であるとき、（a） R^{11a} は、置換基（1）～（4）および（7）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、式1.0について上で定義したとおりであるか、または（b） R^{11a} は、置換基（1）～（4）および（7）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキル（ピペリジン環V）からなる群から選択される。

10

【0086】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 R^{30} が、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} が、Hまたはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、（4.0）であるとき、（a） R^{11a} は、置換基（13）～（18）からなる群から選択され、そして R^{12} は、式1.0について上で定義したとおりであるか、または（b） R^{11a} は、置換基（1）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキル（ピペリジン環V）からなる群から選択されるか、または（c） R^{11a} は、置換基（13）～（18）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアル

20

【0087】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも1個が、 $-N_3$ であり（例えば、 R^{30} が、 $-N_3$ であり、そして R^{31} が、Hまたはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、（4.0）であるとき、（a） R^{11a} は、置換基（1）～（4）および（7）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、式1.0について上で定義したとおりであるか、または（b） R^{11a} は、置換基（1）～（4）および（7）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキル（ピペリジン環V）からなる群から選択される。

30

【0088】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも1個が、 $-N_3$ であり（例えば、 R^{30} が、 $-N_3$ であり、そして R^{31} が、Hまたはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である）、そして R^8 が、（4.0）であるとき、（a） R^{11a} は、置換基（13）～（18）からなる群から選択され、そして R^{12} は、式1.0について上で定義したとおりであるか、または（b） R^{11a} は、置換基（1）～（12）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキル（ピペリジン環V）からなる群から選択されるか、または（c） R^{11a} は、置換基（13）～（18）からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキル（ピペリジン環V）からなる群から選択される。

40

【0089】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が置換基（32）であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも1個が、 $-NH_2$ であり（例えば、 R^{30} が、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} が、Hまたはアルキル（例えば、 $-CH_3$ ）であり）、そして R^8 が、（5.0）であるとき、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも1個は、置換基（8）（g）、（8）（h）、（9）、（10）、（11）、（12）および（13）からなる群から選択される。

【0090】

式1.0の化合物の実施形態では、AおよびBの少なくとも1個（好ましくは、B）が

50

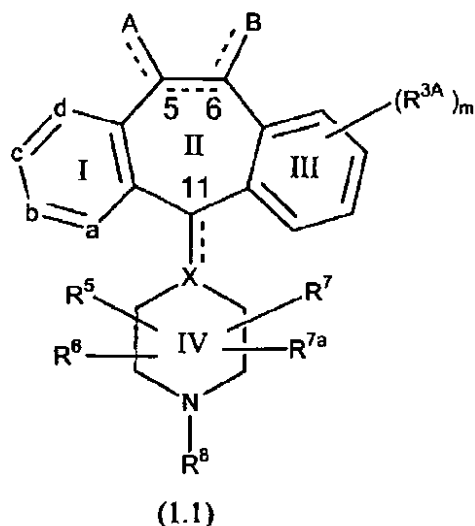
置換基 (32) であり、 R^{30} または R^{31} の少なくとも 1 個が、 $-N_3$ であり (例えば、 R^{30} が、 $-N_3$ であり、そして R^{31} が、H またはアルキル (例えば、 $-CH_3$) であり)、そして R^8 が、(5.0) であるとき、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも 1 個は、置換基 (8) (g)、(8) (h)、(9)、(10)、(11)、(12) および (13) からなる群から選択される。

【0091】

当業者は、式 1.0 の化合物がまた式 1.1 の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物により表わされることを理解する：

【0092】

【化 121】



ここで：

(A) a、b、c および d の 1 個は、N または $N^+ O^-$ を表わし、そして残りの a、b、c および d 基は、 CR^1 (すなわち、 R^1 基を備えた炭素) を表わし、ここで、各炭素上の各 R^1 基は、同一または異なる；または

(B) a、b、c および d の各々は、 CR^1 (すなわち、 R^1 基を備えた炭素) を表わし、ここで、各炭素上の各 R^1 基は、同一または異なる；

(C) 点線 (—) は、任意の結合を表わす；

(D) X は、任意の結合 (C 11 への) が存在しないとき、N または CH を表わし、また、任意の結合 (C 11 への) が存在するとき、C を表わす；

(E) 炭素原子 5 (すなわち、C-5) と炭素原子 6 (すなわち、C-6) との間で任意の結合が存在している (すなわち、C-5 と C-6 の間で二重結合が存在している) ととき、1 個の A 置換基だけが C-5 に結合しており、1 個の B 置換基だけが C-6 に結合しており、そして A または B は、H 以外のものである；

(F) 炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で任意の結合が存在しない (すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在している) ととき、

(1) 2 個の A 置換基が C-5 に結合しており、ここで、各 A 置換基は、別個に、選択される；そして

(2) 2 個の B 置換基が C-6 に結合しており、ここで、各 B 置換基は、別個に、選択される；そして

(3) 2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H である；そして

(4) 2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H 以外のものである (すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在しているとき、4 個の置換基 (A、A、B および B) のうちの 1 個は、H であり、そして 1 個の置換基は、H 以外のものである)；

10

20

30

40

50

(G) AおよびBは、別個に、以下からなる群から選択される：

(1) $-H$ ；

(2) $-R^9$ ；

(3) $-R^9 - C(O) - R^9$ ；

(4) $-R^9 - CO_2 - R^{9a}$ ；

(5) $-(CH_2)_p R^{26}$ ；

(6) $-C(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(7) $-C(O)NHR^9$ ；

(8) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；

(9) $-C(O)NHR^{26}$ ；

(10) $-(CH_2)_p C(R^9) - O - R^{9a}$ ；

(11) $-(CH_2)_{p-1}CH(R^9)_2$ であるが、但し、 p は、0ではなく、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(12) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；

(13) $-(CH_2)_p C(O)R^{27a}$ ；

(14) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；

(15) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；

(16) $-(CH_2)_p C(O)N(R^{26})_2$ であって、ここで、各 R^{26} は、同一または異なる；

(17) $-(CH_2)_p N(R^9) - R^{9a}$ (例えば、 $-CH_2 - N(CH_2 - \text{ピリジン}) - CH_2 - \text{イミダゾール}$)；

(18) $-(CH_2)_p N(R^{26})_2$ であって、ここで、各 R^{26} は、同一または異なる (例えば、 $-(CH_2)_p - NH - CH_2 - CH_3$)；

(19) $-(CH_2)_p NHC(O)R^{50}$ ；

(20) $-(CH_2)_p NHC(O)_2 R^{50}$ ；

(21) $-(CH_2)_p N(C(O)R^{27a})_2$ であって、ここで、各 R^{27a} は、同一または異なる；

(22) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)R^{27}$ ；

(23) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)R^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；

(24) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)NR^{27}$ ；

(25) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)NR^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合した原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；

(26) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)N(R^{27a})_2$ であって、ここで、各 R^{27a} は、同一または異なる；

(27) $-(CH_2)_p NH SO_2 N(R^{51})_2$ であって、ここで、各 R^{51} は、同一または異なる；

(28) $-(CH_2)_p NHC O_2 R^{50}$ ；

(29) $-(CH_2)_p NC(O)NHR^{51}$ ；

(30) $-(CH_2)_p CO_2 R^{51}$ ；

(31) $-NHR^9$ ；

(32)

【0093】

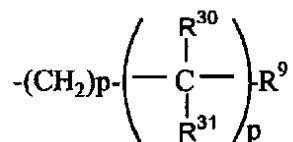
10

20

30

40

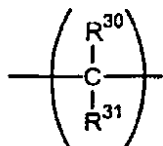
【化 1 2 2】



ここで、 R^{30} および R^{31} は、同一または異なり、そして各 p は、別個に、選択される；但し、各

【0 0 9 4】

【化 1 2 3】

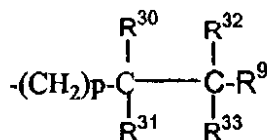


基について、 R^{30} または R^{31} の 1 個が $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ および $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、 H 、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；

(3 3)

【0 0 9 5】

【化 1 2 4】



ここで、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、同一または異なる；但し、 R^{30} または R^{31} の 1 個が $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ および $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{30} または R^{31} は、 H 、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；但し、 R^{32} または R^{33} の 1 個が $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ および $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ からなる群から選択されるとき、残りの R^{32} または R^{33} は、 H 、アルキル、アリール（例えば、フェニル）およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）からなる群から選択される；

(3 4) $-\text{アルケニル}-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$ ；(3 5) $-\text{アルケニル}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；(3 6) $-\text{アルケニル}-\text{CO}_2\text{R}^{51}$ ；(3 7) $-\text{アルケニル}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$ ；(3 8) $(\text{CH}_2)_p-\text{アルケニル}-\text{CO}_2-\text{R}^{51}$ ；(3 9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ ；および(4 0) $-(\text{CH}_2)_p-\text{フタルイミド}$ ；(H) p は、0、1、2、3 または 4 である；(I) R^1 は、以下からなる群から選択される：(1) H ；

(2) ハロ；

(3) $-\text{CF}_3$ 、(4) $-\text{OR}^{10}$ ；(5) $-\text{COR}^{10}$ 、

10

20

30

40

50

- (6) $-SR^{10}$;
- (7) $-S(O)_t R^{15}$;
- (8) $-N(R^{10})_2$;
- (9) $-NO_2$;
- (10) $-OC(O)R^{10}$;
- (11) $-CO_2 R^{10}$;
- (12) $-OCO_2 R^{15}$;
- (13) $-CN$;
- (14) $-NR^{10} COOR^{15}$;
- (15) $-SR^{15} C(O)OR^{15}$; 10
- (16) $-SR^{15} N(R^{13})_2$ であるが、但し、 $-SR^{15} N(R^{13})_2$ 中の R^{15} は、 $-CH_2$ ではなく、ここで、各 R^{13} は、別個に、Hおよび $-C(O)OR^{15}$ からなる群から選択される；
- (17) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ；
- (18) テトラゾール-5-イルチオ；
- (19) 置換テトラゾール-5-イルチオ；
- (20) アルキニル；
- (21) アルケニル；および
- (22) アルキル、
- (23) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ および $-CO_2 R^{10}$ からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている； 20
- (24) 置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ および $-CO_2 R^{10}$ からなる別個に群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている；
- (J) 各 R^{3A} は、別個に、以下からなる群から選択される：
- (1) ハロ；
- (2) $-CF_3$ 、
- (3) $-OR^{10}$ ；
- (4) $-COR^{10}$ 、 30
- (5) $-SR^{10}$ ；
- (6) $-S(O)_t R^{15}$ ；
- (7) $-N(R^{10})_2$ ；
- (8) $-NO_2$ ；
- (9) $-OC(O)R^{10}$ ；
- (10) $-CO_2 R^{10}$ ；
- (11) $-OCO_2 R^{15}$ ；
- (12) $-CN$ ；
- (13) $-NR^{10} COOR^{15}$ ；
- (14) $-SR^{15} C(O)OR^{15}$ ； 40
- (15) $-SR^{15} N(R^{13})_2$ であるが、ここで、各 R^{13} は、別個に、Hおよび $-C(O)OR^{15}$ からなる群から選択され、但し、 $-SR^{15} N(R^{13})_2$ 中の R^{15} は、 $-CH_2$ ではない；
- (16) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ；
- (17) テトラゾール-5-イルチオ；
- (18) 置換テトラゾール-5-イルチオ；
- (19) アルキニル；
- (20) アルケニル；
- (21) アルキル、
- (22) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ および 50

CO_2R^{10} からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている；

(23) 置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、ハロゲン、 $-\text{OR}^{10}$ および $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている；

(K) m は、0、1 または 2 である；

(L) t は、0、1 または 2 である；

(M) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：

(1) H；

(2) $-\text{CF}_3$ ；

(3) $-\text{COR}^{10}$ ；

(4) アルキル；

(5) 非置換アリール；

(6) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{10}$ 、 COOR^{15} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ および $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の基で置換されている；および

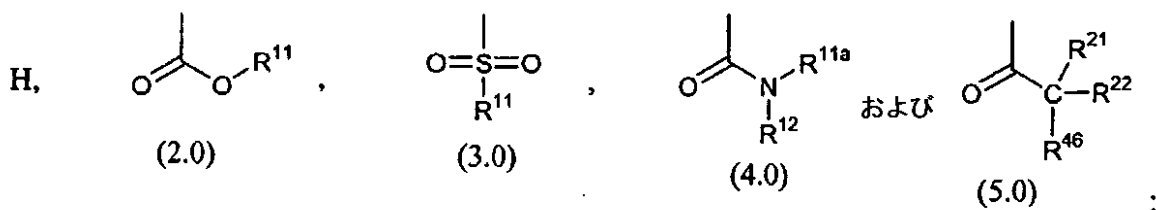
(7) 置換アリールであって、該置換アリールは、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{10}$ 、 COOR^{15} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ および $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ からなる群から選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の基で置換されている；または

(N) R^5 は、 R^6 と一緒になって、 $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表わす；

(O) R^8 は、以下からなる群から選択される：

【0096】

【化125】



(P) R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) 非置換ヘテロアリール；

(2) 置換ヘテロアリール；

(3) 非置換アリールアルコキシ；

(4) 置換アリールアルコキシ；

(5) ヘテロシクロアルキル；

(6) 置換ヘテロシクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(9) 非置換ヘテロアリールアルキル；

(10) 置換ヘテロアリールアルキル；

(11) 非置換ヘテロアリールアルケニル；

(12) 置換ヘテロアリールアルケニル；

(13) 非置換ヘテロアリールアルキニル；および

(14) 置換ヘテロアリールアルキニル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている：

(1) $-\text{OH}$ であるが、但し、1 個より多い $-\text{OH}$ 基が存在しているとき、各 $-\text{OH}$ 基は、異なる炭素原子に結合している（すなわち、1 個だけの $-\text{OH}$ 基が炭素原子に結合

10

20

30

40

50

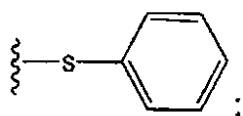
できる) ;

- (2) $-\text{CO}_2 \text{R}^{14}$;
- (3) $-\text{CH}_2 \text{OR}^{14}$ 、
- (4) ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) 、
- (5) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t-ブチル) ;
- (6) アミノ ;
- (7) トリチル ;
- (8) ヘテロシクロアルキル ;
- (9) シクロアルキル (例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル) ;
- (10) アリールアルキル ;
- (11) ヘテロアリール ;
- (12) ヘテロアリールアルキル、および
- (13)

10

【0097】

【化126】



ここで、 R^{14} は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル； 20

(Q) R^{9a} は、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(R) R^{9b} は、以下からなる群から選択される：

- (1) $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{9a}$;
- (2) $-\text{SO}_2 \text{R}^{9a}$;
- (3) $-\text{C}(\text{O}) \text{NHR}^{9a}$;
- (4) $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^{9a}$; および
- (5) $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^{9c})_2$;

(S) 各 R^{9c} は、別個に、H、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択される； 30

(T) R^{10} は、H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択される；

(U) R^{11} は、以下からなる群から選択される：

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) 非置換アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) 非置換シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル；

40

(11) 非置換アルケニル (例えば、 $-\text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH}_2$) ；

(12) $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ であって、ここで、各アルキルは、別個に、選択される (例えば、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ；

(13) 非置換アリールアルキル；および

(14) 置換アリールアルキル；

ここで、該置換アルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の置換基で置換されている； 50

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

(2) ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；および

(3) -CN；そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11} 基は、以下からなる群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている；

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

10

(2) ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；および

(3) アルキル；そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11} 基のアリール部分は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている；

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

(2) ハロゲン（例えば、Br、ClまたはF）；

20

(3) アルキル；

(4) -CF₃；

(5) -CN；および

(6) アルコキシ（例えば、-OCH₃）；

(V) R^{11a} は、以下からなる群から選択される；

(1) H；

(2) OH；

(3) アルキル；

(4) 置換アルキル；

(5) 非置換アリール；

30

(6) 置換アリール；

(7) 非置換シクロアルキル；

(8) 置換シクロアルキル；

(9) 非置換ヘテロアリール；

(10) 置換ヘテロアリール；

(11) ヘテロシクロアルキル；

(12) 置換ヘテロシクロアルキル；

(13) -OR^{9a}；

(14) 非置換アリールアルキル；

(15) 置換アリールアルキル；

40

(16) 非置換アルケニル；

(17) 非置換アリールアシル（例えば、-C(O)フェニル）；および

(18) 非置換ヘテロアリールアルキル（例えば、-CH₂-ピリジル）；

ここで、該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている；

(1) -OHであるが、但し、1個より多い-OH基が存在しているとき、各-OH基は、異なる炭素原子に結合されている（すなわち、1個だけの-OH基が炭素原子に結合できる）；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

50

- (4) ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) ;
- (5) シクロアルキル ;
- (6) ヘテロシクロアルキル ;
- (7) アリールアルキル ;
- (8) ヘテロアリールアルキル ; および
- (9) ヘテロアルケニル ; そして

ここで、該置換シクロアルキル、および置換ヘテロシクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の置換基で置換されている :

(1) -OH であるが、但し、1 個より多い -OH 基が存在しているとき、各 -OH 基は、異なる炭素原子に結合されている (すなわち、1 個だけの -OH 基が炭素原子に結合できる) ; 10

- (2) -CN ;
- (3) -CF₃ ;
- (4) ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) ;
- (5) アルキル ;
- (6) シクロアルキル ;
- (7) ヘテロシクロアルキル ;
- (8) アリールアルキル ;
- (9) ヘテロアリールアルキル ;
- (10) アルケニル ; および
- (11) ヘテロアルケニル ; そして

ここで、該置換アリール、置換ヘテロアリール、および該置換アリールアルキル R^{11a} 基のアリール部分は、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の置換基を有する :

(1) -OH であるが、但し、1 個より多い -OH 基が存在しているとき、各 -OH 基は、異なる炭素原子に結合されている (すなわち、1 個だけの -OH 基が炭素原子に結合できる) ;

- (2) -CN ;
- (3) -CF₃ ;
- (4) ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) ;
- (5) アルキル ;
- (6) シクロアルキル ;
- (7) ヘテロシクロアルキル ;
- (8) アリールアルキル ;
- (9) ヘテロアリールアルキル ;
- (10) アルケニル ;
- (11) ヘテロアルケニル ;
- (12) アリールオキシ (例えば、-O-フェニル) ; および
- (13) アルコキシ (例えば、-OCH₃) ;

(W) R^{12} は、以下からなる群から選択される : H、アルキル、ピペリジン環 V、シクロアルキル、および -アルキル- (ピペリジン環 V) (ここで、該ピペリジン環 V は、以下で記述されている ; 例えば、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の定義における段落 (8) を参照) ;

(X) R^{15} は、アルキルおよびアリールからなる群から選択される ;

(Y) R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、別個に、以下からなる群から選択される :

- (1) -H ;
- (2) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t-ブチル) ;
- (3) 非置換アリール (例えば、フェニル) ;
- (4) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル、ハロゲン、-CF₃ お

よびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(5) 非置換シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）；

(6) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ またはOHから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(7) 次式のヘテロアリール、

【0098】

【化127】

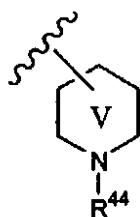


10

(8) ピペリジン環 V：

【0099】

【化128】



20

ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

(a) $-H$ 、

(b) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）

；

(c) アルキルカルボニル（例えば、 $CH_3C(O)-$ ）；

(d) アルキルオキシカルボニル（例えば、 $-C(O)O-t-C_4H_9$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ および $-C(O)OCH_3$ ）；

30

(e) ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；および

(f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

(9) $-NH_2$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-NH_2$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-NH_2$ のとき、残りの基は、 $-OH$ ではない；

(10) $-OH$ であるが、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} 基の1個だけが、 $-OH$ であり得、但し、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の1個が $-OH$ のとき、残りの基は、 $-NH_2$ ではない；および

(11) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、好ましくは、1) $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から選択される1個またはそれ以上（例えば、1~3個または1~2個）の置換基で置換されているが、但し、1個だけの $-OH$ または1個の $-NH_2$ 基が、置換炭素上にある；

40

(12) アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）；または

(13) R^{21} および R^{22} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、環を形成し、該環は、以下からなる群から選択される：

(a) 非置換シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル）；

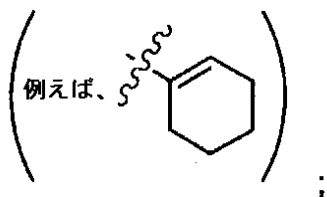
(b) 置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ およびOHからなる群から別個に選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている；

50

(c) 非置換シクロアルケニル

【0100】

【化129】

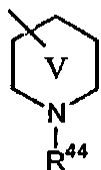


(d) 置換シクロアルケニルであって、該置換シクロアルケニルは、アルキル、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ および OH からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；

(e) ヘテロシクロアルキル、例えば、次式のピペリジル環：

【0101】

【化130】



ここで、 R^{44} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{H}$ 、

(2) アルキル、（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；

(3) アルキルカルボニル（例えば、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ ）；

(4) アルキルオキシカルボニル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ および $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ）；

(5) ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；および

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$ ；

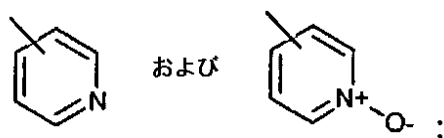
(f) 非置換アリール（例えば、フェニル）；

(g) 置換アリールであって、該置換アリールは、アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、 Cl 、 Br または F ）、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OH および アルコキシ（例えば、メトキシ）からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；および

(i) 以下からなる群から選択されるヘテロアリール：

【0102】

【化131】



(Z) R^{26} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{H}$ ；

(2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；

(3) アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）；

(4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ；

(5) R^9 ；

(6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；

- (7) $-C(O)$ アルキル ; および
 (8) CH_2CO_2 アルキル ;
 (A A) $R^{2\ 7}$ は、以下からなる群から選択される :
 (1) $-H$;
 (2) $-OH$;
 (3) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル) ; および
 (4) アルコキシ ;

- (A B) $R^{2\ 7\ a}$ は、以下からなる群から選択される :
 (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル) ; および
 (2) アルコキシ ;

(A C) $R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、別個に、以下からなる群から選択される :

- (1) $-H$;
 (2) $-OH$;
 (3) $=O$;
 (4) アルキル ;
 (5) アリール (例えば、フェニル) ;
 (6) アリールアルキル (例えば、ベンジル) ;
 (7) $-OR^{9\ a}$;
 (8) $-NH_2$;
 (9) $-NHR^{9\ a}$;
 (10) $-N(R^{9\ a})_2$ であって、ここで、各 $R^{9\ a}$ は、別個に、選択される ;
 (11) $-N_3$;
 (12) $-NHR^{9\ b}$; および
 (13) $-N(R^{9\ a})R^{9\ b}$;

(A D) $R^{5\ 0}$ は、以下からなる群から選択される :

- (1) アルキル ;
 (2) 非置換ヘテロアリール ;
 (3) 置換ヘテロアリール ; および
 (4) アミノ ;

ここで、該置換ヘテロアリール基上の該置換基は、別個に、以下からなる群から選択される 1 個またはそれ以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の置換基から選択される : アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル) ; ハロゲン (例えば、Br、Cl または F) ; および $-OH$;

(A E) $R^{5\ 1}$ は、H および アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル および t -ブチル) からなる群から選択される ;

(A F) 但し :

(1) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない ; そして

(2) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(3) 置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子で置換されていない ; そして

(4) 置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(5) 置換アルキル部分の炭素原子は、1 個より多いヘテロ原子で置換されていない ; そして

(6) 置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない ; そして

(7) A および B が、別個に、置換基 (1) ~ (31) および (34) ~ (39) か

10

20

30

40

50

らなる群から選択されるとき、 R^8 は、Hではない；そして

(8) AおよびBが、置換基(1)～(31)および(34)～(39)からなる群から選択され、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^{11} は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される；そして

(9) AおよびBが、置換基(1)～(31)および(34)～(39)からなる群から選択され、そして R^8 が(3. 0)であるとき、 R^{11} は、置換基(11)～(14)からなる群から選択される；そして

(10) AおよびBが、置換基(1)～(31)および(34)～(39)からなる群から選択され、そして R^8 が(4. 0)であるとき、(a) R^{11a} は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして R^{12} は、上で定義したとおりであるか、
 または(b) R^{11a} は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(c) R^{11a} は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される；そして

10

(11) AおよびBが、置換基(1)～(31)および(34)～(39)からなる群から選択され、そして R^8 が(5. 0)であるとき、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される；そして

(12) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ が、置換基(1)～(6)からなる群から選択されるとき、 R^8 は、以下からなる群から選択される：

20

(a) (2. 0)であって、ここで、 R^{11} は、置換基(11)～(14)から選択される、

(b) (3. 0)であって、ここで、 R^{11} は、置換基(11)～(14)から選択される、

(c) (4. 0)であって、ここで、(i) R^{11a} は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして R^{12} は、式1. 0について上で定義したとおりであるか、または(ii) R^{11a} は、置換基(1)～(12)からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択されるか、または(iii) R^{11a} は、置換基(13)～(18)からなる群から選択され、そして R^{12} は、シクロアルキル、ピペリジン環Vおよびアルキルー(ピペリジン環V)からなる群から選択される、および

30

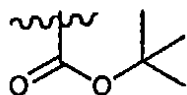
(d) (5. 0)であって、ここで、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも1個は、置換基(8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12)および(13)からなる群から選択される；および

(13) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも1個が-NH₂(すなわち、置換基(8))であり、そして R^8 が(2. 0)であるとき、 R^8 は、以下ではない：

40

【0103】

【化132】



；および

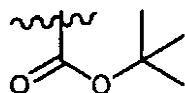
(14) AおよびBの少なくとも1個(好ましくは、B)が置換基(32)または(33)(好ましくは、(32))であり、そして $R^{30} \sim R^{33}$ の少なくとも1個が-N

50

3 (すなわち、置換基 (1 1)) であり、そして R^8 が (2. 0) であるとき、 R^8 は、以下ではない：

【0 1 0 4】

【化 1 3 3】



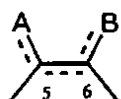
10

。【0 1 0 5】

炭素原子 5 と炭素原子 6 との間で単結合が存在しているとき、2 個の A 置換基が C-5 に結合しており、そして 2 個の B 置換基が C-6 に結合しており (すなわち、

【0 1 0 6】

【化 1 3 4】

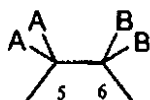


は、

20

【0 1 0 7】

【化 1 3 4 A】



を表わす)、そして各 A および各 B は、別個に、選択され、そして 2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H であり、そして 2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H 以外のものである (すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在しているとき、1 個～4 個の置換基 (A、A、B および B) は、H であり、そして 1 個の置換基は、H 以外のものである))。

30

【0 1 0 8】

置換 R^9 基は、置換可能炭素原子を有する基の任意の部分で、置換できる。例えば、炭化水素部分 (例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル) に結合された環部分 (例えば、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環) を有する基は、その環部分および／または炭化水素部分で、置換できる。それゆえ、例えば、置換ヘテロアリールアルキルは、そのヘテロアリール部分および／またはアルキル部分で、置換できる。

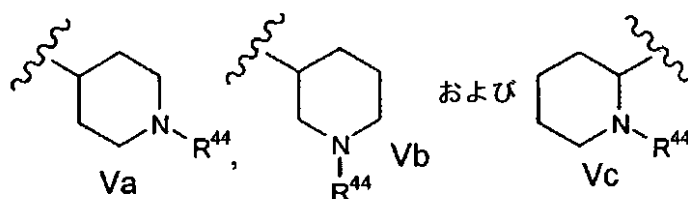
【0 1 0 9】

ピペリジン環 V には、以下の環が挙げられる：

【0 1 1 0】

【化 1 3 5】

40

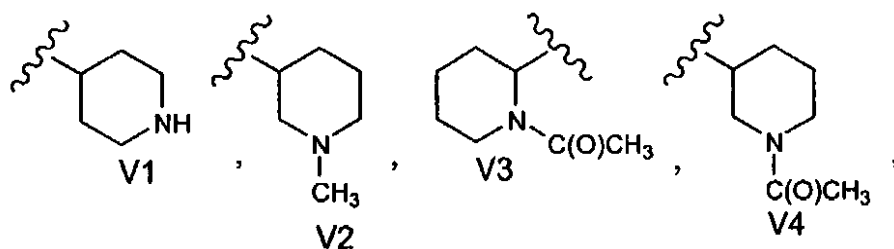


環 V の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

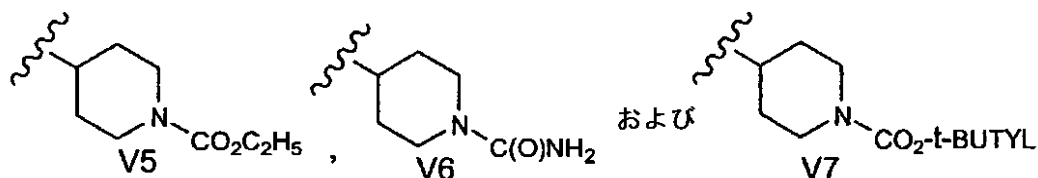
【0 1 1 1】

50

【化 1 3 6】



10

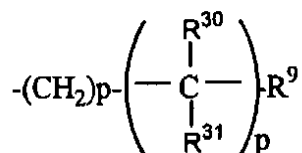


本発明の 1 実施形態は、式 1. 1 の化合物に関し、ここで、その C-5 ~ C-6 二重結合は、存在しており、A は、H であり、そして B は、以下の基である：

【0 1 1 2】

20

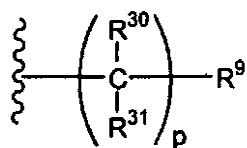
【化 1 3 7】



ここで、該 B 基の $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 であり、そして該 B 基の

【0 1 1 3】

【化 1 3 8】



30

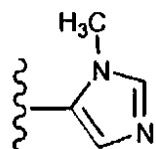
部分の p は、1 であり、他の全ての置換基は、式 1. 1 で定義したとおりである。好ましくは、 R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール（例えば、置換イミダゾリル）である。最も好ましくは、 R^9 は、置換ヘテロアリールであり、さらに好ましくは、置換イミダゾリルであり、さらにより好ましくは、N-アルキルイミダゾリルであり、さらにより好ましくは、

以下である：

40

【0 1 1 4】

【化 1 3 9】



好ましくは、 R^{30} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ （ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）、 N_3 および $-NHR^{9b}$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、H およびアルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される。最も好ましくは、（

50

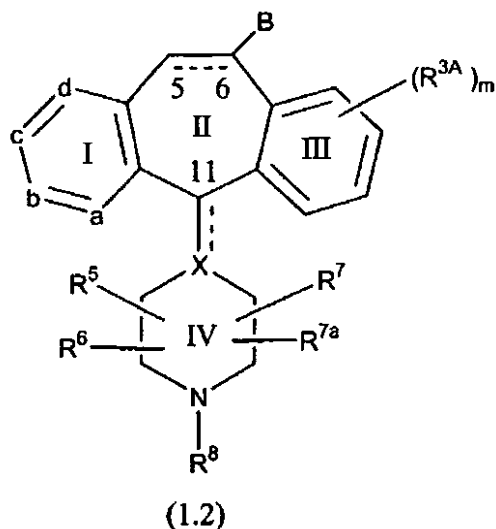
1) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；(2) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；(3) R^{30} は、 $-OR^{9a}$ （ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）であり、そして R^{31} は、 H またはアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、該アルキル基は、好ましくは、メチルである）、好ましくは、 H である；(4) R^{30} は、 N_3 であり、そして R^{31} は、 H またはアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、該アルキル基は、好ましくは、メチルである）、好ましくは、 H である；または(5) R^{30} は、 $-NHR^{9b}$ （ここで、 R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである）であり、そして R^{31} は、 H またはアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、該アルキル基は、好ましくは、メチルである）、好ましくは、 H である。さらに好ましくは、 R^{30} は、 $-NH_2$ または $-NHR^{9b}$ であり、そして R^{31} は、 H である。さらにより好ましくは、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である。好ましくは、 X は、 N である。好ましくは、 a は、 N である。好ましくは、 b は、 CR^1 であり、ここで、 R^1 は、 H である。好ましくは、 c は、 CR^1 であり、ここで、 R^1 は、 H またはハロ（例えば、 Br または Cl ）、最も好ましくは、 H である。好ましくは、 d は、 CR^1 であり、ここで、 R^1 は、 H である。好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、 H である。好ましくは、 m は、1であり、そして R^{3A} は、ハロ（例えば、 Br または Cl ）、最も好ましくは、 Cl である。 m が1のとき、 R^{3A} は、好ましくは、 $C-8$ 位置にあり、すなわち、好ましくは、 R^{3A} は、 $8-H$ 、最も好ましくは、 $8-Cl$ である。 R^8 は、好ましくは、2.0、3.0、4.0または5.0である。 R^8 が2.0のとき、 R^{11} は、好ましくは、アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ ）、最も好ましくは、 t -ブチルまたはイソプロピル、さらに好ましくは、イソプロピルである。好ましくは、 R^8 は、2.0である。好ましくは、この実施形態の化合物は、式1.5A、1.6Aまたは1.7Aで示した立体配置を有する。

【0115】

本発明の1実施形態は、次式を有する式1.1の化合物に関する：

【0116】

【化140】



ここで：

(1) a 、 b 、 c 、 d 、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 および X は、式1.1について上で定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0117】

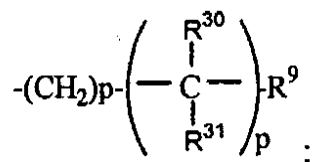
10

20

30

40

【化 1 4 1】



(3) 該 B 基では：

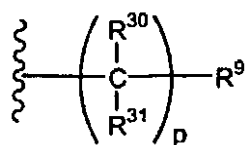
(a) $-(\text{CH}_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

10

【0 1 1 8】

【化 1 4 2】

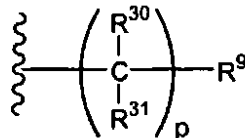
部分の p は、1 ~ 3、好ましくは、1 ~ 2、最も好ましくは、1 である；

(c) 該

20

【0 1 1 9】

【化 1 4 3】



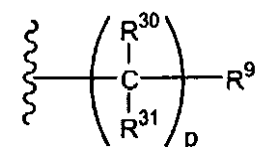
部分について、 p が 1 のとき、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ （好ましくは、 $-\text{OH}$ ）であり、そして R^{31} は、アルキル、最も好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルからなる群より選択され；

30

(d) 該

【0 1 2 0】

【化 1 4 4】



部分について、 p が 2 または 3 のとき、(1) 1 個の $-\text{C}\text{R}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、アルキル、最も好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルである；そして (2) 残りの $-\text{C}\text{R}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

40

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリアル（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリアル、好ましくは、置換ヘテロアリアル、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリアル、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリアル基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリアル基は、環窒

50

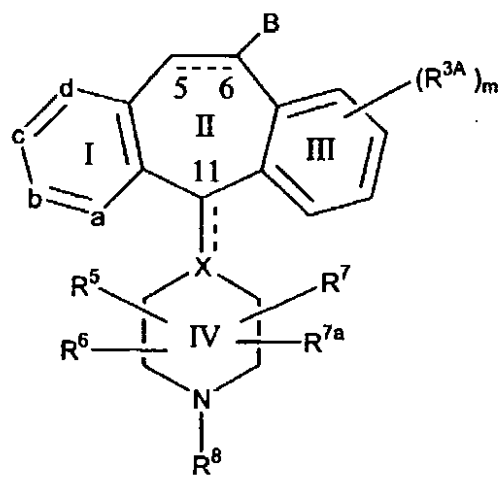
素により、隣接 $-C R^{30} R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。

【0121】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 1 の化合物に関する：

【0122】

【化 1 4 5】



(1.3)

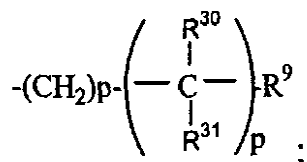
ここで：

(1) R^8 および X は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0123】

【化 1 4 6】



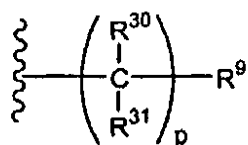
(3) 該 B 基では：

(a) $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0124】

【化 1 4 7】



部分の p は、1～3、好ましくは、1～2、最も好ましくは、1 である；

(c) 該

【0125】

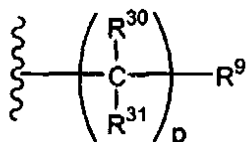
10

20

30

40

【化 1 4 8】

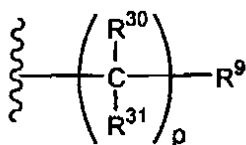


部分について、 p が1のとき、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ からなる群より選択され、そして R^{31} は、アルキル、最も好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルである；

(d) 該

【0 1 2 6】

【化 1 4 9】



部分について、 p が2または3のとき、(1) 1個の $-CR^{30}R^{31}-$ 部分について、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、アルキル、最も好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルである；そして(2) 残りの $-CR^{30}R^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-CR^{30}R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。

【0 1 2 7】

(4) a は、 N である；

(5) b 、 c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、 H であるか、または1個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、 Br 、 Cl または F ）であり、そして残りの2個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1であり、そして R^{3A} は、ハロである（例えば、 Br または Cl ）か、または m は、2であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロ（例えば、 Br または Cl ）である；そして

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、 H である。

【0 1 2 8】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式1. 1の化合物に関する：

【0 1 2 9】

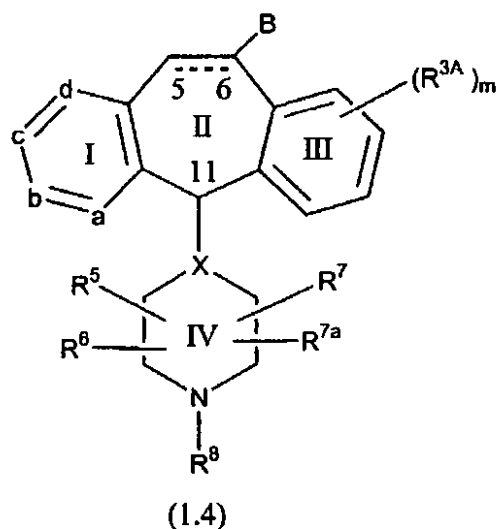
10

20

30

40

【化 1 5 0】



10

ここで：

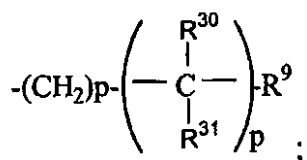
(1) R^8 は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

20

【0 1 3 0】

【化 1 5 1】



(3) 該 B 基では：

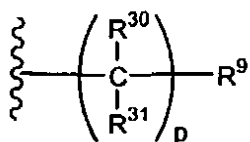
(a) $-(CH_2)_p$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

30

【0 1 3 1】

【化 1 5 1 A】



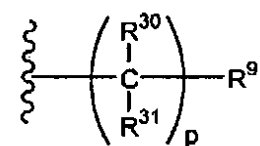
部分の p は、1 ~ 3、好ましくは、1 ~ 2、最も好ましくは、1 である；

(c) 該

40

【0 1 3 2】

【化 1 5 2】



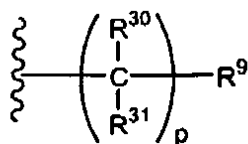
部分について、p が 1 のとき、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ からなる群より選択され、そして R^{31} は、アルキル、最も好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルである；

50

(d) 該

【0133】

【化153】



部分について、 p が2または3のとき、(1) 1個の $-CR^{30}R^{31}-$ 部分について、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ からなる群から選択され、そして R^{31} は、アルキル、
 最も好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、さらに好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、さらにより好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらにより好ましくは、メチルである；そして(2) 残りの $-CR^{30}R^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-CR^{30}R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。

【0134】

(4) a は、 N である；

(5) b 、 c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、 H であるか、または1個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、 Br 、 Cl または F ）であり、そして残りの2個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1であり、そして R^{3A} は、ハロである（例えば、 Br または Cl ）か、または m は、2であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロ（例えば、 Br または Cl ）である；

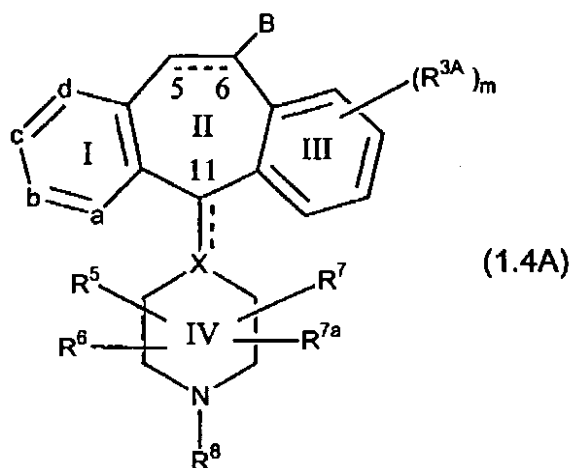
(7) X は、 N または CN である；そして(8) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、 H である。

【0135】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式1. 1の化合物に関する：

【0136】

【化154】



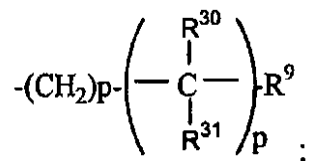
ここで：

(1) a、b、c、d、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 および X は、式 1. 1 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0137】

【化155】



10

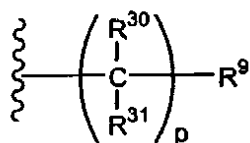
(3) 該 B 基では：

(a) $-(CH_2)_p$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0138】

【化156】



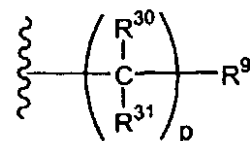
20

部分の p は、1～3、好ましくは、1～2、最も好ましくは、1 である；

(c) 該

【0139】

【化157】



30

部分について、p が 1 のとき、

(i) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(ii) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

40

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

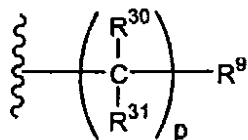
(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；

(d) 該

【0140】

【化 1 5 8】



部分について、 p が 2 または 3 のとき、

(i) 1 個の $-C R^{30} R^{31}-$ 部分について、

(1) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(2) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(3) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(a) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(b) $-N_3$ ；

(c) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(d) $-NR^{9a} R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、 H およびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；

(ii) 残りの $-C R^{30} R^{31}-$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

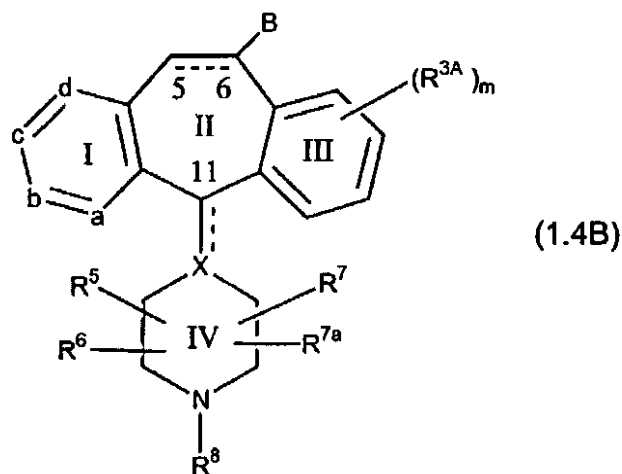
(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-C R^{30} R^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ および $-NHR^{9b}$ からなる群から選択される。

【0 1 4 1】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 1 の化合物に関する：

【0 1 4 2】

【化 1 5 9】



(1.4B)

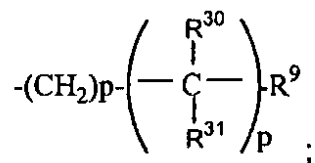
ここで：

(1) R^8 および X は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) Bは、以下の基である：

【0143】

【化160】



10

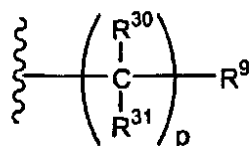
(3) 該B基では：

(a) $-(\text{CH}_2)_p$ 部分の p は、0である；

(b) 該

【0144】

【化161】



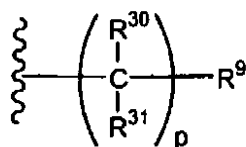
20

部分の p は、1～3、好ましくは、1～2、最も好ましくは、1である；

(c) 該

【0145】

【化162】



30

部分について、 p が1のとき、

(i) R^{30} は、 $-\text{OH}$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(ii) R^{30} は、 $-\text{NH}_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または

(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-\text{OR}^{9a}$ は、 $-\text{OCH}_3$ である）；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式1. 1について定義したとおりである；および

40

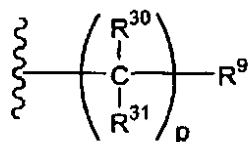
(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式1. 1について定義したとおりである；そして

R^{31} は、 H およびアルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；

(d) 該

【0146】

【化 1 6 3】



部分について、p が 2 または 3 のとき、

(i) 1 個の $\text{---C R}^{30} \text{R}^{31}$ 部分について、

(1) R^{30} は、 ---OH であり、そして R^{31} は、H である；または

(2) R^{30} は、 ---NH_2 であり、そして R^{31} は、H である；または

(3) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(a) ---OR^{9a} であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 ---OR^{9a} は、 ---OCH_3 である）；

(b) ---N_3 ；

(c) ---NHR^{9b} であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(d) $\text{---NR}^{9a} \text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H およびアルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；そして

(ii) 残りの $\text{---C R}^{30} \text{R}^{31}$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $\text{---C R}^{30} \text{R}^{31}$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 R^{30} は、 ---OH 、 ---NH_2 、 ---OR^{9a} 、 ---N_3 および ---NHR^{9b} からなる群から選択される；

(4) a は、N である；

(5) b、c および d は、 C R^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、Br、Cl または F）であり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロである（例えば、Br または Cl）か、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロ（例えば、Br または Cl）である；そして

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、H である。

【0 1 4 7】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 1 の化合物に関する：

【0 1 4 8】

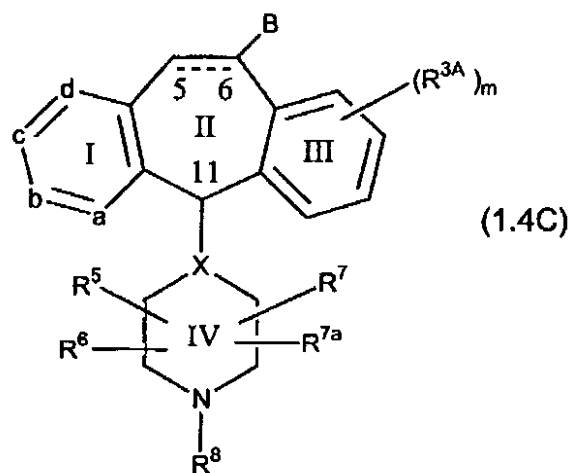
10

20

30

40

【化 1 6 4】



10

ここで：

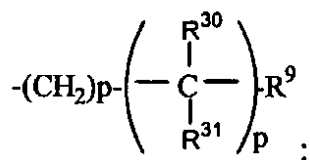
(1) R^8 は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0 1 4 9】

【化 1 6 5】

20



(3) 該 B 基では：

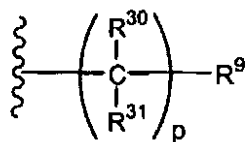
(a) $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0 1 5 0】

30

【化 1 6 6】



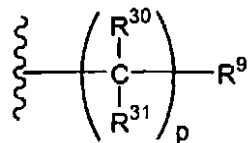
部分の p は、1 ~ 3、好ましくは、1 ~ 2、最も好ましくは、1 である；

(c) 該

【0 1 5 1】

【化 1 6 7】

40



部分について、p が 1 のとき、

(i) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；または(ii) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましく

50

は、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

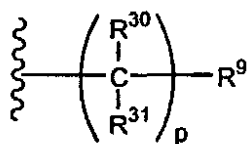
R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；

(d) 該

10

【0152】

【化168】



部分について、 p が 2 または 3 のとき、

(i) 1 個の $-CR^{30}R^{31}$ 部分について、

(1) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(2) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(3) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(a) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(b) $-N_3$ ；

(c) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(d) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

30

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；そして

(ii) 残りの $-CR^{30}R^{31}$ 部分について、 R^{30} および R^{31} は、水素である；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらに好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらに好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらに好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-CR^{30}R^{31}$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ および $-NHR^{9b}$ からなる群から選択される；

40

(4) a は、N である；

(5) b、c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、Br、Cl または F）であり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロである（例えば、Br または Cl）か、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロ（例えば、Br または Cl）である；

(7) X は、N または CN である；そして

50

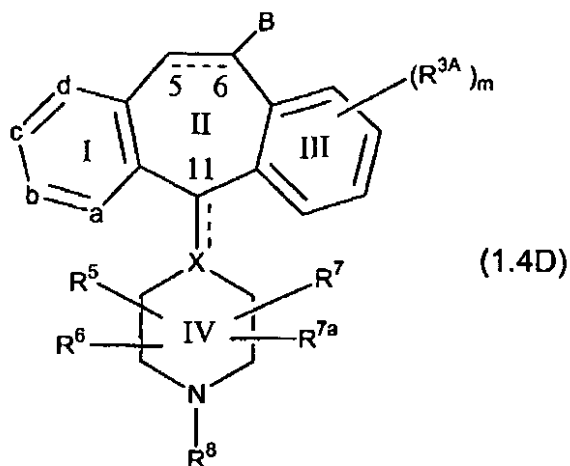
(8) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、Hである。

【0153】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式1. 1の化合物に関する：

【0154】

【化169】



10

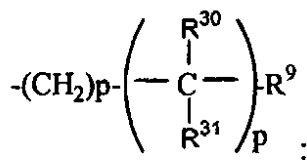
ここで：

(1) a、b、c、d、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 および X は、式1. 1について定義したとおりである； 20

(2) B は、以下の基である：

【0155】

【化170】



30

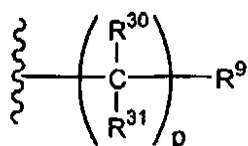
(3) 該 B 基では：

(a) $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0156】

【化171】



40

部分の p は、1 である；

(c)

(i) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(ii) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である；または

(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

50

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H およびアルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；そして

(d) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 R^{30} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ および $-\text{NHR}^{9b}$ からなる群から選択される。

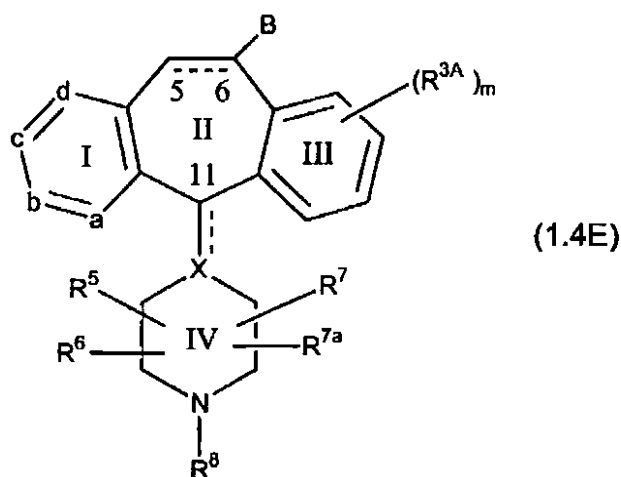
10

【0157】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 4E の化合物に関する：

【0158】

【化172】



20

30

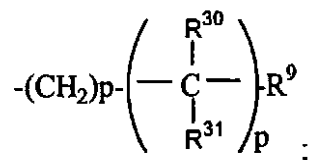
ここで：

(1) R^8 および X は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0159】

【化173】



40

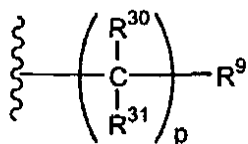
(3) 該 B 基では：

(a) $-(\text{CH}_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0160】

【化 1 7 4】



部分の p は、1 である；

(c)

(i) R^{30} は、 ---OH であり、そして R^{31} は、 H である；または

(ii) R^{30} は、 ---NH_2 であり、そして R^{31} は、 H である；または

(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) ---OR^{9a} であって、ここで、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 ---OR^{9a} は、 ---OCH_3 である）；

(2) ---N_3 ；

(3) ---NHR^{9b} であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $\text{---N(R}^{9a})\text{R}^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1.

1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、 H およびアルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；そして

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $\text{---CR}^{30}\text{R}^{31}$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 R^{30} は、 ---OH 、 ---NH_2 、 ---OR^{9a} 、 ---N_3 および ---NHR^{9b} からなる群から選択される；

(4) a は、 N である；

(5) b、c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、 H であるか、または 1 個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、 Br 、 Cl または F ）であり、そして残りの 2 個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1 であり、そして R^{3A} は、ハロである（例えば、 Br または Cl ）か、または m は、2 であり、そして各 R^{3A} は、同一または異なるハロ（例えば、 Br または Cl ）である；そして

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a} は、 H である。

【0 1 6 1】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 1 の化合物に関する：

【0 1 6 2】

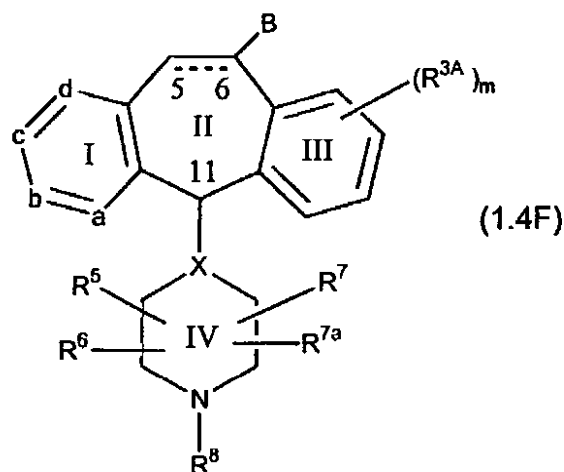
10

20

30

40

【化 1 7 5】



10

ここで：

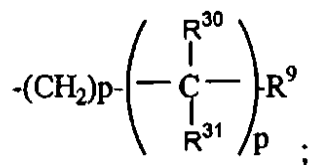
(1) R^8 は、式 1. 0 について定義したとおりである；

(2) B は、以下の基である：

【0 1 6 3】

【化 1 7 6】

20



(3) 該 B 基では：

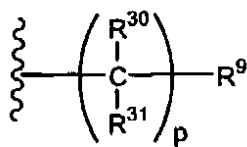
(a) $-(CH_2)_p-$ 部分の p は、0 である；

(b) 該

【0 1 6 4】

30

【化 1 7 7】



部分の p は、1 である；

(c)

(i) R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である；または(ii) R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である；または(iii) R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

50

$R^{3\ 1}$ は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される；

(e) R^9 は、非置換ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）または置換ヘテロアリール、好ましくは、置換ヘテロアリール、最も好ましくは、アルキル（例えば、メチル）で置換したヘテロアリール、さらに好ましくは、置換イミダゾリル、さらにより好ましくは、アルキルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、メチルで置換したイミダゾリル、さらにより好ましくは、環窒素においてメチルで置換したイミダゾリルであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、環窒素により、隣接 $-CR^{3\ 0}R^{3\ 1}-$ 部分には結合されず、ここで、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9\ a}$ 、 $-N_3$ および $-NHR^{9\ b}$ からなる群から選択される； 10

(4) a は、Nである；

(5) b、c および d は、 CR^1 基であり、ここで、該 R^1 置換基の全ては、Hであるか、または1個の R^1 置換基は、ハロ（例えば、Br、Cl または F）であり、そして残りの2個の R^1 置換基は、水素である；

(6) m は、1であり、そして $R^{3\ A}$ は、ハロである（例えば、Br または Cl）か、またはmは、2であり、そして各 $R^{3\ A}$ は、同一または異なるハロ（例えば、Br または Cl）である；

(7) X は、N または CH である；そして

(8) R^5 、 R^6 、 R^7 および $R^{7\ a}$ は、Hである。

【0165】

本発明の他の実施形態は、式1. 2、1. 3、1. 4、1. 4 A、1. 4 B、1. 4 C、1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、X は、CH である。 20

【0166】

本発明の他の実施形態は、式1. 2、1. 3、1. 4、1. 4 A、1. 4 B、1. 4 C、1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、X は、CH であり、そしてC 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0167】

本発明の他の実施形態は、式1. 2、1. 3、1. 4、1. 4 A、1. 4 B、1. 4 C、1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、X は、N である。 30

【0168】

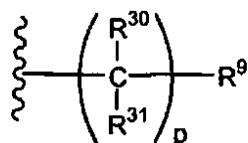
本発明の他の実施形態は、式1. 2、1. 3、1. 4、1. 4 A、1. 4 B、1. 4 C、1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、X は、N であり、そしてC 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0169】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 の化合物に関し、ここで、該

【0170】

【化178】



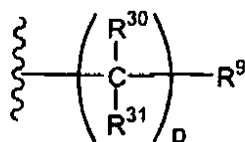
部分の p は、1 であり、そして $R^{3\ 0}$ は、 $-NH_2$ である。

【0171】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 の化合物に関し、ここで、該

【0172】

【化 1 7 9】



部分の p は、1 であり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして X は、 N である。

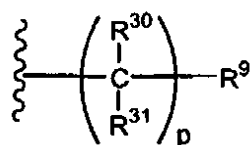
【0 1 7 3】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D の化合物に関し、ここで、該

10

【0 1 7 4】

【化 1 8 0】



部分の p は、1 であり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、 $-CH_3$ であり、 X は、 N であり、そして $C5$ と $C6$ との間で任意の結合が存在している（すなわち、 $C5$ と $C6$ の間で二重結合が存在している）。

20

【0 1 7 5】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、 H である。

【0 1 7 6】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、 H であり、そして X は、 N である。

【0 1 7 7】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、 H であり、 X は、 N であり、そして $C5$ と $C6$ との間で任意の結合が存在している（すなわち、 $C5$ と $C6$ の間で二重結合が存在している）。

30

【0 1 7 8】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、 H である。

【0 1 7 9】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、 H であり、そして X は、 N である。

40

【0 1 8 0】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、 H であり、 X は、 N であり、そして $C5$ と $C6$ との間で任意の結合が存在している（すなわち、 $C5$ と $C6$ の間で二重結合が存在している）。

【0 1 8 1】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましく

50

は、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される。

【0182】

10

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

20

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択され、そして X は、N である。

【0183】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 A の化合物、または式 1. 4 B の化合物、または式 1. 4 C の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

30

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択され、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間に任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0184】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、H である。

40

【0185】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0186】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間に任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0187】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

50

【0188】

本発明の他の実施形態は、式1.4Dの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、Hであり、そしてXは、Nである。

【0189】

本発明の他の実施形態は、式1.4Dの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、Hであり、Xは、Nであり、そしてC5とC6との間で任意の結合が存在している（すなわち、C5とC6の間で二重結合が存在している）。

【0190】

本発明の他の実施形態は、式1.4Dの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；そして

R^{31} は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される。

【0191】

本発明の他の実施形態は、式1.4Dの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；そして

R^{31} は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択され、そしてXは、Nである。

【0192】

本発明の他の実施形態は、式1.4Dの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式1.1について定義したとおりである；そして

R^{31} は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択され、Xは、Nであり、そしてC5とC6との間で任意の結合が存在している（すなわち、C5とC6の間で二重結合が存在している）。

【0193】

本発明の他の実施形態は、式1.4Eの化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であ

10

20

30

40

50

り、そして $R^{3\ 1}$ は、Hである。

【0194】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OH$ であり、 $R^{3\ 1}$ は、Hであり、そしてXは、Nである。

【0195】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OH$ であり、 $R^{3\ 1}$ は、Hであり、Xは、Nであり、そしてC5とC6との間で任意の結合が存在している（すなわち、C5とC6の間で二重結合が存在している）。

【0196】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、Hである。 10

【0197】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NH_2$ であり、 $R^{3\ 1}$ は、Hであり、そしてXは、Nである。

【0198】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NH_2$ であり、 $R^{3\ 1}$ は、Hであり、Xは、Nであり、そしてC5とC6との間で任意の結合が存在している（すなわち、C5とC6の間で二重結合が存在している）。

【0199】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、以下からなる群から選択される： 20

(1) $-OR^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9\ a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9\ b}$ であって、ここで、 $R^{9\ b}$ は、式1. 1について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ および $R^{9\ b}$ は、式1. 1について定義したとおりである；そして

$R^{3\ 1}$ は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択される。 30

【0200】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9\ a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9\ b}$ であって、ここで、 $R^{9\ b}$ は、式1. 1について定義したとおりである；および 40

(4) $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ および $R^{9\ b}$ は、式1. 1について定義したとおりである；そして

$R^{3\ 1}$ は、Hおよびアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、およびメチル）からなる群から選択され、そしてXは、Nである。

【0201】

本発明の他の実施形態は、式1. 4 Eの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9\ a}$ は、 $-OCH_3$ である）； 50

(2) $-N_3$;

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである ; および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである ; そして

R^{31} は、H および アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および メチル) からなる群から選択され、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している (すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している)。

【0202】

10

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0203】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0204】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OH$ であり、 R^{31} は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している (すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している)。

【0205】

20

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0206】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0207】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、 R^{31} は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している (すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している)。

【0208】

30

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される :

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである (例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である) ;

(2) $-N_3$;

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである ; および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである ; そして

40

R^{31} は、H および アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および メチル) からなる群から選択される。

【0209】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される :

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである (例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である) ;

(2) $-N_3$;

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したと

50

おりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および メチル）からなる群から選択され、そして X は、N である。

【0210】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、以下からなる群から選択される：

(1) $-OR^{9a}$ であって、ここで、 R^{9a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである（例えば、 $-OR^{9a}$ は、 $-OCH_3$ である）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ であって、ここで、 R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；および

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ であって、ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、式 1. 1 について定義したとおりである；そして

R^{31} は、H および アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および メチル）からなる群から選択され、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

10

20

【0211】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OR^{9a}$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0212】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OR^{9a}$ であり、そして R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0213】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-OR^{9a}$ であり、そして R^{31} は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

30

【0214】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-N_3$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0215】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-N_3$ であり、そして R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0216】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-N_3$ であり、そして R^{31} は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

40

【0217】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NHR^{9b}$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0218】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 R^{30} は、 $-NHR^{9b}$ であり、そして R^{31} は、H であり、そして X は、N である。

【0219】

50

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NHR^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0220】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、H である。

【0221】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、H であり、そして X は、N である。

10

【0222】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、H であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0223】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OR^{9\ a}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）である。

20

【0224】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OR^{9\ a}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、そして X は、N である。

【0225】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-OR^{9\ a}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0226】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）である。

30

【0227】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、そして X は、N である。

【0228】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-N_3$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

40

【0229】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NHR^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）である。

【0230】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NHR^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、そして X は、N である。

【0231】

50

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NHR^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0 2 3 2】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）である。

【0 2 3 3】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、そして X は、N である。

【0 2 3 4】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NR^{9\ a}R^{9\ b}$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、アルキル（例えば、メチル）であり、X は、N であり、そして C 5 と C 6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C 5 と C 6 の間で二重結合が存在している）。

【0 2 3 5】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ の置換基 $-NHR^{9\ b}$ について、9 b は、好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であり、さらに好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、アルキルである。

【0 2 3 6】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F の化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ の置換基 $-NHR^{9\ b}$ について、9 b は、好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であり、さらに好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、アルキルである；そして $R^{3\ 1}$ は、H である。

【0 2 3 7】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 2. 0 であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0 2 3 8】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 3. 0 であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0 2 3 9】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 4. 0 であり、ここで、 $R^{1\ 1\ a}$ および $R^{1\ 2}$ は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0 2 4 0】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 5. 0 であり、ここで、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0 2 4 1】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 2. 0 であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、アルキル（例えば、イソプロピルまたは *t*-ブチル）である。

【0 2 4 2】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^8 は、式 2. 0 であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、アルキル（例えば

10

20

30

40

50

、イソプロピルまたは t -ブチル、好ましくは、イソプロピル)であり、 $R^{3\ 0}$ は、 $-NH_2$ であり、そして $R^{3\ 1}$ は、Hである。

【0243】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ 置換基である $-NHR^{9\ b}$ について、 $9\ b$ は、好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ 、さらに好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、アルキルであり、そして R^8 は、式2.0であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、アルキル(例えば、イソプロピルまたは t -ブチル)である。

【0244】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fの化合物に関し、ここで、 $R^{3\ 0}$ 置換基である $-NHR^{9\ b}$ について、 $9\ b$ は、好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ 、さらに好ましくは、 $-C(O)R^{9\ a}$ であって、ここで、 $R^{9\ a}$ は、アルキルであり、 $R^{3\ 1}$ は、Hであり、そして R^8 は、式2.0であり、ここで、 $R^{1\ 1}$ は、アルキル(例えば、イソプロピルまたは t -ブチル)である。

10

【0245】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、環Iの置換基aは、Nであり、環Iの置換基b、cおよびdは、 CR^1 基であり、そして該 R^1 置換基の全ては、Hである。

【0246】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、環Iの置換基aは、Nであり、環Iの置換基b、cおよびdは、 CR^1 基であり、そしてC-3にある該 R^1 置換基は、ハロであり、そしてC-2およびC-4にある該 R^1 置換基は、水素である。

20

【0247】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、mは、1であり、そして $R^{3\ A}$ は、ハロである。

【0248】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、mは、1であり、そして $R^{3\ A}$ は、Clである。

【0249】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、mは、1であり、そして $R^{3\ A}$ は、C-8位置にあるハロである。

30

【0250】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、mは、1であり、そして $R^{3\ A}$ は、C-8位置にあるClである。

【0251】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、mは、2であり、各 $R^{3\ A}$ は、同一または異なるハロであり、そして該ハロ置換基は、C-7およびC-8位置、またはC-8およびC-10位置にある。

40

【0252】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、非置換ヘテロアリアルまたは置換ヘテロアリアルである。

【0253】

本発明の他の実施形態は、式1.4D、1.4Eおよび1.4Fに関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、置換ヘテロアリアルである。

【0254】

50

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、置換ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロリールは、一置換されている。

【0255】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、非置換イミダゾリルまたは置換イミダゾリルである。

【0256】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、置換イミダゾリルである。

【0257】

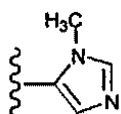
本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、置換イミダゾリルであり、ここで、該イミダゾリルは、一置換されており、該置換基は、アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_2$ アルキル）、好ましくは、該置換基は、メチルである。

【0258】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 D、1. 4 E および 1. 4 F に関する実施形態のいずれかに関し、ここで、 R^9 は、

【0259】

【化181】



である。

【0260】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 2 における 2. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0261】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 2 における 3. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0262】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 2 における 4. 0 であり、ここで、 R^{11a} および R^{12} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0263】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 2 における 5. 0 であり、ここで、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0264】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 3 における 2. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0265】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 3 における 3. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0266】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 3 における 4. 0 であり、ここで、 R^{11a} および R^{12} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0267】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 3 における 5. 0 であり、ここで、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0268】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 4 における 2. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1

10

20

30

40

50

． 0 について定義したとおりである。

【0269】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 4 における 3. 0 であり、ここで、 R^{11} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0270】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 4 における 4. 0 であり、ここで、 R^{11a} および R^{12} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

【0271】

他の実施形態では、 R^8 は、式 1. 4 における 5. 0 であり、ここで、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、式 1. 0 について定義したとおりである。

10

【0272】

好ましくは、式 1. 3 および 1. 4 では、全ての R^1 置換基は、H であるが、C-3 にある R^1 は、ハロであり、そして C-2 および C-4 にある R^1 は、水素であり、最も好ましくは、全ての R^1 置換基は、水素である。

【0273】

好ましくは、式 1. 3 および 1. 4 では、m が 1 であるとき、 R^{3A} は、好ましくは、C-8 位置にある C1 である。

【0274】

式 1. 3 および 1. 4 では、m が 2 であるとき、その置換基は、7, 8-ジハロまたは 8, 10-ジハロである。

20

【0275】

好ましくは、式 1. 3 および 1. 4 では、C5 と C6 の間で任意の二重結合が存在しており、好ましくは、C5 と C6 の間で二重結合が存在している。

【0276】

好ましくは、式 1. 2 および 1. 3 では、X は、N である。

【0277】

好ましくは、式 1. 4 では、X は、N である。

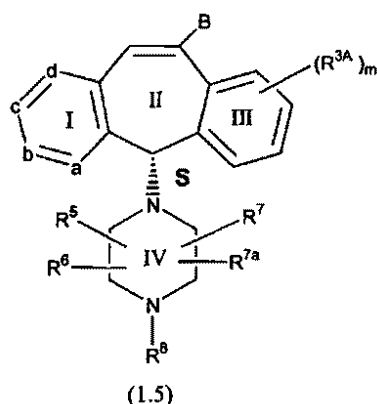
【0278】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 4 の化合物に関する：

【0279】

30

【化182】



40

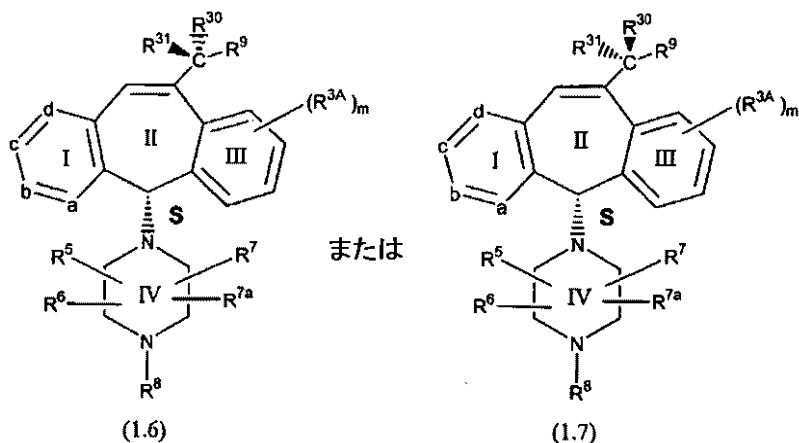
ここで、全ての置換基は、式 1. 4 で定義したとおりである。好ましくは、 R^8 は、2. 0、最も好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、アルキル、さらに好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、*t*-ブチルまたはイソプロピル、さらに好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、イソプロピルである。

【0280】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 5 の化合物に関する：

【0281】

【化 1 8 3】



10

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 で定義したとおりである。好ましくは、 R^8 は、2. 0、最も好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、アルキル、さらに好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、 t -ブチルまたはイソプロピル、さらにより好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、イソプロピルである。

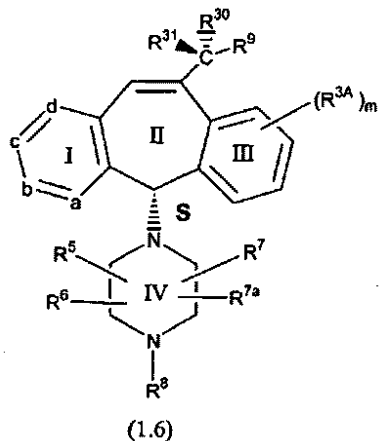
【0 2 8 2】

それゆえ、本発明の 1 実施形態は、次式を有する式 1. 5 の化合物に関する：

【0 2 8 3】

20

【化 1 8 4】



30

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 で定義したとおりである。好ましくは、 R^8 は、2. 0、最も好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、アルキル、さらに好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、 t -ブチルまたはイソプロピル、さらにより好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、イソプロピルである。

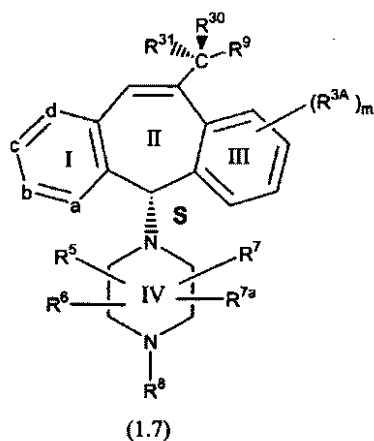
【0 2 8 4】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 5 の化合物に関する：

【0 2 8 5】

40

【化 1 8 5】



10

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 で定義したとおりである。好ましくは、 R^8 は、2. 0、最も好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、アルキル、さらに好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、*t*-ブチルまたはイソプロピル、さらにより好ましくは、2. 0 であって、ここで、 R^{11} は、イソプロピルである。

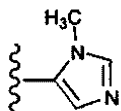
【0 2 8 6】

式 1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6 および 1. 7 では、 R^9 は、好ましくは、以下である：

20

【0 2 8 7】

【化 1 8 6】

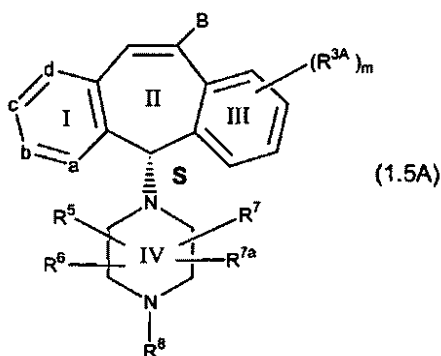


本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F の化合物に関する：

【0 2 8 8】

【化 1 8 7】

30



40

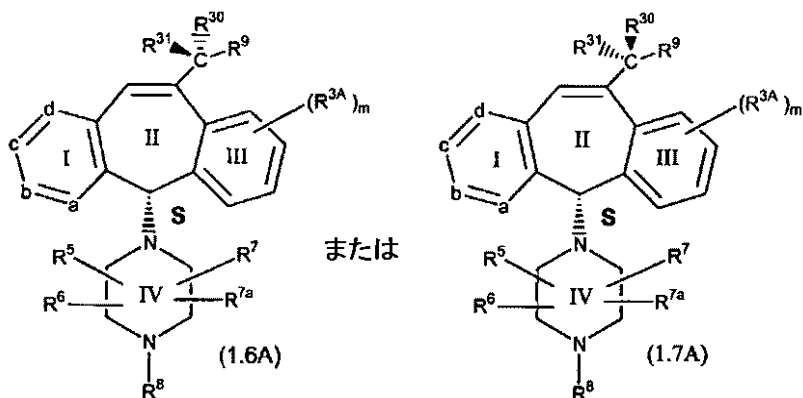
ここで、全ての置換基は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F で定義したとおりである。式 1. 5 A の化合物には、 R^8 が 2. 0 である化合物、および R^8 が 2. 0 であり R^{11} がアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ 、例えば、イソプロピルまたは *t*-ブチル）である化合物が挙げられる。好ましくは、 R^8 は、2. 0 であり、 R^{11} は、イソプロピルであり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

【0 2 8 9】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 5 A の化合物に関する：

【0 2 9 0】

【化 1 8 8】



10

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F で定義したとおりである。式 1. 5 A の化合物には、 R^8 が 2. 0 である化合物、および R^8 が 2. 0 であり R^{11} がアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ 、例えば、イソプロピルまたはｔ-ブチル）である化合物が挙げられる。好ましくは、 R^8 は、2. 0 であり、 R^{11} は、イソプロピルであり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

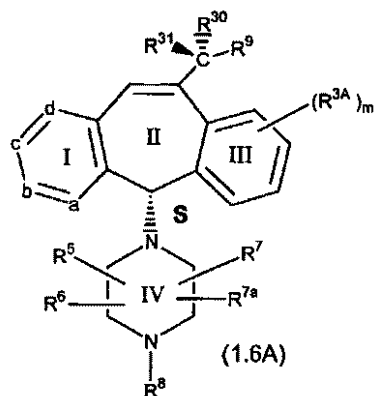
【0 2 9 1】

それゆえ、本発明の 1 実施形態は、次式を有する式 1. 5 A の化合物に関する：

【0 2 9 2】

20

【化 1 8 9】



30

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F で定義したとおりである。式 1. 5 A の化合物には、 R^8 が 2. 0 である化合物、および R^8 が 2. 0 であり R^{11} がアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ 、例えば、イソプロピルまたはｔ-ブチル）である化合物が挙げられる。好ましくは、 R^8 は、2. 0 であり、 R^{11} は、イソプロピルであり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

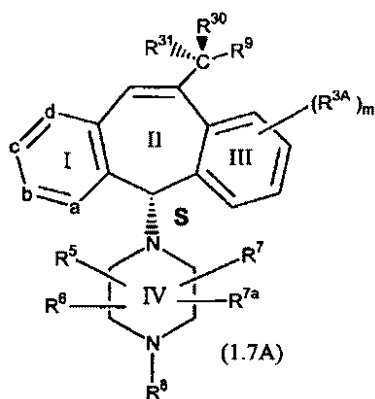
【0 2 9 3】

本発明の他の実施形態は、次式を有する式 1. 5 A の化合物に関する：

【0 2 9 4】

40

【化 1 9 0】



10

ここで、全ての置換基は、式 1. 4 D、1. 4 E または 1. 4 F で定義したとおりである。式 1. 5 A の化合物には、 R^8 が 2. 0 である化合物、および R^8 が 2. 0 であり R^{11} がアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ 、例えば、イソプロピルまたはｔ-ブチル）である化合物が挙げられる。好ましくは、 R^8 は、2. 0 であり、 R^{11} は、イソプロピルであり、 R^{30} は、 $-NH_2$ であり、そして R^{31} は、H である。

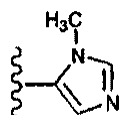
【0 2 9 5】

式 1. 4 D、1. 4 E、1. 4 F、1. 5 A、1. 6 A および 1. 7 A では、 R^9 は、好ましくは、以下である：

20

【0 2 9 6】

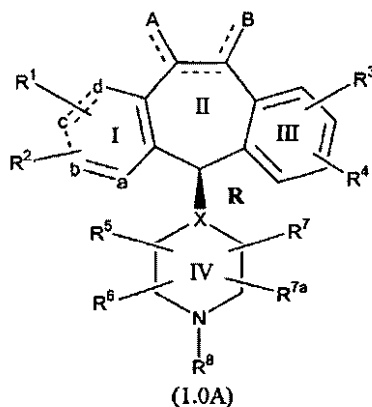
【化 1 9 1】



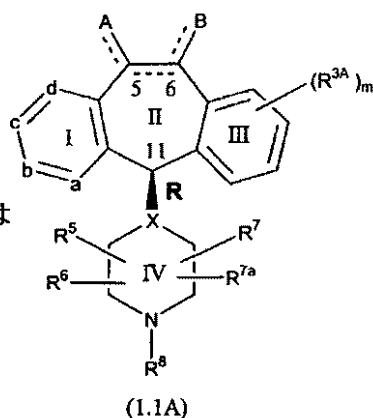
式 1. 0 の化合物には、その R 異性体が挙げられる：

【0 2 9 7】

【化 1 9 2】



または



30

40

ここで：

X は、N または CH である；

a は、N または C (1. 1 A の N または CR^1) である；

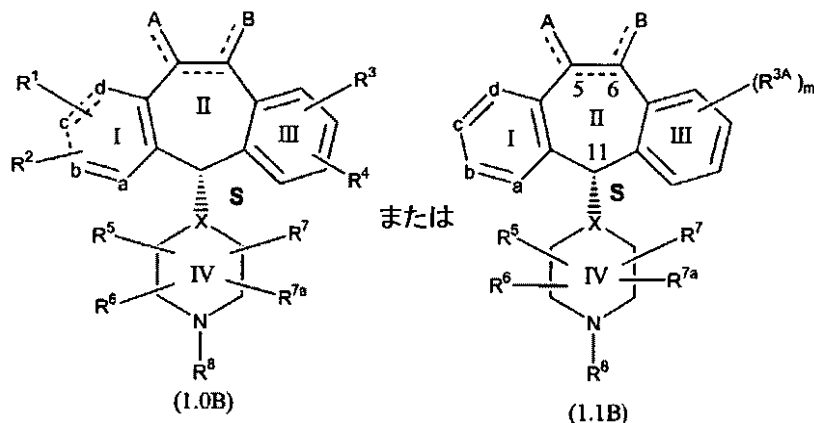
C-5 と C-6 との間で任意の結合が存在しており、そして B は、H であるか、または C-5 と C-6 との間で任意の結合が存在しておらず、そして各 B は、H である。

【0 2 9 8】

式 1. 0 の化合物には、その S 異性体が挙げられる：

【0 2 9 9】

【化 1 9 3】



10

ここで：

Xは、NまたはCH（好ましくは、N）である；

aは、NまたはC（1. 1 BのNまたはCR¹）である；

C-5とC-6との間で任意の結合が存在しており、そしてAは、Hであるか、またはC-5とC-6との間で任意の結合が存在しておらず、そして各Aは、Hである（好ましくは、C-5とC-6との間で任意の結合が存在している）。

20

【0 3 0 0】

式 1. 0 の化合物の 1 実施形態では、R¹、R²、R³ および R⁴ は、別個に、H およびハロ、さらに好ましくは、H、Br、F および Cl、さらにより好ましくは、H および Cl からなる群から選択される。式 1. 0 の代表的な化合物には、ジハロ（例えば、3, 8-ジハロ）およびモノハロ（例えば、8-ハロ）置換化合物、例えば、以下が挙げられる：（a）3-ブromo-8-クロロ、（b）3, 8-ジクロロ、（c）3-ブromo、（d）3-クロロ、（e）3-フルオロ、（f）8-クロロまたは（g）8-ブromo。

【0 3 0 1】

式 1. 1 の化合物の 1 実施形態では、各 R¹ は、別個に、H およびハロ、最も好ましくは、H、Br、F および Cl、さらに好ましくは、H および Cl からなる群から選択される。各 R³ は、別個に、H およびハロ、最も好ましくは、H、Br、F および Cl、さら

30

【0 3 0 2】

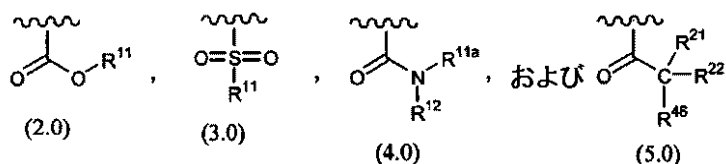
本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 の化合物中の置換基 a は、好ましくは、C または N であり、N が好ましく、また、式 1. 1 の化合物中の置換基 a は、CR¹ または N であり、N が好ましい。

【0 3 0 3】

本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 の化合物中の R⁸ は、以下からなる群から選択される：

【0 3 0 4】

【化 1 9 4】



本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 の化合物中の R⁸ は、2. 0 または 4. 0 であり、

50

好ましくは、 R^8 は、2. 0である。

【0305】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^{11a} は、アルキル、置換アルキル、非置換アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、非置換シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで：

(1) 該置換アリールおよび置換ヘテロアリール R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：ハロ（好ましくは、FまたはCl）、シアノ、 $-CF_3$ およびアルキル；

(2) 該置換シクロアルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：フルオロ、シアノ、 $-CF_3$ およびアルキル；そして

(3) 該置換アルキル R^{11a} 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：フルオロ、シアノおよび CF_3 。

【0306】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^{11a} は、アルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで：

(1) 該置換アリールは、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：ハロ、（好ましくは、FまたはCl）、 $-CN$ および CF_3 ；そして

(2) 該置換シクロアルキルは、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：フルオロ、 $-CN$ および CF_3 。

【0307】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^{11a} は、メチル、*t*-ブチル、フェニル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。他の実施形態では、 R^{11a} は、*t*-ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。他の実施形態では、 R^{11a} は、シアノフェニル（例えば、*p*-シアノフェニル）である。

【0308】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^{11} は、アルキル、非置換シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換シクロアルキル基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：フルオロおよびアルキル（好ましくは、メチルまたは*t*-ブチル）。 R^{11} 基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルまたは置換シクロヘキシルが挙げられる。本発明の1実施形態では、 R^{11} は、メチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルおよびフルオロシクロヘキシル（好ましくは、*p*-フルオロシクロヘキシル）からなる群から選択される。本発明の1実施形態では、 R^{11} は、メチル、イソプロピル、*t*-ブチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。本発明の1実施形態では、 R^{11} は、*t*-ブチルまたはシクロヘキシルである。本発明の1実施形態では、 R^{11} は、2. 0について、*t*-ブチルであり、そして R^{11} は、3. 0について、メチルである。本発明の1実施形態では、 R^{11} は、イソプロピルである。

【0309】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^{12} は、Hおよびメチルからなる群から選択される。1実施形態では、 R^{12} は、Hである。

【0310】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7a}

は、Hである。

【0311】

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) 非置換ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルコキシ；
- (4) 置換アリールアルコキシ；
- (5) ヘテロシクロアルキル；
- (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) ヘテロアリールアルケニル；および
- (12) 置換ヘテロアリールアルケニル；

10

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ ；
- (2) $-CO_2R^{1-4}$ であって、ここで、 R^{1-4} は、以下からなる群から選択される：
Hおよびアルキル（例えば、メチルおよびエチル）、好ましくは、アルキル、最も好ましくは、メチルまたはエチル；
- (3) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個またはそれ以上の $-OH$ 基（例えば、1個、2個または3個、好ましくは、1個）で置換されており、例えば、 $-(CH_2)_qOH$ であって、ここで、 q は、1～4であり、 $q=1$ が好ましい；
- (4) ハロ（例えば、Br、F、IまたはCl）；
- (5) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチルまたはブチル、好ましくは、イソプロピルまたは*t*-ブチル）；
- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) アリールアルキル（例えば、ベンジル）；
- (10) ヘテロアリール（例えば、ピリジル）；および
- (11) ヘテロアリールアルキル；

30

本発明の1実施形態では、式1. 0の化合物について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロシクロアルキル；
- (2) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (3) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (4) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (5) 非置換ヘテロアリールアルキル；
- (6) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (7) 非置換ヘテロアリールアルケニル；および
- (8) 置換ヘテロアリールアルケニル；

40

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ ；
- (2) $-CO_2R^{1-4}$ であって、ここで、 R^{1-4} は、以下からなる群から選択される：
Hおよびアルキル（例えば、メチルおよびエチル）、好ましくは、アルキル、最も好まし

50

くは、メチルまたはエチル；

(3) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個またはそれ以上の-OH基（例えば、1個、2個または3個、好ましくは、1個）で置換されており、例えば、 $-(CH_2)_q OH$ であって、ここで、 q は、1～4であり、 $q=1$ が好ましい；

(4) ハロ（例えば、Br、F、IまたはCl）；

(5) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたは t -ブチル、最も好ましくは、 t -ブチル）；

(6) アミノ；

(7) トリチル；

(8) ヘテロシクロアルキル；

(9) アリールアルキル；

(10) ヘテロアリール；および

(11) ヘテロアリールアルキル；

本発明の1実施形態では、式1.0の化合物について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) ヘテロシクロアルキル；

(2) 置換ヘテロシクロアルキル；

(3) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(4) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(5) 非置換ヘテロアリールアルキル；

(6) 置換ヘテロアリールアルキル；

(7) 非置換ヘテロアリールアルケニル；および

(8) 置換ヘテロアリールアルケニル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

(1) ハロ（例えば、Br、F、IまたはCl）；

(2) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたは t -ブチル、最も好ましくは、 t -ブチル）；

(3) 置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の-OH基で置換されている（例えば、 $-(CH_2)_q OH$ であって、ここで、 q は、1～4であり、 $q=1$ が好ましい）；

(4) アミノ；

(5) トリチル；

(6) アリールアルキル；および

(7) ヘテロアリールアルキル。

1実施形態では、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(3) 非置換ヘテロアリールアルキル；および

(4) 置換ヘテロアリールアルキル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

(1) ハロ（例えば、BrまたはCl）；

(2) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたは t -ブチル、最も好ましくは、 t -ブチル）；

(3) アミノ；および

(4) トリチル。

【0312】

1実施形態では、式1.0について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (3) 非置換ヘテロアリールアルキル；および
- (4) 置換ヘテロアリールアルキル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

- (1) ハロ（例えば、BrまたはCl）；および
- (2) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル）。 10

【0313】

本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ピペリジニル；
- (2) ピペリジニル；
- (3) $-(CH_2)_p-$ ピペリジニル；
- (4) $-(CH_2)_p-$ ピペリジニル；
- (5) $-(CH_2)_p-$ モルホリニル；および 20
- (6) $-(CH_2)_p-$ イミダゾリル；

ここで、pは、0～1であり、ここで、各 R^9 基の環部分は、必要に応じて、以下からなる群から別個に選択される1個、2個または3個の置換基で置換されている：

- (1) ハロ（例えば、BrまたはCl）；および
- (2) アルキル、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル）。 20

【0314】

本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ピペリジニル；
- (2) $-(CH_2)_p-$ ピペリジニル；
- (3) $-(CH_2)_p-$ イミダゾリル；および
- (4) $-(CH_2)_p-$ モルホリニル； 30

ここで、pは、1～4であり、ここで、各 R^9 基の環部分は、必要に応じて、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群から別個に選択される1個、2個または3個の置換基で置換されている。

【0315】

本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^9 は、 $-(CH_2)-$ イミダゾリルからなる群から選択され、ここで、該イミダゾリル環は、必要に応じて、メチルまたはエチルからなる群から別個に選択される1個、2個または3個の置換基、好ましくは、1個の置換基で置換されている。 40

【0316】

本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^9 は、 $-(CH_2)-$ (2-メチル)イミダゾリルである。

【0317】

本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} の少なくとも1個は、Hまたはアルキル以外のものである。本発明の1実施形態では、 R^{21} および R^{22} は、Hであり、そして R^{46} は、Hまたはアルキル以外のものである。本発明の1実施形態では、 R^{21} および R^{22} は、Hであり、そして R^{46} は、ヘテロアリールおよ 50

びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【0318】

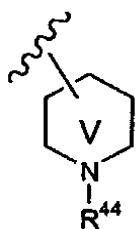
本発明の1実施形態では、式1.0について、該 R^{21} 、 R^{22} または R^{46} に対する該ヘテロアリール基は、別個に、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリジル-N-オキシドおよび4-ピリジル-N-オキシドからなる群から選択される。本発明の1実施形態では、該 R^{21} 、 R^{22} または R^{46} に対する該ヘテロアリール基は、別個に、4-ピリジルおよび4-ピリジル-N-オキシドからなる群から選択される。本発明の1実施形態では、該 R^{21} 、 R^{22} または R^{46} に対する該ヘテロアリール基は、別個に、4-ピリジル-N-オキシドである。

【0319】

本発明の1実施形態では、式1.0について、該 R^{21} 、 R^{22} または R^{46} に対する該ヘテロシクロアルキル基は、環Vのピペリジンから選択される：

【0320】

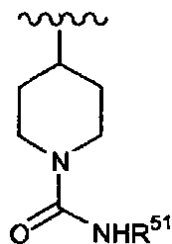
【化195】



ここで、 R^{44} は、 $-C(O)NHR^{51}$ である。本発明の1実施形態では、 R^{51} は、 $-C(O)NH_2$ である。本発明の1実施形態では、ピペリジン環Vは、以下である：

【0321】

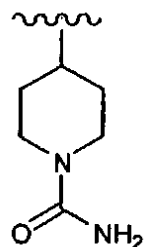
【化196】



本発明の1実施形態では、環Vは、以下である：

【0322】

【化197】



それゆえ、本発明の1実施形態では、式1.0について、 R^{21} 、 R^{22} および R^{46} は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) H；
- (2) アリール（最も好ましくは、フェニル）；
- (3) ヘテロアリール；および
- (4) ヘテロシクロアルキル（すなわち、ピペリジン環V）。

【0323】

ここで、 R^{21} 、 R^{22} または R^{46} の少なくとも1個は、H以外のものであり、本発

10

20

30

40

50

明の 1 実施形態では、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ の少なくとも 1 個は、H 以外のものであり、本発明の 1 実施形態では、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、H であり、そして $R^{4\ 6}$ は、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、本発明の 1 実施形態では、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、H であり、そして $R^{4\ 6}$ は、ピペリジン環 V である；ここで、ヘテロアリールおよびピペリジン環 V は、上で定義したとおりである。

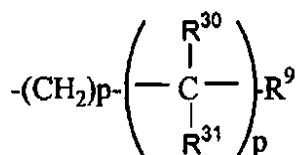
【0324】

本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 について、A および B は、別個に、以下からなる群から選択される：

- (1) $-H$ ；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9 - C(O) - R^9$ ；
- (4) $-R^9 - CO_2 - R^{9\ a}$ ；
- (5) $-C(O)NHR^9$ ；
- (6) $-C(O)NH - CH_2 - C(O) - NH_2$ ；
- (7) $-C(O)NHR^{2\ 6}$ ；
- (8) $-(CH_2)_p (R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；
- (9) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；
- (10) $-(CH_2)_p C(O)R^{2\ 7\ a}$ ；
- (11) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；
- (12) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；
- (13) $-(CH_2)_p NHC(O)R^{5\ 0}$ ；
- (14) $-(CH_2)_p NHC(O)_2 R^{5\ 0}$ ；
- (15) $-(CH_2)_p N(C(O)R^{2\ 7\ a})_2$ であって、ここで、各 $R^{2\ 7\ a}$ は、同一または異なる；
- (16) $-(CH_2)_p NR^{5\ 1}C(O)R^{2\ 7}$ ；
- (17) $-(CH_2)_p NR^{5\ 1}C(O)R^{2\ 7}$ であって、ここで、 $R^{5\ 1}$ は、H ではなく、そして $R^{5\ 1}$ および $R^{2\ 7}$ は、それらが結合する原子と一緒にあって、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する；
- (18) $-(CH_2)_p NR^{5\ 1}C(O)NR^{2\ 7}$ ；
- (19) $-(CH_2)_p NR^{5\ 1}C(O)NR^{2\ 7}$ であって、ここで、 $R^{5\ 1}$ は、H ではなく、そして $R^{5\ 1}$ および $R^{2\ 7}$ は、それらが結合する原子と一緒にあって、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する；
- (20) $-(CH_2)_p NR^{5\ 1}C(O)N(R^{2\ 7\ a})_2$ であって、ここで、各 $R^{2\ 7\ a}$ は、同一または異なる；
- (21) $-(CH_2)_p NH SO_2 N(R^{5\ 1})_2$ であって、ここで、各 $R^{5\ 1}$ は、同一または異なる；
- (22) $-(CH_2)_p NHC O_2 R^{5\ 0}$ ；
- (23) $-(CH_2)_p CO_2 R^{5\ 1}$ ；
- (24) $-NHR^9$ ；
- (25)

【0325】

【化 198】

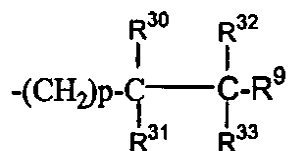


ここで、 $R^{3\ 0}$ および $R^{3\ 1}$ は、同一または異なる；および

(26)

【0326】

【化199】



ここで、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} 、同一または異なる。

【0327】

本発明の1実施形態では、式1.0について、AおよびBは、別個に、以下からなる群から選択される： 10

(1) $-H$ ；(2) $-R^9$ ；(3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；(4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；(5) $-C(O)NHR^9$ ；(6) $-(CH_2)_p(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる；(7) $-(CH_2)_pC(O)R^9$ ；

(8) $-(CH_2)_pC(O)N(R^9)_2$ であって、ここで、各 R^9 は、同一または異なる； 20

(9) $-(CH_2)_pC(O)NH(R^9)$ ；(10) $-(CH_2)_pNR^{51}C(O)R^{27}$ ；

(11) $-(CH_2)_pNR^{51}C(O)R^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合する原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；

(12) $-(CH_2)_pNR^{51}C(O)NR^{27}$ ；

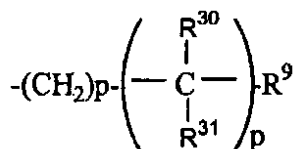
(13) $-(CH_2)_pNR^{51}C(O)NR^{27}$ であって、ここで、 R^{51} は、Hではなく、そして R^{51} および R^{27} は、それらが結合する原子と一緒にあって、5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；

(14) $-NHR^9$ ； 30

(15)

【0328】

【化200】



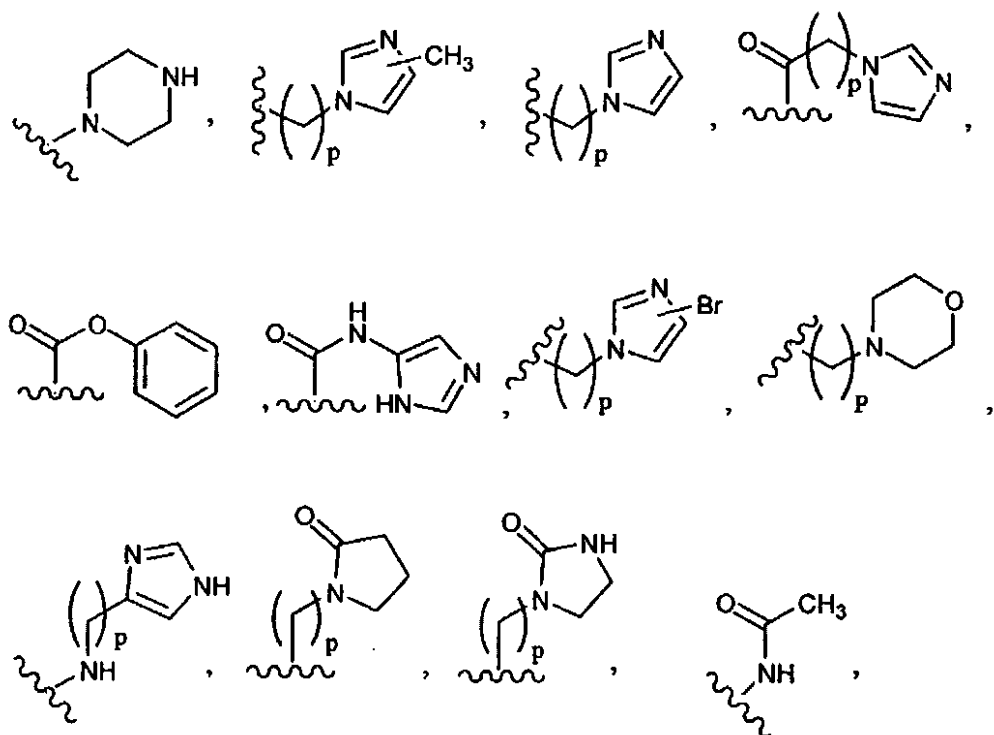
ここで、 R^{30} および R^{31} は、同一または異なる。

【0329】

AおよびBの例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない： 40

【0330】

【化 2 0 1 - 1】

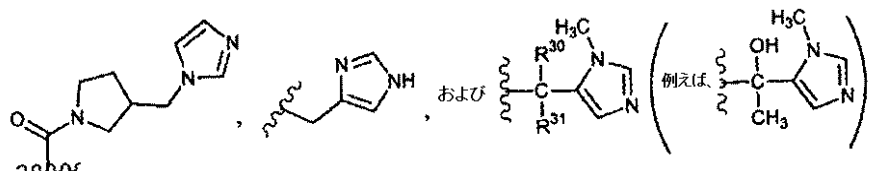


10

20

【 0 3 3 1】

【化 2 0 1 - 2】



ここで、Pは、0、1、2、3または4である。

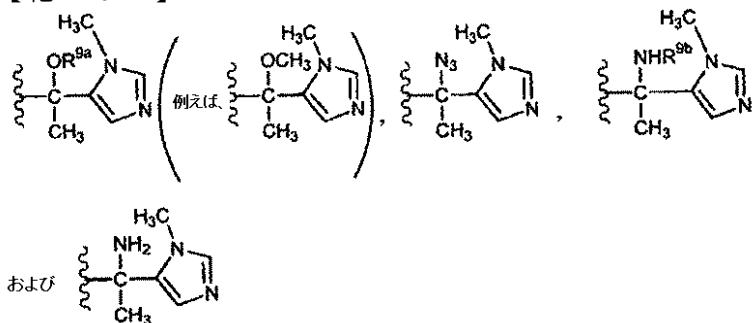
【 0 3 3 2】

30

AおよびBの例には、また、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 3 3】

【化 2 0 2】

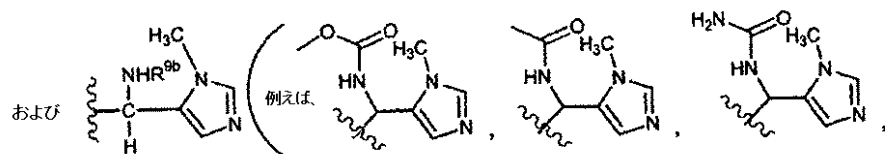
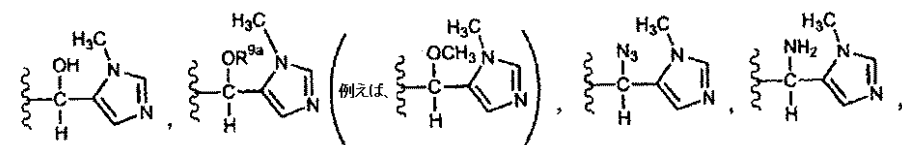


40

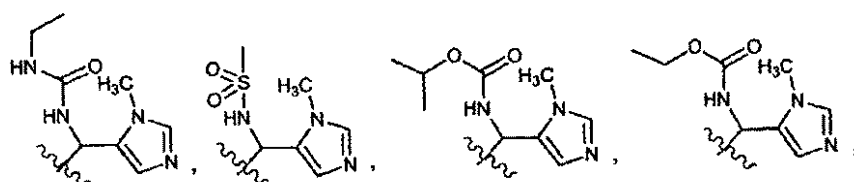
AおよびBの例には、また、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 3 4】

【化 2 0 3 - 1】

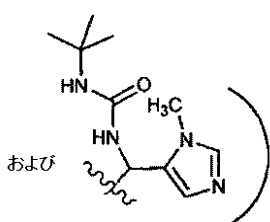


10



【 0 3 3 5】

【化 2 0 3 - 2】

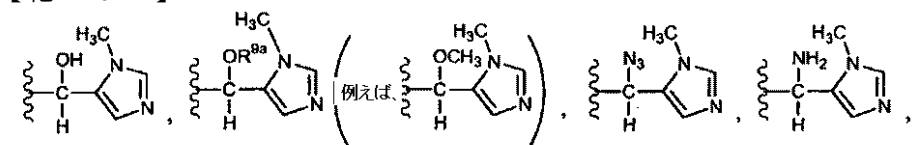


20

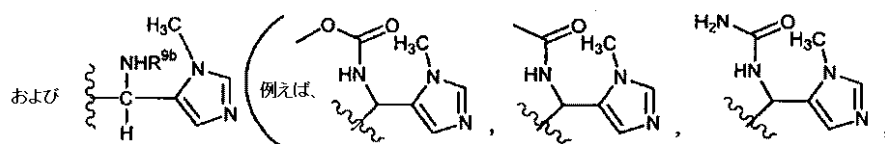
それゆえ、Bの例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 3 6】

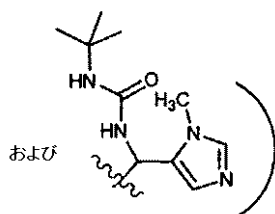
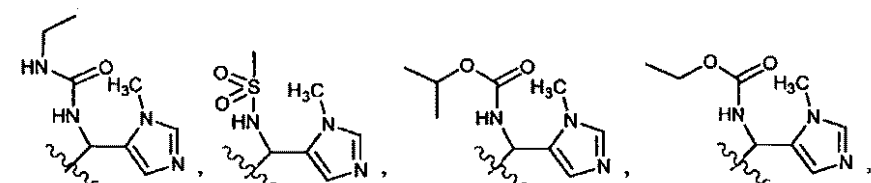
【化 2 0 4】



30



40

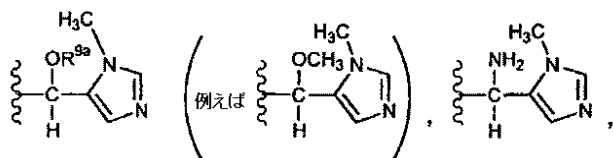


50

Bの好ましい例には、以下が挙げられる：

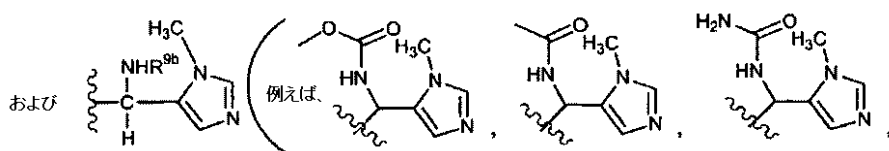
【0337】

【化205-1】

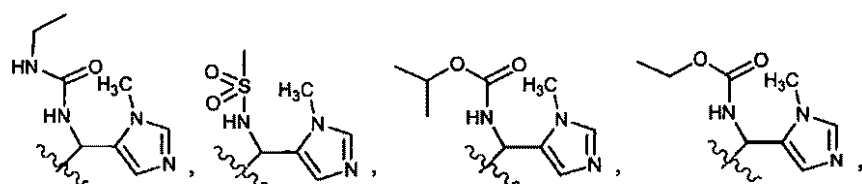


【0338】

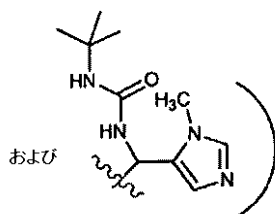
【化205-2】



10



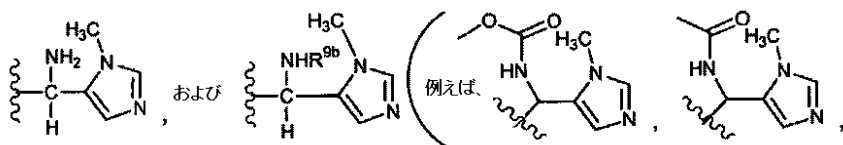
20



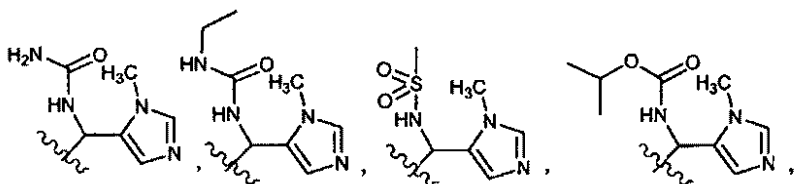
Bのさらに好ましい例には、以下が挙げられる：

【0339】

【化206-1】



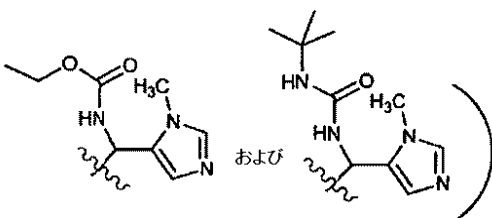
30



40

【0340】

【化206-2】

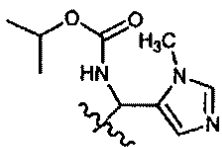


50

B の最もさらに好ましい例には、以下が挙げられる：

【0341】

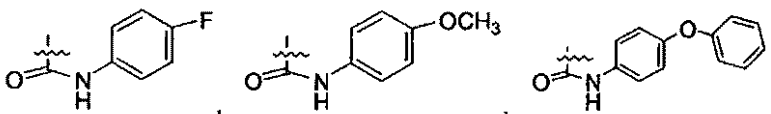
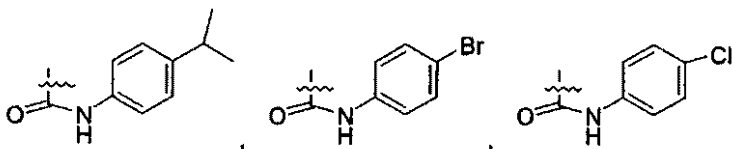
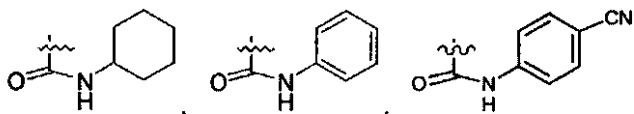
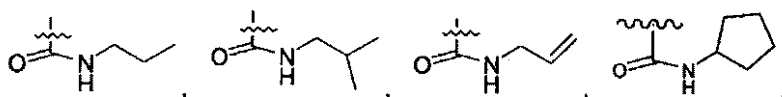
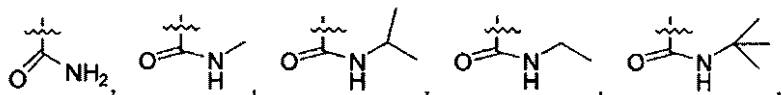
【化207】



R⁸ の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

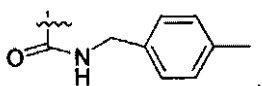
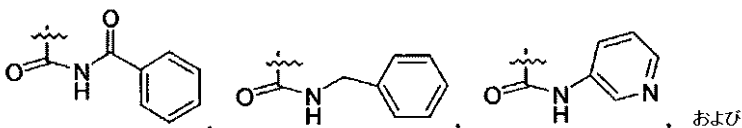
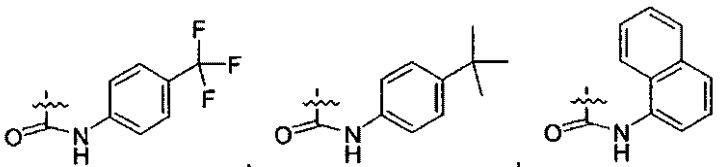
【0342】

【化208-1】



【0343】

【化208-2】



R⁸ の例には、また、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0344】

10

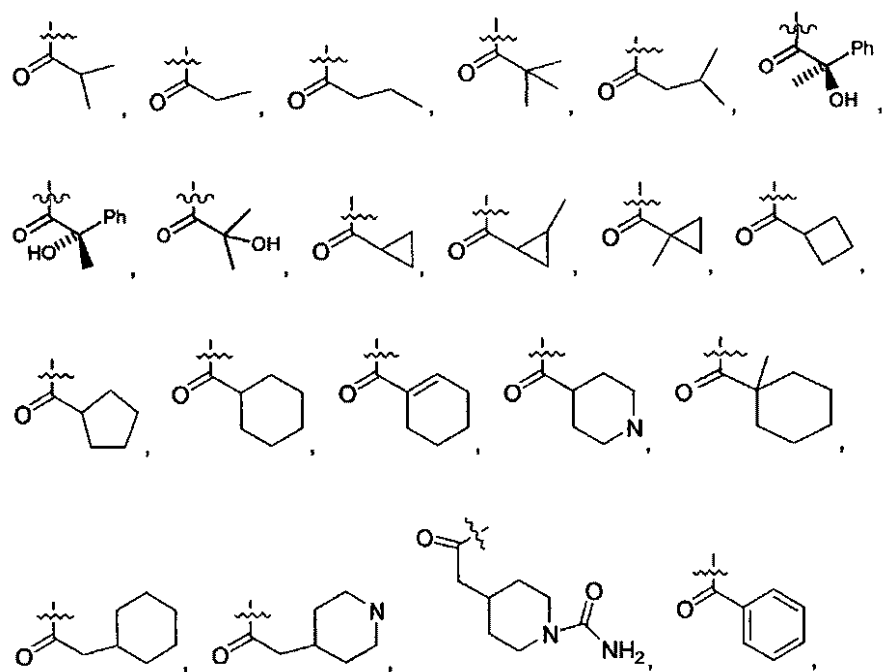
20

30

40

50

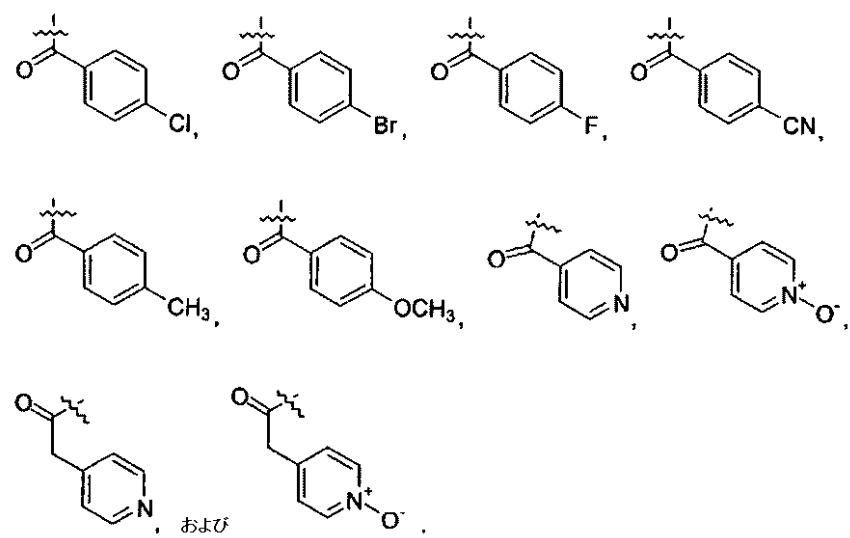
【化 2 0 9 - 1】



10

【 0 3 4 5】

【化 2 0 9 - 2】



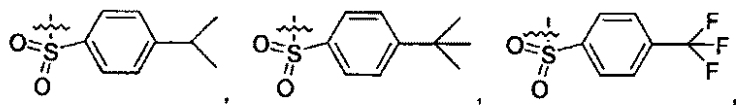
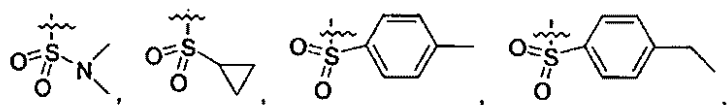
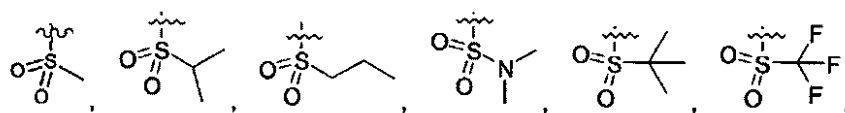
20

30

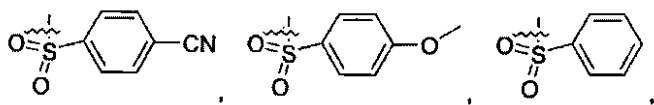
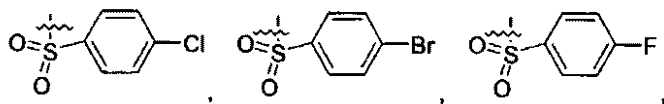
R⁸ の例には、また、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 4 6】

【化 2 1 0 - 1】



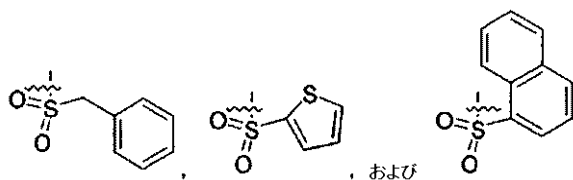
10



20

【 0 3 4 7 】

【化 2 1 0 - 2】

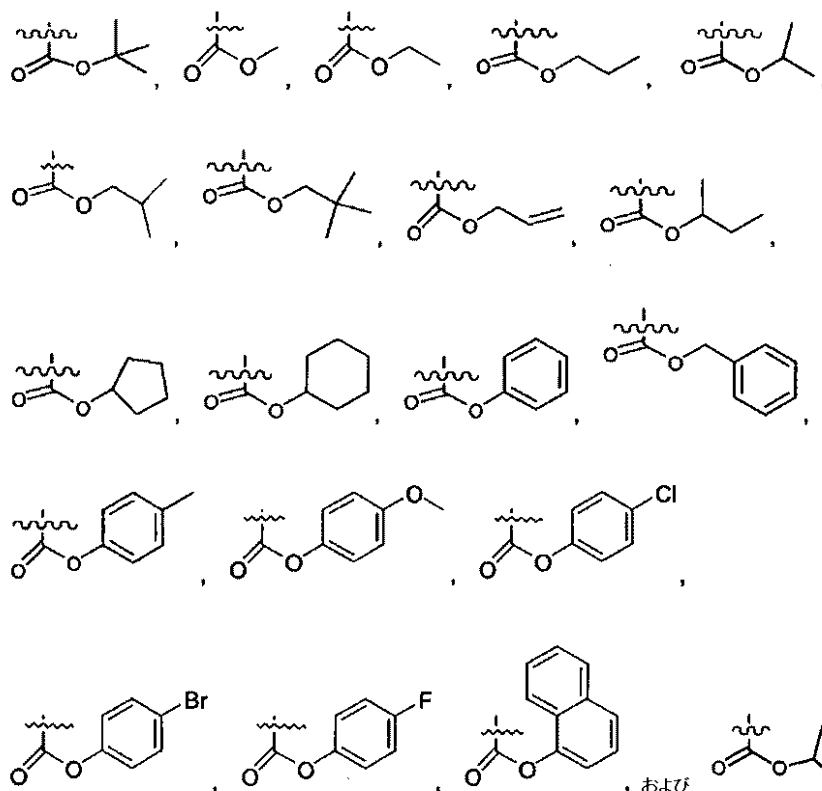


R⁸ の例には、また、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 4 8 】

30

【化 2 1 1 - 1】



10

20

本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 について、C-5 と C-6 との間で任意の結合が存在している（すなわち、C-5 と C-6 の間で二重結合が存在している）とき、A または B の一方は、H であり、そして他方は、 R^9 であり、そして R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルキル；
- (4) 置換アリールアルキル；
- (5) アリールアルコキシ；
- (6) 置換アリールアルコキシ；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (9) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (11) 非置換ヘテロアリールアルキル；
- (12) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (13) アルケニル；
- (14) 置換アルケニル；
- (15) 非置換ヘテロアリールアルケニル；および
- (16) 置換ヘテロアリールアルケニル；

30

40

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される 1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の置換基で置換されている：

- (1) $-OH$ ；
- (2) $-CO_2 R^{1-4}$ ；
- (3) $-CH_2 OR^{1-4}$ ；
- (4) ハロ；
- (5) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは *t*-ブチル）；

50

- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) アリールアルキル；
- (10) ヘテロアリール；および
- (11) ヘテロアリールアルキル；

ここで、 R^{1-4} は、別個に、以下からなる群から選択される：H；およびアルキル、好ましくは、メチルおよびエチル。

【0349】

本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 である。本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) アリールアルキル；
- (2) 置換アリールアルキル；
- (3) アリールアルコキシ；
- (4) 置換アリールアルコキシ；
- (5) ヘテロシクロアルキル；
- (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (9) 非置換ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) アルケニル；
- (12) 置換アルケニル；
- (13) 非置換ヘテロアリールアルケニル；および
- (14) 置換ヘテロアリールアルケニル；

ここで、該置換 R^9 基は、以下からなる群から別個に選択される1個またはそれ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で置換されている：

- (1) -OH；
- (2) ハロ、（好ましくは、Br）；
- (3) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；
- (4) アミノ；および
- (5) トリチル。

【0350】

本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (3) 非置換ヘテロアリールアルキル；および
- (4) 置換ヘテロアリールアルキル；

ここで、該 R^9 基の該置換基は、同一または異なるアルキル基（例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

【0351】

本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) 非置換ヘテロアリール（ $C_1 \sim C_3$ ）アルキル；および
- (2) 置換ヘテロアリール（ $C_1 \sim C_3$ ）アルキル；

ここで、該置換 R^9 基の置換基は、上で定義したとおりである。

【0352】

本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) 非置換ヘテロアリール ($C_1 \sim C_3$) アルキルであって、非置換ヘテロアリール- CH_2 -が好ましい；および

(2) 置換ヘテロアリール ($C_1 \sim C_3$) アルキル、置換ヘテロアリール- CH_2 -が好ましい；

ここで、該置換 R^9 基の置換基は、1個またはそれ以上の（例えば、1個、2個または3個であって、1個が好ましい）の同一または異なるアルキル基（例えば、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_4$ であって、 $-CH_3$ が好ましい）から選択される。

【0353】

本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) $-CH_2$ -イミダゾリル；

(2) 置換イミダゾリル- CH_2 -；

(3) $-(CH_2)_2$ -イミダゾリル；

(4) 置換イミダゾリル- $(CH_2)_2$ -；

(5) $-(CH_2)_3$ -イミダゾリル；

(6) 置換イミダゾリル- $(CH_2)_3$ -；

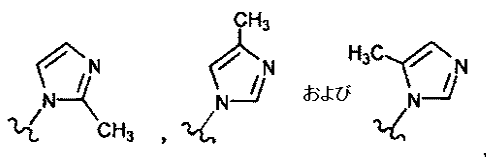
(7) $-CH_2$ -ピペラジニル；および

(8) $-CH_2$ -モルホリニル；

ここで、該置換 R^9 基の置換基は、1個またはそれ以上の（例えば、1個、2個または3個であって、1個が好ましい）の同一または異なるアルキル基（例えば、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_4$ であって、 $-CH_3$ が好ましい）から選択される。好ましくは、これらの置換イミダゾリル基は、以下からなる群から選択される：

【0354】

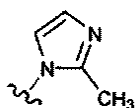
【化212】



以下の置換イミダゾリルは、最も好ましい：

【0355】

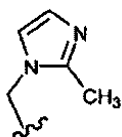
【化213】



本発明の1実施形態では、式1.0について、C-5とC-6の間で二重結合が存在しているとき、Aは、Hであり、そしてBは、 R^9 であり、ここで、 R^9 は、置換イミダゾリル- CH_2 -であり、以下が好ましい：

【0356】

【化 2 1 4】



本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 について、B が H であり、そして A が R⁹ であり、そして C-5 と C-6 の間で二重結合が存在しているとき、A の R⁹ 基は、B について記述したものである：

本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 について、C-5 と C-6 の間で任意の結合が存在しない（すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在している）とき、各 A および各 B は、別個に、選択され、そして A および B の定義は、任意の結合が存在しているときに上で定義したものと同じであるが、但し、C-5 と C-6 の間で単結合が存在しているとき、2 個の A 置換基の少なくとも 1 個または 2 個の B 置換基の少なくとも 1 個は、H である（すなわち、C-5 と C-6 の間で単結合が存在しているとき、4 個の置換基（A、A、B および B）のうちの 1 個は、H でなければならない）。

10

【0 3 5 7】

本発明の 1 実施形態では、式 1. 0 の化合物について、C-5 と C-6 の間で二重結合が存在している。

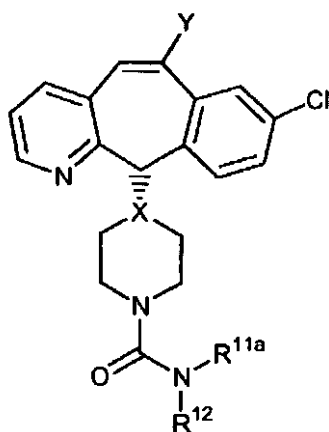
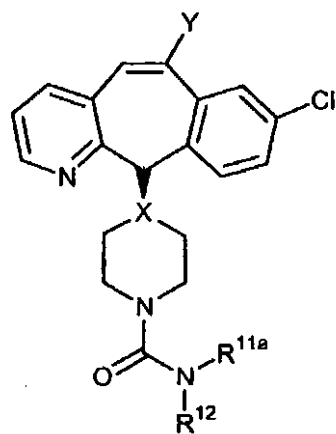
【0 3 5 8】

C-1 1 R- および S- 立体配置を有する式 1. 0 の化合物には、以下が挙げられる：

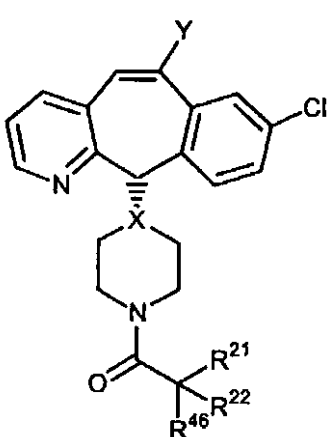
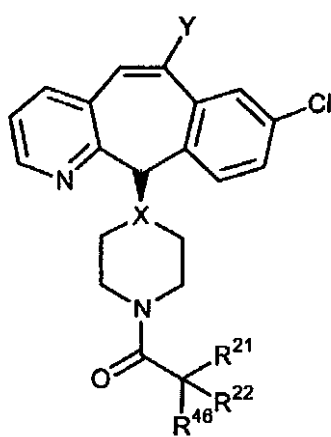
20

【0 3 5 9】

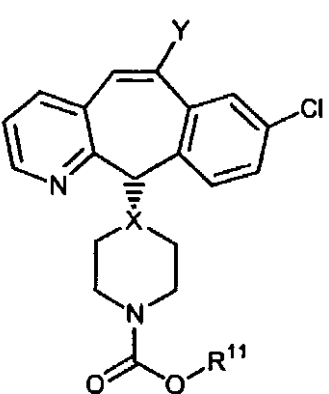
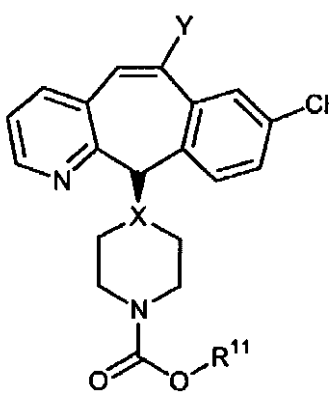
【化 2 1 5 - 1】



10



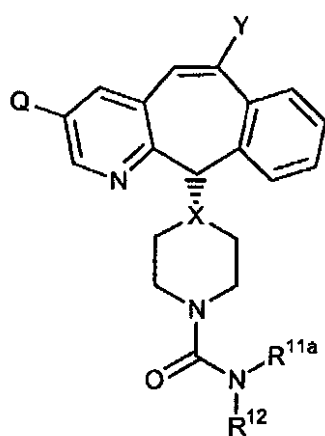
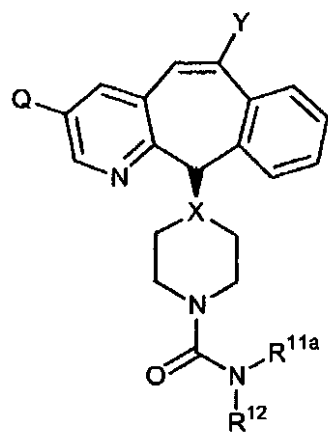
20



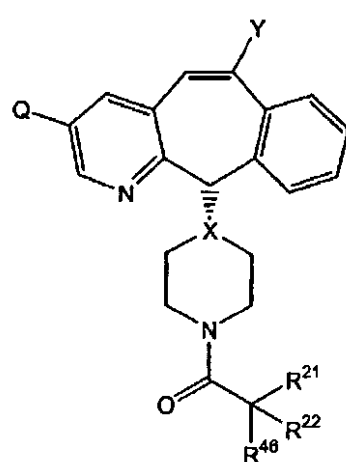
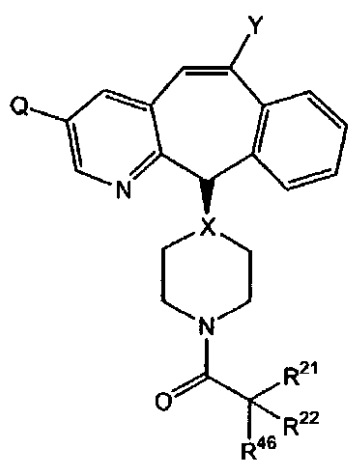
30

【 0 3 6 0 】

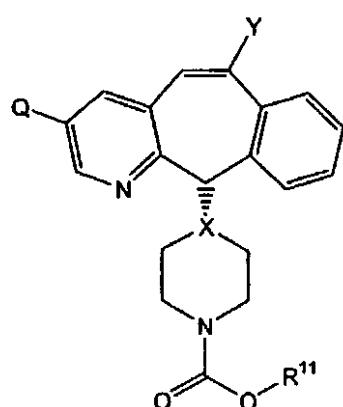
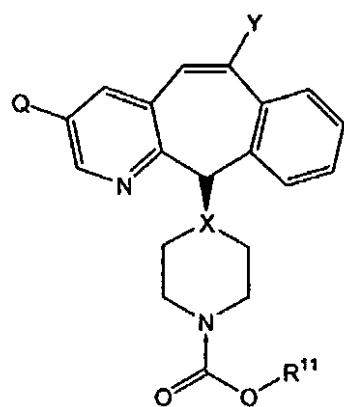
【化 2 1 5 - 2】



10



20

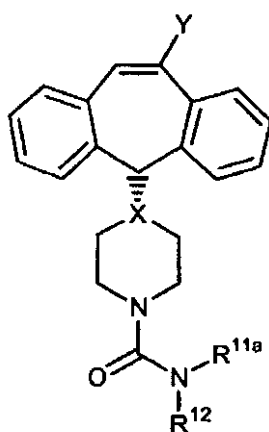
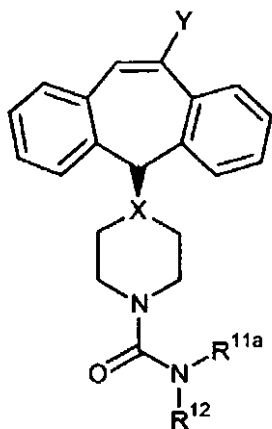


30

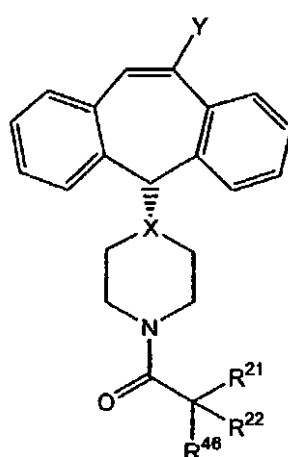
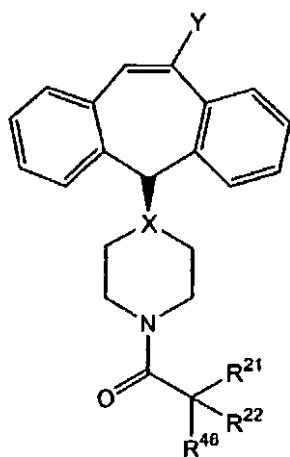
【 0 3 6 1】

40

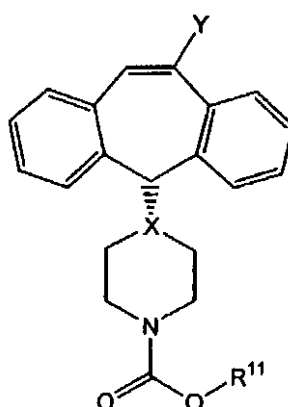
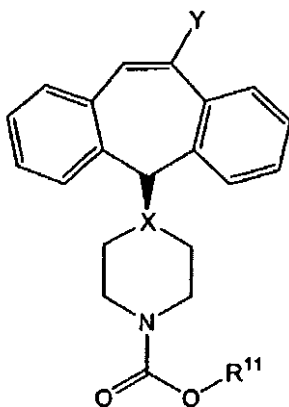
【化 2 1 5 - 3】



10



20



30

ここで：

Xは、NまたはCである；

Qは、BrまたはClである；そして

Yは、アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。

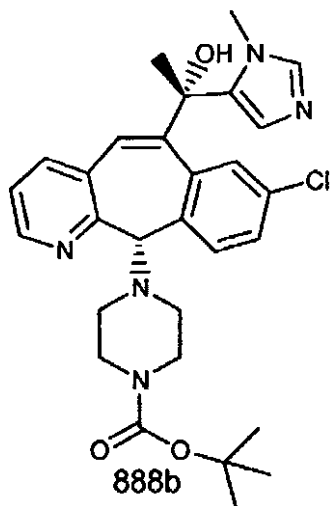
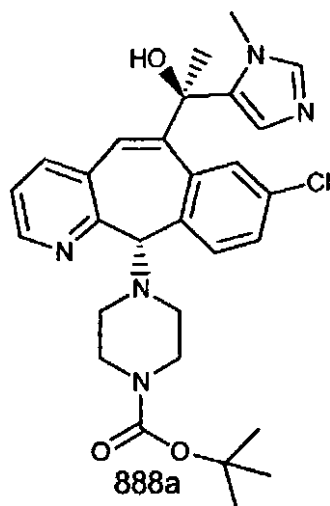
40

【0 3 6 2】

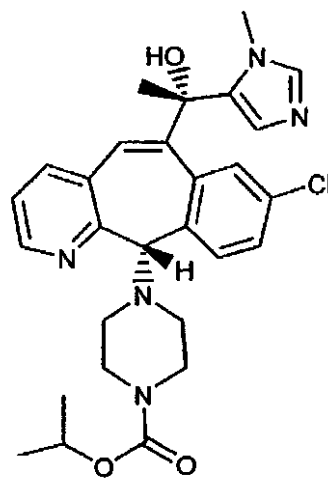
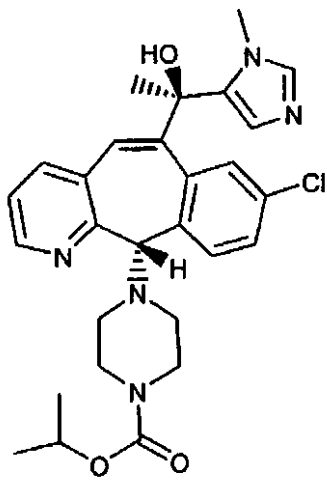
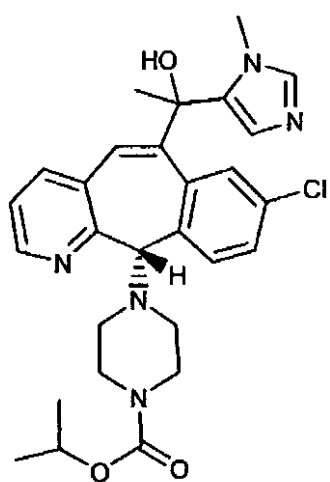
本発明はまた、以下からなる群から選択される化合物に関する：

【0 3 6 3】

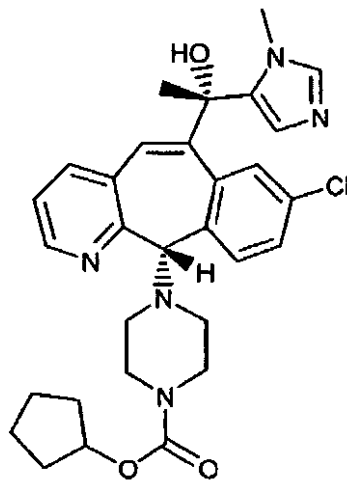
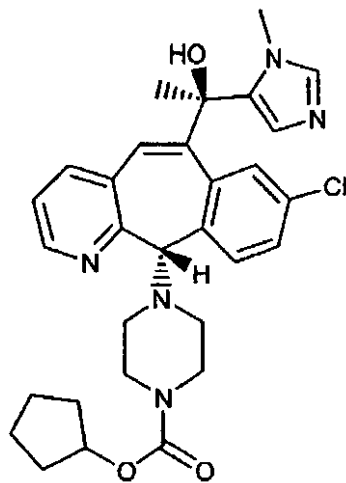
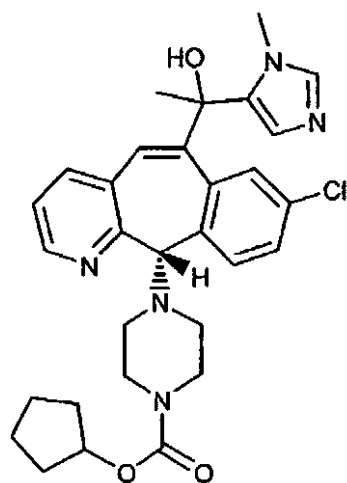
【化 2 1 6 - 1】



10



20

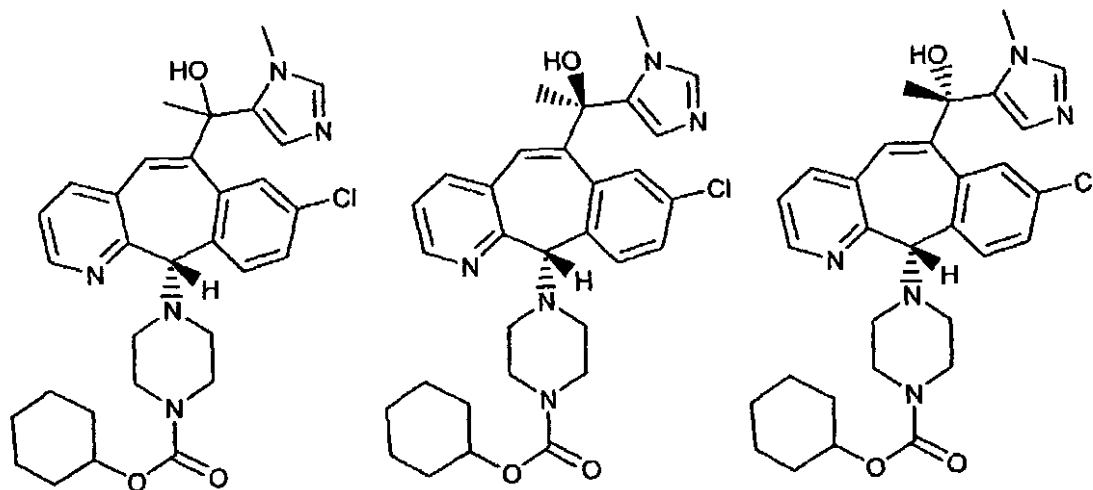


30

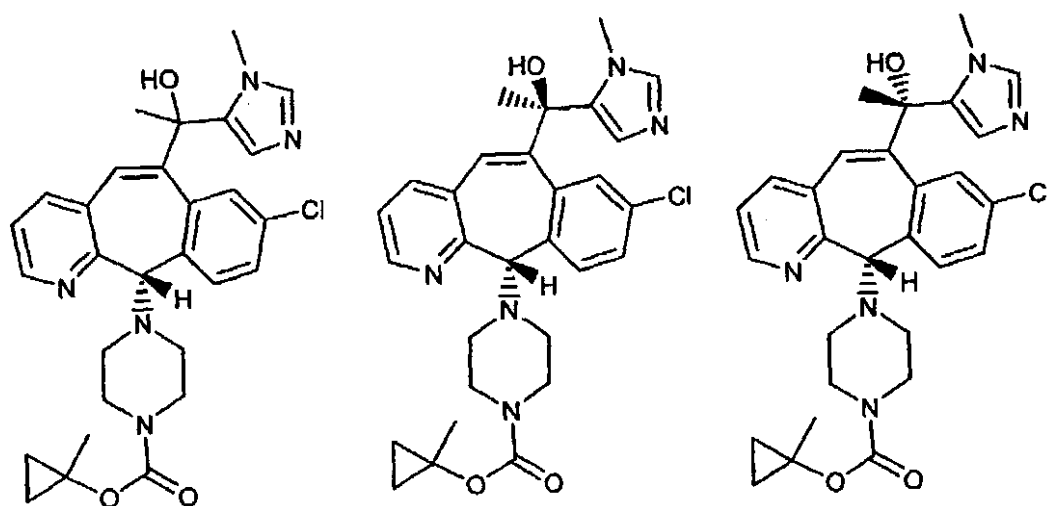
40

【 0 3 6 4】

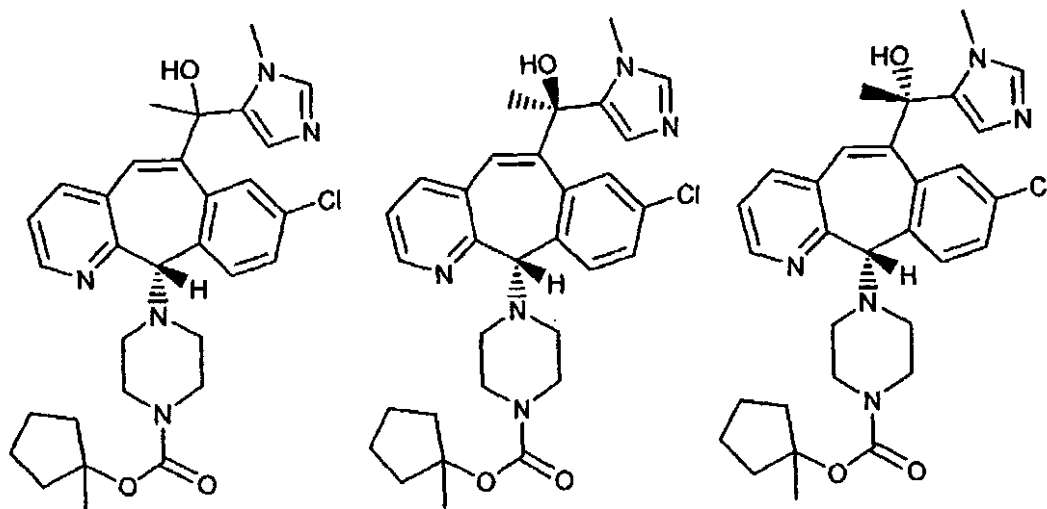
【化 2 1 6 - 2】



10



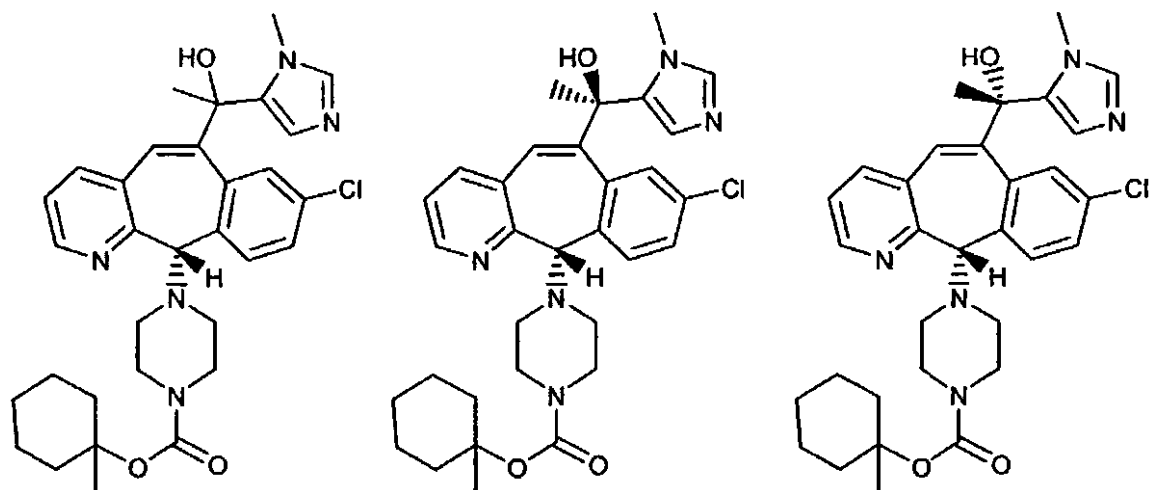
20



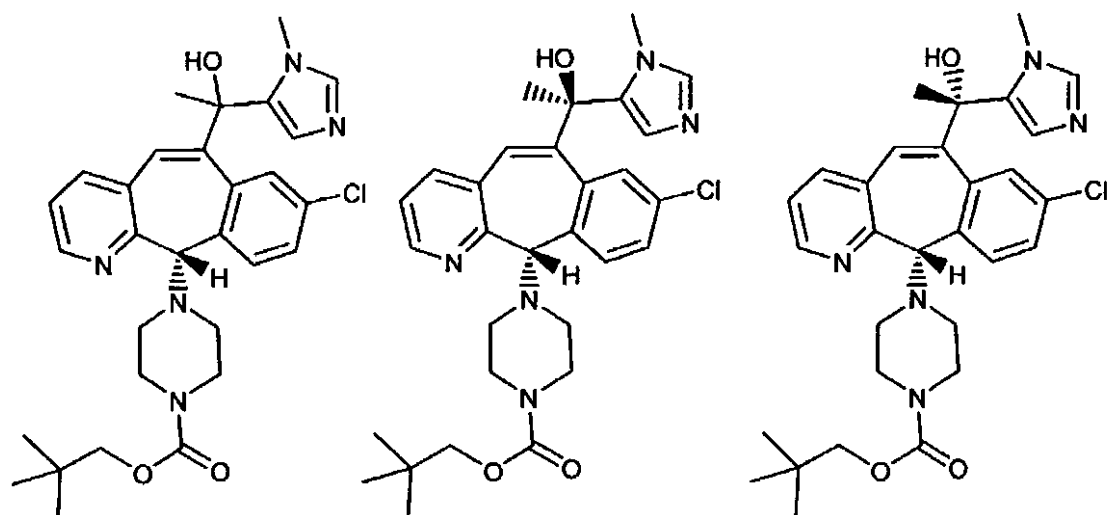
40

【 0 3 6 5】

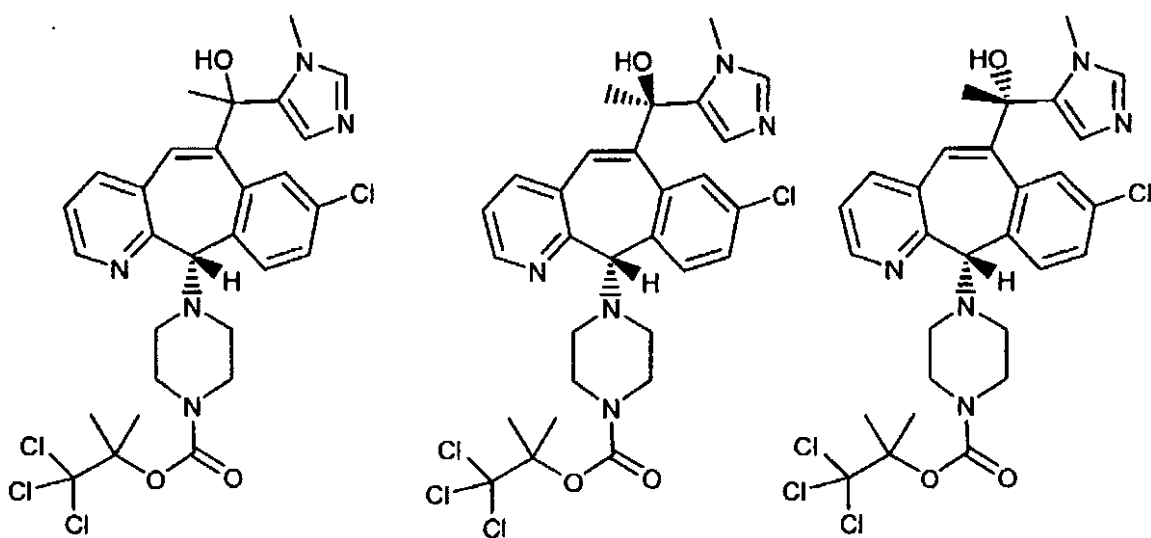
【化 2 1 6 - 3】



10



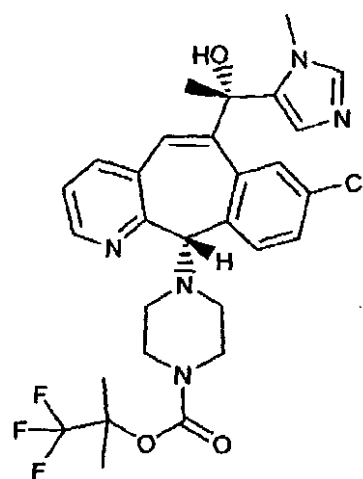
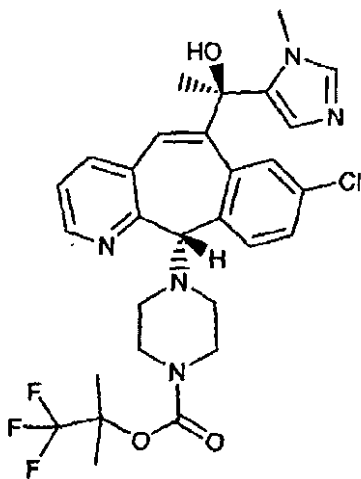
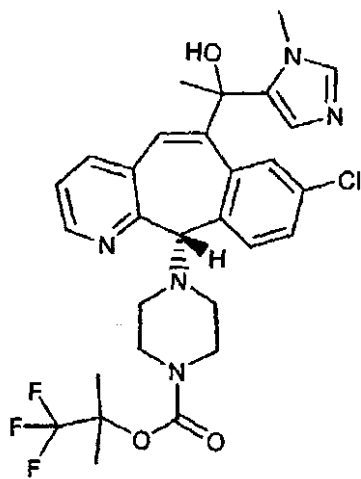
20



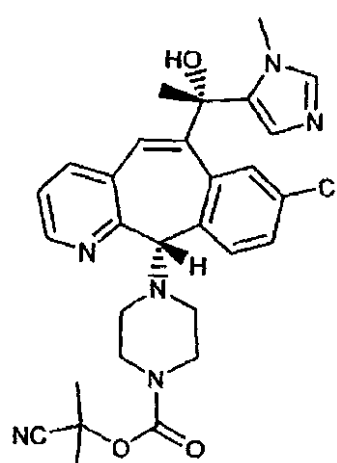
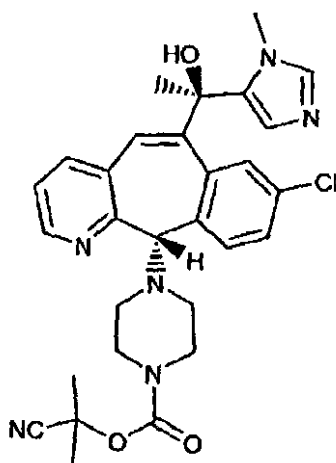
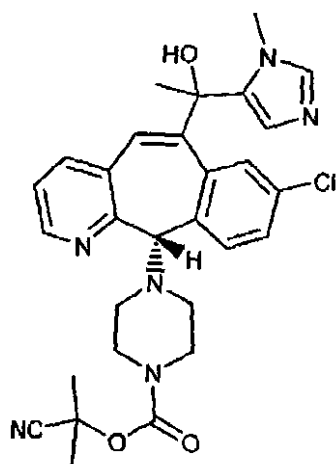
40

【 0 3 6 6 】

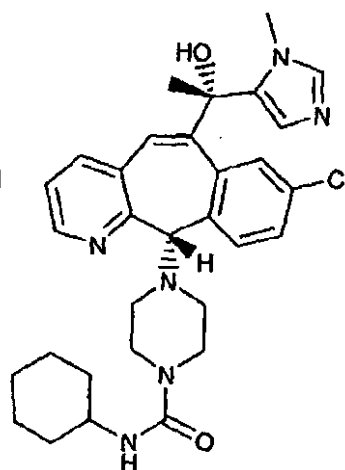
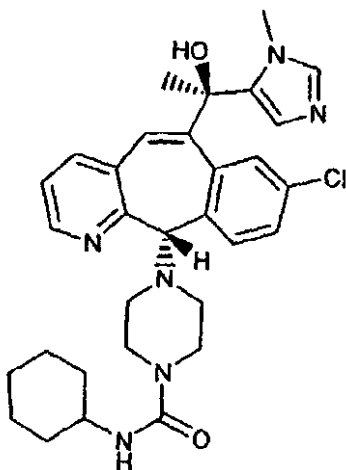
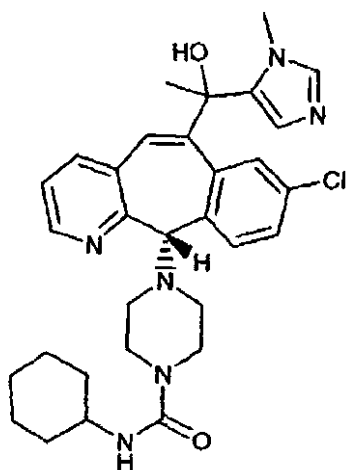
【化 2 1 6 - 4】



10



20

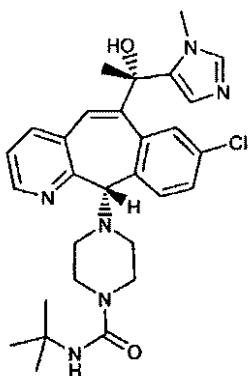
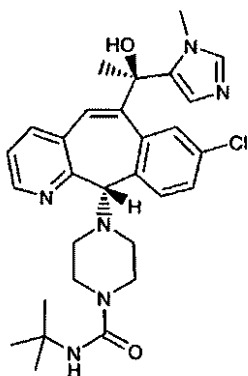
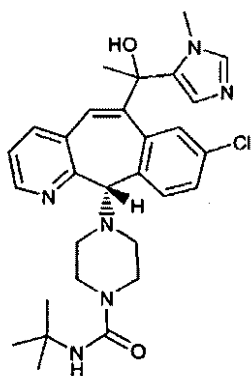


30

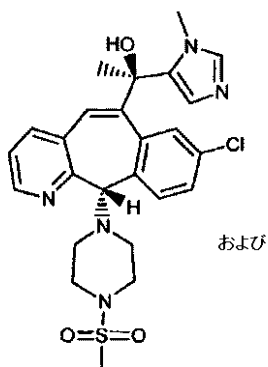
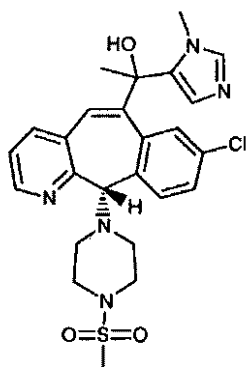
40

【 0 3 6 7 】

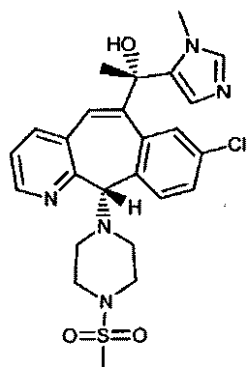
【化 2 1 6 - 5】



10



および

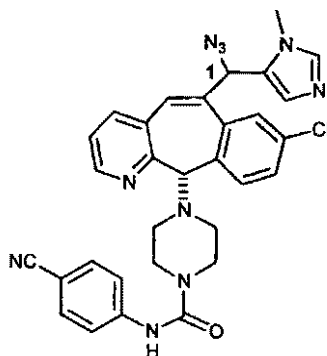
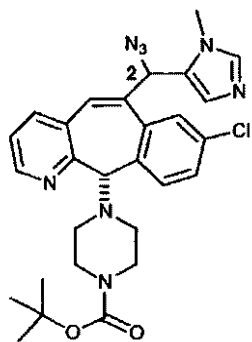
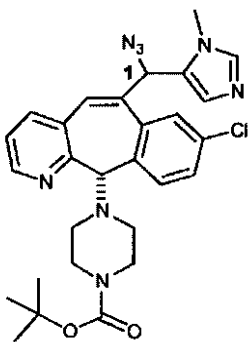


20

本発明はまた、以下からなる群から選択される化合物に関する：

【 0 3 6 8 】

【化 2 1 7 - 1】



30

【 0 3 6 9 】

10

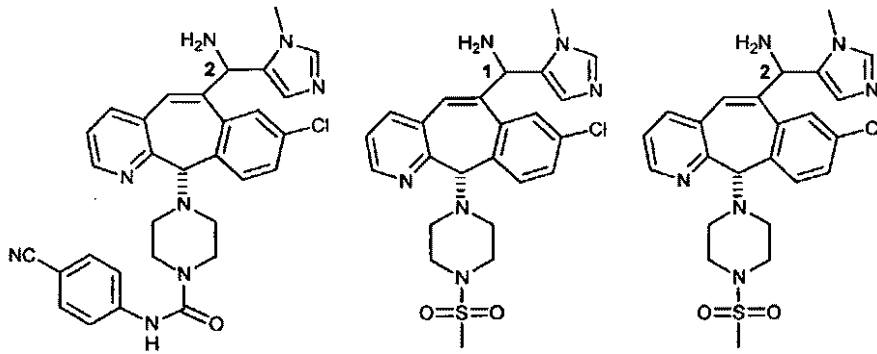


30

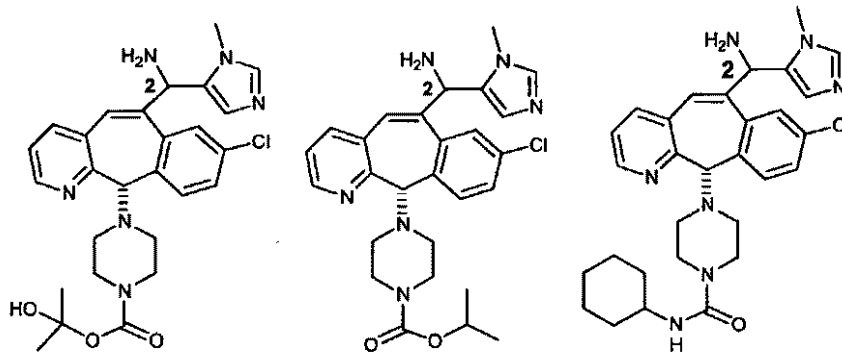
40

【 0 3 7 0 】

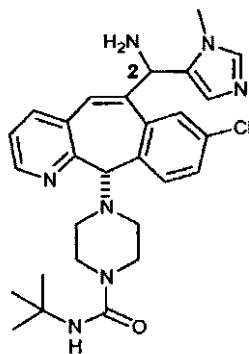
【化 2 1 7 - 3】



10



20



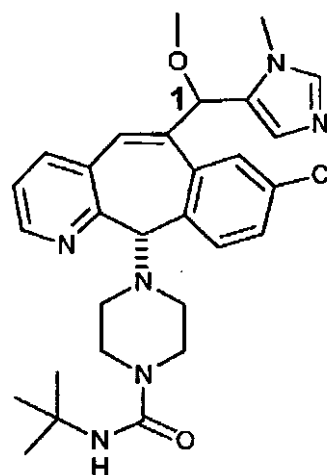
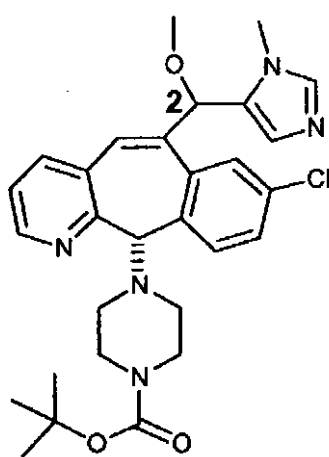
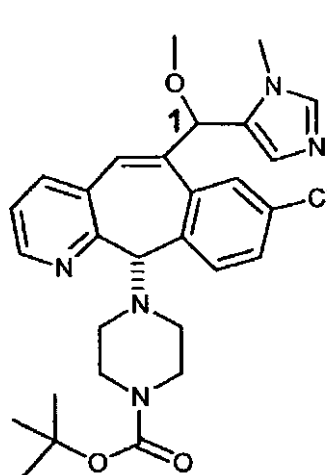
30

および

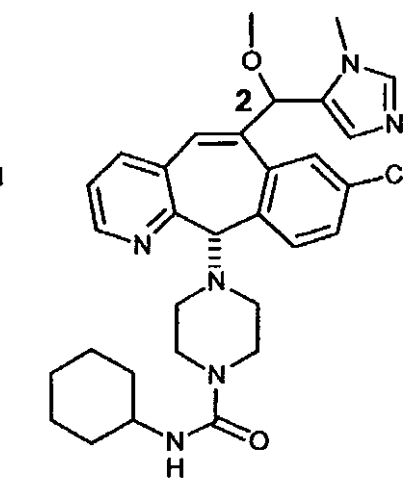
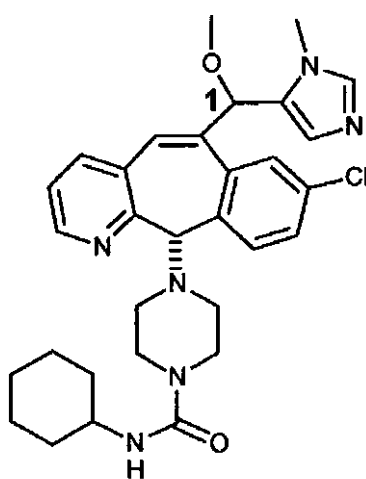
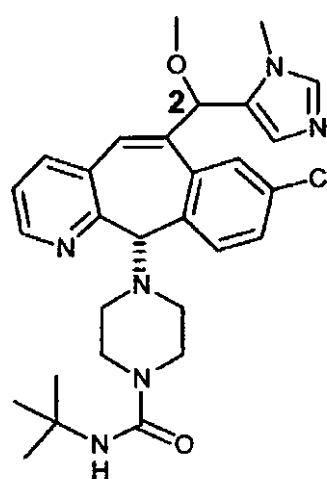
式 1. 0 の代表的な化合物には、以下からなる群から選択される化合物が挙げられるが、これらに限定されない：

【0 3 7 1】

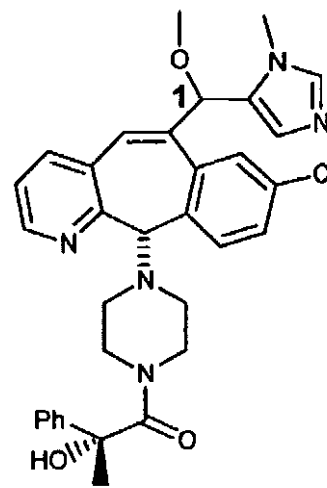
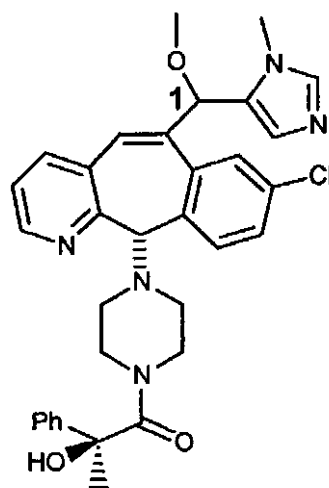
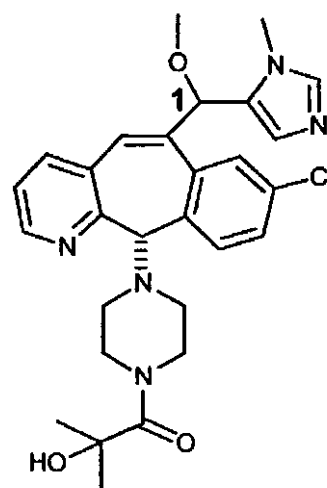
【化 2 1 8 - 1】



10



20

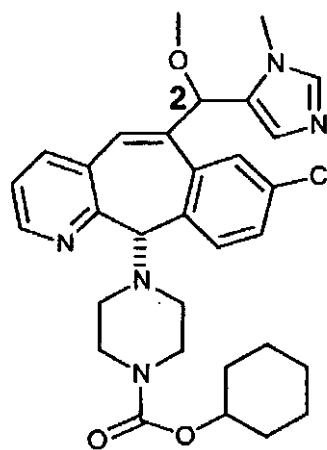
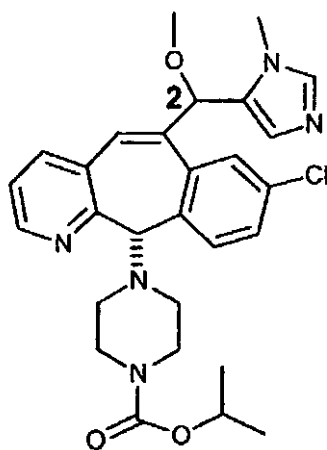
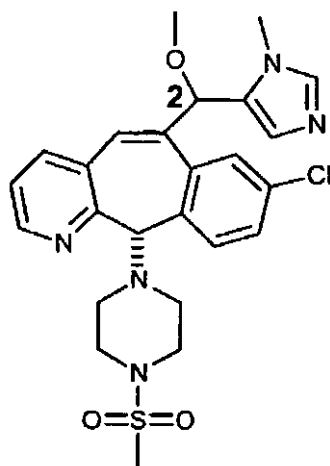


30

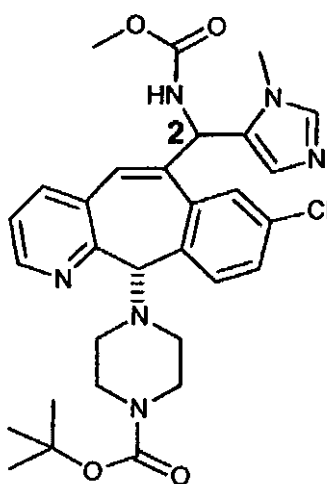
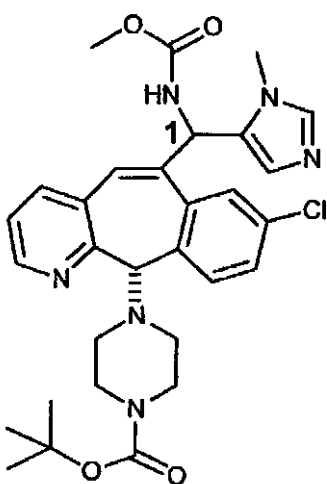
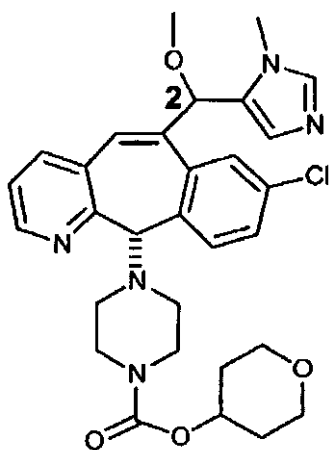
40

【 0 3 7 2】

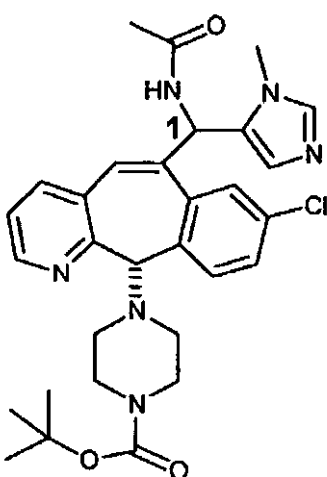
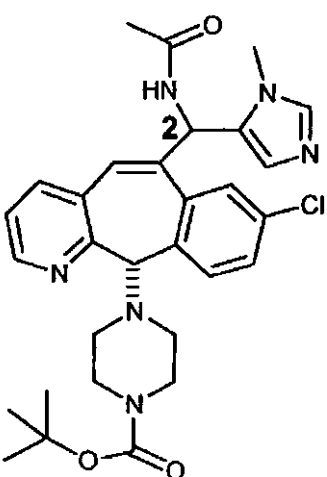
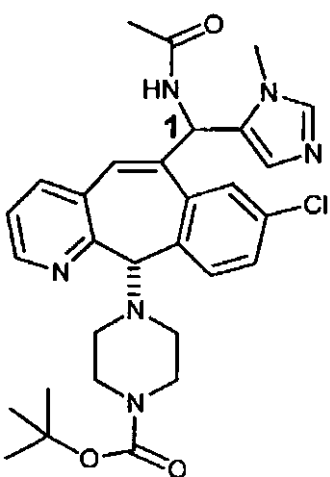
【化 2 1 8 - 2】



10



20

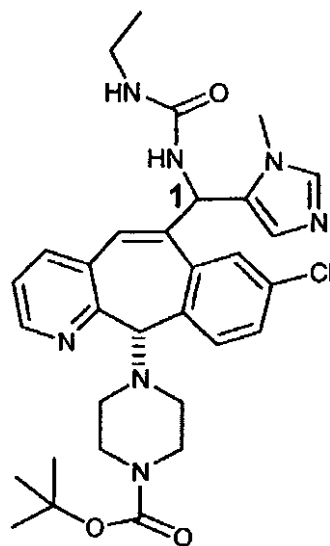
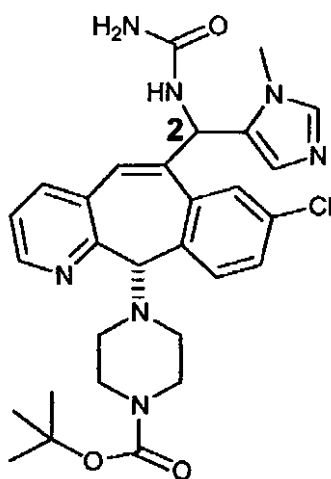
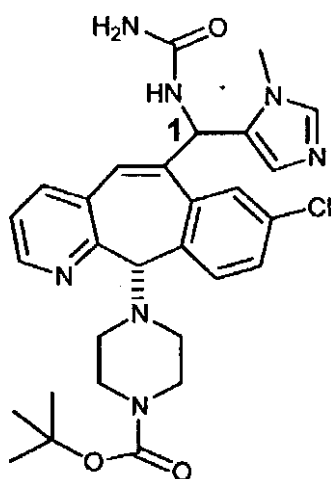


30

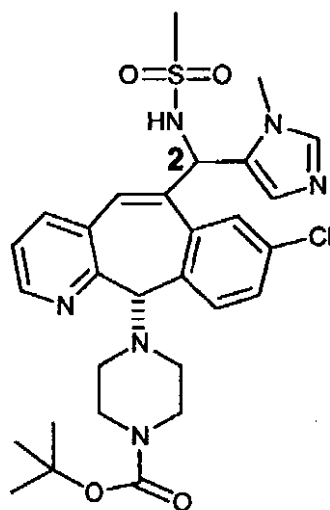
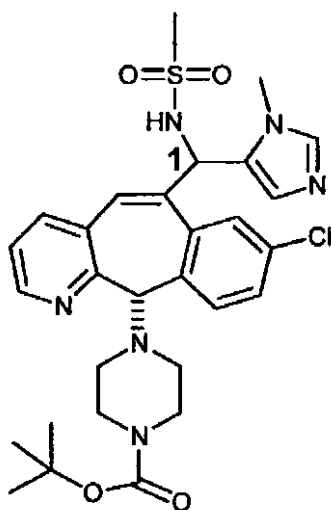
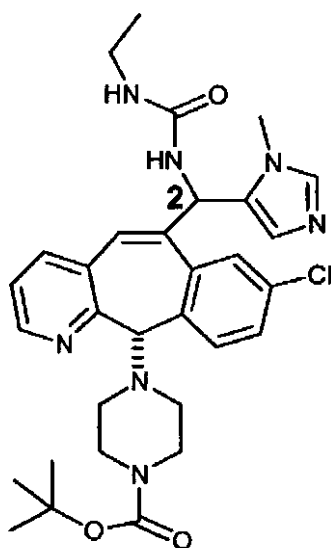
40

【 0 3 7 3 】

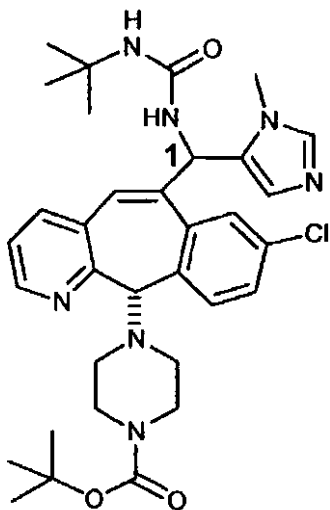
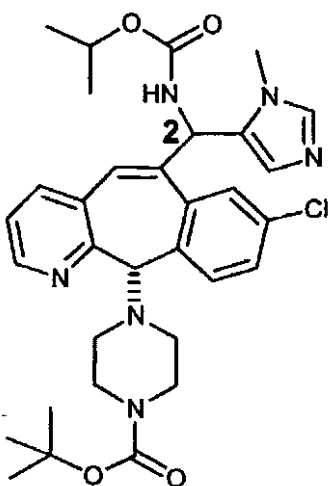
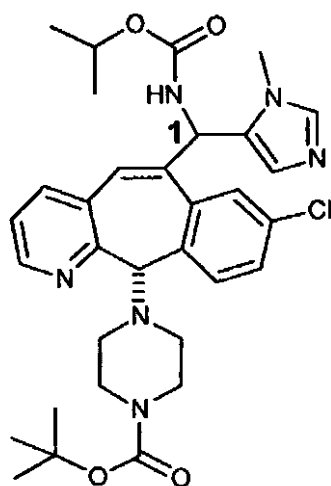
10



20



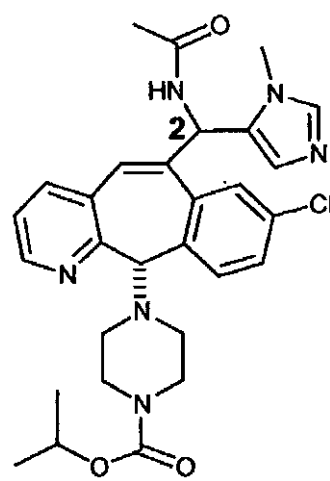
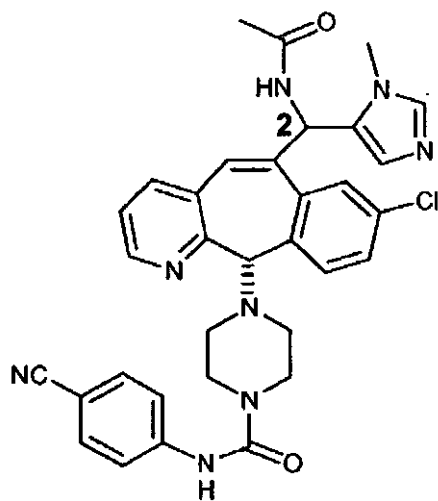
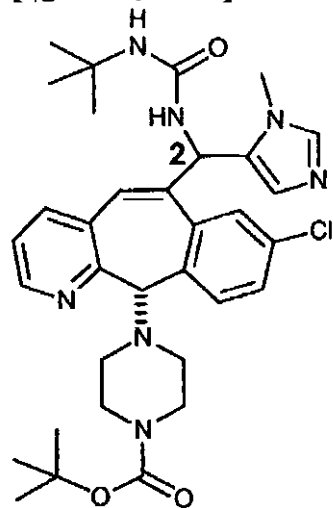
30



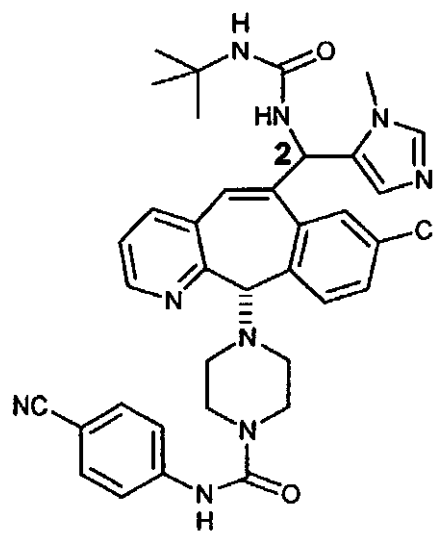
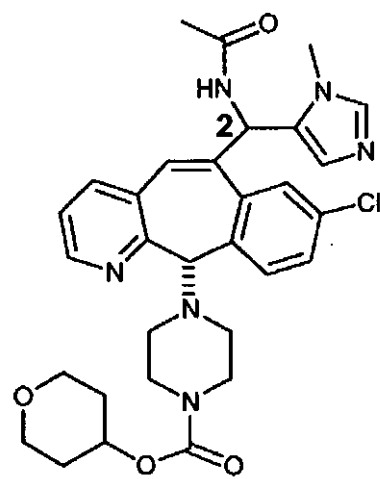
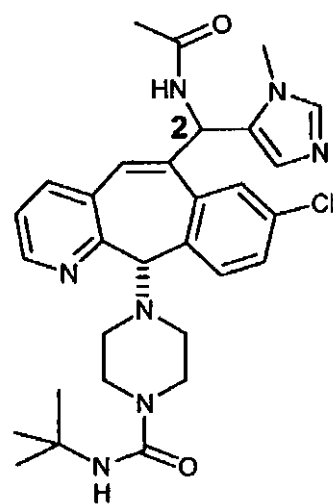
40

【 0 3 7 4 】

【化 2 1 8 - 4】

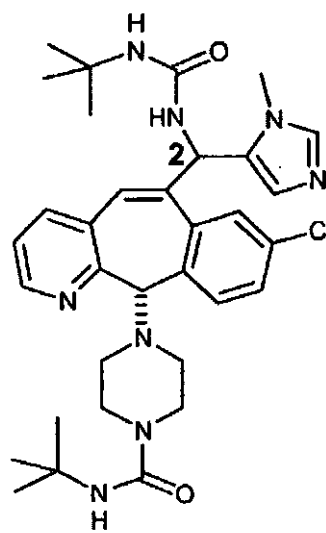
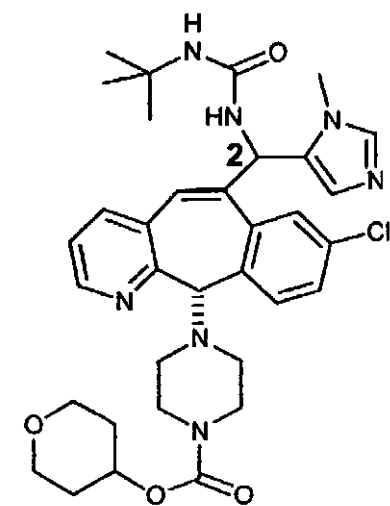
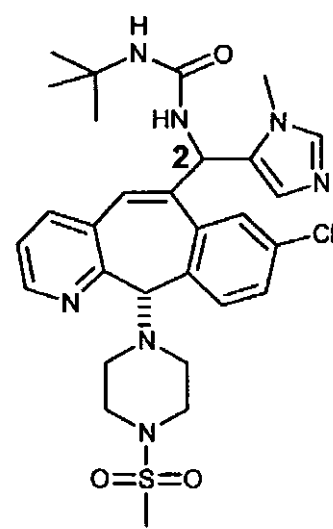


10



20

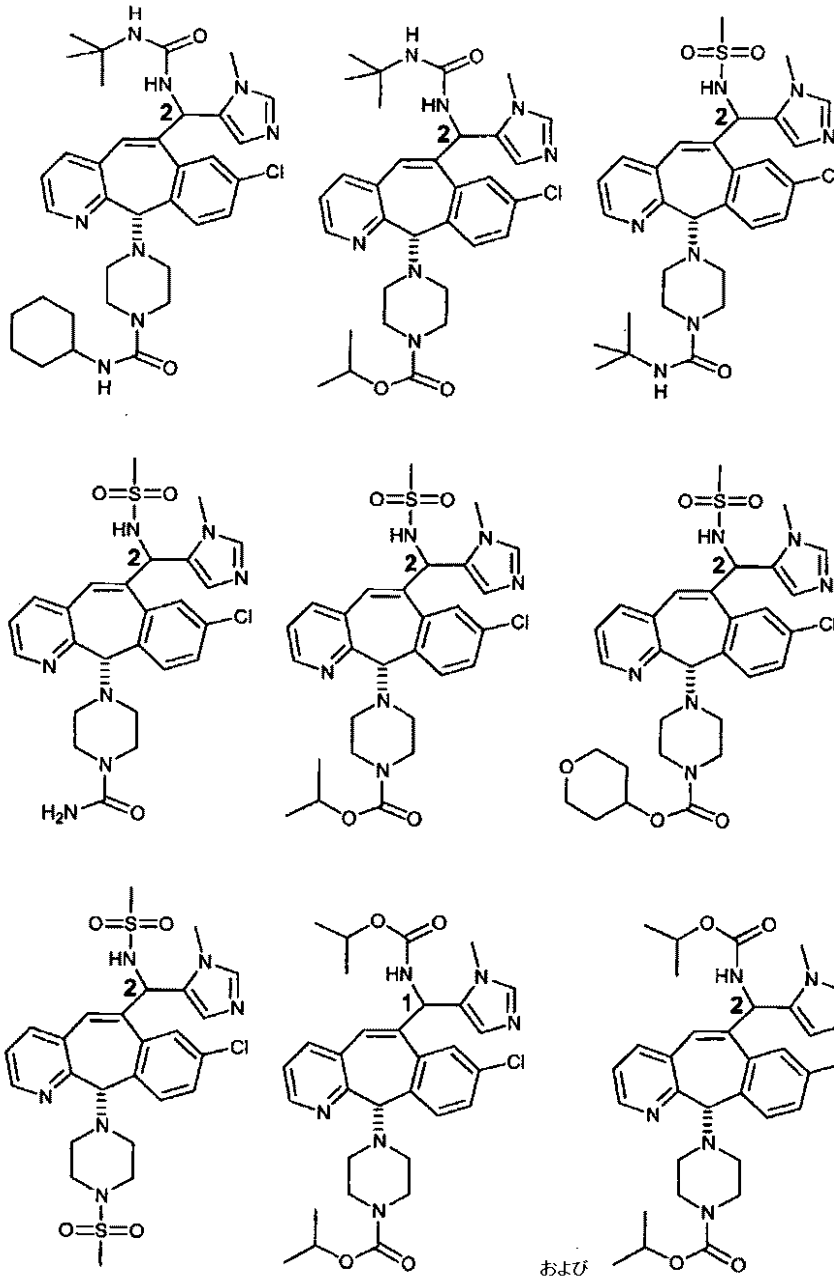
30



40

【 0 3 7 5】

【化 2 1 8 - 5】



10

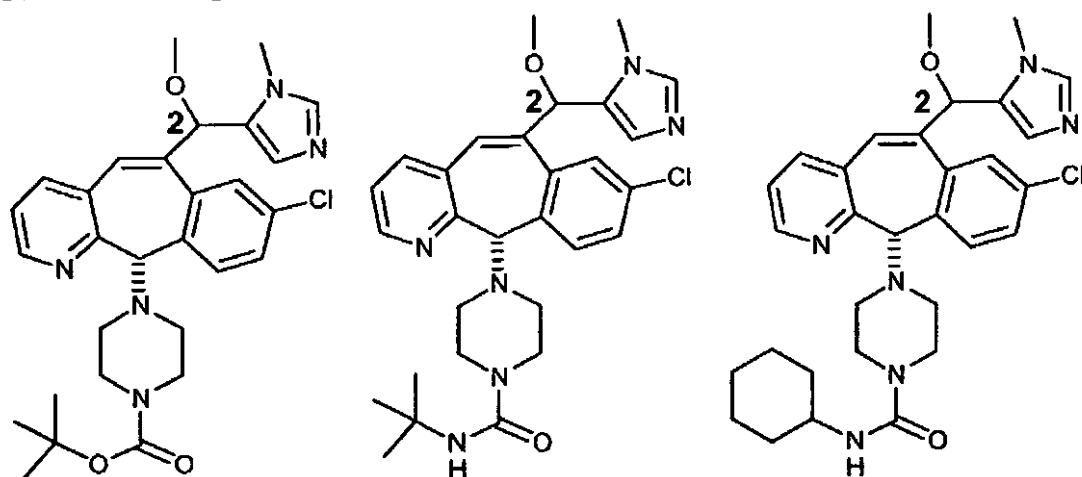
20

30

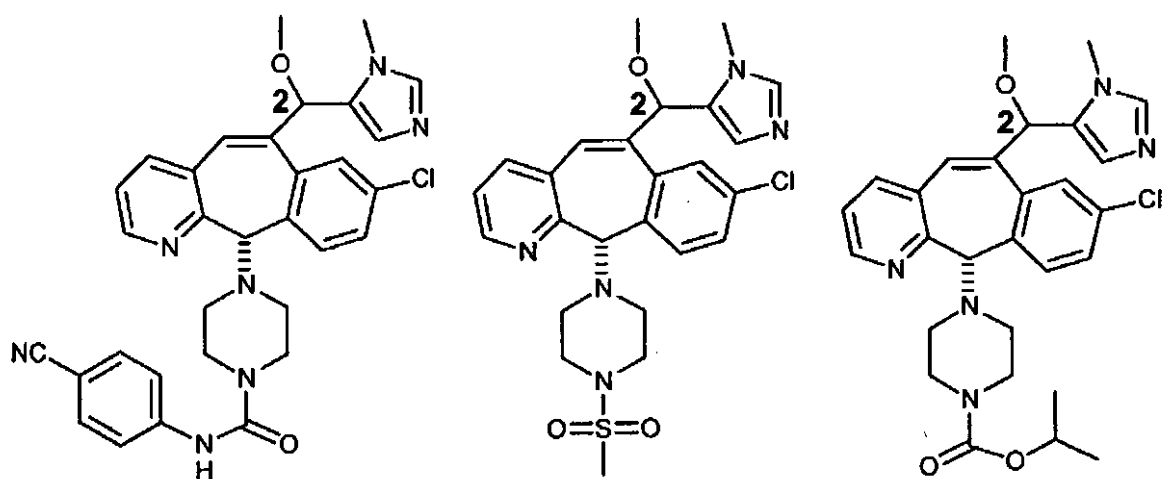
本発明の好ましい化合物は、以下からなる群から選択される：

【0 3 7 6】

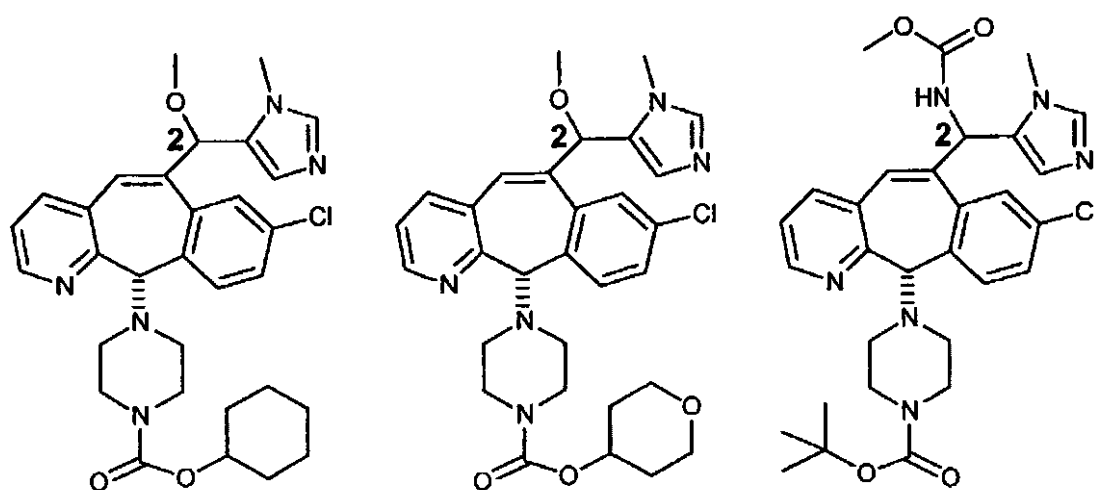
【化 2 1 9 - 1】



10



20

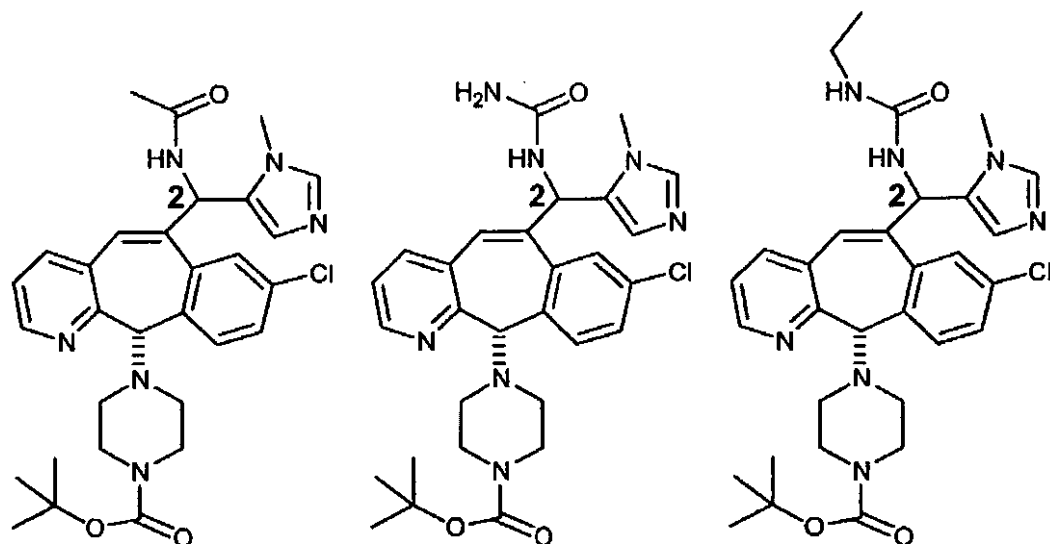


30

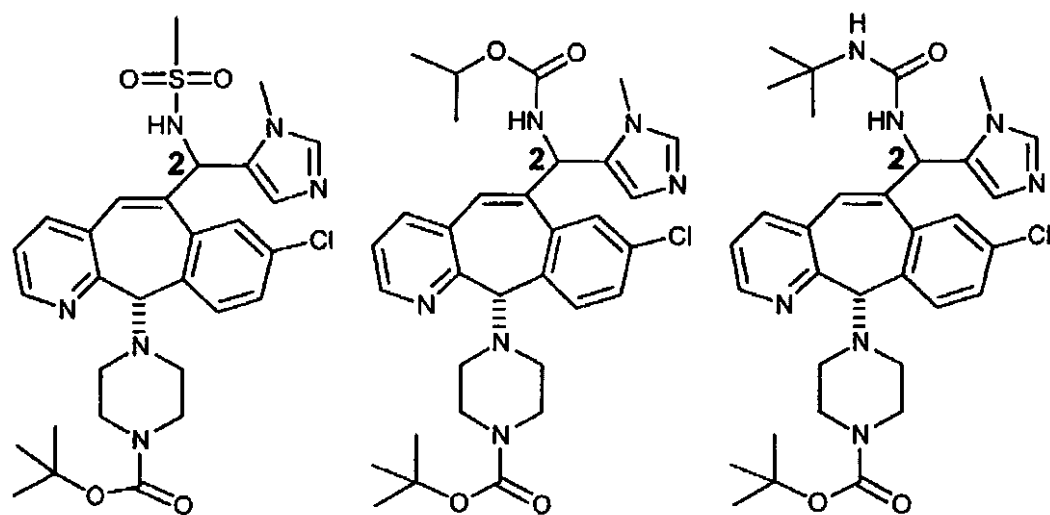
40

【 0 3 7 7】

【化 2 1 9 - 2】

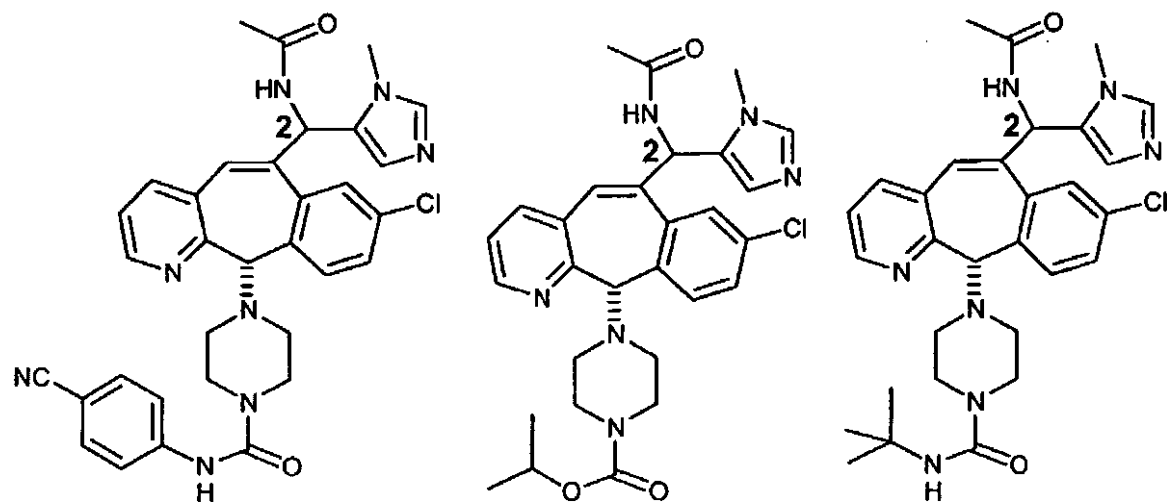


10



20

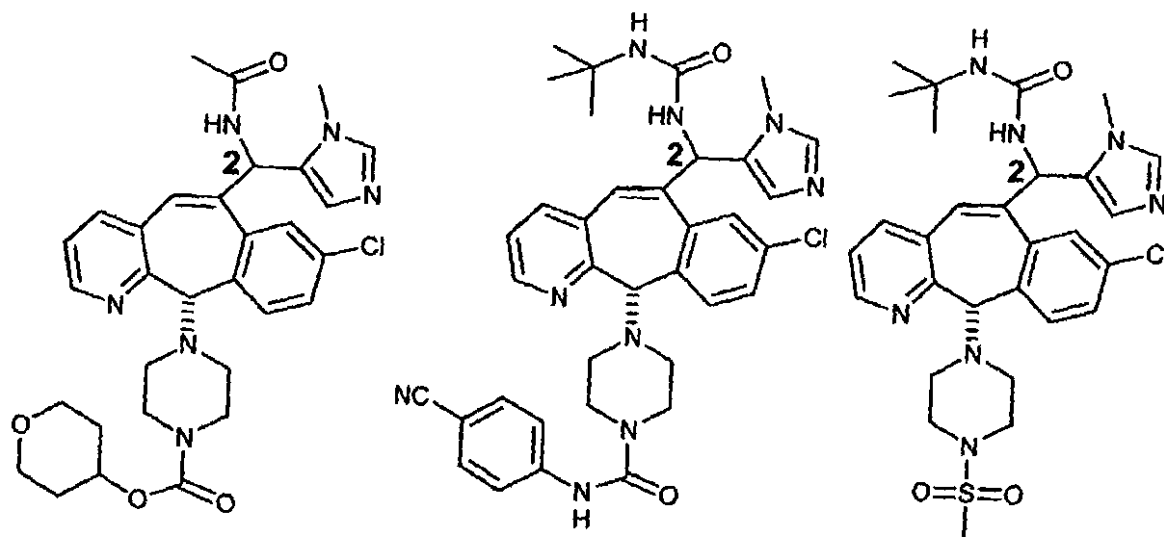
30



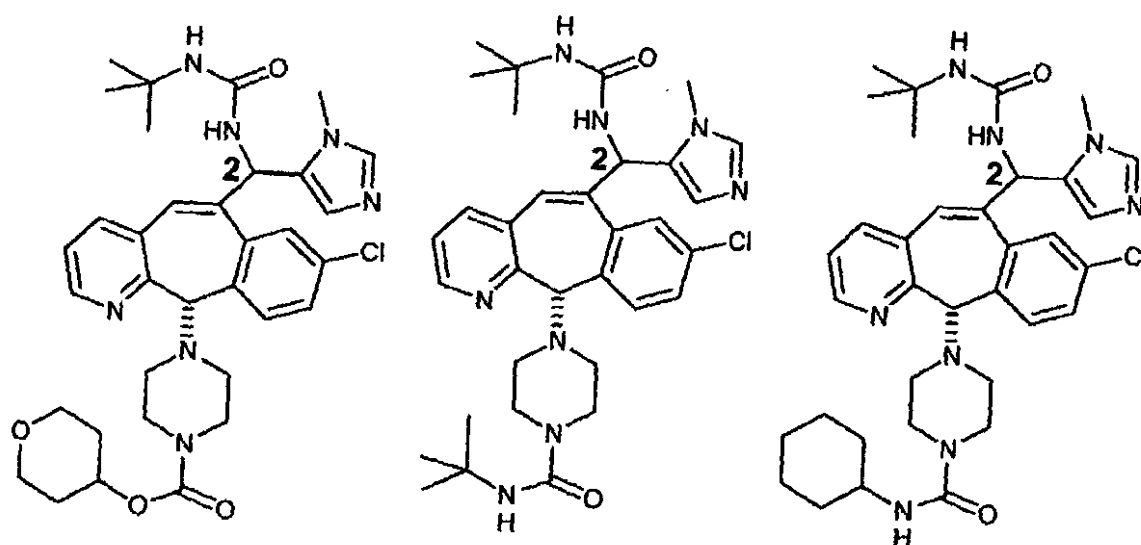
40

【 0 3 7 8】

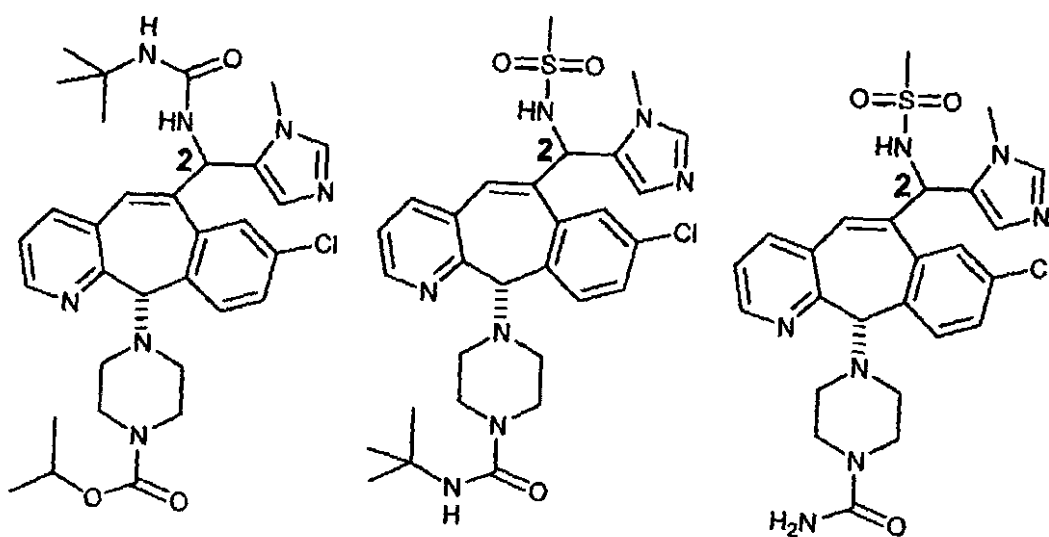
【化 2 1 9 - 3】



10



20

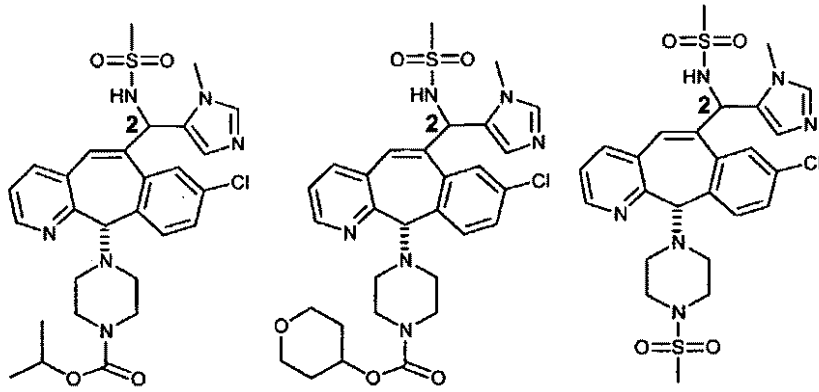


30

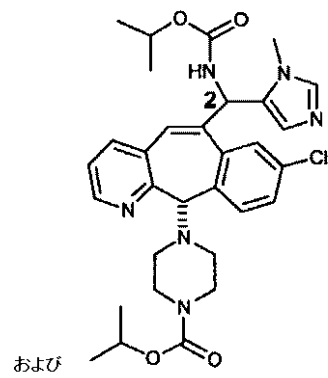
40

【 0 3 7 9】

【化 2 1 9 - 4】



10

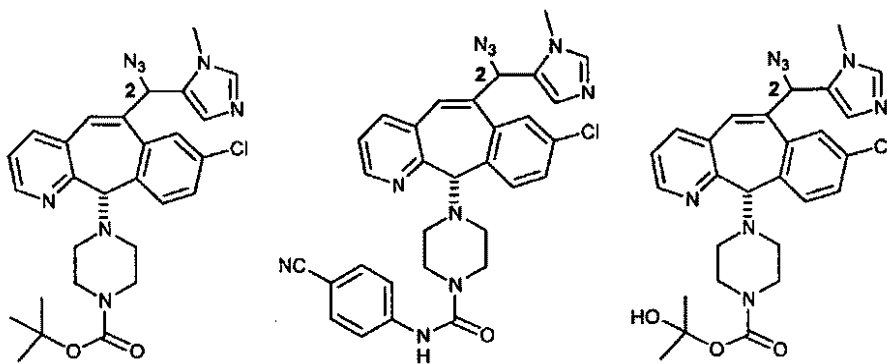


20

本発明の好ましい化合物は、以下からなる群から選択される：

【 0 3 8 0】

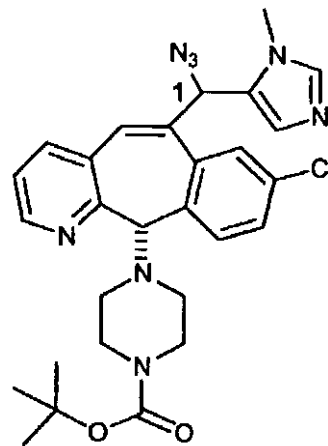
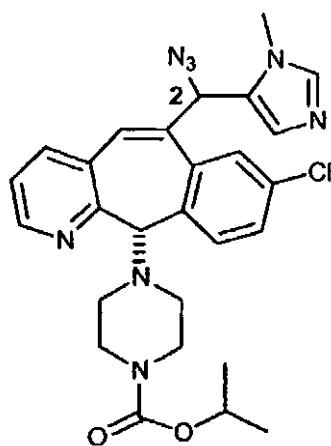
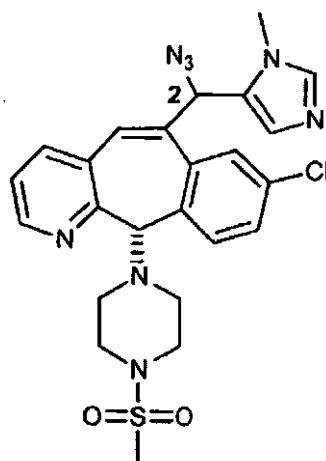
【化 2 2 0 - 1】



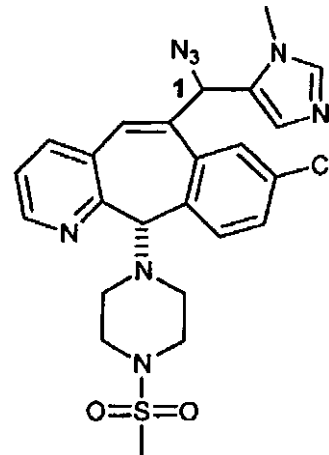
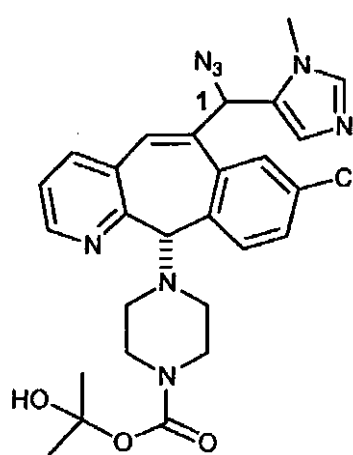
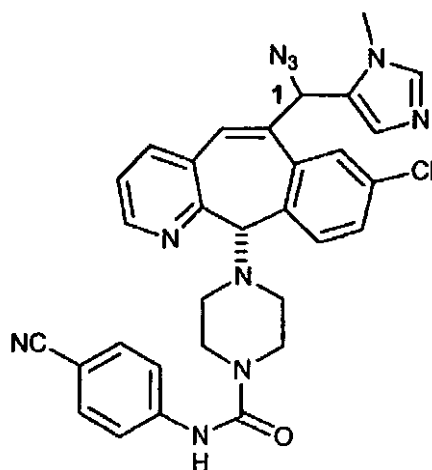
30

【 0 3 8 1】

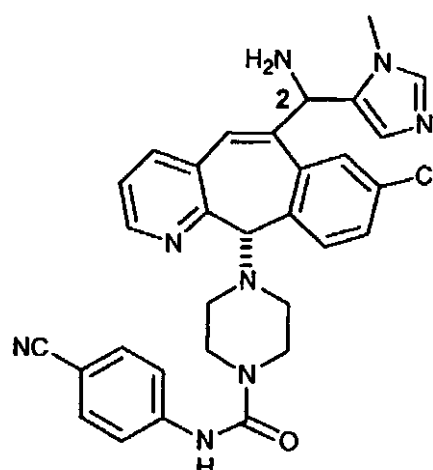
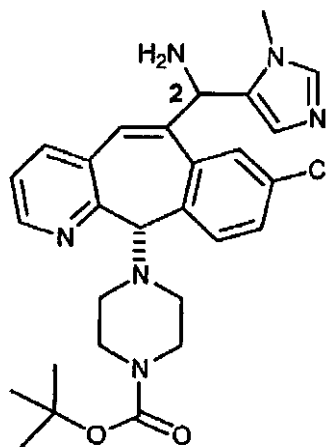
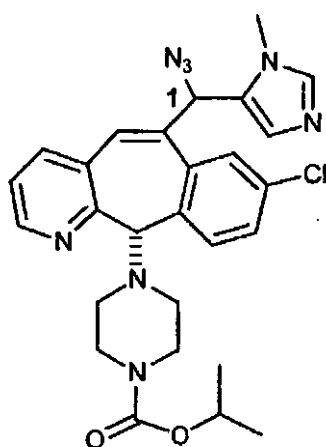
【化 2 2 0 - 2】



10



20

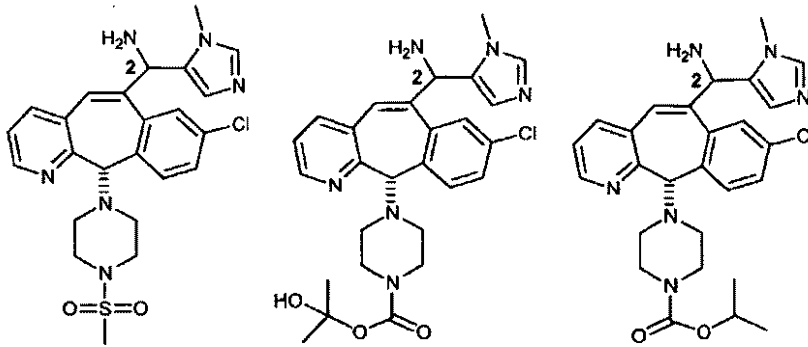


30

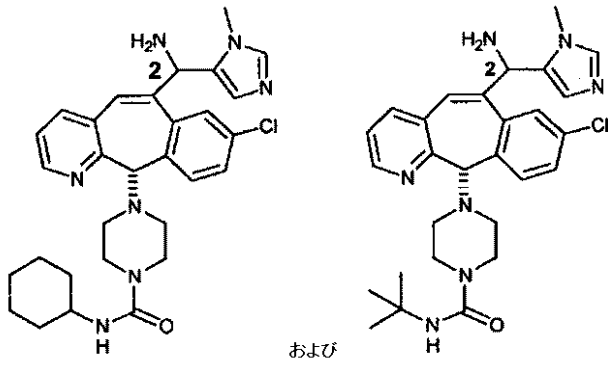
【 0 3 8 2】

40

【化 2 2 0 - 3】



10

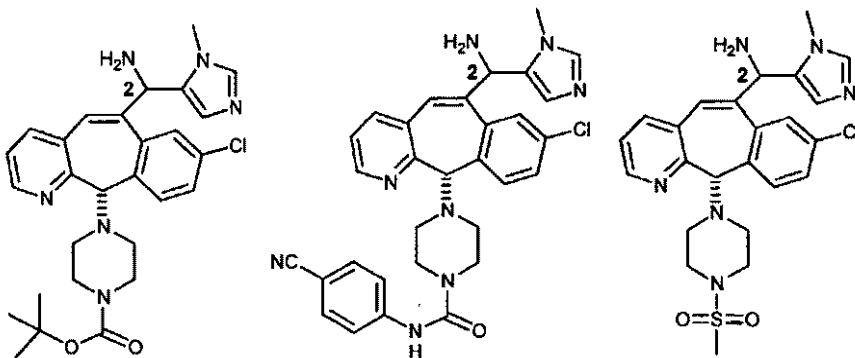


20

本発明のさらに好ましい化合物は、以下からなる群から選択される：

【 0 3 8 3】

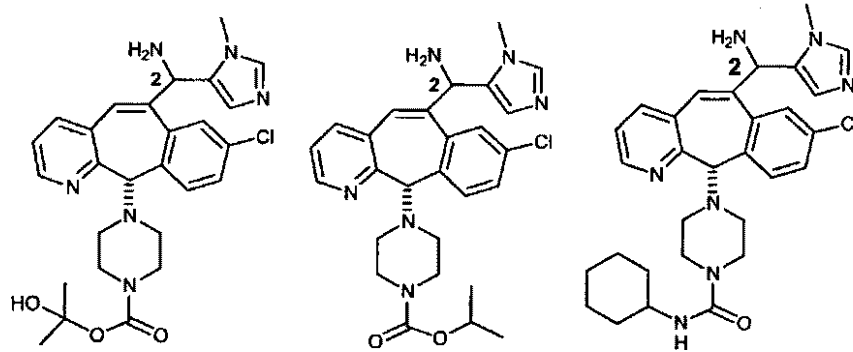
【化 2 2 1 - 1】



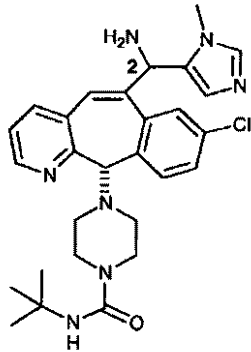
30

【 0 3 8 4】

【化 2 2 1 - 2】



10



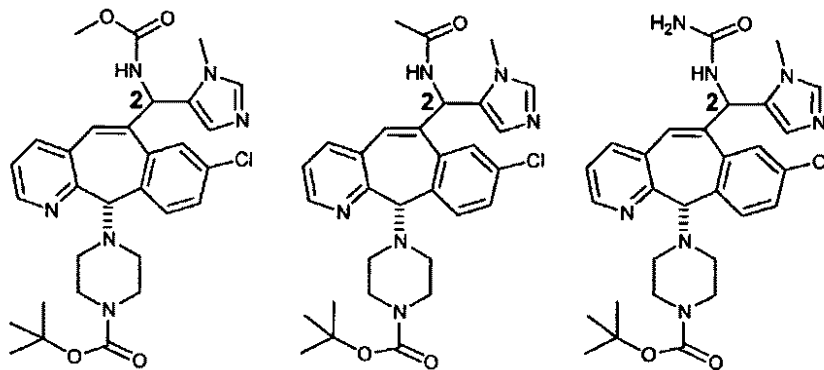
および

20

本発明のさらに好ましい化合物はまた、以下からなる群から選択される：

【 0 3 8 5】

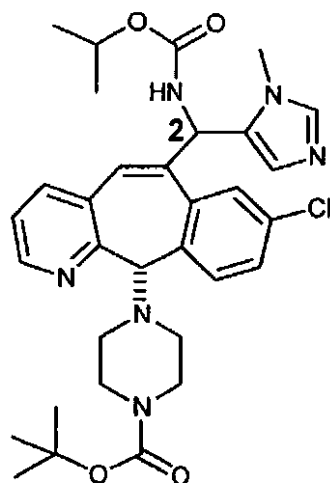
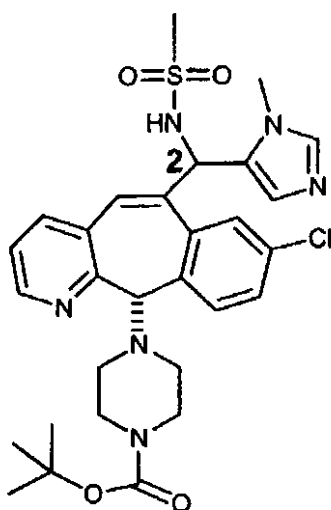
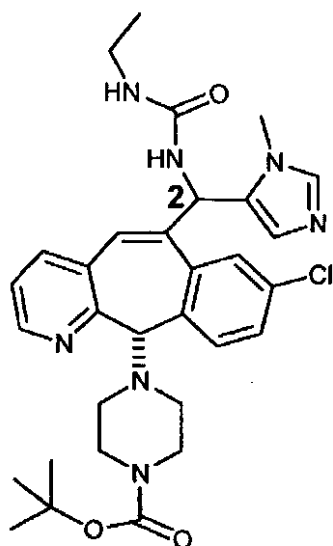
【化 2 2 2 - 1】



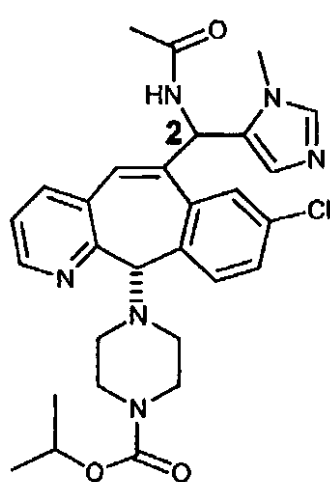
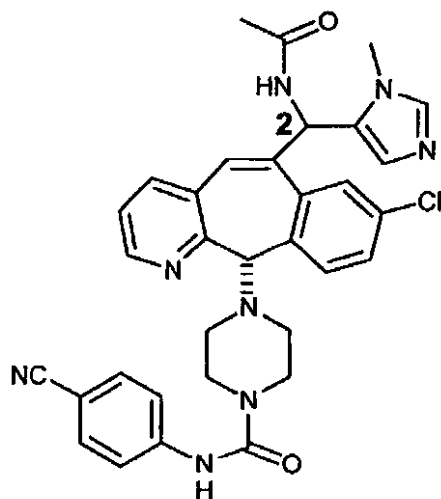
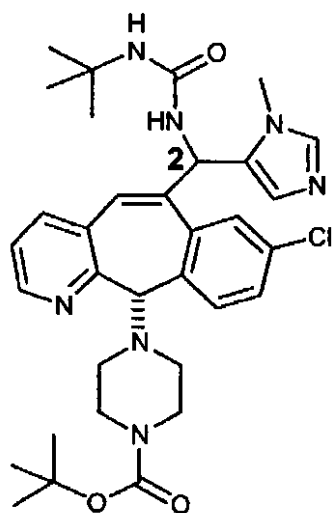
30

【 0 3 8 6】

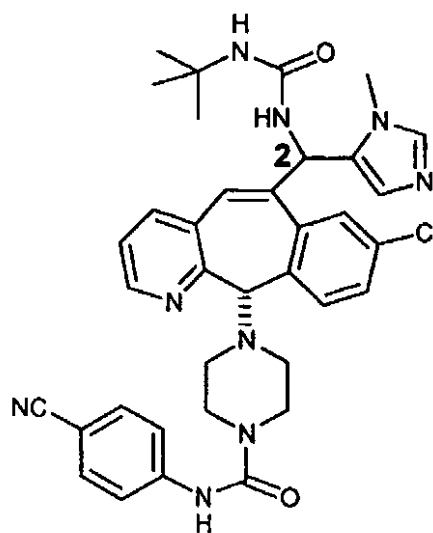
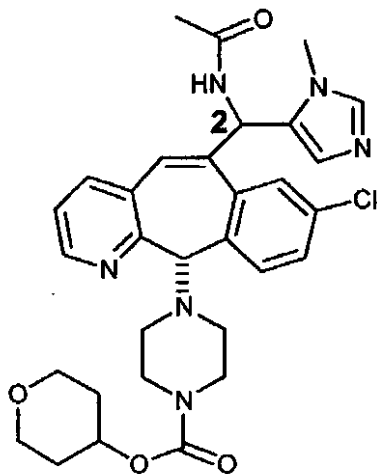
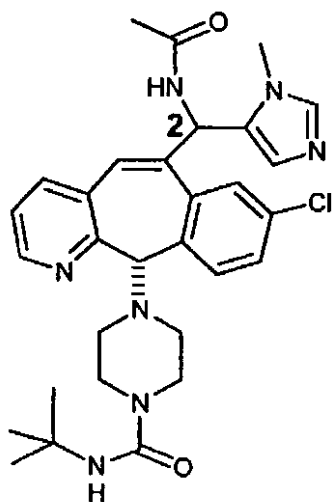
【化 2 2 2 - 2】



10



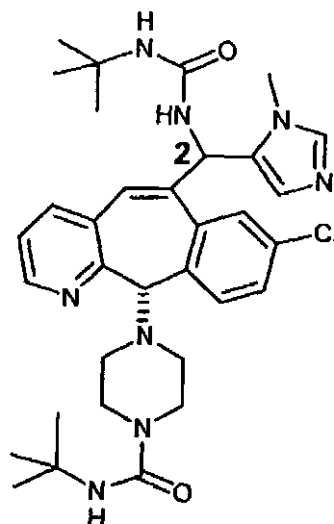
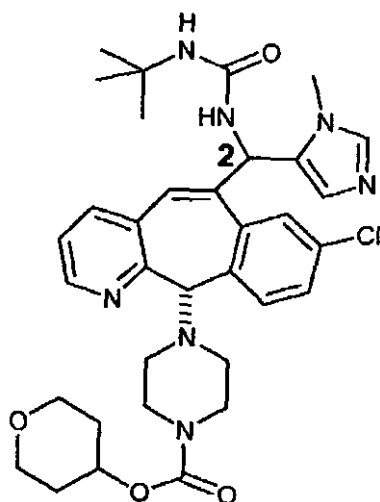
20



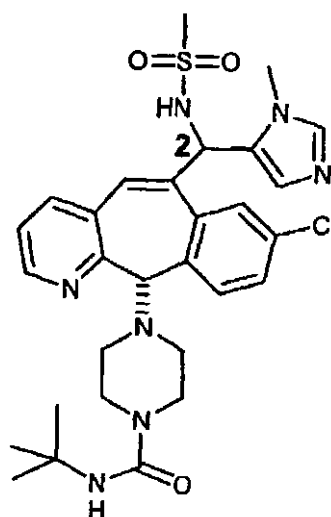
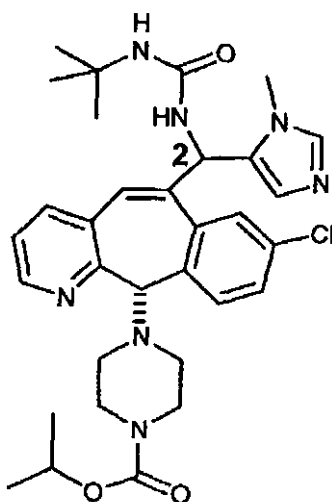
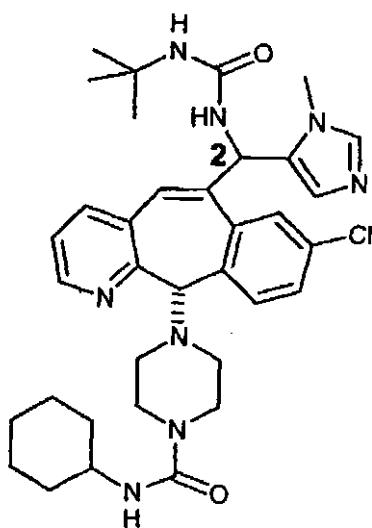
30

40

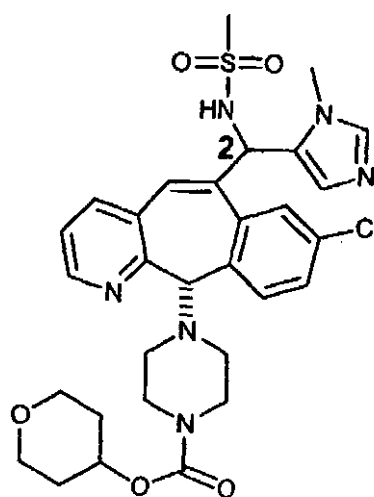
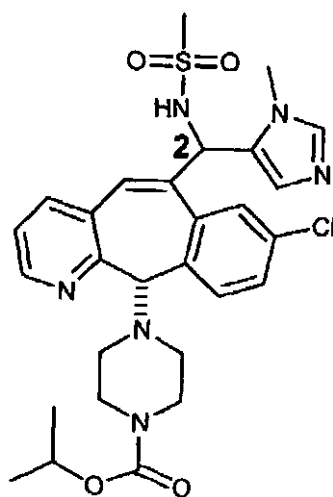
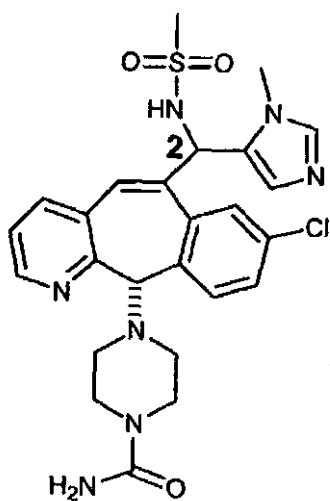
【0 3 8 7】

CC(C)(C)NC(=O)N[C@@H]1C=C2C(=C1)C(=CC=C2C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=CC4N)N5CCN(CC5)S(=O)(=O)C6=CC=CC=C6Cl

10



20

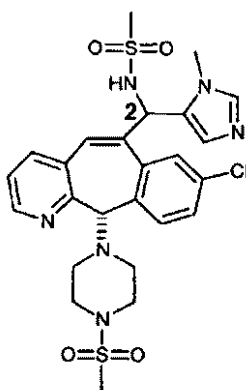


30

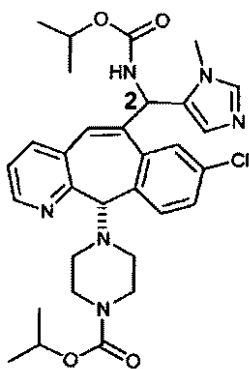
40

【 0 3 8 8 】

【化 2 2 2 - 4】



および

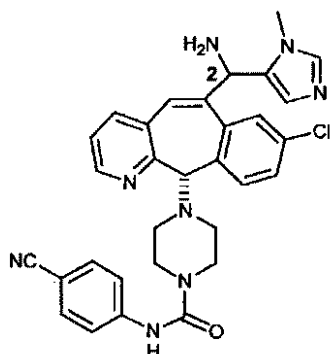
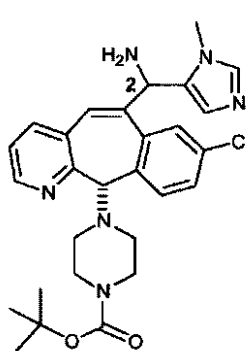


10

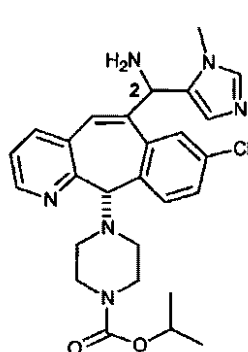
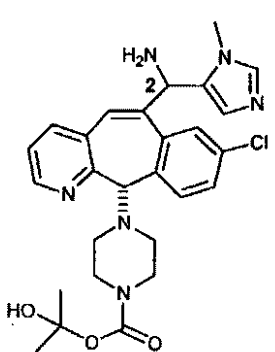
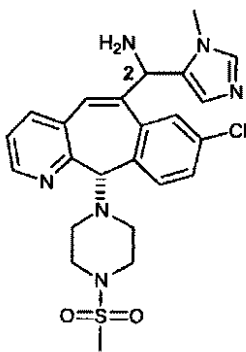
本発明のさらに好ましい化合物は、以下からなる群から選択される：

【0 3 8 9】

【化 2 2 3 - 1】



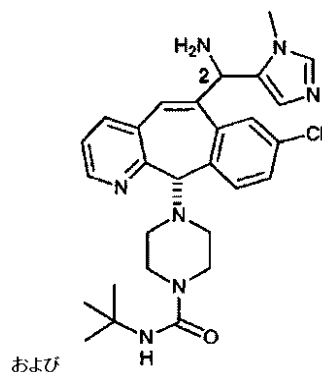
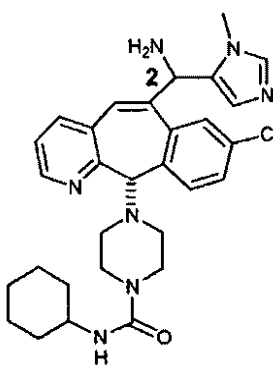
20



30

【0 3 9 0】

【化 2 2 3 - 2】



および

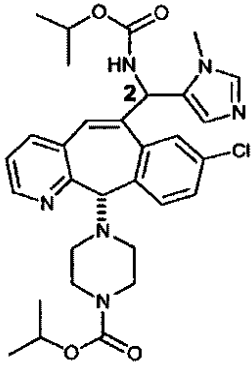
40

本発明の最も好ましい化合物はまた、以下からなる群から選択される：

【0 3 9 1】

50

【化 2 2 4】

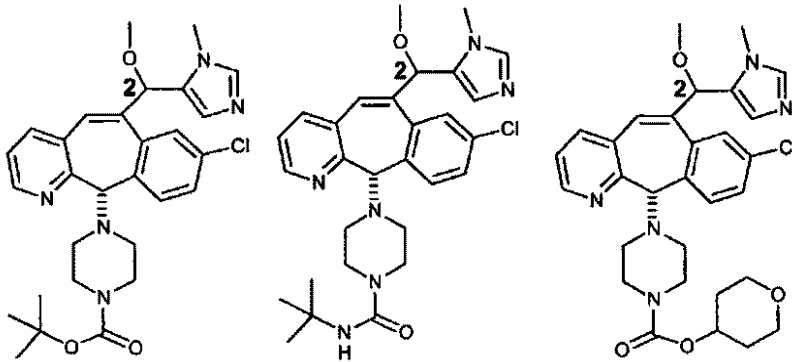


10

次式の化合物は、 $< 0.5 \text{ nM} \sim 7.9 \text{ nM}$ の範囲内のFPT IC₅₀を有しており、そして $< 0.5 \text{ nM} \sim 18 \text{ nM}$ の範囲内のSoft Agar IC₅₀を有していた：

【0 3 9 2】

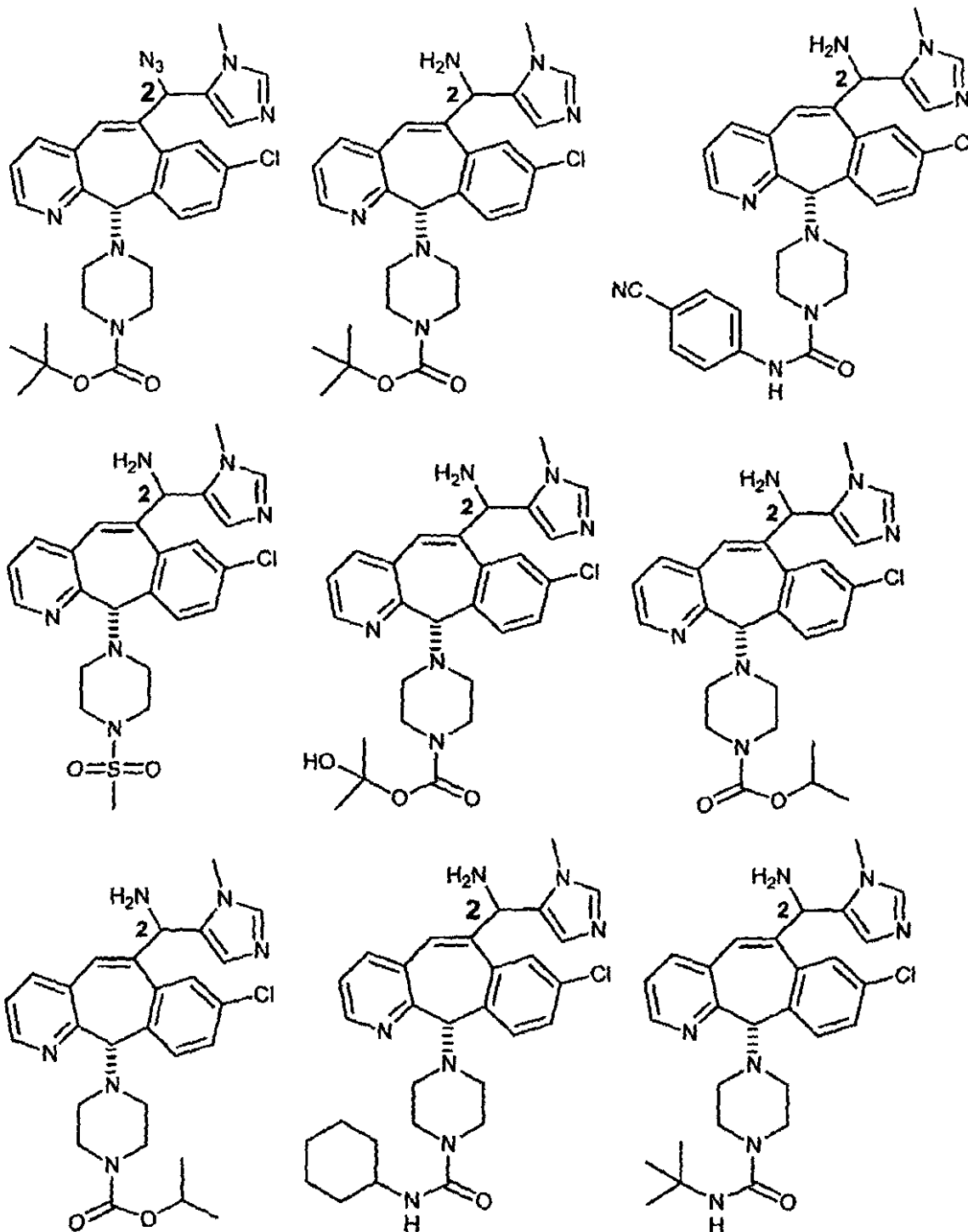
【化 2 2 5 - 1】



20

【0 3 9 3】

【化 2 2 5 - 2】



10

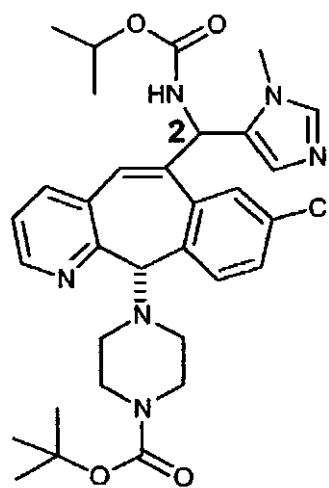
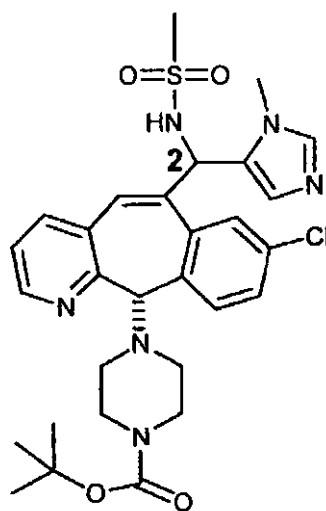
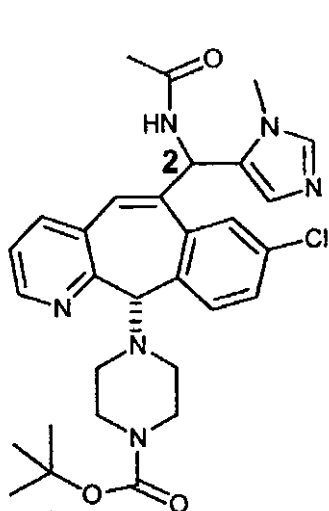
20

30

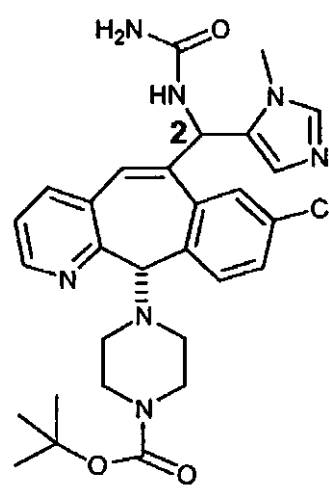
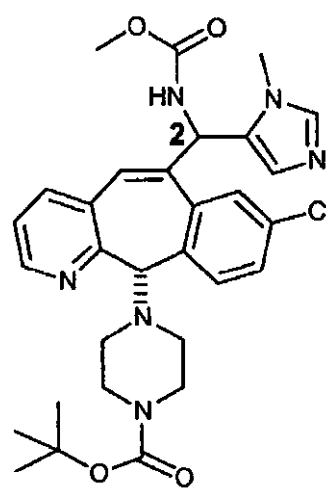
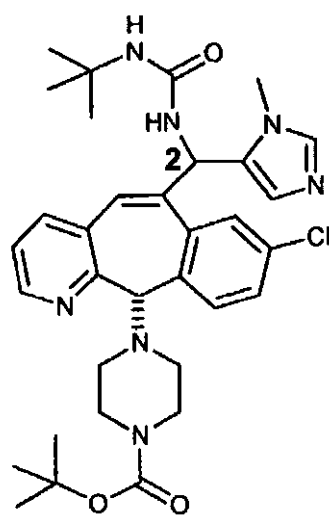
【 0 3 9 4】

40

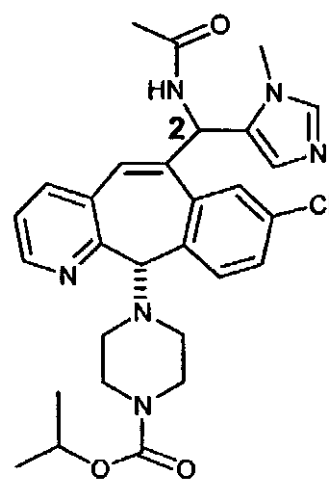
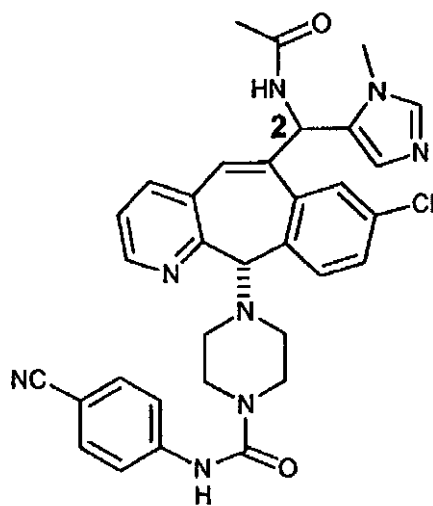
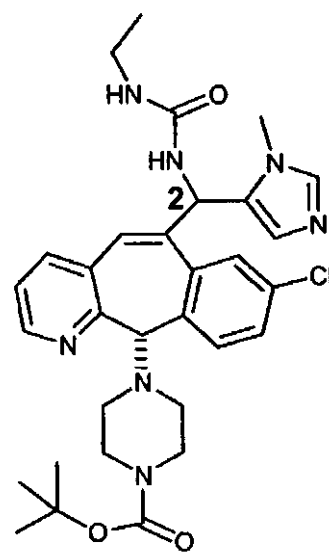
【化 2 2 5 - 3】



10



20

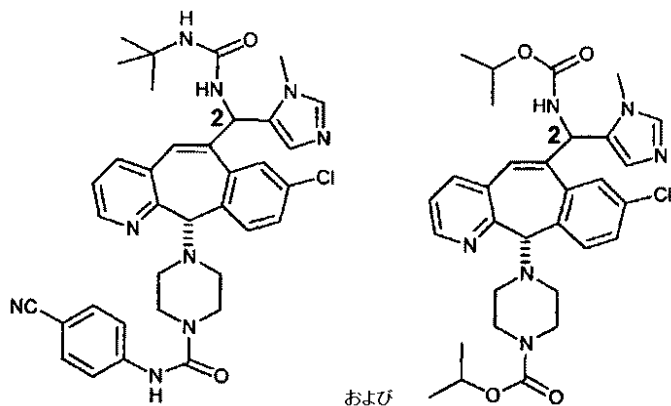


30

40

【 0 3 9 5】

【化 2 2 5 - 4】

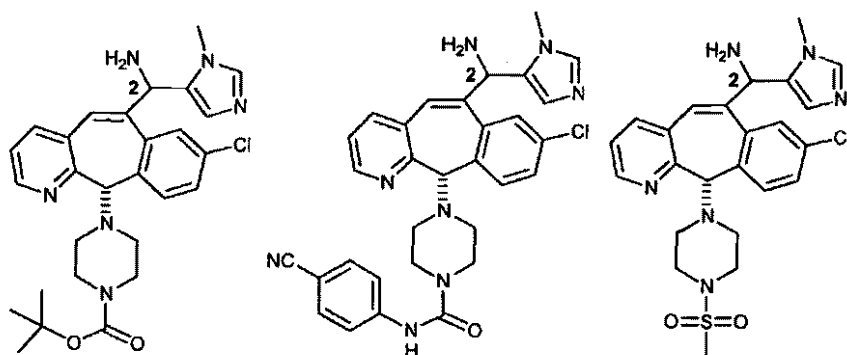


10

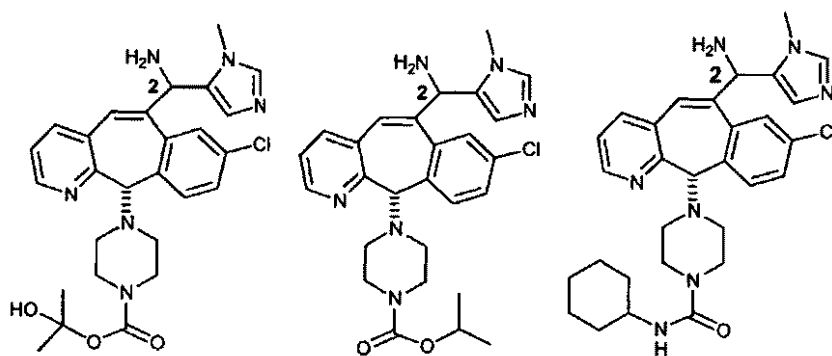
次式の化合物は、0.18 nM~1.2 nMの範囲内のFPT IC₅₀を有しており、そして<0.5 nM~1 nMの範囲内のSoft Agar IC₅₀を有していた：

【0 3 9 6】

【化 2 2 6 - 1】



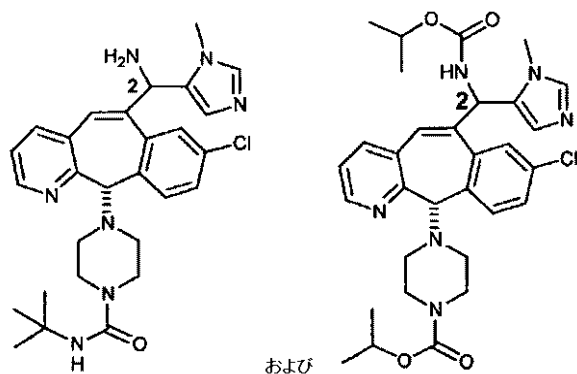
20



30

【0 3 9 7】

【化 2 2 6 - 2】



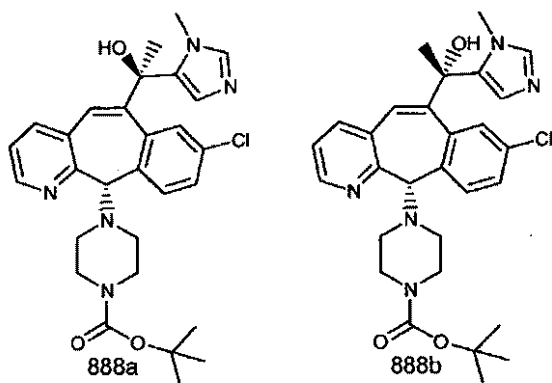
40

本発明の他の実施形態は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

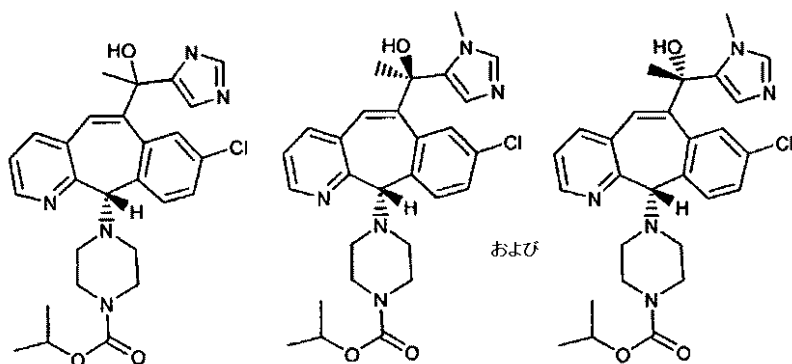
50

【0398】

【化227】



10

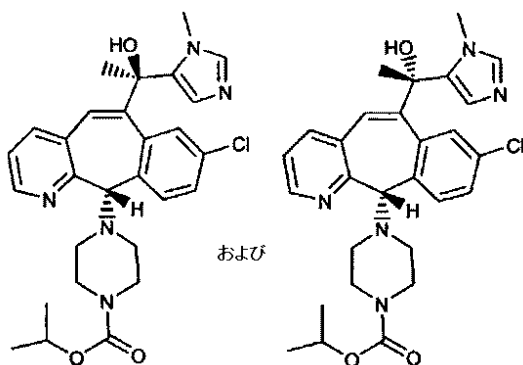


20

本発明の他の実施形態は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

【0399】

【化228】



30

この環系に引かれた線は、指定した結合が置換可能環炭素原子のいずれかに結合し得ることを示している。

【0400】

40

本発明の特定の化合物は、異なる異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体）形状で存在し得る。本発明は、純粋形状および混合物（ラセミ混合物を含めて）の両方で、このような全ての異性体を考慮している。エノール形状もまた、含まれる。

【0401】

特定の三環式化合物は、カルボキシル基またはフェノール性水酸基を有する化合物は、事実上、酸性である。これらの化合物は、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。このような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩が挙げられ得る。また、薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなど）で形成された塩も、考

50

慮される。

【0402】

特定の塩基性三環式化合物はまた、薬学的に受容可能な塩（例えば、酸付加塩）を形成する。例えば、ピリド-窒素原子は、強酸と塩を形成し得るのに対して、塩基性置換基（例えば、アミノ基）を有する化合物はまた、それより弱い酸と塩を形成する。塩形成に適切な酸の例には、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、および当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸がある。これらの塩は、その遊離塩基形態を、通常の様式で塩を生成するのに十分な量の所望の酸と接触させることにより、調製される。これらの遊離塩基形態は、その塩を適当な希塩基水溶液（例えば、希NaOH水溶液、炭酸カリウム、アンモニアおよび炭酸水素ナトリウム）で処理することにより、再生され得る。これらの遊離塩基形態は、特定の物理的性質（例えば、極性溶媒中での溶解性）の点で、ある程度、それらの各個の塩形態とは異なるが、これらの酸および塩基の塩は、それ以外は、本発明の目的のために、それらの各個の遊離塩基形態と同等である。

【0403】

このような酸および塩基の全ての塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であると解釈され、全ての酸および塩基の塩は、本発明の目的のために、それらの対応する化合物の遊離形態と同等であると考えられる。

【0404】

本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）は、非溶媒和形態だけでなく、溶媒和形態（水和形態（例えば、半水化物）を含めて）で存在できる。一般に、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒和形態は、本発明の目的のために、非溶媒和形態と同等である。

【0405】

本発明の化合物は、(i) インビトロで、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害するが、ゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼを阻害しない；(ii) ゲラニルゲラニル受容体となるように設計されたRas（これは、ファルネシル受容体である）を変換する形態ではなくRasを変換する形態により誘発された表現型変化を阻止する；(iii) ファルネシル受容体であるがゲラニルゲラニル受容体となるように設計されたものではないRasの細胞内プロセッシングを阻止する；そして(iv) 培養物中でRasを変換することにより誘発された異常な細胞成長を阻止する。

【0406】

本発明の化合物は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼおよび発癌遺伝子タンパク質Rasのファルネシル化を阻害する。それゆえ、本発明は、さらに、有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物を投与することにより、哺乳動物（特に、ヒト）でのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ（例えば、rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ）を阻害する方法を提供する。本発明の化合物を患者に投与してファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害することは、下記の癌の治療で有用である。

【0407】

本発明は、有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物を投与することにより、細胞（形質変換した細胞を含めて）の異常な増殖を阻止または治療する方法を提供する。細胞の異常な増殖とは、正常な調節機構とは無関係の細胞増殖（例えば、接触阻止の喪失）を意味する。これには、以下の細胞の異常な増殖が挙げられる：(1) 活性化Ras発癌遺伝子を発現する腫瘍細胞（腫瘍）；(2) 他の遺伝子での発癌性突然変異の結果としてRasタンパク質が活性化された腫瘍細胞；および(3) 異常なRas活性化が起こる他の増殖疾患の良性細胞および悪性細胞。

【0408】

本発明はまた、そのような治療を必要としている哺乳動物（例えば、ヒト）に、有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物を投与

10

20

30

40

50

することにより、腫瘍（すなわち、癌）の増殖を阻止または治療する方法を提供する。特に、本発明は、有効量（例えば、治療有効量）の上記化合物を投与することにより、活性化 R a s 発癌遺伝子を発現する腫瘍の増殖を阻止または治療する方法を提供する。

【0409】

本発明はまた、増殖疾患（特に、癌（すなわち、腫瘍））を治療する方法を提供し、該方法は、有効量の少なくとも1種の抗癌剤（すなわち、化学療法薬）および／または放射線と併用して、そのような治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）に、有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物（これは、本明細書中で記述した）を投与する工程を包含する。

【0410】

本発明はまた、増殖疾患（特に、癌（すなわち、腫瘍））を治療する方法を提供し、該方法は、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、そのような治療を必要としている哺乳動物（例えば、ヒト）に、有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0411】

阻止または治療され得る増殖疾患（腫瘍、すなわち、癌）の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

- (A) 肺癌（例えば、肺腺癌および非小細胞肺癌）；
- (B) 膵臓癌（例えば、膵臓癌腫、例えば、外分泌腺膵臓癌腫）；
- (C) 大腸癌（例えば、結腸直腸癌腫、例えば、大腸腺癌および大腸腺腫）；
- (D) 骨髓球性白血病（例えば、急性骨髓球性白血病（A M L）、C M LおよびC M M L）；
- (E) 甲状腺濾胞性腫瘍；
- (F) 骨髓異形成症候群（M D S）；
- (G) 膀胱癌；
- (H) 表皮癌；
- (I) 黒色腫；
- (J) 乳癌；
- (K) 前立腺癌；
- (L) 頭部および頸部の癌（例えば、頭部および頸部の扁平細胞癌）；
- (M) 卵巣癌；
- (N) 神経膠腫；
- (O) 間葉起源の癌（例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫）；
- (P) 肉腫；
- (Q) テトラカルシノーマ；
- (R) 神経芽腫（n u r o b l a s t o m a）；
- (S) 腎臓癌；
- (T) 肝細胞腫；
- (U) 非ホジキンリンパ腫；
- (V) 多発性骨髓腫；および
- (W) 未分化甲状腺癌。

【0412】

例えば、本発明の実施形態は、癌を治療する方法を包含し、ここで、該癌は、膵臓癌、肺癌、骨髓球性白血病、甲状腺濾胞性腫瘍、骨髓異形成症候群、頭部および頸部の癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠腫、表皮癌、大腸癌、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髓腫からなる群から選択され、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0413】

また、例えば、本発明の実施形態は、癌を治療する方法を包含し、ここで、該癌は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、頭部および頸部の癌（例えば、頭部および頸部の扁平細胞

10

20

30

40

50

癌)、膀胱癌、乳癌、前立腺癌および骨髄球性白血病(例えば、CMLおよびAML)、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0414】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の1種またはそれ以上(例えば、1種)の本発明の化合物および治療有効量の以下から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する：(1)タキサン、(2)白金配位化合物、(3)抗体である上皮細胞成長因子(EGF)阻害剤、(4)小分子であるEGF阻害剤、(5)抗体である血管内皮成長因子(VEGF)阻害剤、(6)小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤、(7)エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERMs)、(8)抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、(9)エポチロン、(10)トポイソメラーゼ阻害剤、(11)ビンカアルカロイド、(12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体、(13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤、(14)葉酸塩アンタゴニスト、(15)リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、(16)アントラサイクリン、(17)生物製剤、(18)サリドマイド(または関連したイミド)、および(19)Gleevec。

【0415】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の1種またはそれ以上(例えば、1種)の本発明の化合物および以下から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する：(1)抗体であるEGF阻害剤、(2)小分子であるEGF阻害剤、(3)抗体であるVEGF阻害剤および(4)小分子であるVEGF阻害剤。上記併用療法では、放射線療法もまた、併用でき、すなわち、本発明の化合物と抗悪性腫瘍薬との組合せを使用する上記方法はまた、治療有効量の放射線の投与を包含する。

【0416】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の白血病(例えば、急性骨髄球性白血病(AML)および慢性骨髄球性白血病(CML))を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の1種またはそれ以上(例えば、1種)の本発明の化合物および以下を投与する工程を包含する：(1)CMLを治療するためのGleevecおよびインターフェロン；(2)CMLを治療するためのGleevecおよびpeg化インターフェロン；(3)AMLを治療するための抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)；(4)またはAMLを治療するためのアントラサイクリンと併用した抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)。

【0417】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の1種またはそれ以上(例えば、1種)の本発明の化合物および以下を投与する工程を包含する：(1)生物製剤(例えば、Rituxan)；(2)生物製剤(例えば、Rituxan)および抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、フルダラビン)；または(3)Genasense(BCL-2に対するアンチセンス)。

【0418】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の1種またはそれ以上(例えば、1種)の本発明の化合物および以下を投与する工程を包含する：(1)プロテオソーム阻害剤(例えば、Milienium製のPS-341)；または(2)サリドマイド(または関連したイミド)。

【0419】

本発明はまた、癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明のFPT阻害剤(すなわち、本発明の化合物、例えば、式1.0の化合物)；

(b) 以下から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬：

10

20

30

40

50

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F 阻害剤；
- (4) 小分子である E G F 阻害剤；
- (5) 抗体である V E G F 阻害剤；
- (6) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) α V β 3 インテグリンの阻害剤である抗体；
- (13) α V β 3 インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；
- (18) サリドマイド（または関連したイミド）；および
- (19) G l e e v e c。

10

20

【0420】

本発明はまた、癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) 以下から選択される少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F 阻害剤；
- (4) 小分子である E G F 阻害剤；
- (5) 抗体である V E G F 阻害剤；
- (6) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) α V β 3 インテグリンの阻害剤である抗体；または
- (13) α V β 3 インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；および
- (18) サリドマイド（または関連したイミド）。

30

40

【0421】

本発明はまた、癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；

50

(b) 以下から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；または
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；および
- (17) 生物製剤。

10

【0422】

20

本発明はまた、癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明のFPT阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式1.0の化合物）；

(b) 以下から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；および
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤。

30

【0423】

40

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明のFPT阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式1.0の化合物）；

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 低分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；

50

- (6) 低分子である V E G F キナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エボチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；および
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの低分子阻害剤。

【0424】

10

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) 以下から選択される少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬：
 - (1) タキサン；
 - (2) 白金配位化合物；
 - (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
 - (4) トポイソメラーゼ阻害剤；および
 - (5) ビンカアルカロイド。

20

【0425】

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル。

【0426】

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

30

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲムシタビン。

【0427】

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲムシタビン。

40

【0428】

本発明はまた、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1. 0 の化合物）；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ドセタキセル。

【0429】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法を提供し、該

50

方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）；
- (b) 以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬：
 - (1) 抗体である E G F 阻害剤；
 - (2) 低分子である E G F 阻害剤；
 - (3) 抗体である V E G F 阻害剤；
 - (4) 低分子である V E G F キナーゼ阻害剤。

【0430】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の頭頸部癌を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する： 10

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）；
- (b) 以下からなる群から選択される 1 種またはそれ以上の抗悪性腫瘍薬：
 - (1) タキサン；および
 - (2) 白金配位化合物。

【0431】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の頭頸部癌を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する： 20

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）；
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬：
 - (1) タキサン；
 - (2) 白金配位化合物；および
 - (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、5-フルオロウラシル）。

【0432】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の C M L を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）； 30
- (b) G l e e v e c ；および
- (c) インターフェロン（例えば、I n t r o n - A ）。

【0433】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の C M L を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）；
 - (b) G l e e v e c ；および
 - (c) ペグ化インターフェロン（例えば、P e g - I n t r o n および P e g a s y s ）。
- 40

【0434】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の A M L を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物）；
- (b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、シタラビン（すなわち、A r a - C ））。

【0435】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の A M L を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する： 50

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、シタラビン (すなわち、A r a - C)) ; および

(c) アントラサイクリン。

【0436】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) リタキシマブ (R i t u x a n) 。

【0437】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) リタキシマブ (R i t u x a n) ; および

(c) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、フルダラビン (すなわち、F - a r a - A)) 。

【0438】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) G e n a s e n s e (B C L - 2 に対するアンチセンス) 。

【0439】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) プロテオソーム阻害剤 (例えば、M i l l e n i u m 製の P S - 3 4 1) 。

【0440】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) サリドマイドまたは関連したイミド。

【0441】

本発明はまた、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 1 . 0 の化合物) ;

(b) サリドマイド。

【0442】

本発明はまた、本明細書中で記述した癌 (特に、上記のもの) を治療する方法に関し、ここで、この F P T 阻害剤および抗悪性腫瘍薬の投与に加えて、その治療サイクル前、治療サイクル中または治療サイクル後にて、放射線療法もまた、施行される。

【0443】

本発明はまた、増殖疾患 (悪性および良性の両方) を阻止または治療する方法を提供し、ここで、R a s タンパク質は、他の遺伝子中の発癌遺伝子の当然変異の結果として、異

10

20

30

40

50

常に活性化され—すなわち、R a s 遺伝子自体は発癌遺伝子形態への変異によって活性化されない—該阻害または治療は、そのような治療を必要としている哺乳動物（例えば、ヒト）に有効量（例えば、治療有効量）の1種またはそれ以上（例えば、1種）の本発明の化合物を投与することにより達成され则认为られている。例えば、良性増殖疾患である神経線維腫症、またはチロシンキナーゼ発癌遺伝子（例えば、n e u、s r c、a b l、l c kおよびf y n）の突然変異または過剰発現が原因でR a sが活性化される腫瘍は、本明細書中で記述した三環式化合物により、阻害または治療され得る。

【0444】

本発明の方法における本発明の化合物は、細胞の異常な成長を阻止または治療する。理論で束縛するつもりはないが、これらの化合物は、G-タンパク質のイソプレニル化を阻止することにより、G-タンパク質（例えば、R a s p 2 1）の機能を阻害することによって機能し得、それにより、それらは、増殖疾患（例えば、腫瘍の成長および癌）を治療する際に有用であると考えられている。理論で束縛するつもりはないが、これらの化合物は、r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害し、それにより、r a s 形質変換した細胞に対して抗増殖活性を示すと考えられている。

10

【0445】

本発明によって増殖疾患（癌、すなわち、腫瘍）を治療する方法は、有効量の本発明の化合物および有効量の化学療法薬および／または放射線を同時または順次に投与することにより、細胞（形質変換した細胞を含めて）の異常な成長を治療（阻止）する方法を包含する。

20

【0446】

好ましい実施形態では、本発明の方法は、（1）有効量の本発明の化合物および（2）有効量の少なくとも1種の抗悪性腫瘍薬、微小管影響剤および／または放射線療法を同時または順次に投与することにより、そのような治療を必要としている患者における腫瘍の成長を治療または阻止する方法を包含する。例えば、これらの方法の1実施形態は、以下からなる群から選択される癌を治療する方法に関する：肺癌、前立腺癌および骨髓球性白血病。

【0447】

本発明により増殖疾患を治療する方法はまた、良性および悪性の両方の増殖疾患を治療（阻止）する方法を包含し、ここで、r a s タンパク質は、他の遺伝子中の発癌遺伝子の当然変異の結果として、異常に活性化される—すなわち、そのr a s 遺伝子それ自体は、発癌性形態への突然変異により、活性化されない。この方法は、そのような治療を必要としている患者に、有効量の本発明の化合物および有効量の抗悪性腫瘍薬および／または放射線療法を同時または順次に投与する工程を包含する。治療され得る増殖疾患の例には、以下が挙げられる：良性増殖疾患である神経線維腫症、またはチロシンキナーゼ発癌遺伝子（例えば、n e u、s r c、a b l、l c k、l y nおよびf y n）の突然変異または過剰発現が原因でr a sが活性化される腫瘍。

30

【0448】

放射線療法には、 γ -放射線が好ましい。

【0449】

本発明により増殖疾患（癌、すなわち、腫瘍）を治療する方法はまた、有効量の本発明の化合物および有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤を同時または順次に投与することにより、そのような治療を必要としている患者における細胞（形質変換した細胞を含めて）の異常な成長を治療（阻止）する方法を包含する。

40

【0450】

典型的なシグナル伝達阻害剤には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

（i）B c r / a b l キナーゼ阻害剤（例えば、S T I 5 7 1（G l e e v e c））

；

（i i）上皮細胞成長因子（E G F）レセプタ阻害剤（例えば、キナーゼ阻害剤（I r e s s a、O S I-7 7 4）および抗体（I m c l o n e：C 2 2 5 [G o l d s t e i

50

nら、(1995)、Clin Cancer Res. 1:1311-1318]、およびAbgenix:ABX-EGF) ; ならびに

(iii) HER-2/neuレセプタ阻害剤(例えば、Herceptin(登録商標)(trastuzumab))。

【0451】

本発明の治療方法の実施形態は、癌を治療する薬剤(化合物)の併用に関し、すなわち、本発明は、癌を治療する併用療法に関する。当業者は、これらの薬剤が、一般に、医薬組成物として個々に投与されることを理解する。1種より多い薬剤を含有する医薬組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【0452】

これらの抗悪性腫瘍薬は、通常、熟練した医師に容易に利用できる剤形で投与され、一般に、それらの通常の所定量(例えば、Physician's Desk Reference, 第56版, 2002(Medical Economics company, Inc. (Montvale, NJ 07645-1742) 出版(その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている)で記述された量、またはその薬剤を使用するための業者の文献で記述された量)で、投与される。

【0453】

例えば、このFPT阻害剤は、(例えば、カプセル剤として)、経口投与でき、また、これらの抗悪性腫瘍薬は、通常、IV溶液として、静脈内投与できる。1種より多い薬剤を含有する医薬組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【0454】

これらのFPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬は、臨床的に許容できる結果(例えば、症状または腫瘍の排除または軽減)を得る治療有効投薬量で、投与される。それゆえ、このFPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬は、治療プロトコルにおいて、同時または連続的に投与できる。これらの抗悪性腫瘍薬の投与は、当業者に既に公知の治療プロトコルに従って、行うことができる。

【0455】

これらのFPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬は、通常は1~7週間持続して典型的には6~12回繰り返される治療プロトコルで、投与される。一般に、この治療プロトコルは、1~4週間持続する。1~3週間の治療プロトコルもまた、使用され得る。1~2週間の治療プロトコルもまた、使用され得る。この治療プロトコルまたはサイクル中にて、このFPT阻害剤は、抗悪性腫瘍薬を1週間に1回またはそれ以上投与しつつ、毎日投与される。一般に、このFPT阻害剤は、毎日(すなわち、1日1回)、好ましくは、1日2回投与でき、この抗悪性腫瘍薬は、1週間に1回または3週間に1回投与される。例えば、タキサン(例えば、パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))またはドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標)))は、1週間に1回または3週間に1回投与できる。

【0456】

しかしながら、当業者は、患者の要求に従って治療プロトコルを変えることができることを理解する。それゆえ、上記プロトコルのバリエーションでは、本発明の方法で使用される化合物(薬剤)を組み合わせ投与できる。例えば、このFPT阻害剤は、その治療サイクル中にて、連続してではなく不連続に投与できる。それゆえ、例えば、この治療サイクル中にて、このFPT阻害剤は、1週間にわたって毎日投与でき、次いで、1週間中断し、この投与が治療サイクル中に繰り返される。または、このFPT阻害剤は、2週間にわたって毎日投与でき、そして1週間中断し、この投与が治療サイクル中に繰り返される。それゆえ、このFPT阻害剤は、このサイクル中にて、1週間またはそれ以上にわたって、毎日投与でき、そのサイクル中にて、1週間またはそれ以上にわたって中断され、この投与パターンが治療サイクル中にて繰り返される。この不連続治療はまた、全週ではなく日数に基づき得る。例えば、1~6日間毎日投薬し、1~6日間投薬せず、このパターンが治療プロトコル中にて繰り返される。このFPT阻害剤を投薬しない日数(または

10

20

30

40

50

週数)は、F P T 阻害剤を投薬する日数(または週数)と同じである必要はない。通常、もし、不連続な投薬プロトコルを使用するなら、このF P T 阻害剤を投薬する日数または週数は、F P T 阻害剤を投薬しない日数または週数と少なくとも同じかそれより長い。

【0457】

この抗悪性腫瘍薬は、ボーラスまたは連続注入により投与できる。この抗悪性腫瘍薬は、この治療サイクル中にて、毎日または毎週1回、または2週間に1回、または3週間に1回、または4週間に1回、投与できる。もし、この治療サイクル中にて、毎日投与するなら、この毎日の投薬は、この治療サイクルの何週にもわたって、不連続であり得る。例えば、1週間(または何日も)投薬し、1週間(または何日も)投薬せず、このパターンが治療サイクル中にて繰り返される。

10

【0458】

このF P T 阻害剤は、好ましくは、固形剤形として、さらに好ましくは、カプセル剤として、経口投与でき、全治療有効毎日用量が1日あたり1~4回または1~2回に分割して投与できるものの、一般に、この治療有効用量は、1日1回または2回、好ましくは、1日2回投与される。このF P T 阻害剤は、1日1回、約50~約400mgの量で投与でき、また、1日1回、約50~約300mgの量で投与できる。このF P T 阻害剤は、一般に、1日2回、約50~約350mg、通常、1日2回、約50~約200mgで投与され、好ましくは、1日2回、約75~約125mg、最も好ましくは、1日2回、約100mgの量で投与される。

【0459】

もし、この治療サイクルが完了した後、患者が応答しているか安定であるなら、その治療サイクルは、熟練した医師の判断に従って、繰り返すことができる。この治療サイクルが完了すると、患者は、その治療プロトコルで投与した用量と同じ用量で、このF P T 阻害剤の投与を継続できるか、もし、その用量が1日2回で200mg未満であったなら、この用量は、1日2回で、200mgまで増やすことができる。この維持量は、患者が向上するか用量に耐えられなくなる(この場合、その用量を減らして、患者には、減らした用量の投与が継続できる)まで、継続できる。

20

【0460】

このF P T 阻害剤と併用される抗悪性腫瘍薬は、この治療サイクル中にて、それらの通常の所定投薬量で投与される(すなわち、これらの抗悪性腫瘍薬は、これらの薬剤投与についての標準方法に従って、投与される)。例えば、(a)タキサンについて、約30~約300mg/m² ; (b)シスプラチンについて、約30~約100mg/m² ; (c)カルボプラチンについて、約2~約8のAUC ; (d)抗体であるEGF阻害剤について、約2~約4mg/m² ; (e)低分子であるEGF阻害剤について、約50~約500mg/m² ; (f)抗体であるVEGFキナーゼ阻害剤について、約1~約10mg/m² ; (g)低分子であるVEGF阻害剤について、約50~約2400mg/m² ; (h)SERMsについて、約1~約20mg ; (i)抗腫瘍性ヌクレオシドである5-フルオロウラシル、ゲムシタビンおよびカペシタビンについて、約500~約1250mg/m² ; (j)抗腫瘍性ヌクレオシドであるシタラビン(Ara-C)について、3~4週間ごとに7~10日間にわたって、100~200mg/m² /日、および難治白血病およびリンパ腫について、高い用量(すなわち、3~4週間ごとに4~8日間にわたって、12時間ごとに1時間にわたって、1~3gm/m² ; (k)抗腫瘍性ヌクレオシドであるフルダラビン(FarA)について、3~4週間ごとに、10~25mg/m² /日 ; (l)抗腫瘍性ヌクレオシドであるデシタビンについて、最大で8サイクルにわたって、6週間ごとに、3日間にわたって、30~75mg/m² ; (m)抗腫瘍性ヌクレオシドであるクロデオキシアデノシン(CdA、2-CdA)について、3~4週間ごとに、7日間までにわたって、連続注入として、0.05~0.1mg/kg /日 ; (n)エポチロンについて、約1~約100mg/m² ; (o)トポイソメラーゼ阻害剤について、約1~約350mg/m² ; (p)ピンカアルカロイドについて、約1~約50mg/m² ; (q)葉酸塩アンタゴニストであるメトトレキセート(MTX)について、

30

40

50

3～4週間ごとに、経口、IVまたはIMにより、 $20\sim60\text{ mg/m}^2$ 、その中間体投薬レジメンは、3～4週間ごとに、60分間にわたって、IVで、 $80\sim250\text{ mg/m}^2$ 、および高用量のレジメンでは、3～4週間ごとに、ロイコボリンと共に、IVで、 $250\sim1000\text{ mg/m}^2$ が投与される；(r) 葉酸塩アンタゴニストであるプリメトキセド (Alimta) について、3週間ごとに、 $300\sim600\text{ mg/m}^2$ (1日目にて、10分間のIV注入)；(s) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤であるヒドロキシ尿素 (HU) について、 $20\sim50\text{ mg/kg/日}$ (必要なら、血球数を減少させる)；(t) 白金配位化合物であるオキサリプラチン (Eloxatin) について、3～4週間ごとに、 $50\sim100\text{ mg/m}^2$ (好ましくは、固形腫瘍 (例えば、非小細胞肺癌、結腸直腸癌および卵巣癌))；(u) アントラサイクリンダウノルビシンについて、3～4週間ごとに、3～5日間にわたって、IVで、 $10\sim50\text{ mg/m}^2/\text{日}$ ；(v) アントラサイクリンドキソルビシン (アドリアマイシン) について、3～4週間ごとに、1～4日間にわたって、IV連続注入で、 $50\sim100\text{ mg/m}^2$ 、または毎週、IVで、 $10\sim40\text{ mg/m}^2$ ；(w) アントラサイクリンイダルビシンについて、3～4週間ごとに、10～20分間にわたって、ゆっくりとしたIV注入として、1～3日間にわたって、毎日、 $10\sim30\text{ mg/m}^2$ ；(x) 生物製剤であるインターフェロン (Intron-A、Roferon) について、1週間に3回、5百万～2千万 IU；(y) 生物製剤であるペグ化インターフェロン (Peg-intron、Pegasy) について、(再発または活性の喪失まで)、長期にわたって皮下で、3～4マイクログラム/kg/日；ならびに(z) 生物製剤であるリタキシマブ (Rituxan) (非ホジキンリンパ腫に使用される抗体) について、6ヶ月間、4～8週間にわたって、毎週、IVで、 $200\sim400\text{ mg/m}^2$ 。

【0461】

Gleevecは、約 $200\sim800\text{ mg/日}$ の量で、経口的に使用できる。

【0462】

サリドマイド (または関連したイミド) は、約 $200\sim800\text{ mg/日}$ の量で、経口的に使用でき、そして連続的に投与できるか、または再発または毒性が現れるまで使用できる。例えば、Mitsiadesら、「Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications」、Blood, 99(12):4525-30, 2002年6月15日を参照 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている)。

【0463】

例えば、パクリタキセル (例えば、Taxol (登録商標)) は、約 $50\sim100\text{ mg/m}^2$ の量で、1週間に1回投与でき、約 $60\sim80\text{ mg/m}^2$ が好ましい。他の例では、パクリタキセル (例えば、Taxol (登録商標)) は、約 $150\sim250\text{ mg/m}^2$ の量で、3週間に1回投与でき、約 $175\sim225\text{ mg/m}^2$ が好ましい。

【0464】

他の例では、ドセタキセル (例えば、Taxotere (登録商標)) は、約 $10\sim45\text{ mg/m}^2$ の量で、1週間に1回投与できる。他の例では、ドセタキセル (例えば、Taxotere (登録商標)) は、約 $50\sim100\text{ mg/m}^2$ の量で、3週間ごとに1回投与できる。

【0465】

他の例では、シスプラチンは、約 $20\sim40\text{ mg/m}^2$ の量で、1週間に1回投与できる。他の例では、シスプラチンは、約 $60\sim100\text{ mg/m}^2$ の量で、3週間ごとに1回投与できる。

【0466】

他の例では、カルボプラチンは、約2～約3のAUCを生じる量で、1週間に1回投与できる。他の例では、カルボプラチンは、約5～約8のAUCを生じる量で、3週間ごと

に1回投与できる。

【0467】

それゆえ、一例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

（2）パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、約50～約100mg/m²の量で、1週間に1回投与され、約60～約80mg/m²が好ましい；そして

（3）カルボプラチンは、約2～約3のAUCを生じる量で、1週間に1回投与される

。

10

【0468】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

（2）パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、約50～約100mg/m²の量で、1週間に1回投与され、約60～約80mg/m²が好ましい；そして

（3）シスプラチンは、約20～約40mg/m²の量で、1週間に1回投与される。

【0469】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

（2）ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、約10～約45mg/m²の量で、1週間に1回投与できる；そして

（3）カルボプラチンは、約2～約3のAUCを生じる量で、1週間に1回投与される

。

20

【0470】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

（2）ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、約10～約45mg/m²の量で、1週間に1回投与できる；そして

（3）シスプラチンは、約20～約40mg/m²の量で、1週間に1回投与される。

【0471】

それゆえ、一例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

（2）パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、約150～約250mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与され、約175～約225mg/m²が好ましく、175mg/m²が最も好ましい；そして

（3）カルボプラチンは、約5～約8、好ましくは、6のAUCを生じる量で、3週間ごとに1回投与される。

40

【0472】

非小細胞肺癌を治療する好ましい例では、

（1）このFPT阻害剤は、約100mgの量で、1日2回投与される；

（2）パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、約175mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与される；そして

50

(3) カルボプラチンは、6のAUCを生じる量で、3週間ごとに1回投与される。

【0473】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

(1) このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

(2) パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、約150～約250mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与され、約175～約225mg/m²が好ましい；そして

(3) シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与される。 10

【0474】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

(1) このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、約50～約100mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与できる；そして

(3) カルボプラチンは、約5～約8のAUCを生じる量で、3週間ごとに1回投与される。 20

【0475】

他の例（例えば、非小細胞肺癌の治療）では、

(1) このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、約50～約100mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与できる；そして

(3) シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与される。

【0476】

このFPT阻害剤、ドセタキセルおよびカルボプラチンを使用して小細胞肺癌を治療する好ましい例では、

(1) このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、約75mg/m²の量で、3週間ごとに1回投与できる；そして

(3) カルボプラチンは、約6のAUCを生じる量で、3週間ごとに1回投与される。

【0477】

上記例では、ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））とシスプラチン、ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））とカルボプラチン、またはパクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））とシスプラチンは、好ましくは、同日に投与される。 40

【0478】

他の例（例えば、CML）では：

(1) このFPT阻害剤は、約100mg～約200mgの量で、1日2回投与される；

(2) Gleevecは、約400～約800mg/日の量で、経口投与される；そして

(3) インターフェロン（Intron-A）は、約5百万～約2千万IUの量で、 50

1週間に3回投与される。

【0479】

他の例（例えば、CML）では：

（1）このFPT阻害剤は、約100mg～約200mgの量で、1日2回投与される；

（2）Gleevecは、約400～約800mg／日の量で、経口投与される；そして

（3）ペグ化インターフェロン（Peg-InteronまたはPegasis）は、約3～約6マイクログラム／kg／日の量で、投与される。

【0480】

10

他の例（例えば、非ホジキンリンパ腫）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；そして

（2）Genasense（BCL-2に対するアンチセンス）は、3～4週間ごとに、5～7日間にわたって、約2～約5mg／kg／日（例えば、3mg／kg／日）の用量で、連続IV注入として、投与される。

【0481】

他の例（例えば、多発性骨髄腫）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；そして

（2）プロテオソーム阻害剤（例えば、PS-341-Millennium）は、1週間の休止期間と共に、連続2週間にわたって、毎週2回、約1.5mg／m²の量で、投与される。

20

【0482】

他の例（例えば、多発性骨髄腫）では、

（1）このFPT阻害剤は、約50mg～約200mgの量で、1日2回投与され、好ましくは、約75mg～約125mgが1日2回投与され、最も好ましくは、約100mgが1日2回投与される；そして

（2）サリドマイド（または関連したイミド）は、約200～約800mg／日の量で、経口投与され、投薬は、再発または毒性が現れるまで、継続される

上記の例において、Taxotereおよびシスプラチン、Taxotereおよびカルボプラチン、Taxolおよびカルボプラチン、または、Taxolとシスプラチンは、好ましくは、同じ日に投与される。

30

【0483】

このFPT阻害剤と併用できる抗悪性腫瘍薬には、以下がある：

（1）タキサン（例えば、パクリタキセル（TAXOL（登録商標））および／またはドセタキセル（Taxotere（登録商標））；

（2）白金配位化合物（例えば、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチン）；

40

（3）抗体であるEGF阻害剤、例えば：HER2抗体（例えば、トラスツマブ（Herceptin（登録商標））、Genentech, Inc.）、Cetuximab（Erbix, IMC-C225, ImClone Systems）、EMD72000（Merck KGaA）、抗-EGFRモノクローナル抗体ABX（Abgenix）、TheraCIM-h-R3（Center of Molecular Immunology）、モノクローナル抗体425（Merck KGaA）、モノクローナル抗体ICR-62（ICR, Sutton, England）；Herzyme（Elan Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals）、PKI 166（Novartis）、

50

EKB 569 (Wyeth-Ayerst)、GW 572016 (GlaxoSmithKline)、Cl 1033 (Pfizer Global Research and Development)、トラスツマブ・メンタンシンノイド抱合体 (Genentech, Inc.)、mitumomab (Imclone Systems and Merck KGaA) および Melvax II (Imclone Systems and Merck KGaA) ;

(4) 低分子であるEGF阻害剤、例えば、Tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.)、および Iressa (ZD1839, Astra Zeneca) ;

(5) 抗体であるVEGF阻害剤、例えば：bevacizumab (Genentech, Inc.)、および IMC-1C11 (Imclone Systems)、DC101 (Imclone Systems 製のKDR VEGF Receptor 2) ; 10

(6) 低分子であるVEGFキナーゼ阻害剤、例えば、SU5416およびSU6688 (共に、Sugen, Inc. 製) ;

(7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERMs)、例えば、タモキシフェン、イドキシフェン、ラロキシフェン、トランス-2, 3-ジヒドロラロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、MDL103, 323、およびアコルピフェン (Schering Corp.) ;

(8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、5-フルオロウラシル、ゲムシタビンまたはカペシタビン) ; 20

(9) エポチロン (例えば、BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb)、およびEPO906 (Novartis Pharmaceuticals)) ;

(10) トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、トポテカン (Glaxo SmithKline)、およびCamptosar (Pharmacia)) ;

(11) ビンカルカロイド (例えば、ナベルピン (Anvar and Fabre, France)、ビנקリスチンおよびピンブラスチン；ならびに

(12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体 (例えば、LM-609 (Clinical Cancer Research, Vol. 6, page 3056-3061、2000年8月を参照；その内容は、本明細書中で参考として援用されている))。 30

【0484】

好ましい抗悪性腫瘍性剤は、以下から選択される：パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、タモキシフェン、Herceptin、Cetuximab、Tarceva、Iressa、ベバシツマブ、ナベルピン、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。最も好ましい抗悪性腫瘍薬は、以下から選択される：パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、ナベルピン、ゲムシタビンまたはHerceptin。

【0485】

一般に、本発明の方法において、1種より多い抗悪性腫瘍薬が使用されるとき、これらの抗悪性腫瘍薬は、それらの標準的な剤形で、同時または連続してのいずれかで、同日に投与される。例えば、これらの抗悪性腫瘍薬は、通常、好ましくは、当該技術分野で周知のIV溶液 (例えば、等張性生理食塩水 (0.9% NaCl)) またはデキストロース溶液 (例えば、5% デキストロース) を使用するIV点滴により、静脈内投与される。 40

【0486】

2種またはそれ以上の抗悪性腫瘍薬を使用するとき、これらの抗悪性腫瘍薬は、一般に、同日に投与される；しかしながら、当業者は、これらの抗悪性腫瘍薬が異なる日および異なる週に投与できることを理解する。熟練した臨床医は、その薬剤の業者から得た推奨投薬スケジュールに従って、これらの抗悪性腫瘍薬を投与でき、例えば、その治療に対する患者の応答に基づいて、患者の要求に従って、そのスケジュールを調節できる。例えば 50

、ゲムシタビンを白金配位化合物（例えば、シスプラチン）と併用して肺癌を治療するとき、ゲムシタビンおよびシスプラチンの両方は、その治療サイクルの1日目に、同日に投与され、次いで、ゲムシタビンは、8日目に、単独で投与され、再度、15日目に、単独で投与される。

【0487】

それゆえ、本発明の1実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0488】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該タキサンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与され、そして該白金配位化合物は、1サイクルあたり、1週間に1回投与される。好ましくは、この治療は、1サイクルあたり、1～4週間にわたって行われる。

【0489】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該タキサンは、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与され、そして該白金配位化合物は、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与される。好ましくは、この治療は、1サイクルあたり、1～3週間にわたって行われる。

【0490】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、パクリタキセルおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該パクリタキセルは、1サイクルあたり、1週間に1回投与され、そして該カルボプラチンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与される。好ましくは、この治療は、1サイクルあたり、1～4週間にわたって行われる。

【0491】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、パクリタキセルおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該パクリタキセルは、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与され、そして該カルボプラチンは、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与される。好ましくは、この治療は、1サイクルあたり、1～3週間にわたって行われる。

【0492】

好ましくは、上記実施形態で記述された方法において、非小細胞肺癌が治療される。

【0493】

本発明の他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者の小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、毎日、治療有効量のFPT阻害剤を投与する工程、1サイクルあたり週に1回、治療有効量のカルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり週に1回、治療有効量のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、該治療は、1サイクルあたり、1～4週間にわたって、行われる。好ましくは、該FPT阻害剤は、1日2回投与される。好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、さらに好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、連続して投与され、最も好ましくは、該カルボプラチンは、該パクリタキセルの後に投与される。

【0494】

本発明の他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者の小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、毎日、治療有効量のFPT阻害剤を投与する工程、1サイクル

あたり3週間ごとに1回、治療有効量のカルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり3週間ごとに1回、治療有効量のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、該治療は、1～3週間にわたって、行われる。好ましくは、該FPT阻害剤は、1日2回投与される。好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、さらに好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、連続して投与され、最も好ましくは、該カルボプラチンは、該パクリタキセルの後に投与される。

【0495】

本発明の他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者の小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、1日2回、約50～約200mgのFPT阻害剤を投与する工程、約2～約8（好ましくは、約2～約3）のAUCを生じる量で、1サイクルあたり週1回、カルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり週に1回、約60～約300mg/m²（好ましくは、約50～100mg/m²、さらに好ましくは、約60～80mg/m²）のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、該治療は、1サイクルあたり、1～4週間にわたって、行われる。さらに好ましい実施形態では、該FPT阻害剤は、1日2回、約75～約125mgの量で投与され、1日2回、約100mgが好ましい。好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、さらに好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、連続して投与され、最も好ましくは、該カルボプラチンは、該パクリタキセルの後に投与される。

10

【0496】

好ましい実施形態では、本発明は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、1日2回、約50～約200mgのFPT阻害剤を投与する工程、約2～約8（好ましくは、約5～約8、最も好ましくは、6）のAUCを生じる量で、1サイクルあたり3週間ごとに1回、カルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり3週間ごとに1回、約150～約250mg/m²（好ましくは、約175～225mg/m²、最も好ましくは、約175mg/m²）のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、該治療は、1～3週間にわたって、行われる。さらに好ましい実施形態では、該FPT阻害剤は、1日2回、約75～約125mgの量で投与され、1日2回、約100mgが好ましい。好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、さらに好ましくは、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、連続して投与され、最も好ましくは、該カルボプラチンは、該パクリタキセルの後に投与される。

20

30

【0497】

本発明の他の実施形態は、その方法にてパクリタキセルおよびカルボプラチンに代えて以下のタキサンおよび白金配位化合物を共に使用すること以外は、上記実施形態で記述したようにして癌を治療する方法に関する：（1）ドセタキセル（Taxotere（登録商標））およびシスプラチン；（2）パクリタキセルおよびシスプラチン；ならびに（3）ドセタキセルおよびカルボプラチン。本発明の方法では、シスプラチンは、好ましくは、約30～約100mg/m²の量で、使用される。本発明の方法では、ドセタキセルは、約30～約100mg/m²の量で、使用される。

【0498】

他の実施形態では、本発明は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、タキサン、および抗体であるEGF阻害剤を投与する工程を包含する。好ましくは、使用されるタキサンは、パクリタキセルであり、好ましくは、このEGF阻害剤は、HER2抗体（さらに好ましくは、Herceptin）またはCetuximabであり、最も好ましくは、Herceptinが使用される。治療の長さ、このFPT阻害剤およびタキサンの量および投与は、上記実施形態で記述したとおりである。抗体であるEGF阻害剤は、1サイクルあたり1週間に1回投与され、好ましくは、タキサンと同日に投与され、さらに好ましくは、タキサンと連続して投与される。例えば、Herceptinは、約3～約5mg/m²（好ましくは、約4mg/m²）の装填用量で投与され、次いで、その治療サイクルの残りについて、

40

50

1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 2 mg/m^2 の維持量で投与される（通常、このサイクルは、1～4 週間である）。好ましくは、治療する癌は、乳癌である。

【0499】

他の実施形態では、本発明は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (1) F P T 阻害剤；
- (2) タキサン；および
- (3) 以下から選択される抗悪性腫瘍薬：
 - (a) 小分子である E G F 阻害剤；
 - (b) 抗体である V E G F 阻害剤；または
 - (c) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤。

好ましくは、タキサン、パクリタキセルまたはドセタキセルが使用される。好ましくは、この抗悪性腫瘍薬は、以下から選択される：タルセバ、イレッサ、ベパシツマブ、S U 5 4 1 6 または S U 6 6 8 8。治療の長さ、この F P T 阻害剤およびタキサンの量および投与は、上記実施形態で記述したとおりである。抗体である V E G F キナーゼ阻害剤は、通常、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与される。小分子である E G F および V E G F 阻害剤は、通常、1 サイクルあたり、毎日投与される。好ましくは、抗体である V E G F 阻害剤は、タキサンと同日に投与され、さらに好ましくは、タキサンと同時に投与される。小分子である E G F 阻害剤または小分子である V E G F 阻害剤がタキサンと同日に投与されるとき、この投与は、好ましくは、タキサンと同時に行われる。この E G F および V E G F キナーゼ阻害剤は、一般に、約 $10 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ の量で、投与される。好ましくは、治療する癌は、非小細胞肺癌である。

【0500】

他の実施形態では、本発明は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の F P T 阻害剤、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体および白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0501】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の F P T 阻害剤、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、該 F P T 阻害剤は、毎日投与され、該抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体は、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与され、そして該白金配位化合物は、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与される。この治療は、1 サイクルあたり、1～4 週間にわたって行うことができるものの、その治療は、好ましくは、1 サイクルあたり、1～7 週間にわたって行われる。

【0502】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の F P T 阻害剤、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、該 F P T 阻害剤は、毎日投与され、該抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体は、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与され、そして該白金配位化合物は、1 サイクルあたり、3 週間ごとに 1 回投与される。この治療は、1 サイクルあたり、1～4 週間にわたって行うことができるものの、その治療は、好ましくは、1 サイクルあたり、1～7 週間にわたって行われる。

【0503】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量の F P T 阻害剤、ゲムシタビンおよびシスプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該 F P T 阻害剤は、毎日投与され、該ゲムシタビンは、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与され、そして該シスプラチンは、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与され、該シスプラチンは、1 サイクルあたり、1 週間に 1 回投与される。好ましくは、この治療は、好ましくは、1 サイクルあたり、1～7 週間にわたって行われる。

10

20

30

40

50

【0504】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、ゲムシタビンおよびシスプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該ゲムシタビンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与され、そして該シスプラチンは、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与される。好ましくは、この治療は、好ましくは、1～7週間にわたって行われる。

【0505】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、ゲムシタビンおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該ゲムシタビンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与され、そして該カルボプラチンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与される。好ましくは、この治療は、好ましくは、1サイクルあたり、1～7週間にわたって行われる。

10

【0506】

本発明の他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、ゲムシタビンおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、該FPT阻害剤は、毎日投与され、該ゲムシタビンは、1サイクルあたり、1週間に1回投与され、そして該カルボプラチンは、1サイクルあたり、3週間ごとに1回投与される。好ましくは、この治療は、好ましくは、1サイクルあたり、1～7週間にわたって行われる。

20

【0507】

好ましくは、上記実施形態においてゲムシタビンを使用する方法では、非小細胞肺癌が治療される。

【0508】

ゲムシタビンを使用する上記実施形態では、このFPT阻害剤および白金配位化合物は、タキサンを使用する実施形態について上で記述したようにして、投与される。ゲムシタビンは、約500～約1250mg/m²の量で、投与される。このゲムシタビンは、好ましくは、この白金配位化合物と同日に投与され、さらに好ましくは、この白金配位化合物と連続して投与され、最も好ましくは、このゲムシタビンは、この白金配位化合物の後に、投与される。

30

【0509】

本発明の他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、この患者に、治療有効量のFPT阻害剤および以下から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する：(1)抗体であるEGF阻害剤、(2)小分子であるEGF阻害剤、(3)抗体であるVEGFキナーゼ阻害剤および(4)小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤(これらは、全て、上で記述されている)。この治療は、1サイクルあたり、1～7週間にわたって、一般に、1サイクルあたり、1～4週間にわたって行われる。このFPT阻害剤は、本発明の他の実施形態について上で記述した様式と同じ様式で、投与される。この小分子抗悪性腫瘍薬は、通常、毎日投与され、これらの抗体抗悪性腫瘍薬は、通常、1サイクルあたり、1週間に1回投与される。これらの抗悪性腫瘍薬は、好ましくは、以下から選択される：Herceptin、Cetuximab、Tarceva、Iressa、ベバシツマブ、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。好ましくは、非小細胞肺癌が治療される。

40

【0510】

白金配位化合物だけでなく少なくとも1種の他の抗悪性腫瘍薬も使用してこれらの薬剤が連続して投与される本発明の実施形態では、この白金配位化合物は、一般に、他の抗悪性腫瘍薬を投与した後に、投与される。

【0511】

本発明の他の実施形態は、上記実施形態においてFPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬の投

50

与に加えて、患者に、治療有効量の放射線の投与を包含する。放射線は、当業者に周知の技術およびプロトコルに従って、投与される。

【0512】

本発明の他の実施形態は、静脈内投与用の医薬組成物に関し、これは、少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬および薬学的に受容可能な担体を含む。好ましくは、この薬学的に受容可能な担体は、等張性生理食塩水溶液（0.9%のNaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%のデキストロース）である。

【0513】

本発明の他の実施形態は、静脈内投与用の医薬組成物に関し、これは、このFPT阻害剤、少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬および薬学的に受容可能な担体を含む。好ましくは、この薬学的に受容可能な担体は、等張性生理食塩水溶液（0.9%のNaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%のデキストロース）である。 10

【0514】

本発明の他の実施形態は、静脈内投与用の医薬組成物に関し、これは、このFPT阻害剤、少なくとも1種の抗悪性腫瘍薬および薬学的に受容可能な担体を含む。好ましくは、この薬学的に受容可能な担体は、等張性生理食塩水溶液（0.9%のNaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%のデキストロース）である。

【0515】

治療方法実施形態および医薬組成物実施形態では、そのFPT阻害剤は、好ましくは、式1.4、1.4D、1.4E、1.4F、1.5、1.5A、1.6、1.6A、1.7および1.7Aの化合物から選択される化合物である。 20

【0516】

当業者は、本発明の方法で使用される化合物（薬剤）が業者から得た医薬組成物（剤形）で熟練した臨床医に入手でき、それらの組成物中使用されることを理解する。そこで、上記方法でのこの化合物または化合物分類の列举は、特定の化合物または化合物分類を含む医薬組成物の列举で置き換えることができる。例えば、癌を治療する方法に関する実施形態（該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含する）は、その範囲内に、癌を治療する方法（該方法は、そのような治療を必要としている患者に、治療有効量のFPT阻害剤（1.0）を含む医薬組成物、タキサンを含む治療有効量の医薬組成物 30 および白金配位化合物を含む医薬組成物を投与する工程を包含する）を包含する。

【0517】

使用される実際の投薬量は、患者の要求および治療する病気の重症度に依存して、変えられ得る。特定の状況に適切な投薬量の決定は、当該技術分野の範囲内である。

【0518】

このFPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬を投与する量および頻度は、年齢、患者の健康状態および体格だけでなく治療する癌の重症度のような要因を考慮して、担当医（医師）の判断に従って、調節される。

【0519】

この抗悪性腫瘍薬は、当該技術分野に周知の治療プロトコルに従って、投与できる。この抗悪性腫瘍薬の投与は、治療する癌およびその疾患に対する抗悪性腫瘍薬の公知の効果に依存して変えることができることは、当業者に明らかである。また、熟練した臨床医の知見に従って、その治療プロトコル（例えば、投薬量および投与時間）は、投与した治療薬の患者に対する観察された効果を考慮して、また、投与した治療薬に対する癌の観察された応答を考慮して、変えることができる。 40

【0520】

その初期投与は、当該技術分野で公知の定着したプロトコルに従って行うことができ、次いで、観察された効果に基づいて、熟練した臨床医により、投薬量、投与様式および投与時間を変更できる。

【0521】

抗悪性腫瘍薬の特定の選択は、担当医の診断および患者の状態に対する彼らの判断および適当な治療プロトコルに依存している。

【0522】

治療プロトコル中にて、この抗悪性腫瘍薬の投与順序および投与反復回数の決定は、治療する癌および患者の健康状態を評価した後、熟練した臨床医の知見に入る

それゆえ、経験および知見に従って、担当医は、その治療が進むにつれて、個々の患者の要求に従って、抗悪性腫瘍薬を投与する各プロトコルを変更できる。全てのこのような変更は、本発明の範囲内である。

【0523】

担当医は、投与した投薬量で治療が有効かどうかを判断して、より具体的な徴候（例えば、癌に関連した症状（例えば、痛み、咳（肺癌について）、および息切れ（肺癌について））の軽減、腫瘍の成長の阻止、腫瘍の実際の縮小、または転移の阻止）だけでなく、患者の一般的な健康も考慮する。腫瘍の大きさは、標準的な方法（例えば、放射線医学的な研究（例えば、CAT走査またはMRI走査））により測定でき、また、腫瘍の成長が遅延または逆抗したかどうかを判断するには、継続的な測定が使用できる。疾患に関連した症状（例えば、苦痛）の軽減、および全体的な健康状態の改善もまた、治療の有効性の判断を助けるために、使用できる。

10

【0524】

（化学療法薬）

化学療法薬（抗悪性腫瘍薬／微小管影響剤）として使用できる種類の化合物には、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物およびそれらの誘導体、ホルモンおよびステロイド（合成類似物を含めて）、および合成物質が挙げられるが、これらに限定されない。これらの種類の入る化合物の例は、以下で示す。

20

【0525】

アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素およびトリアジン（*triazene*）を含めて）；ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（*Cytosan*（登録商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンーメラミン、トリエチレンチオホスホラミン（*triethylenethiophosphoramine*）、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジンおよびテ

30

【0526】

代謝拮抗剤（葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似物、プリン類似物およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含めて）：メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸、ペントスタチンおよびゲムシタビン。

【0527】

天然産物およびそれらの誘導体（ピンカアルカロイド、抗癌抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピポドフィロトキシン）：ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、パクリタキセル（パクリタキセルは、*Taxol*（登録商標）として市販されており、「微小管影響剤」の表題の小節で、以下でさらに詳細に記述する）、パクリタキセル誘導体（例えば、*Taxatere*）、ミトラマイシン、Deoxyco-ホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン（特に、IFN- α ）、エトポシドおよびテニポシド。

40

【0528】

ホルモンおよびステロイド（合成類似物を含めて）：17 α -エチニルエストラジオール、ジェチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロ

50

ン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、T o r e m i f e n e、Z o l a d e x。

【0529】

合成物（無機錯体（例えば、白金配位錯体）を含めて）：シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトーテン、ミトザントロン、レバミゾールおよびヘキサメチルメラミン。

【0530】

他の化学療法薬には、N a v e l b e n e、C P T - 1 1、A n a s t r a z o l e、L e t r a z o l e、C a p e c i t a b i n e、R e l o x a f i n eおよびD r o l o x a f i n eが挙げられる。 10

【0531】

シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチンおよびゲムシタビンから選択される抗悪性腫瘍薬は、特に好ましい。最も好ましくは、この抗悪性腫瘍薬は、ゲムシタビン、シスプラチンおよびカルボプラチンから選択される。

【0532】

これらの化学療法薬の殆どを安全かつ有効に投与方法は、当業者に公知である。それに加えて、それらの投与は、権威のある文献に記述されている。例えば、これらの化学療法薬の多くの投与は、「P h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e」（P D R）、例えば、1996年版（M e d i c a l E c o n o m i c s C o m p a n y, M o n t v a l e, N J 0 7 6 4 5 - 1 7 4 2, U S A）で記述されている；その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。 20

【0533】

（微小管影響剤）

本明細書中で使用する微小管影響剤（例えば、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体またはパクリタキセル様化合物）とは、微小管の形成および／または作用に影響を及ぼすことにより、細胞の有糸分裂を妨害する化合物、すなわち、抗有糸分裂効果を有する化合物である。このような薬剤は、例えば、微小管安定化剤、または微小管の形成を乱す薬剤であり得る。 30

【0534】

本発明で有用な微小管影響剤は、当業者に周知であり、これには、アロコルヒチン（N S C 4 0 6 0 4 2）、H a l i c h o n d r i n B（N S C 6 0 9 3 9 5）、コルヒチン（N S C 7 5 7）、コルヒチン誘導体（例えば、N S C 3 3 4 1 0）、ドラスタチン 1 0（N S C 3 7 6 1 2 8）、マイタンシン（N S C 1 5 3 8 5 8）、リゾキシシン（N S C 3 3 2 5 9 8）、パクリタキセル（T a x o l（登録商標）、N S C 1 2 5 9 7 3）、パクリタキセル誘導体（例えば、T a x o t e r e、N S C 6 0 8 8 3 2）、チオコルヒチン（N S C 3 6 1 7 9 2）、トリチルシステイン（N S C 8 3 2 6 5）、硫酸ビンブラスチン（N S C 4 9 8 4 2）、硫酸ビンクリスチン（N S C 6 7 5 7 4）、エポチロンA、エポチロンおよびディスコデルモリド（S e r v i c e,（1996）S c i e n c e, 2 7 4 : 2 0 0 9を参照）、エストラムスチン、ノコダゾール、M A P 4などが挙げられるが、これらに限定されない。このような薬剤の例はまた、科学文献および特許文献で記述されている。例えば、B u l i n s k i（1997）J . C e l l S c i. 1 1 0 : 3 0 5 5 ~ 3 0 6 4 ; P a n d a（1997）P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 4 : 1 0 5 6 0 ~ 1 0 5 6 4 ; M u h l r a d t（1997）C a n c e r R e s . 5 7 : 3 3 4 4 ~ 3 3 4 6 ; N i c o l a o u（1997）N a t u r e 3 8 7 : 2 6 8 ~ 2 7 2 ; V a s q u e z（1997）M o l . B i o l . C e l l . 8 : 9 7 3 ~ 9 8 5 ; P a n d a（1996）J . B i o l . C h e m . 2 7 1 : 2 9 8 0 7 ~ 2 9 8 1 2を参照せよ。 40

【0535】

特に好ましい薬剤には、パクリタキセル様活性を有する化合物がある。これらには、パクリタキセルおよびパクリタキセル誘導体（パクリタキセル様化合物）および類似物が挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルおよびその誘導体（例えば、タキソールおよびTaxotere（登録商標））は、市販されている。それに加えて、パクリタキセルおよびパクリタキセル誘導体を製造する方法は、当業者に周知である（例えば、米国特許第5,569,729号；第5,565,478号；第5,530,020号；第5,527,924号；第5,508,447号；第5,489,589号；第5,488,116号；第5,484,809号；第5,478,854号；第5,478,736号；第5,475,120号；第5,468,769号；第5,461,169号；第5,440,057号；第5,422,364号；第5,411,984号；第5,405,972号；および第5,296,506号を参照せよ）。 10

【0536】

さらに具体的には、本明細書中で使用する「パクリタキセル」との用語は、Taxol（登録商標）（NSC番号：125973）として市販されている薬剤を意味する。Taxol（登録商標）は、チューブリン部分の重合を高めて安定化された微小管の束（これらは、有糸分裂に適当な構造に再編成できない）にすることにより、真核細胞の複製を阻害する。入手できる多くの化学療法薬のうち、パクリタキセルは、薬剤では難治の腫瘍（卵巣癌および乳腺腫瘍を含めて）に対して臨床試験で有効性があったので、関心が集まっている（Hawkins（1992）Oncology, 6:17~23, Horwitz（1992）Trends Pharmacol. Sci. 13:134~146, Rowinsky（1990）J. Natl. Canc. Inst. 82:1247~1259）。 20

【0537】

別の微小管影響剤は、当該技術分野で公知のこのような多くのアッセイ（例えば、これらの化合物が細胞の有糸分裂を阻害する可能性を測定する細胞アッセイと組合せて、パクリタキセル類似物のチューブリン重合活性を測定する半自動化アッセイ）の1つを使用して、評価できる（Lopes（1997）Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37~47を参照）。 30

【0538】

一般に、試験化合物の活性は、その化合物に細胞を接触させることにより、そして、特に、有糸分裂現象の阻害によって、細胞周期が妨げられるかどうかを判定することにより、決定される。このような阻害は、有糸分裂装置の妨害、例えば、通常の紡錘体形成の妨害により、媒介され得る。有糸分裂が妨害された細胞は、形態が変わったことに特徴があり得る（例えば、微小管の緻密化、染色体数の増加など）。 30

【0539】

チューブリン重合活性を有する化合物は、インビトロでスクリーニングされる。これらの化合物は、増殖の阻害および／または変化した細胞形態（特に、微小管の緻密化）について、培養したWR21細胞（これは、69-2waperasマウスから誘導した）に対してスクリーニングされる。次いで、WR21腫瘍細胞を持ったヌードマウスを使用して、ポジティブ試験化合物のインビボスクリーニングが実行できる。このスクリーニング方法の詳細なプロトコルは、Porter（1995）Lab. Anim. Sci., 45（2）:145~150で記述されている。 40

【0540】

所望の活性について化合物をスクリーニングする他の方法は、当業者に周知である。典型的には、このようなアッセイは、微小管の組立および／または分解の阻害についてのアッセイを含む。微小管の組立アッセイは、例えば、Gaskinら（1974）J. Mol. Biol., 89:737~758で記述されている。米国特許第5,569,720号もまた、パクリタキセル様活性を有する化合物のインビトロおよびインビボアッセイを提供している。

【0541】

前記微小管影響剤の安全かつ有効な投与方法は、当業者に公知である。それに加えて、それらの投与は、権威のある文献に記述されている。例えば、これらの化学療法薬の多くの投与は、「Physicians Desk Reference」（上で引用）で記述されている。

【0542】

（一般調製スキーム）

以下のプロセスは、本発明の化合物を生成するのに使用され得る。

【0543】

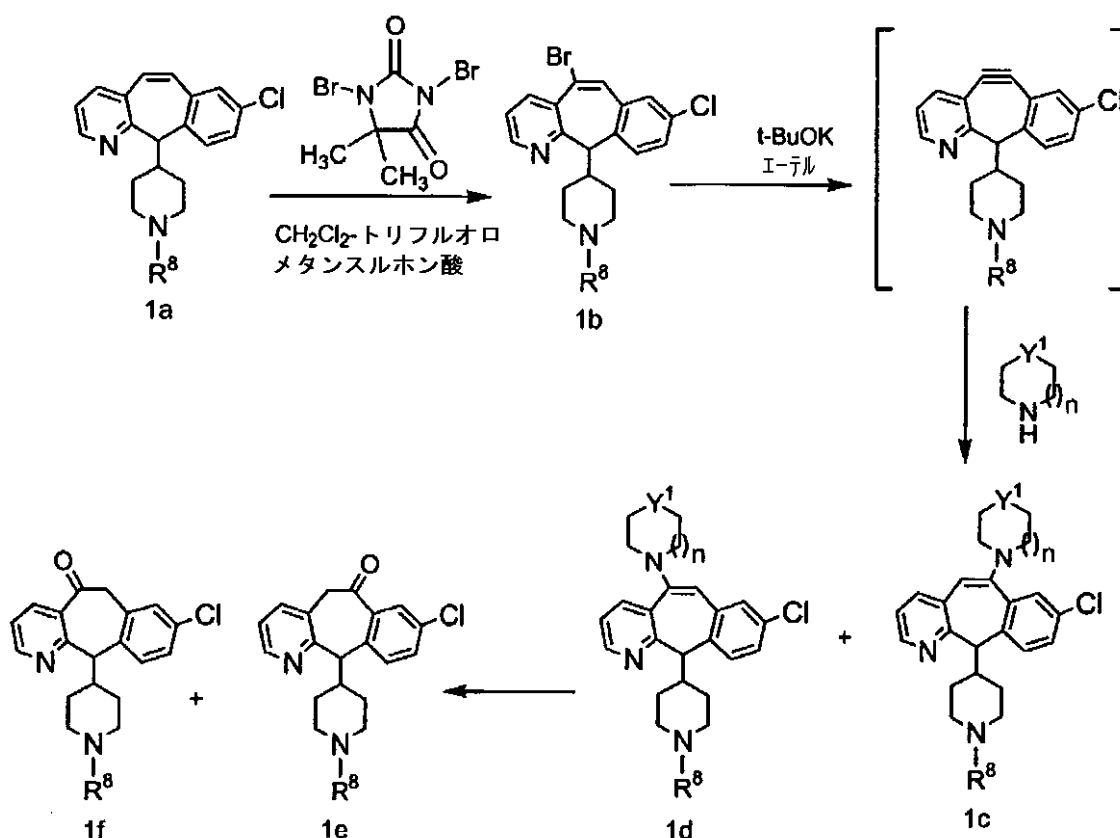
（ピリジル三環式化合物）

当業者は、式1で表わされる本発明の化合物（ここで、a、b、cまたはdの1個は、Nまたは $N^+ - O^-$ である）は、以下のスキームに従って調製できることを理解する：

（スキーム1）

【0544】

【化229】



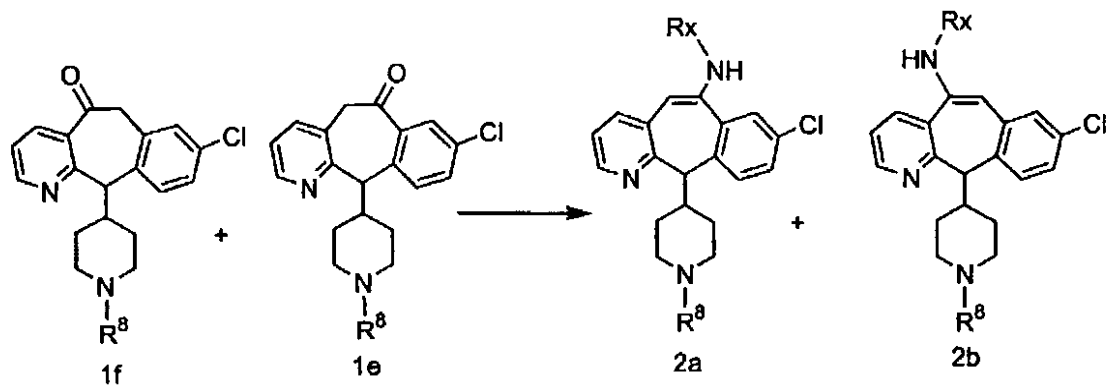
5-ブロモ三環式化合物1bの合成は、架橋ヘッドオレフィン1a（J Med Chem（1998），41，1561-1567）で開始し、これは、トリフルオロメタンスルホン酸媒体中にて、ジブロモジメチルヒダントインで処理される。このビニルブロマイドを適当な第二級アミンの存在下にてカリウムt-ブトキシドでさらに処理すると、5および6-置換エナミン付加物が得られる。Y¹は、-CH₂-、-O-または-NH-を表わす。Y¹がNH（ピペラジンの場合）のとき、アシル化、スルホニル化およびアミド形成は、標準的な手順を使用して、実行できる。適当な温度で、これらのアミン付加物をHCl（水溶液）で処理すると、5および6アザケトン（それぞれ、1fおよび1e）が形成される。

【0545】

（スキーム2）

【0546】

【化 2 3 0】



10

(ここで、 R_x は、 R^9 を表わす)

第二級エナミンが必要な場合、1fおよび1e-アザケトンからの合成は、スキーム2で概説したようにして、利用した。それゆえ、適当なケトンおよびアミンを、ディーンスターク装置にて、トルエン中にて、p-トルエンスルホン酸の存在下で、還流した。

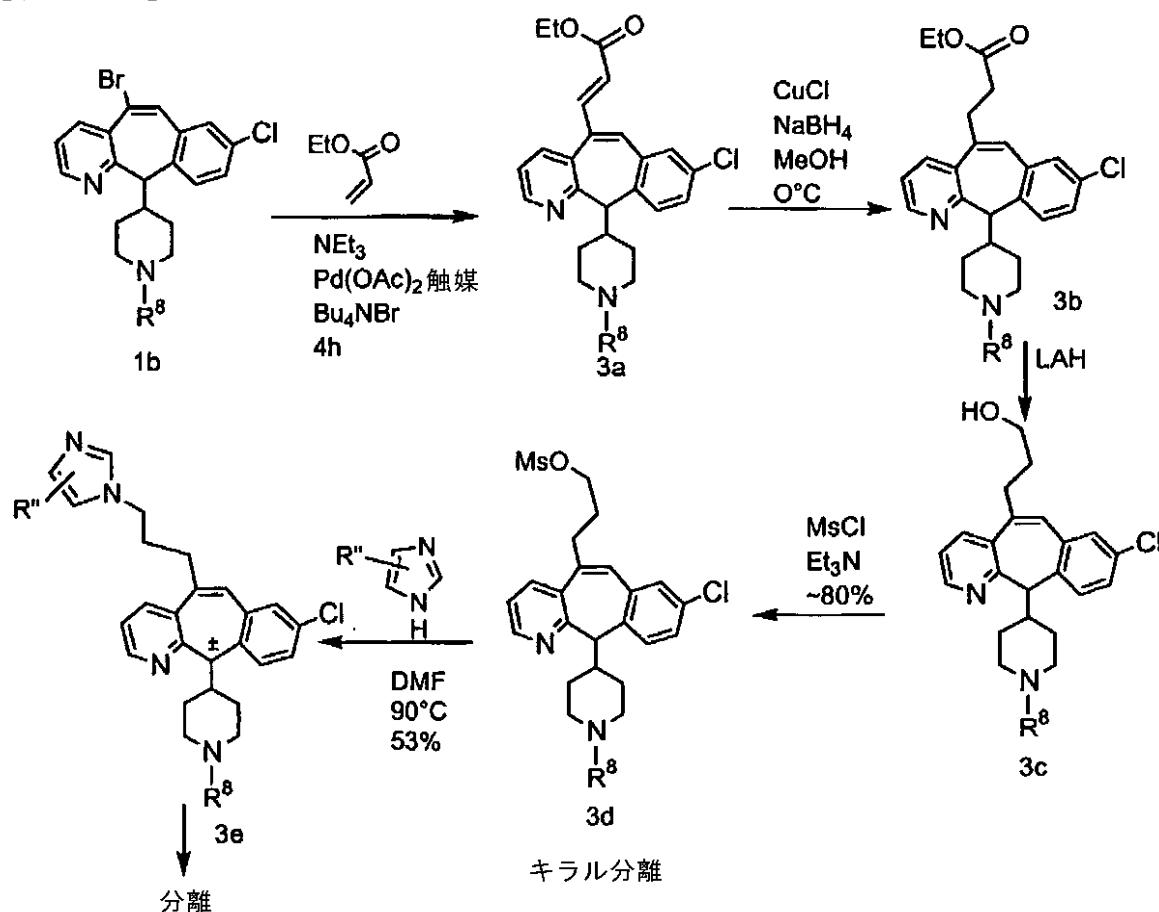
【0547】

(スキーム3)

【0548】

【化 2 3 1】

20



30

40

(ここで、 R'' は、Hまたはアルキル (例えば、メチルおよびエチル) を表わす)。

【0549】

3個の炭素の間隔を開けた類似物の合成は、スキーム3で概説したようにして、調製できる。それゆえ、アクリル酸エチルを使用し、 Pd^0 で触媒して、三環式臭化ビニル1bをヘック型反応にかけると、 α , β -不飽和エステル3aが得られる。その共役二重結合の還元は、塩化銅-水素化ホウ素ナトリウム還元剤を使用して、実行した。このエステル

50

を、水素化リチウムアルミニウムを使用して、アルコールにさらに還元した。適当な非プロトン溶媒中にて、このアルコールを塩化メタンスルホンで処理し、続いて適切なナトリウム塩で置換すると、所望のイミダゾール標的が得られた。殆どの場合、この時点で、異性体の分離を行った。3 e の R^8 基が BOC 基の場合、HCl-ジオキサンを使用して脱保護すると、アミンの塩酸塩が得られた。標準的な化学反応を使用して、これらのアミンを、尿素、カルバメート、スルホンアミドおよびアミドに変換した。

【0550】

当業者は、スキーム 3 での 3 d から 3 e への変換にて水素化金属（例えば、NaH）を使用するとき、C5-C6 二重結合の還元を行うことができることを認識する。これは、調製実施例 59、工程 B で例示されている。

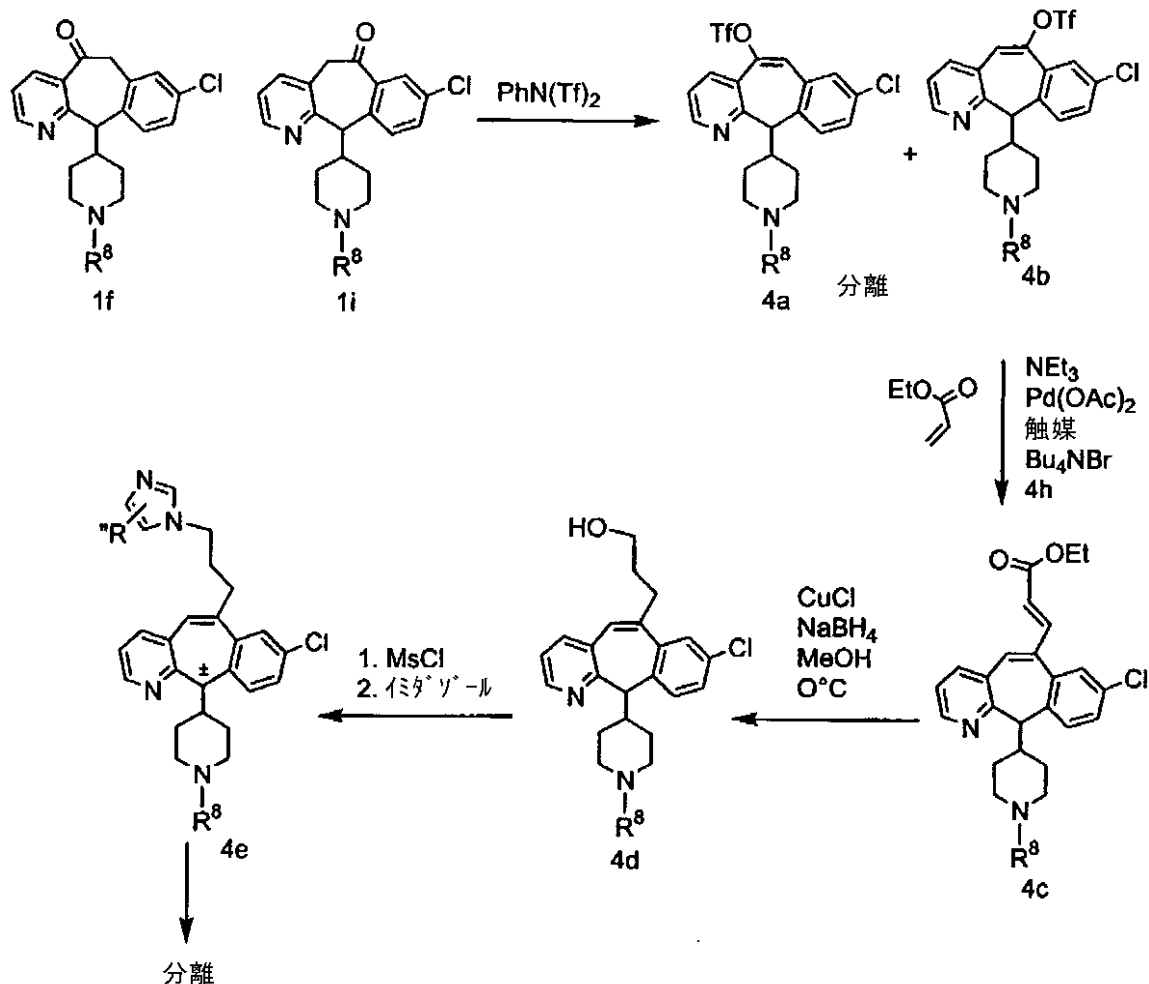
10

【0551】

（スキーム 4：6-置換炭素類似物の調製）

【0552】

【化232】



20

30

40

（ここで、 R^8 は、H またはアルキル（例えば、メチルおよびエチル）を表わす）。

【0553】

6-置換 3-炭素間隔イミダゾール化合物の調製は、スキーム 4 で概説したようにして、実行した。ケトン 1 f および 1 i の混合物を N-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドで処理して、5 および 6-三環式トリフレート化合物の分離可能混合物を得た。この 6-トリフレート付加物を、スキーム 3 で概説した 5-ブロモ三環式化合物について記述した類似のプロトコルを使用して、所望の 3-炭素間隔類似物に変換した。

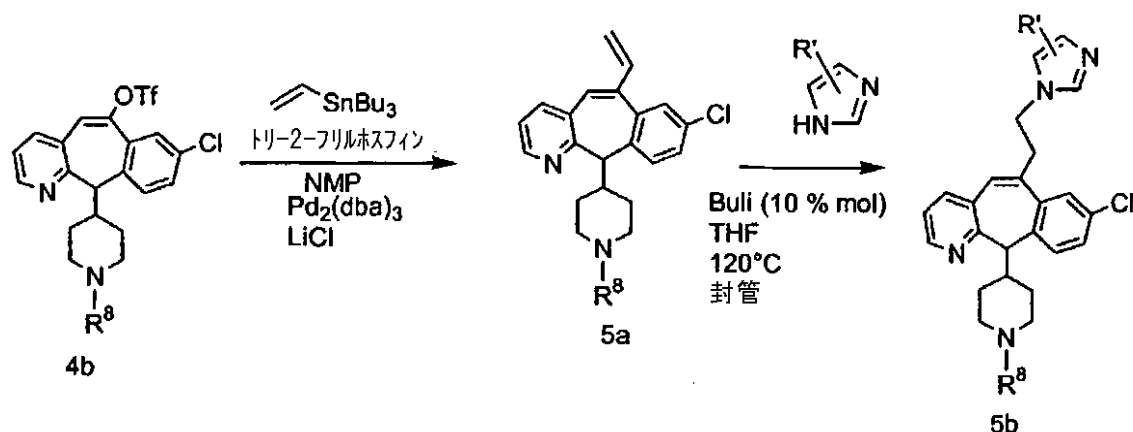
【0554】

（スキーム 5：2-炭素スペーサ類似物の合成）

【0555】

50

【化 2 3 3】



10

(ここで、R' は、Hまたはアルキル (例えば、メチルおよびエチル) を表わす)。

【0556】

スキーム5で概説したようにして、2炭素間隔類似物を調製した。それゆえ、トリフレート4bを、適当なPd⁰で触媒してスズ酸トリブチルビニルと反応させることにより、スティル化学反応にかけて、三環式ビニル化合物5bを得た。この三環式化合物を適当なイミダゾール (これは、封管中にて、Buli-THFで予め処理し、そして120°Cで還流した) で処理することにより、2-炭素間隔化合物を得た。先に記述したようにして

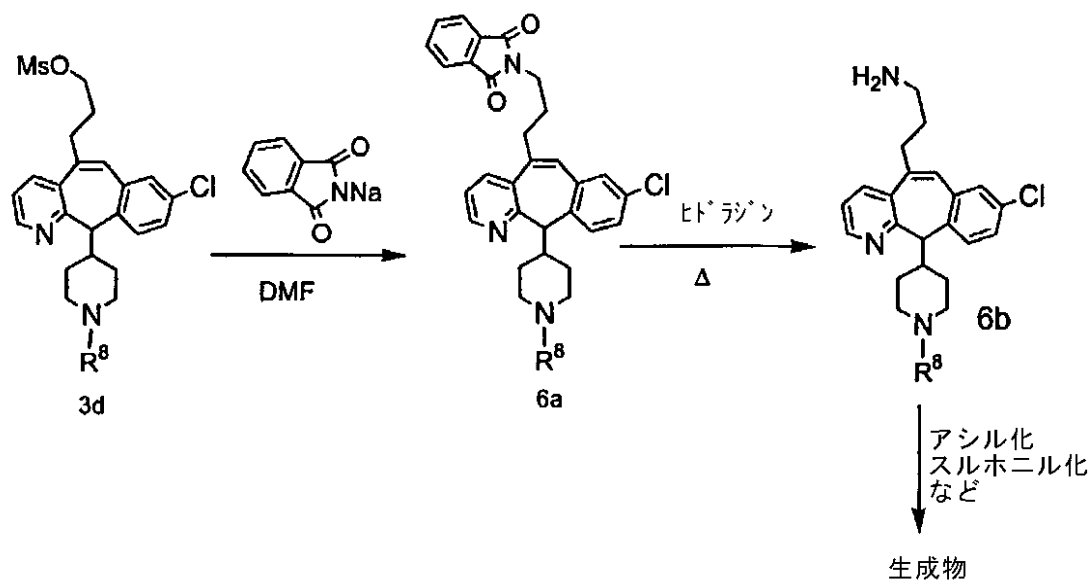
20

【0557】

(スキーム6)

【0558】

【化 2 3 4】



30

40

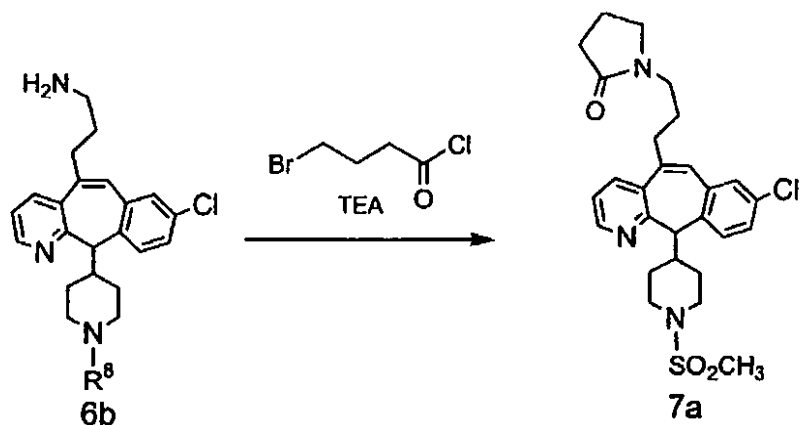
スキーム6は、メシレートをフタルイミド置換することについてそのフタルイミド部分をヒドラジンで加水分解することによりアミン6bを製造する方法を例示する。アミン6bは、アシル、スルホニル、カルバモイルおよび尿素官能性を有する標的に変換できる。

【0559】

(スキーム7)

【0560】

【化 2 3 5】



10

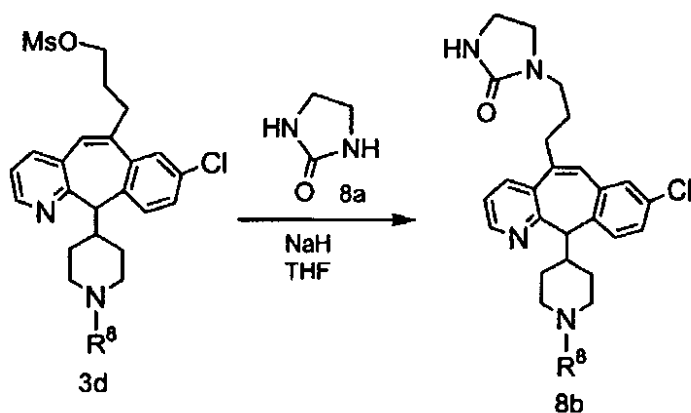
ラクタム **7a** は、スキーム 7 で概説したようにして、ブロモブタノニル酸クロライドと反応させることにより、アミド **6b** から調製できる。

【0 5 6 1】

(スキーム 8 : 環状尿素の調製)

【0 5 6 2】

【化 2 3 6】



20

30

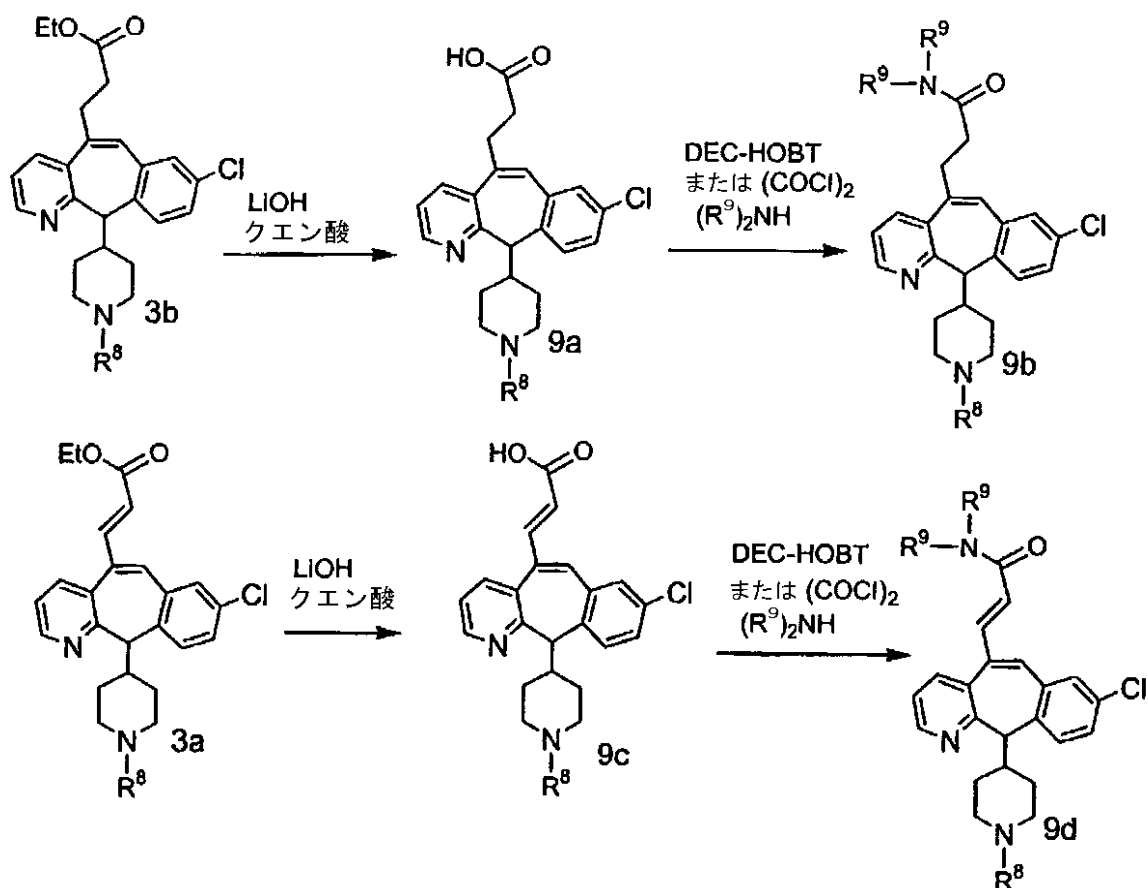
環状尿素は、スキーム 8 で概説したようにして、環状尿素 **8a** の塩で処理することにより、上で示したメシレートから調製できる。

【0 5 6 3】

(スキーム 9 : 5-置換プロパン酸誘導体の調製)

【0 5 6 4】

【化 2 3 7】



10

20

3-炭素間隔カルボン酸 9a および 9c から得たアミドは、DEC-HOBT 媒介プロトコルを使用するか適当な酸塩化物からいずれかにより、スキーム 9 で概説したようにして、調製できる。

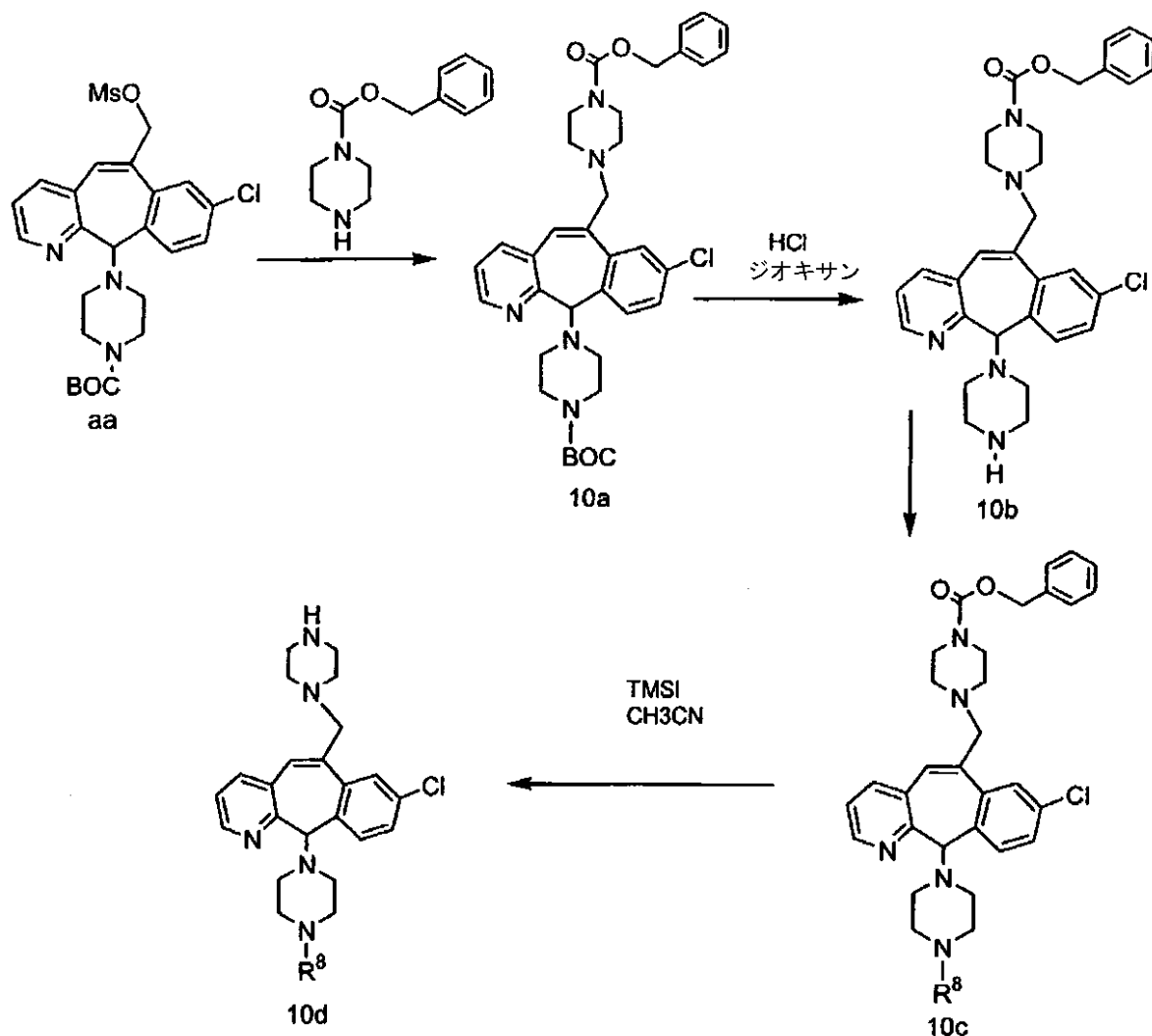
【0565】

(スキーム 10)

30

【0566】

【化 2 3 8】



10

20

30

40

架橋ヘッドが離れたピペラジン化合物の調製は、メシレート aa から開始し、これは、C B Z-保護ピペラジンと反応される。その B O C 基は、次いで、除去され、得られたアミン 10 c は、適当に官能化される。このピペラジンからの C B Z 基の除去は、T M S I を使って行われる。

【0 5 6 7】

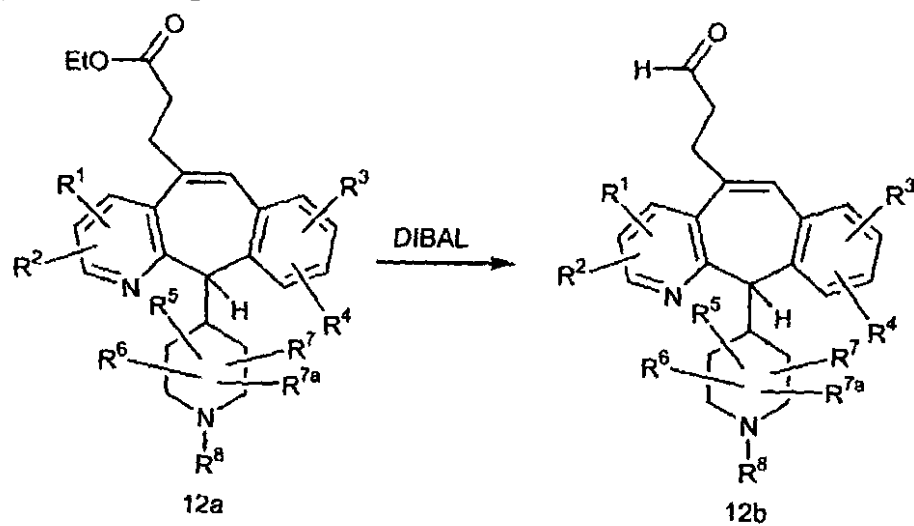
メシレート aa は、まず、メタノール中にて、P d⁰、トリフェニルホスフィン、一酸化炭素、D B U を使用して、スキーム 1 4 から得た化合物 H をカルボニル化して、カルボエトキシ生成物を得ることにより、調製される。このカルボエトキシ生成物は、次いで、水素化リチウムアルミニウムで還元されて、アルコールが得られる。このアルコールは、塩化メシルおよびトリエチルアミンを使用して、メシレート aa に変換される。

【0 5 6 8】

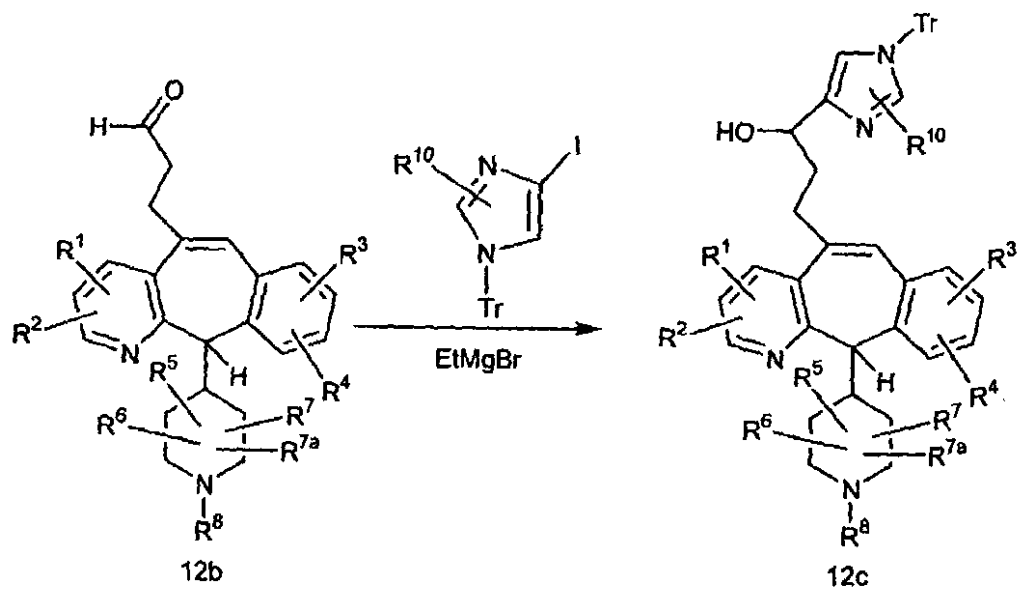
(スキーム 1 1 : C-置換イミダゾール-3-メチレン-ピペリジン)

【0 5 6 9】

【化 2 3 9 - 1】



10

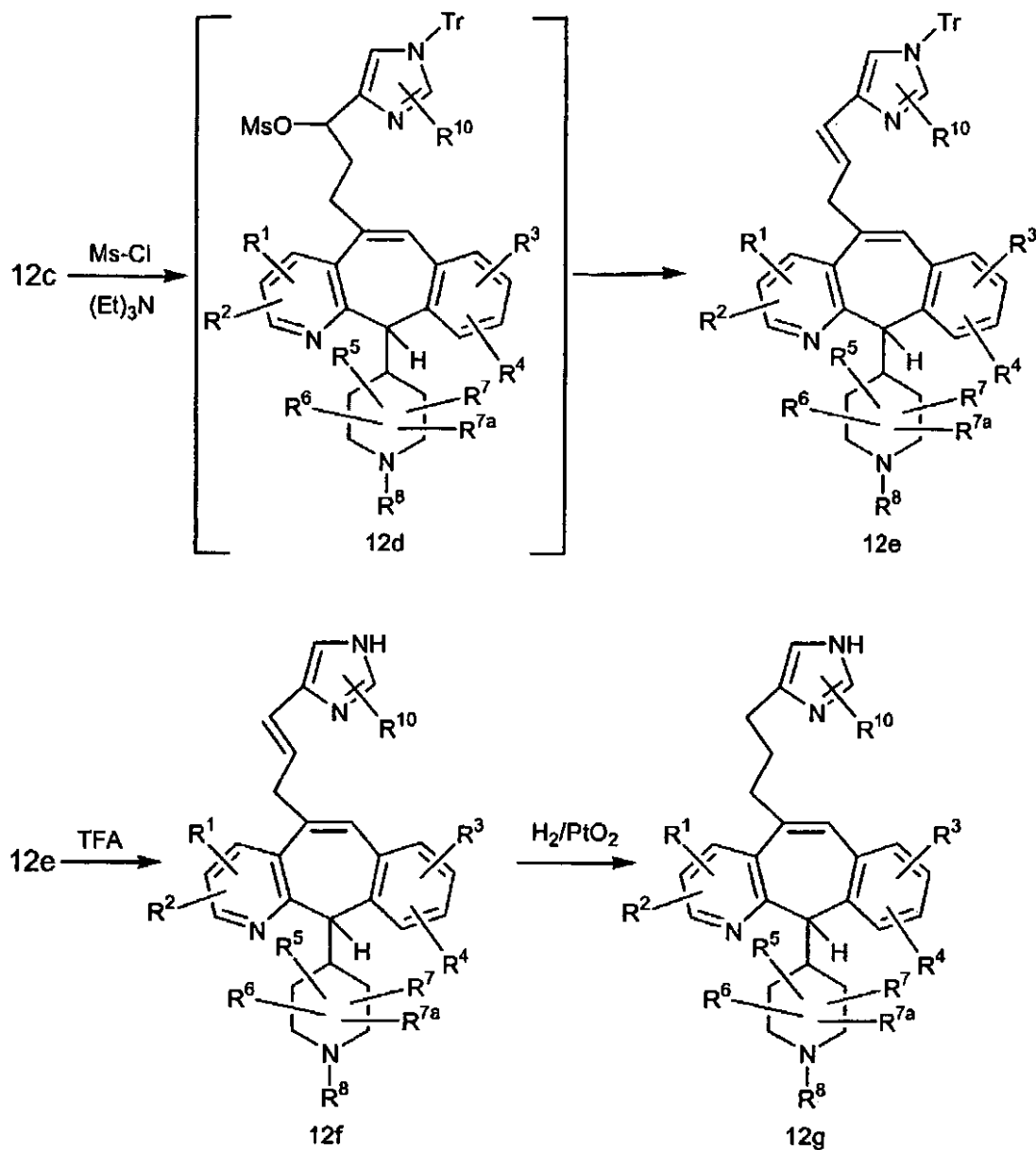


20

30

【 0 5 7 0】

【化 2 3 9 - 2】



化合物 12 a は、不活性溶媒（例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン）
 中にて、D I B A L で還元されて、酸性ワークアップ後、12 b が得られる。12 b を、
 臭化エチルマグネシウムの存在下にて、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、室温にて
 、適当に置換しトリチル化したヨウ化イミダゾールで処理すると、付加物 12 c が得られ
 る。塩化メタンスルホニル、塩化 p - トルエンスルホニルまたは塩化チオニルを使用して
 、その水酸基を適当な脱離基（例えば、メシレート、トシレートまたはハライド）に変換
 することにより、この水酸基の脱離を行い、続いて、適当な塩基（例えば、トリエチルア
 ミン）で脱離して、12 e を得る。そのトリチル基を酸（例えば、トリフルオロ酢酸または
 塩酸）で除去すると、二重結合化合物 12 f が得られ、これは、次いで、適当な触媒（
 例えば、酸化白金）を使用して、1 ~ 5 5 p s i の水素下にて、適当な溶媒（例えば、エ
 タノール）中で、水素化して、所望生成物 12 g を得た。

【0571】

あるいは、エステル 12 a は、適当な塩基（例えば、水酸化リチウム）でケン化でき、
 酸 12 h が得られる。酸 12 h を「Weinreb アミド」に変換することの続いて、臭
 化エチルマグネシウムの存在下にて、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、室温で、適
 当に置換しトリチル化したヨウ化イミダゾールと反応させると、付加物 12 c （これは、

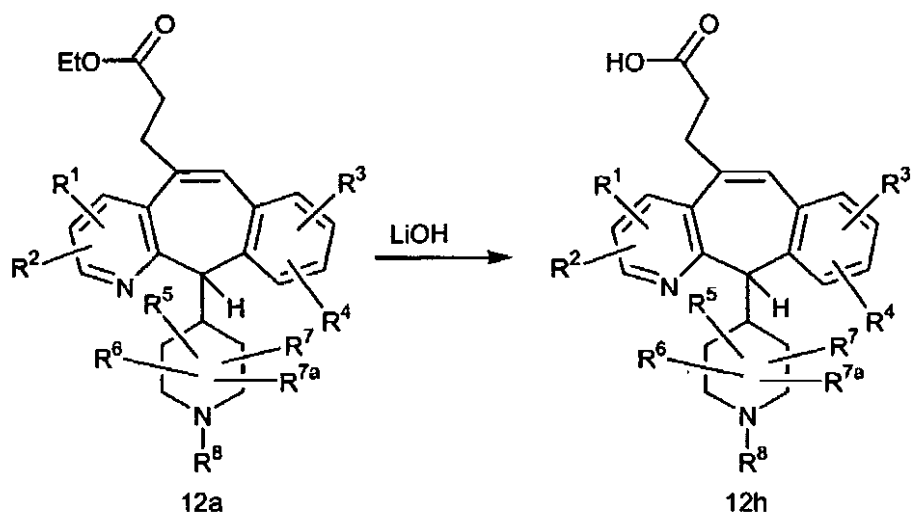
以下のスキーム 12 で示す) が得られる。

【0572】

(スキーム 12)

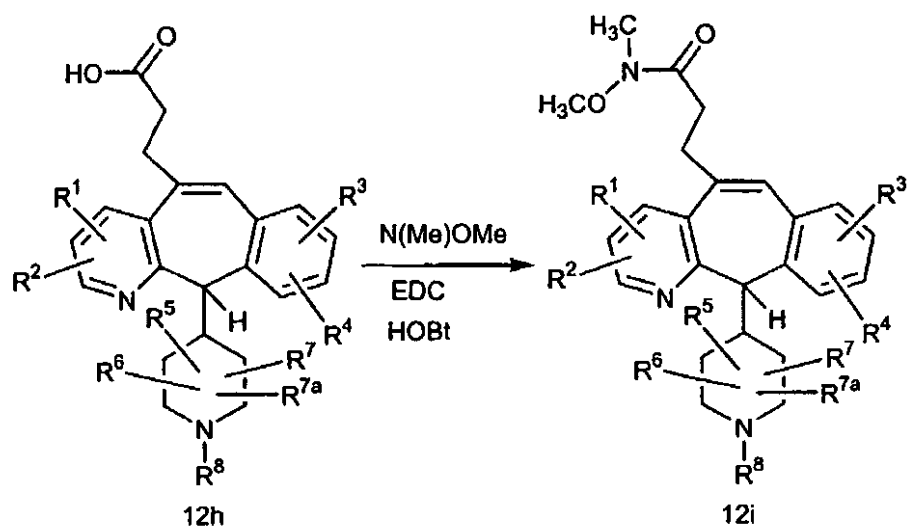
【0573】

【化240-1】



10

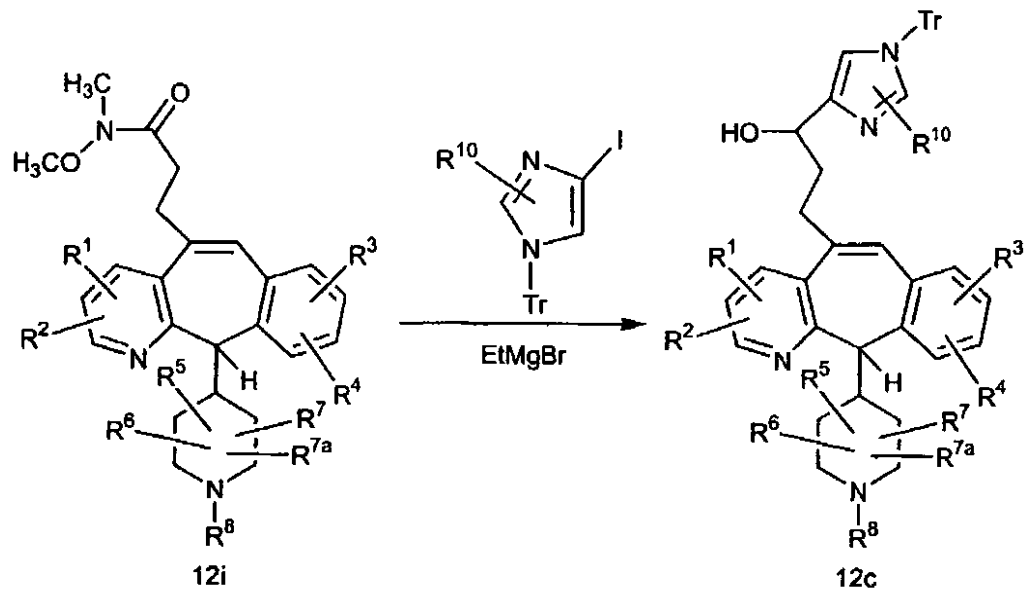
20



30

【0574】

【化 2 4 0 - 2 a】



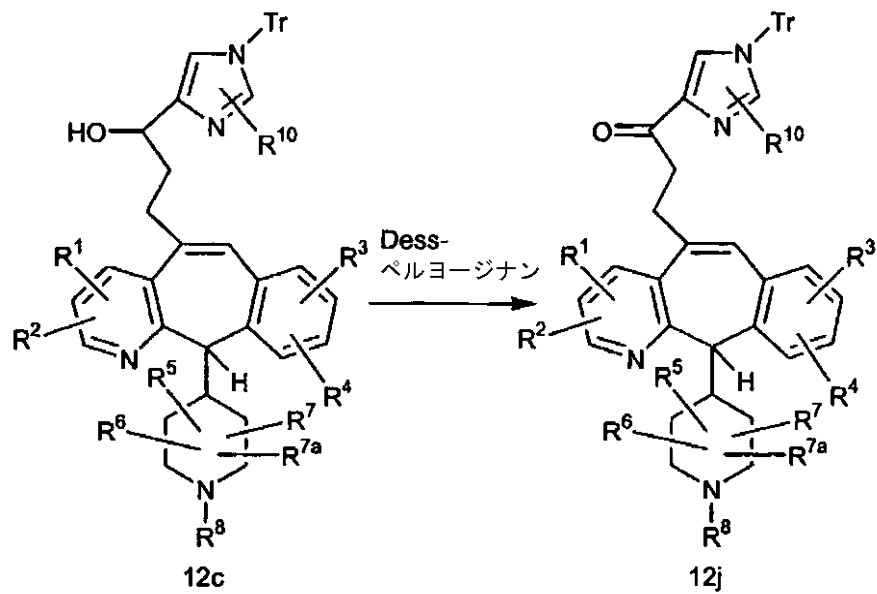
10

(スキーム 1 2 a)

【 0 5 7 5】

20

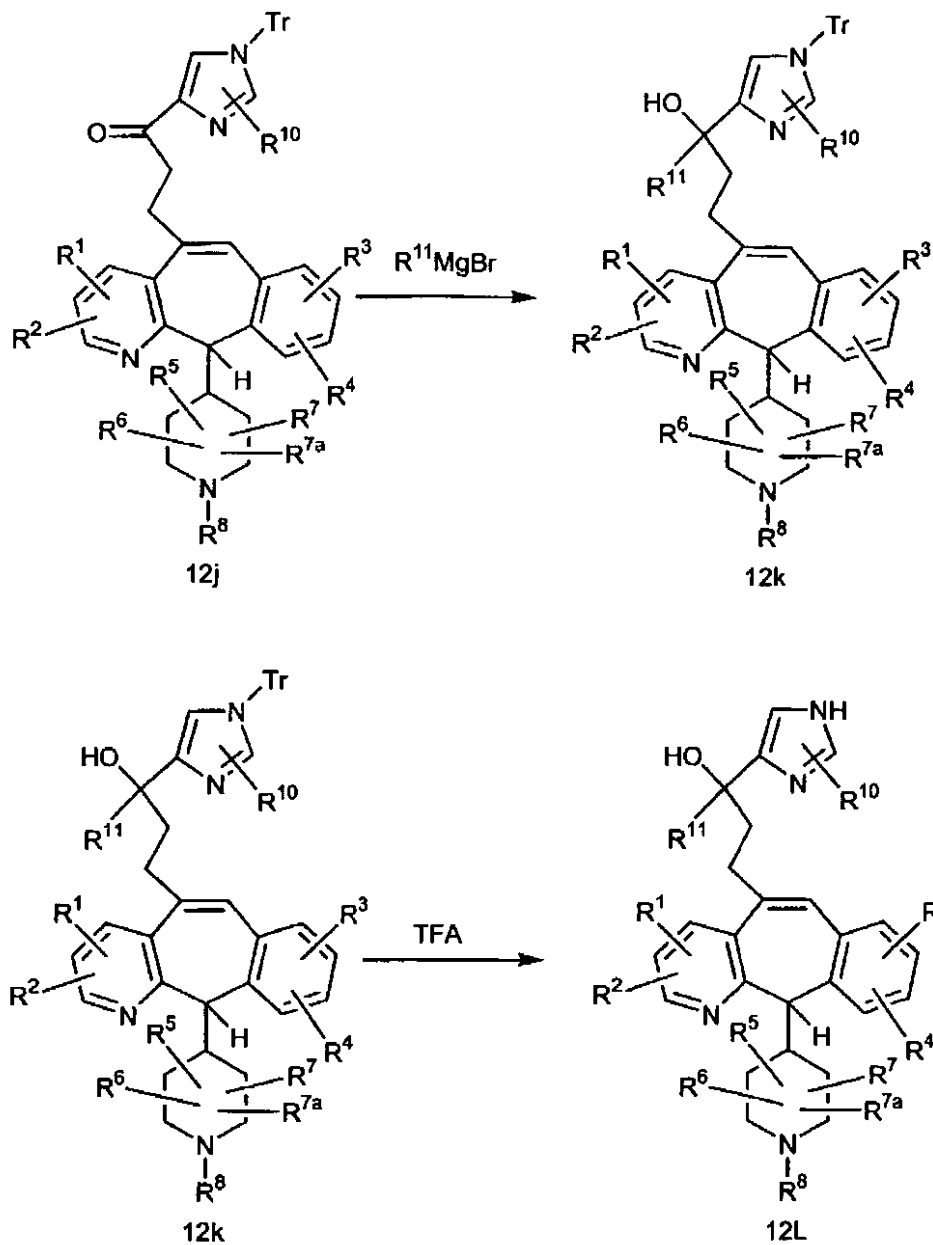
【化 2 4 0 - 2 b】



30

【 0 5 7 6】

【化 2 4 0 - 3】



12L型の化合物は、上で示したようにして、調製した。ヒドロキシル化合物12cの酸化は、Dess Martin過ヨージナンを使って達成でき、12jが得られる。グリニヤール試薬12kと反応させると、12kが得られた。そのトリチル基は、上述の標準的な条件下にて除去されて、所望化合物12Lが得られる。

【0577】

(スキーム13：C-置換イミダゾール単一メチレン架橋ヘッド化合物)

【0578】

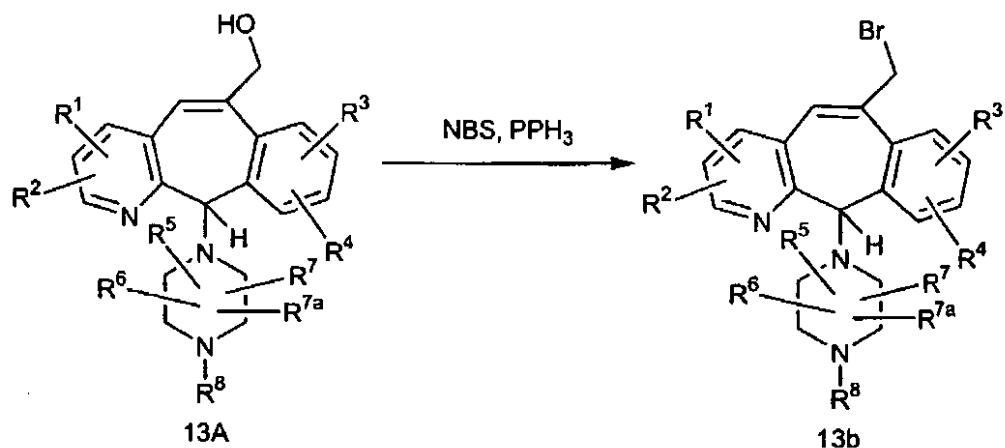
10

20

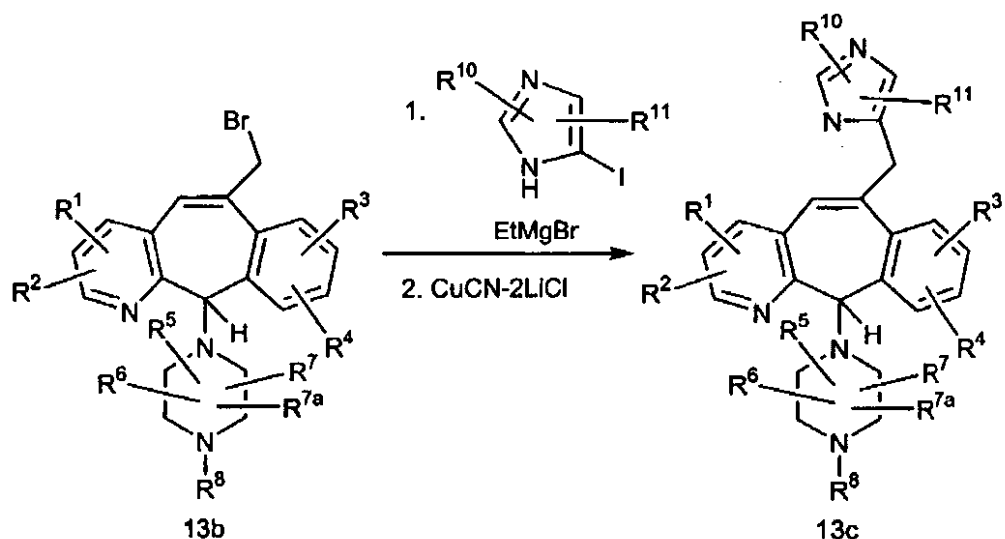
30

40

【化 2 4 1】



10



20

単一メチレン架橋ヘッドC-イミダゾール誘導体（13c）は、上で示したようにして、調製した。化合物13aを、まず、臭化物13bに変換した。化合物13bをC-イミダゾール銅塩（これは、対応するヨードイミダゾールから調製した）で処理すると、付加物13cが得られた。

30

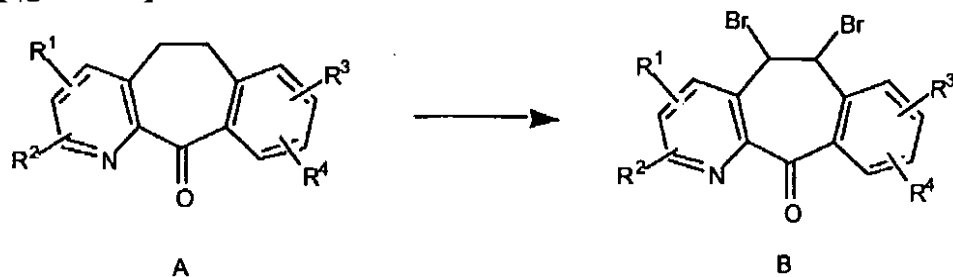
【0579】

（スキーム14：1-メチレンピペラジンの調製）

ケトンAは、少量の活性化剤（例えば、過酸化ベンゾイル）を使って、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、高温（例えば、80～100℃）で、臭化試薬（例えば、NBS）で臭化されて、二臭化化合物Bを得る。

【0580】

【化 2 4 2】



40

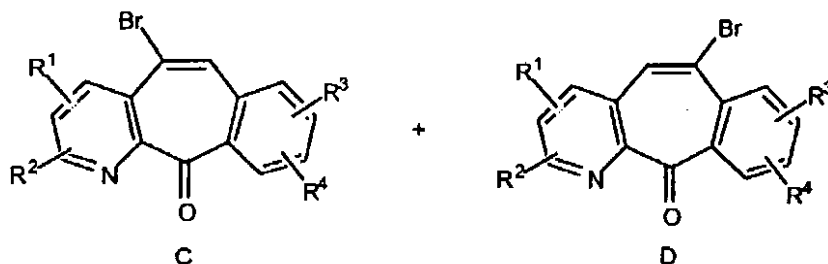
ジブロモ化合物Bは、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、0℃～室温の温度で、塩基（例えば、DBU）と反応されて、臭化ビニルCおよびDを得る。これらの臭化ビニ

50

ルは、溶媒混合物（例えば、酢酸エチルおよびヘキサン）を使用するクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー）により分離される。あるいは、臭化ビニル C および D は、溶媒（例えば、ジクロロメタン）からの結晶化により、分離できる。

【 0 5 8 1 】

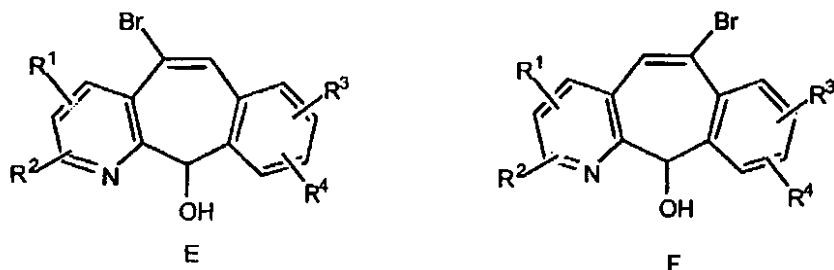
【化 2 4 3】



分離した臭化ビニル C および D のケトン基は、還元剤（例えば、 NaBH_4 ）を使って、溶媒（例えば、メタノールまたはエタノール）中にて、 0°C ～室温の温度で、対応するアルコール E および F に還元される。

【 0 5 8 2 】

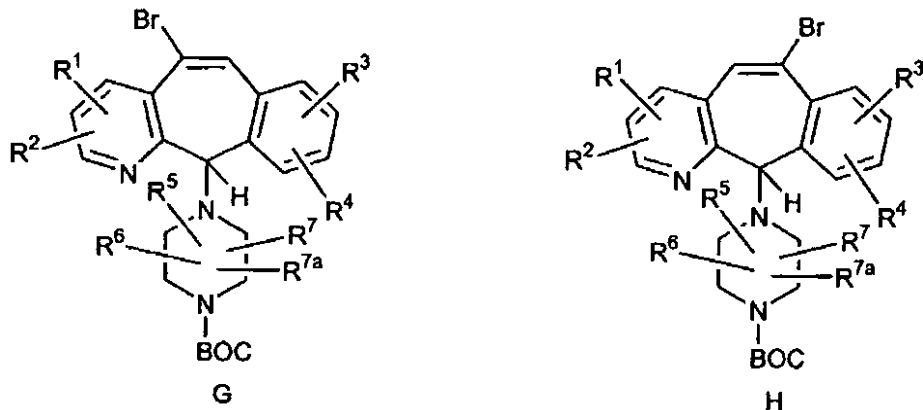
【化 2 4 4】



EおよびFの得られたアルコール官能基は、 SOCl_2 のような試薬を使って、溶媒（例えば、ジクロロメタン（これは、塩基（例えば、2, 6-ルチジン）を含有する）中にて、その反応を 0°C ～室温で進行させて、脱離基（例えば、ハライド）に変換される。得られた中間体ハライドは、精製することなく、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、室温で、ピペラジンまたは保護ピペラジン（例えば、 BOC -ピペラジン）と反応されて、中間体GおよびHが得られる。

【 0 5 8 3 】

【化 2 4 5】

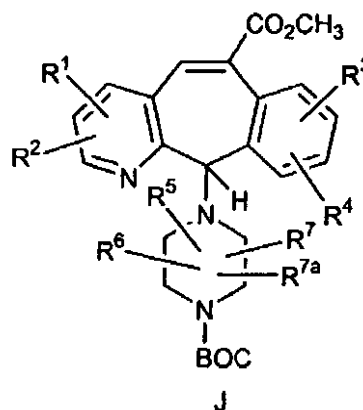
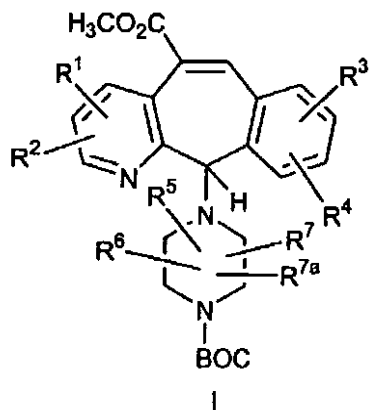


これらのハロゲン化ビニル中間体は、約100 psiの圧力および80℃～100℃の温度で、パラジウム触媒（例えば、PdCl₂）およびトリフェニルホスフィンを使用して、トルエン（これは、DBUおよびアルコール（例えば、メタノール）を含有する）中にて、COガスでカルボニル化される。もし、メタノールを使用するなら、メチルエステ

ル I および J が得られる。

【0584】

【化246】



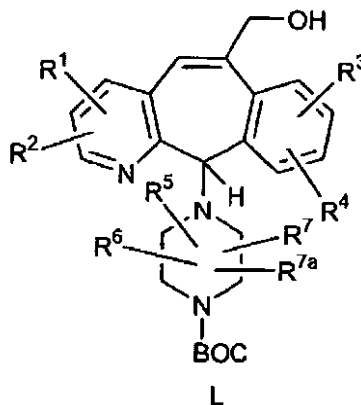
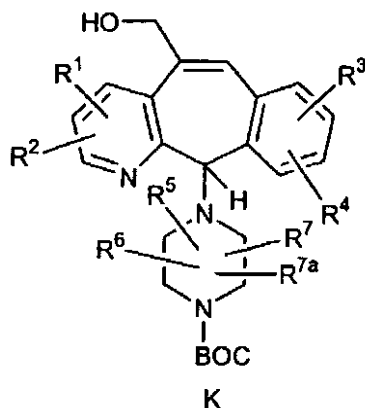
10

I および J のエステル官能基は、K および L のヒドロキシメチル官能基に還元される。これは、まず、保護 BOC 基を TFA または HCl-ジオキサンで除去し、次いで、還元剤（例えば、DIBAL-H）で還元することにより、直接行うことができる。あるいは、このエステル官能性は、LiOH および水で加水分され、続いて、クエン酸で中和される。次いで、得られたカルボン酸は、容易に還元される官能基（例えば、混合無水物またはアシルイミダゾール）に変換される。これは、得られたカルボン酸をクロロホルメートと反応させて混合無水物を形成するか、カルボニルジイミダゾールと反応させてアシルイミダゾールを形成することにより、行われる（Sybllett, (1995), 839）。得られた活性化カルボン酸は、溶媒（例えば、メタノール、エタノールまたは水性 THF）中にて、NaBH₄ で還元される。

20

【0585】

【化247】



30

K および L のヒドロキシ官能基は、ジクロロメタン（これは、塩基（例えば、トリエチルアミン）を含有する）中で適当な塩化スルホニルと反応させることにより、脱離基（例えば、メタンスルホネートまたはアリールスルホネート（例えば、トシレート））に変換される。これらのスルホネート脱離基は、アミンのような求核試薬により、置換できる。この求核試薬（以下の構造 O および P では、Nuc）はまた、塩基性複素環（例えば、イミダゾールまたは置換イミダゾール）であり得る。イミダゾールの場合、このイミダゾールのアニオンは、まず、DMF 中にて、NaH と共に形成され、次いで、上記スルホネートと反応される。これらのスルホネートを求核試薬で置換すると、O および P が得られ、これらは、まず、その BOC 保護基を除去し、次いで、当該技術分野で周知の方法により、得られたアミンで所望のアミド、尿素、カルバメートまたはスルホンアミドを形成する

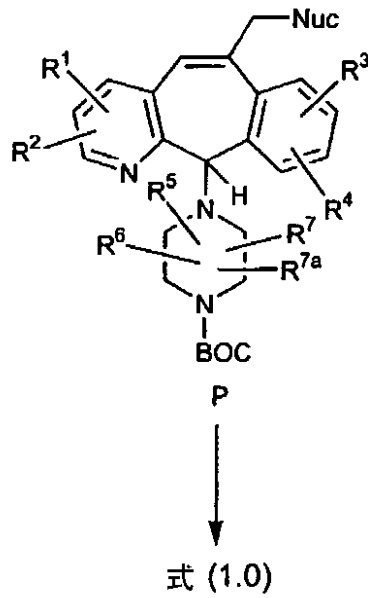
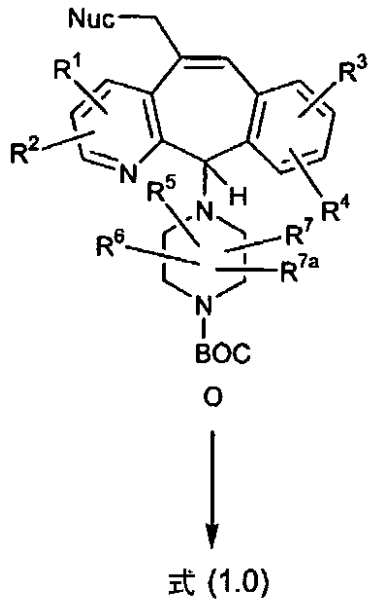
40

50

ことにより、本発明の化合物 1. 0 に変換できる。

【0586】

【化248】



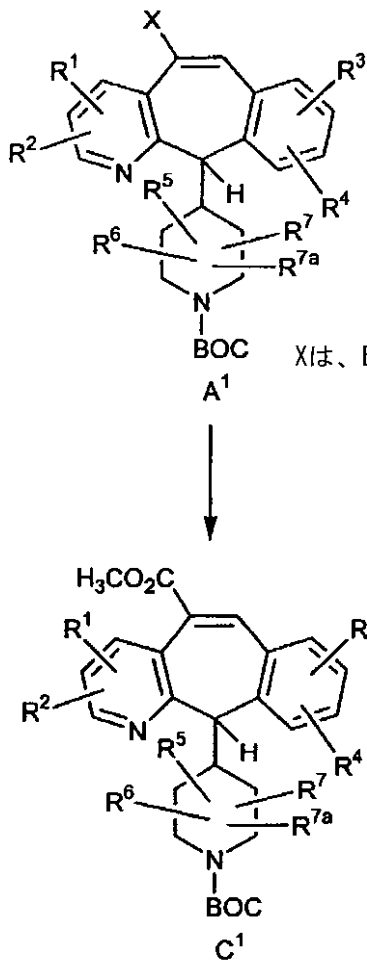
10

20

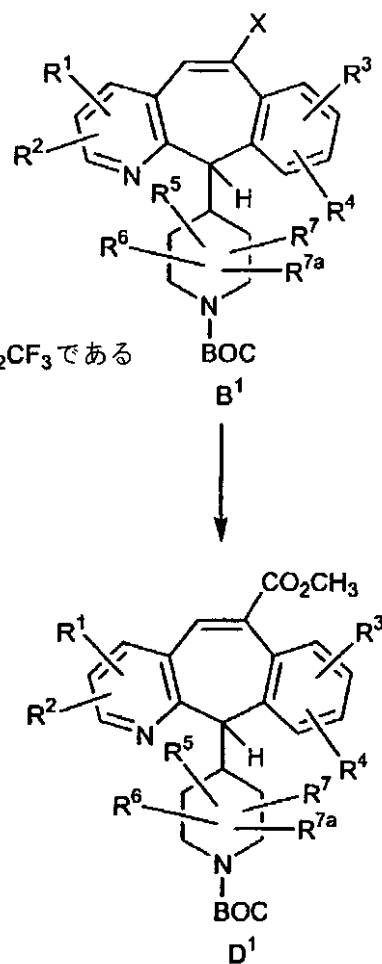
(スキーム 15 : 1-メチレンピペリジンの調製)

【0587】

【化249】



Xは、Brまたは -OSO₂CF₃である



30

40

ハロゲン化ビニルまたはトリフルオロメタンスルホン酸ビニル中間体 A¹ および B¹ (50

スキーム 10) は、トルエン（これは、DBU およびアルコール（例えば、メタノール）を含有する）中にて、パラジウム触媒（例えば、 PdCl_2 ）およびトリフェニルホスフィンを使用して、約 100 psi の圧力および $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で、CO ガスでカルボニル化される。もし、メタノールを使用するなら、メチルエステル C^1 および D^1 が得られる。中間体 C^1 および D^1 は、スキーム 14 の手順と本質的に同じ手順に従って、中間体 I^1 および J^1 のように反応されて（以下のスキーム 15 a を参照のこと）、本発明の式 1.0 の化合物が得られる。

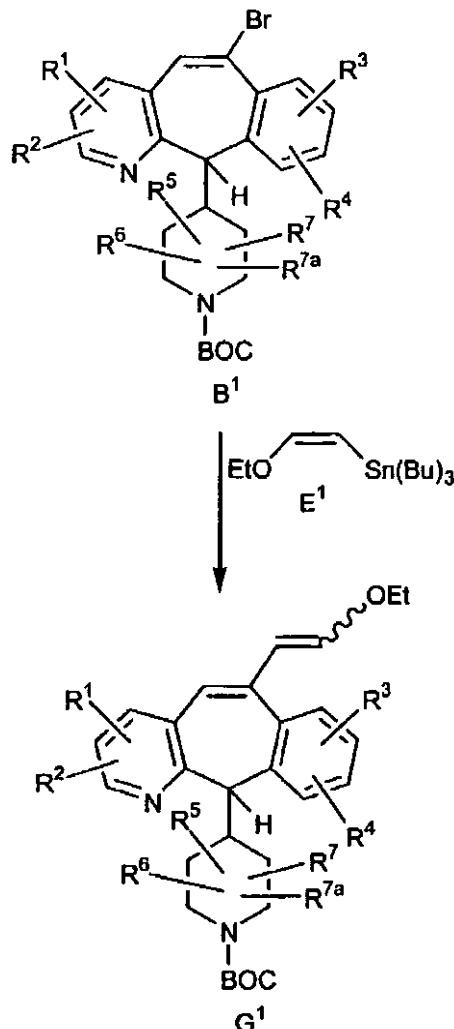
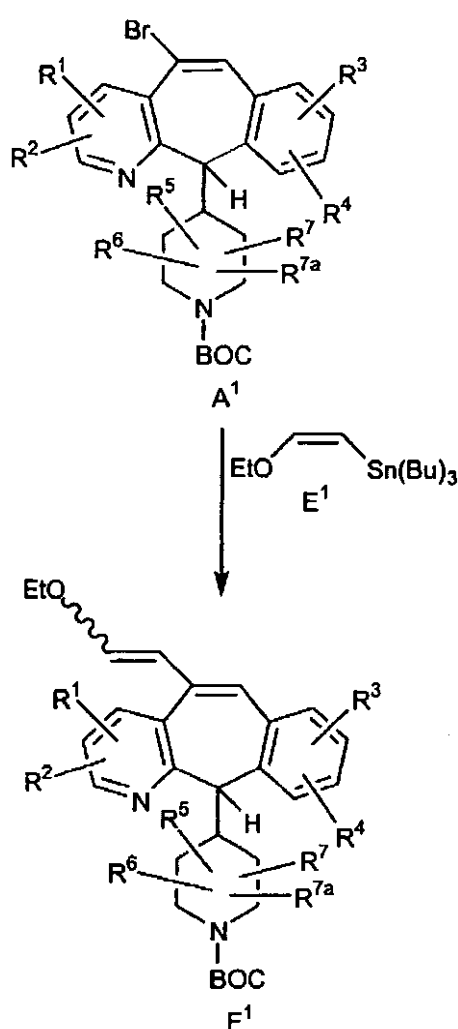
【0588】

（スキーム 15 a）

【0589】

10

【化 250】



20

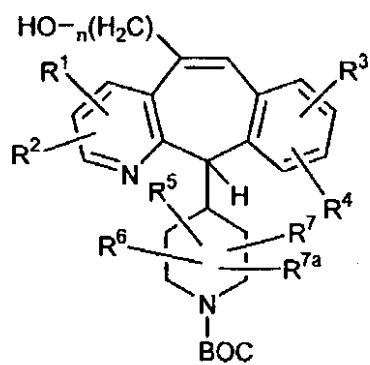
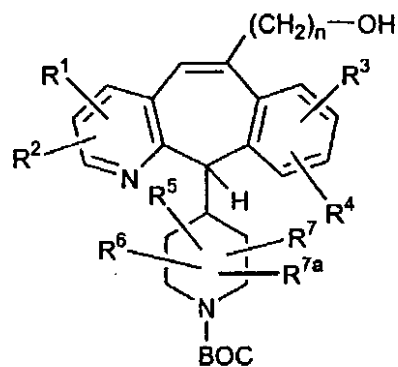
30

あるいは、中間体 A および B は、Tetrahedron, (1991), 47, 1877 で記述されているように、 PdCl_2 の存在下にて、スズビニルエーテル E と反応でき、ビニルエーテル F^1 および G^1 （スキーム 15 a）が得られる。NMR によりアルデヒドが現れるまで（少なくとも 2 週間）、 F^1 および G^1 を放置し、次いで、J. Chem. Soc., Perkin Trans., (1984), 1069 および Tet. Lett., (1988), 6331 で記述されているように、 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 、KI に続いて NaBH_4 と反応させると、 H^1 、 I^1 および J^1 、および K^1 の混合物が得られる。スキーム 14 とほぼ同じ手順に従って、中間体 K^1 および L^1 のように、中間体 H^1 および J^1 が分離されて、本発明の式 1.0 の化合物が得られる。

40

【0590】

【化 2 5 1】

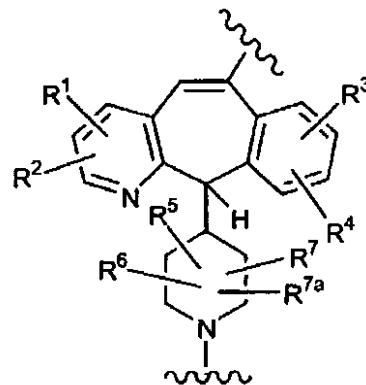
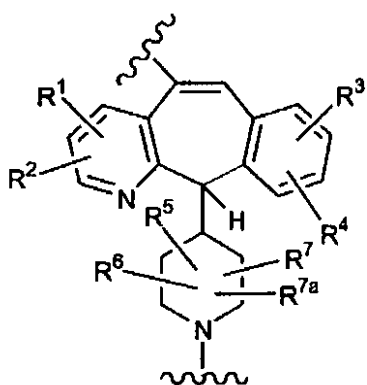
 $H^1: n=1$ $I^1: n=2$  $J^1: n=1$ $K^1: n=2$

10

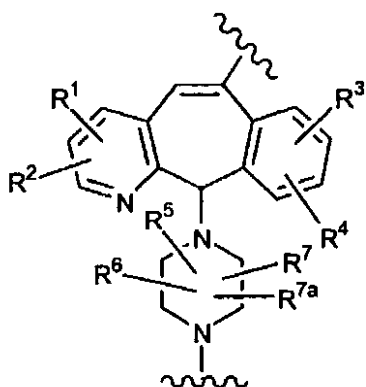
当業者は、例えば、（式 1. 0 に関連した）以下の部分

【0 5 9 1】

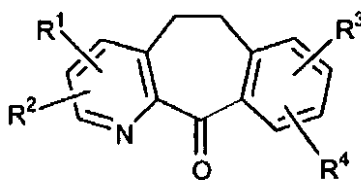
【化 2 5 2】



20



および



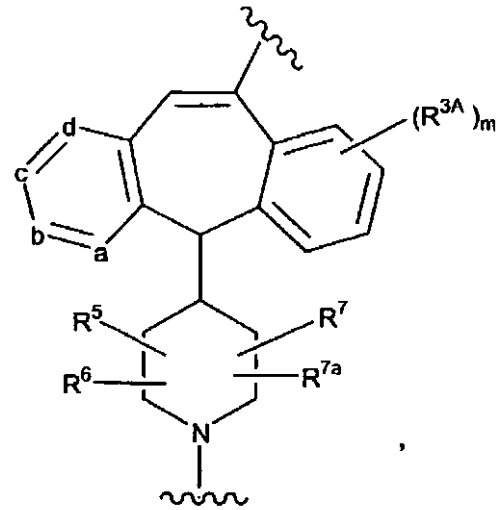
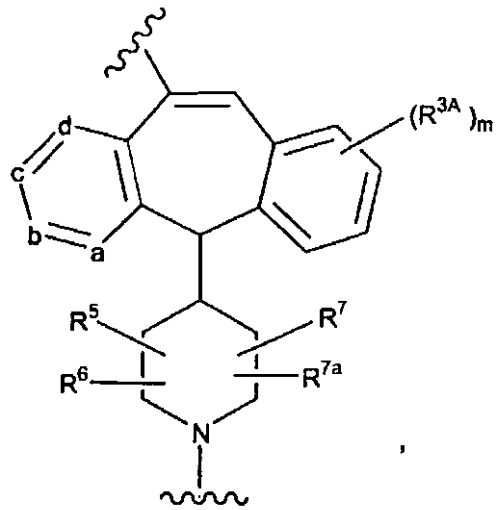
30

40

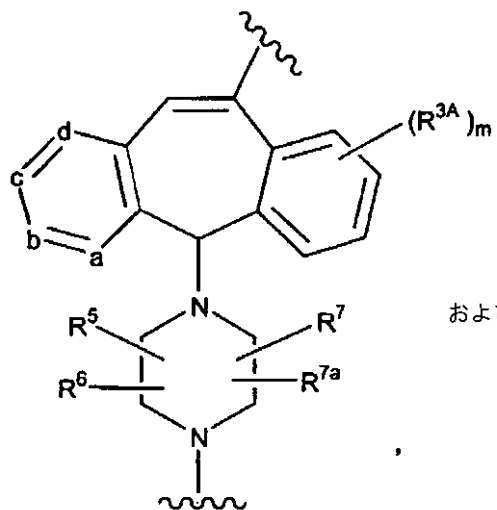
を有する反応物を使用して、スキーム 11、12、12a、13、14、15 および 15a がまた、以下の部分を代表することを理解する：

【0 5 9 2】

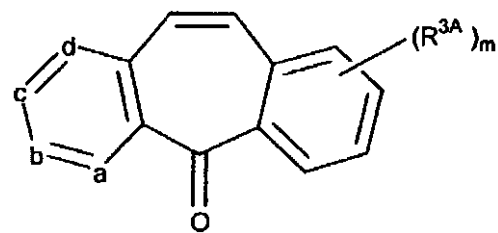
【化 2 5 3】



10



および



20

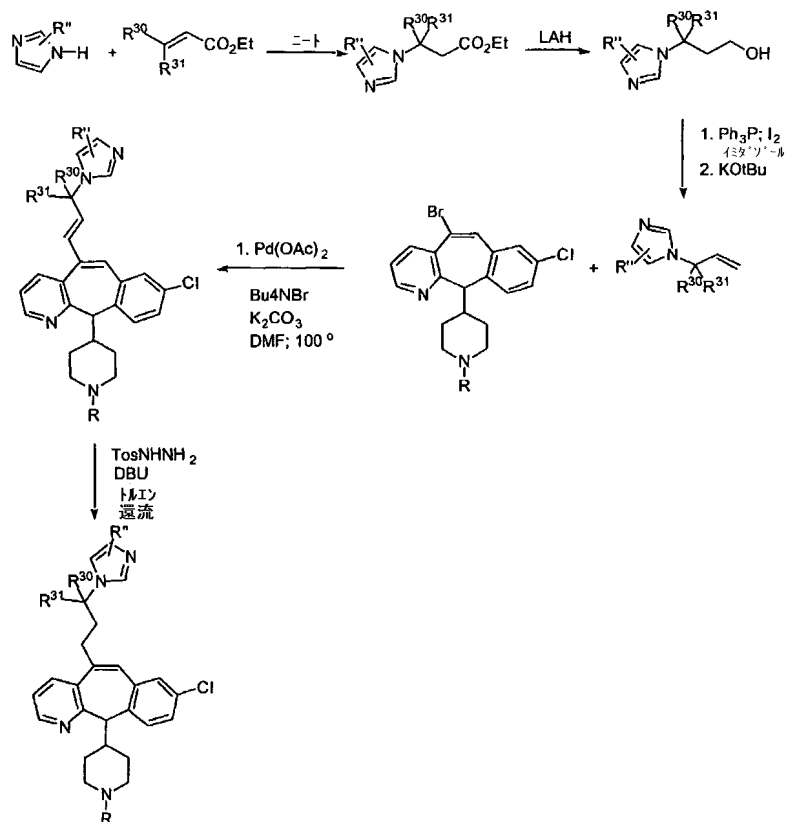
30

(これらは、式 1. 1 の化合物の関連している)

(スキーム 16 : メチレン鎖上の分枝)

【0 5 9 3】

【化 2 5 4】



10

20

(ここで、 R は、 R^8 を表わし、そして R'' は、 R^{10} を表わす)

スキーム 16では、その鎖に沿って置換基を有する化合物は、置換アクリル酸エチルで出発して、合成できる。このオレフィンにわたってイミダゾールを加えたのに続いて還元すると、末端アルケンが得られ、これは、ヘック反応条件下にて、適当に置換した臭化ビニルに加えることができる。この置換オレフィンを選択的に還元すると、飽和誘導体が得られる。

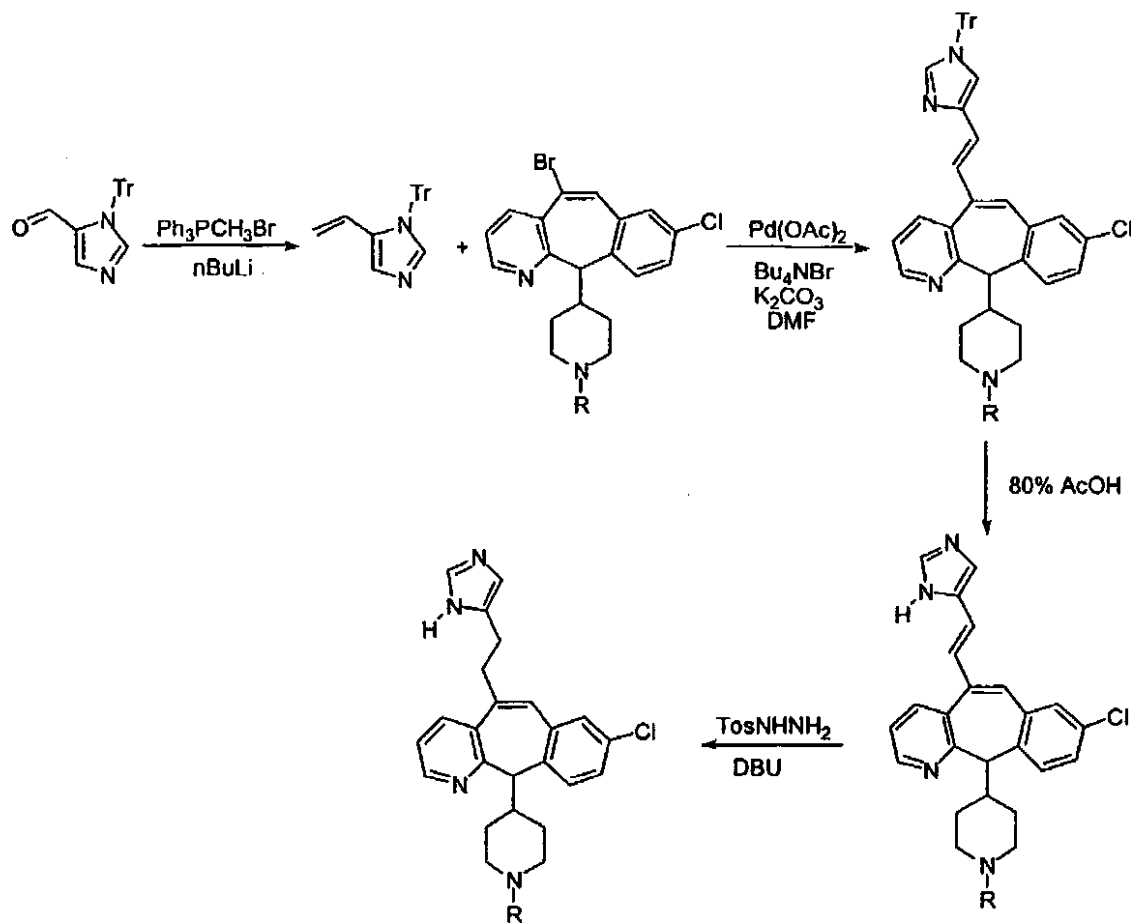
30

【0594】

(スキーム 17 : C-連鎖イミダゾール)

【0595】

【化 2 5 5】



(ここで、Rは、R⁸を表わす)

スキーム17では、C-連鎖イミダゾールの合成は、適当に置換したビニルイミダゾールと適当な臭化ビニルとのヘック反応により、進行する。得られた二置換オレフィンを選択的に還元すると、標的化合物が得られる。類似の手順は、差次的にN-置換したイミダゾールを使って実行でき、N-アルキルイミダゾール誘導体得られる。

【0596】

(スベリル化合物)

当業者は、式1.0(ここで、a、b、cおよびdは、Cである(または、式1.1では、a、b、cおよびdは、CR¹である)がスキーム18に従って調製できることを理解する:

(スキーム18:スベリル類似物の調製)

【0597】

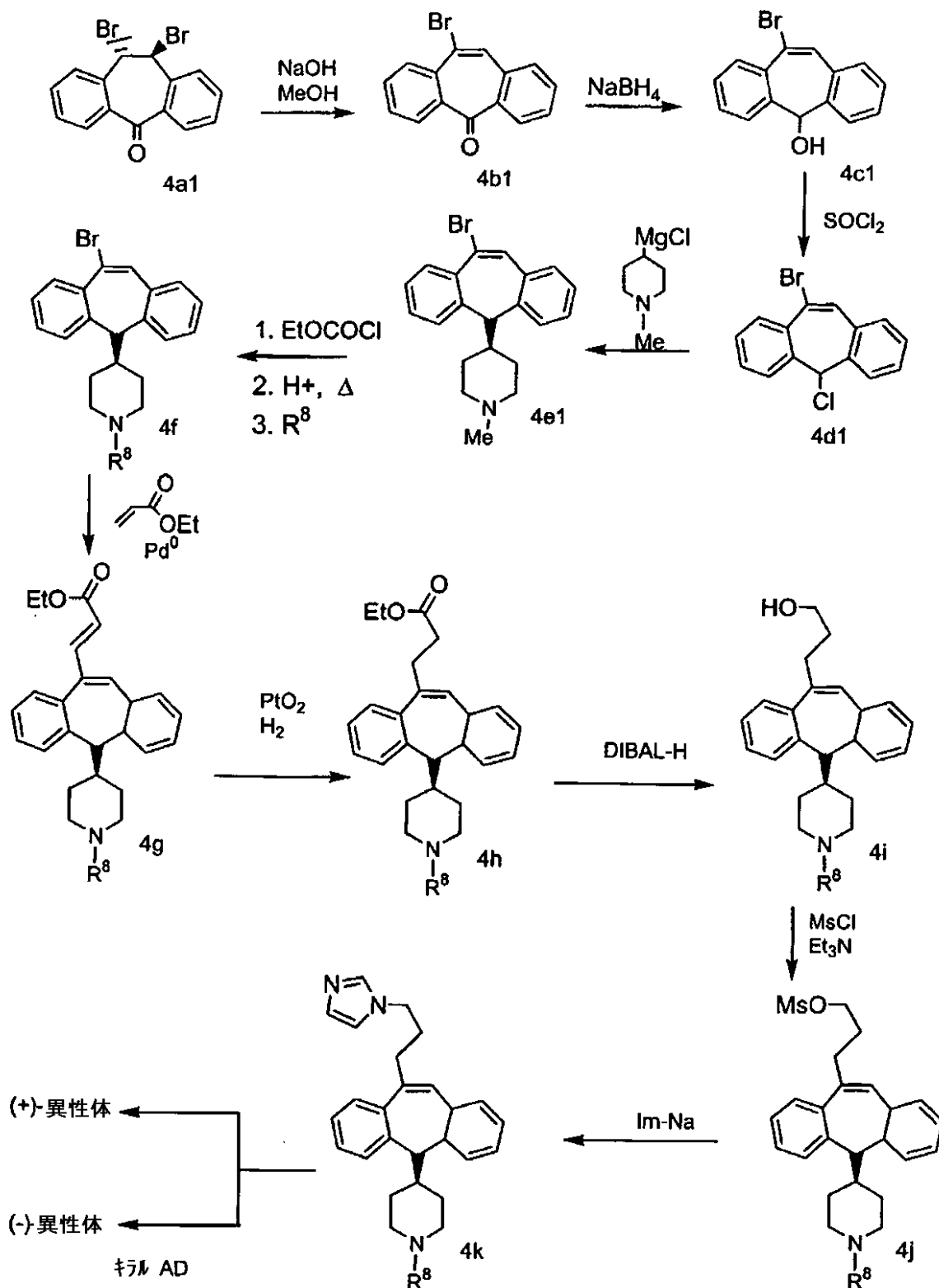
10

20

30

40

【化 2 5 6】



Rupardら (J. Med. Chem. 1989, 32, 2261-2268) で記述されたようにして、三環式臭化ビニルアザケトン 4b を調製した。BaBH₄ を使って、ケトン をアルコール 4c に還元した。このアルコール を塩化物 4d に変換し、次いで、N-メチルピペリジینگリニャール試薬で処理して、ピペリジン誘導体 4e を得た。クロロ酸エステルで脱メチル化を行ったのに続いて、酸加水分解し、引き続いて、誘導体化 (すなわち、スルホニル化、アシル化およびカルボミル化など) した。このスペラン三環式架橋ヘッドの 3-炭素置換イミダゾール部分での化合物の調製は、スキーム 3 で記述し

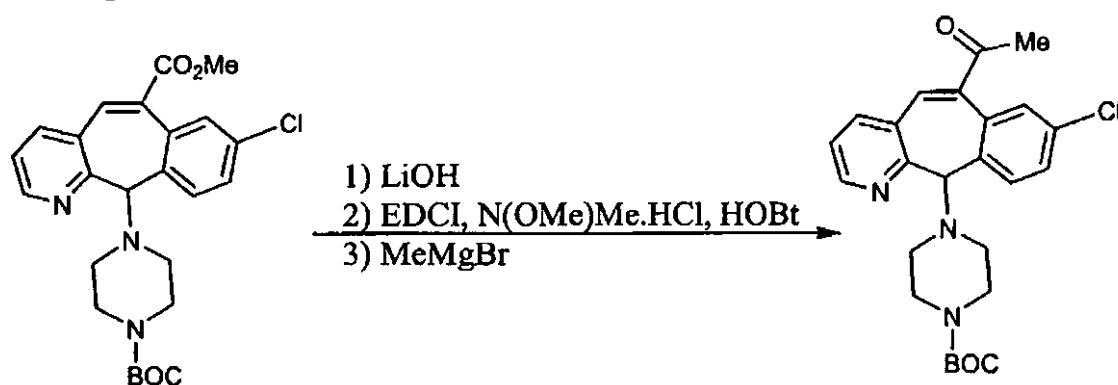
た様式と類似の様式で、実行した。

【0598】

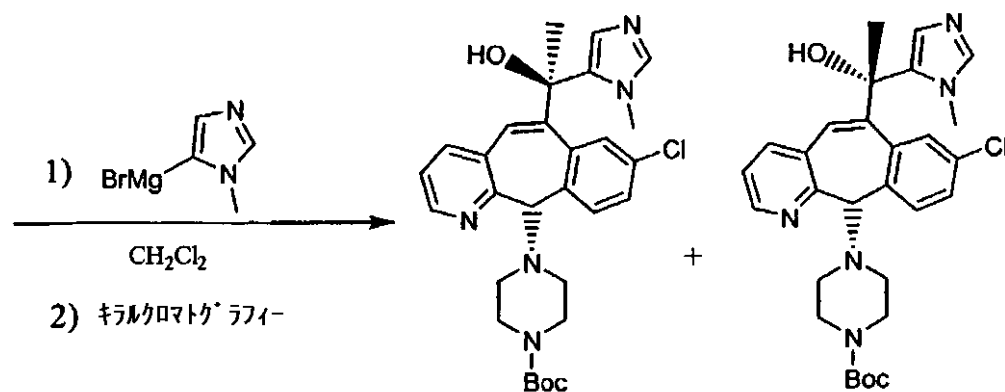
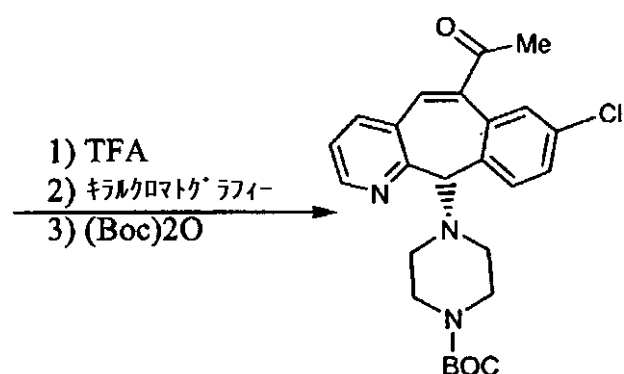
(スキーム19)

【0599】

【化257-1】



10



(スキーム20)

【0600】

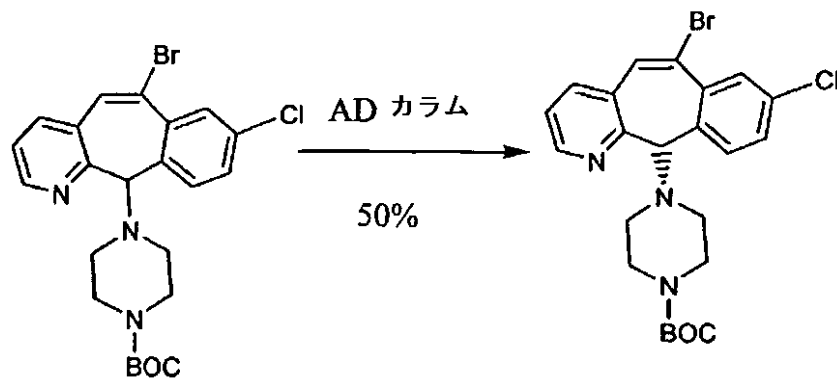
10

20

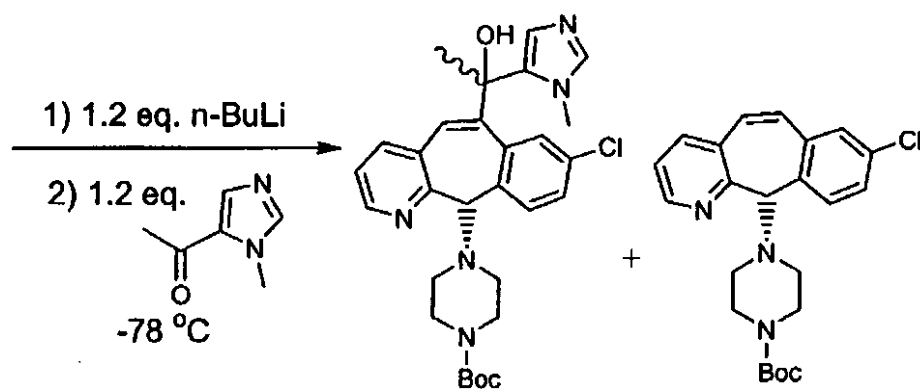
30

40

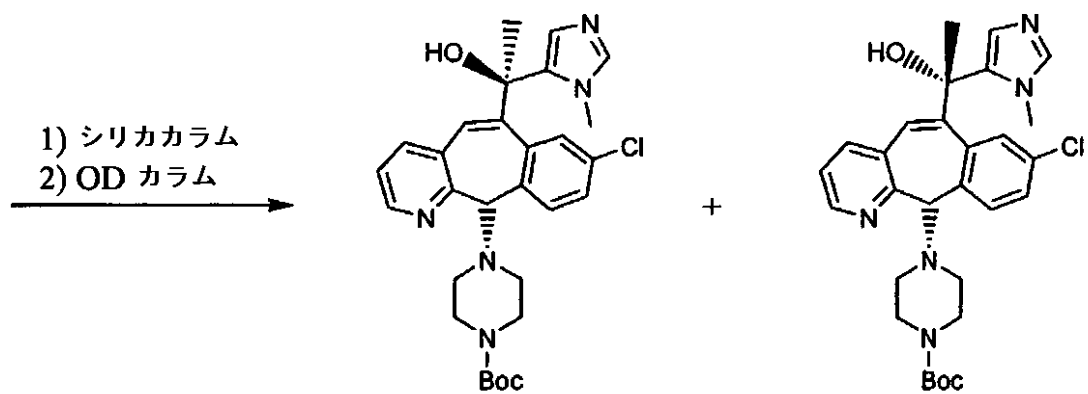
【化 2 5 7 - 2】



10



20



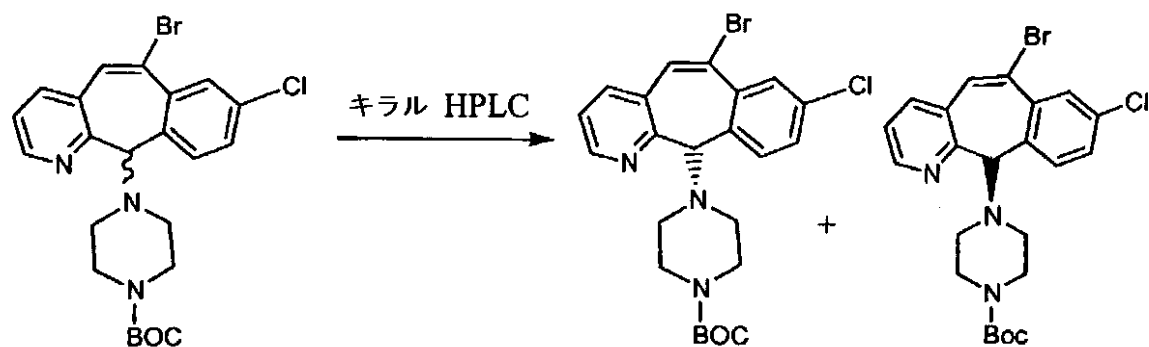
30

(スキーム 2 1)

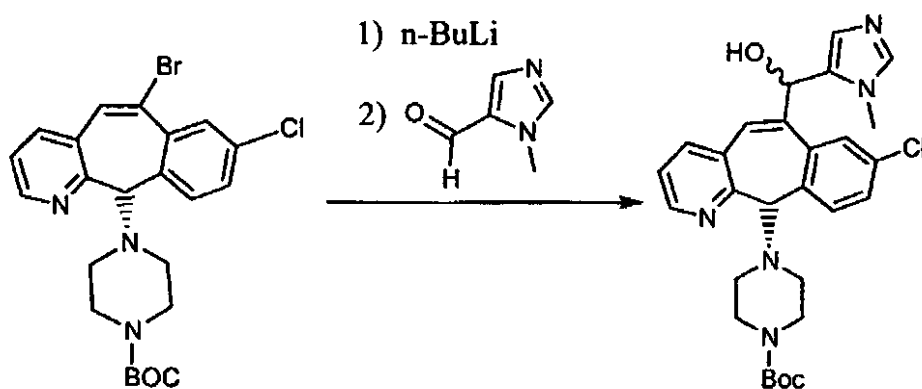
40

【 0 6 0 1】

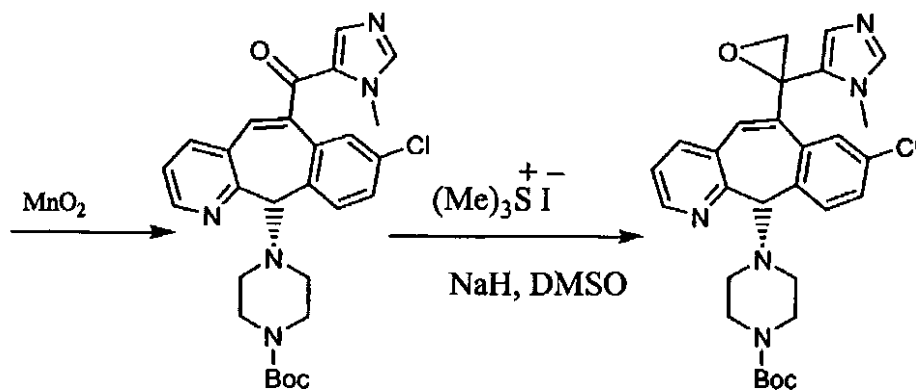
【化 2 5 7 - 3】



10



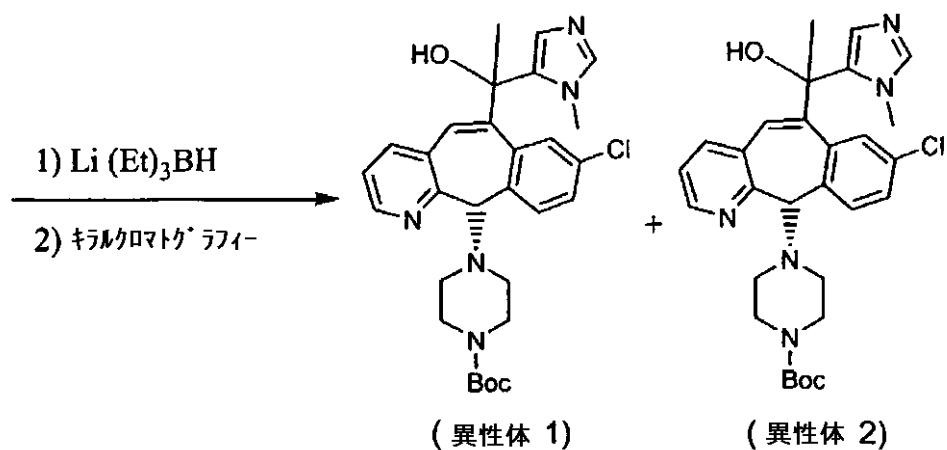
20



30

【 0 6 0 2】

【化 2 5 7 - 4】

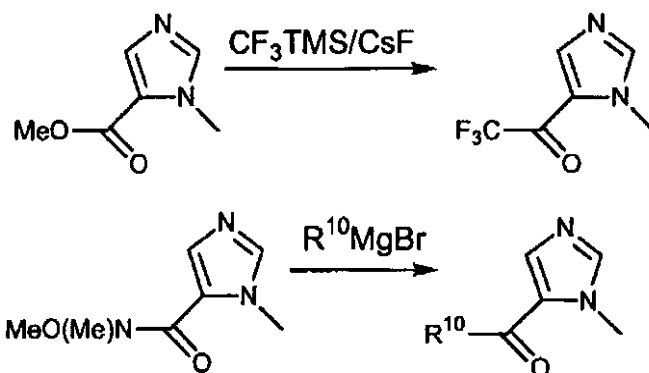


(異性体 1):(異性体 2) の比は約10:1である。

(置換 5-アセチルイミダゾールの調製)

【0 6 0 3】

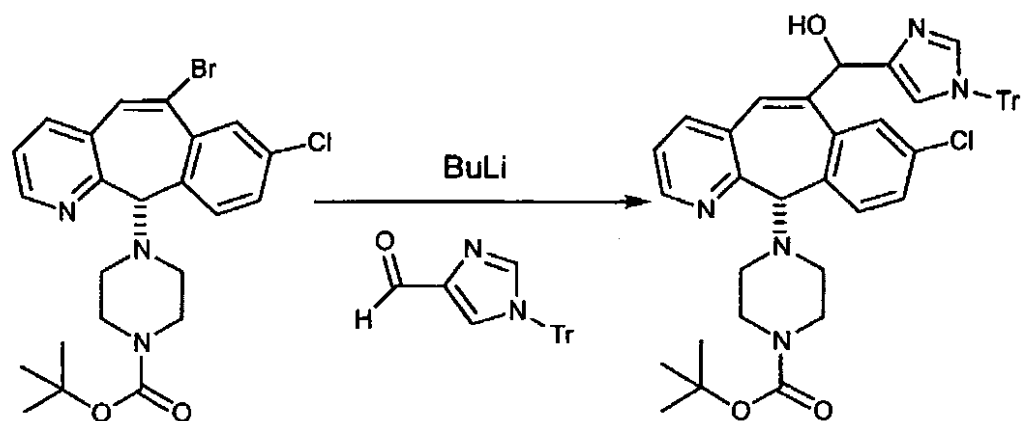
【化 2 5 8】



(スキーム 2 2)

【0 6 0 4】

【化 2 5 9 - 1】



【0 6 0 5】

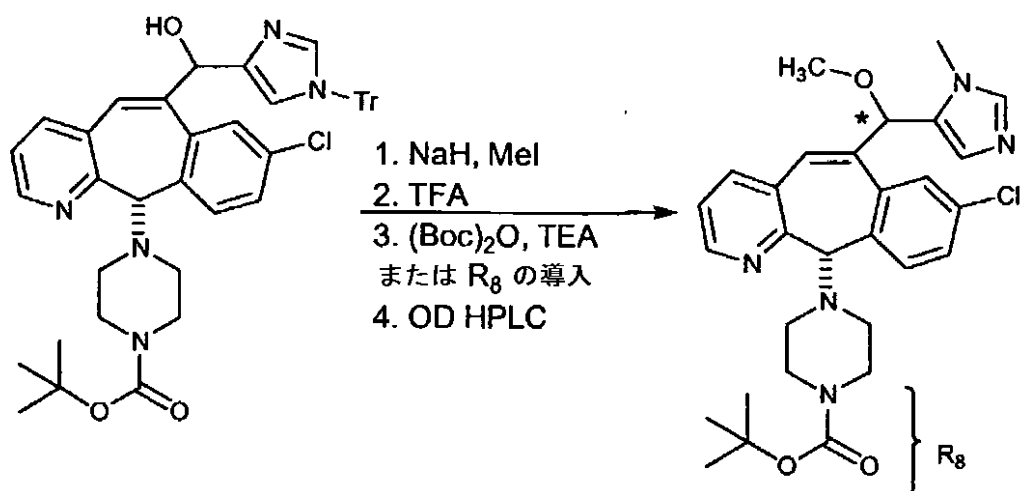
10

20

30

40

【化 2 5 9 - 2】



10

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

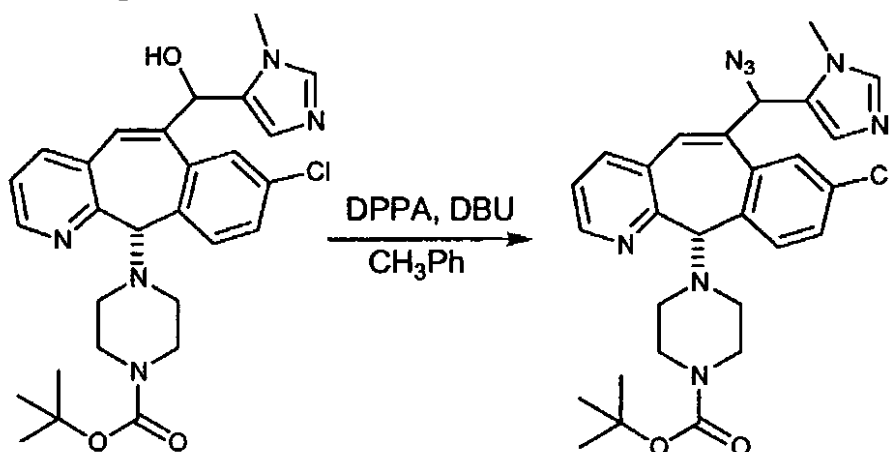
【0 6 0 6】

(スキーム 2 3)

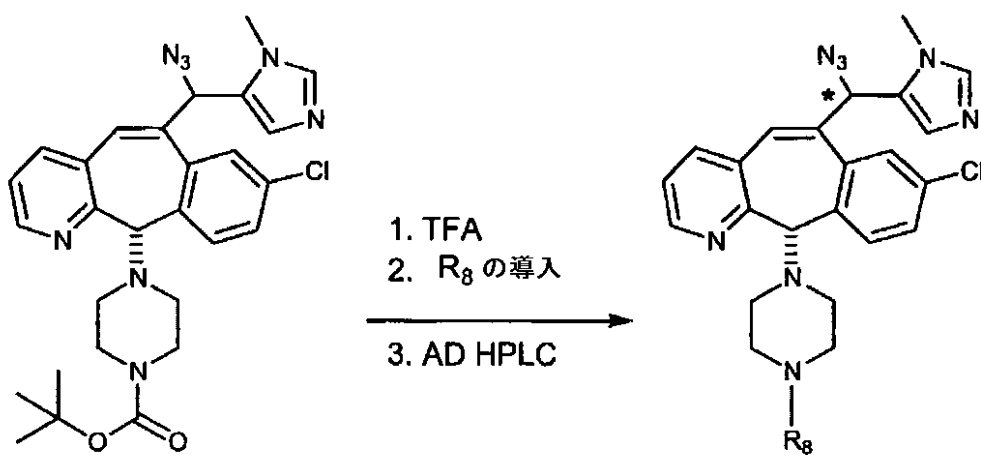
【0 6 0 7】

【化 2 6 0】

20



30

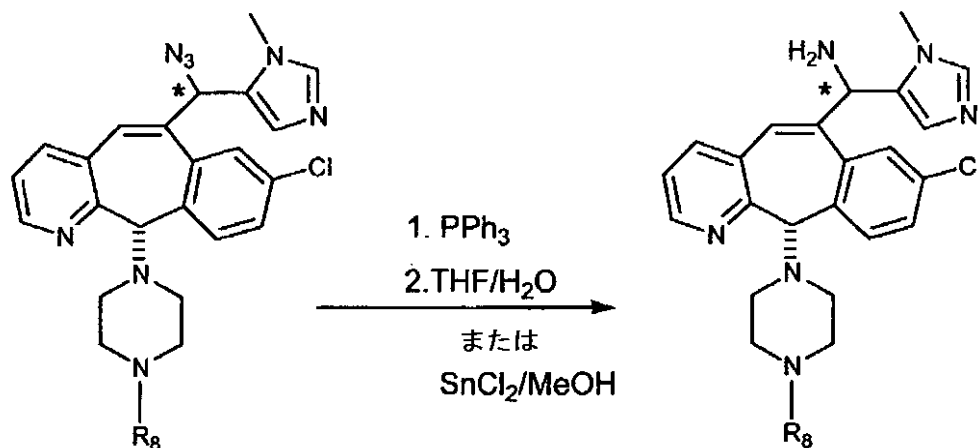


40

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

【0 6 0 8】

【化 2 6 1】



10

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わし、ここで、このアミンの異性体 1 は、このアジドの異性体 1 から得られ、このアミンの異性体 2 は、このアジドの異性体 2 から得られる。

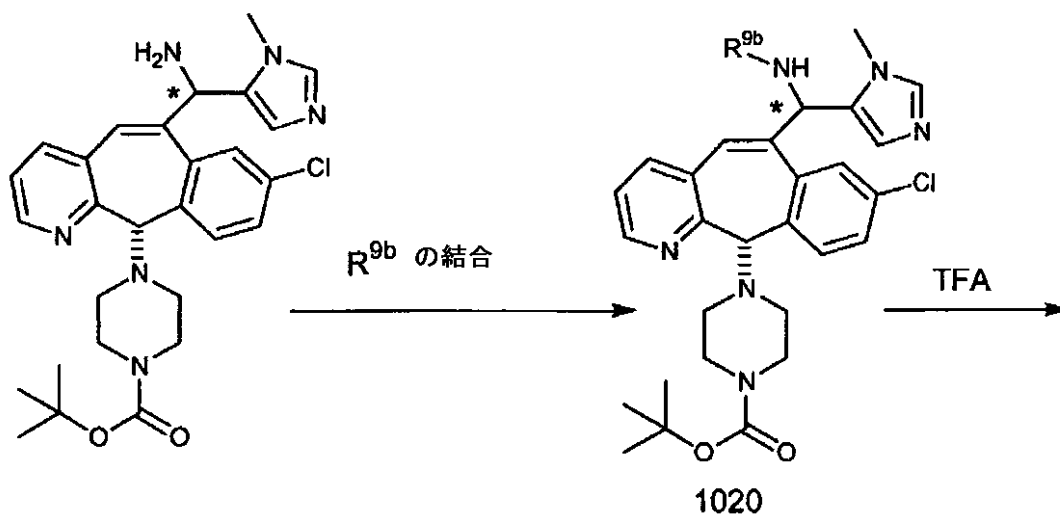
【0 6 0 9】

(スキーム 2 4)

【0 6 1 0】

20

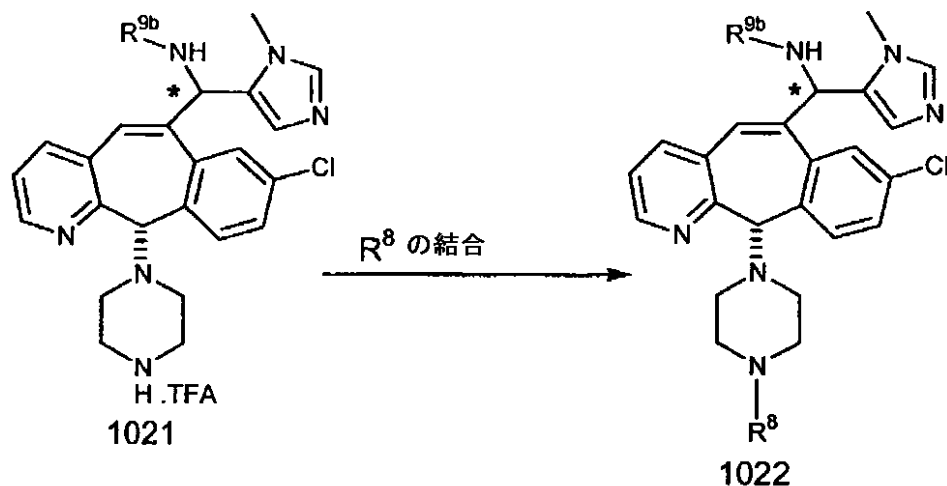
【化 2 6 2 - 1】



30

【0 6 1 1】

【化 2 6 2 - 2】



10

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わし、ここで、1022 の異性体 1 は、出発アミンの異性体 1 から得られ、1022 の異性体 2 は、出発アミンの異性体 2 から得られる。

【0612】

この出発アミンの各異性体（異性体 1 および異性体 2）を酸塩化物または無水物と反応して、アミド基を得、イソシアネートと反応して、尿素を得、クロロカーボネートと反応して、カーバメートを得、適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化スルホンと反応して、スルホンアミドを得、そして当量の塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応して、所望生成物化合物 1020 を得た。次いで、化合物 1020 は、トリフルオロ酢酸と反応でき、化合物 1021 が得られる。次いで、化合物 1021 は、酸塩化物または無水物と反応でき、アミド基が得られ、イソシアネートと反応でき、尿素が得られ、クロロカーボネートと反応でき、カーバメートが得られ、適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化スルホンと反応でき、スルホンアミドが得られ、そして当量の塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応でき、所望生成物化合物 1022 が得られる。

20

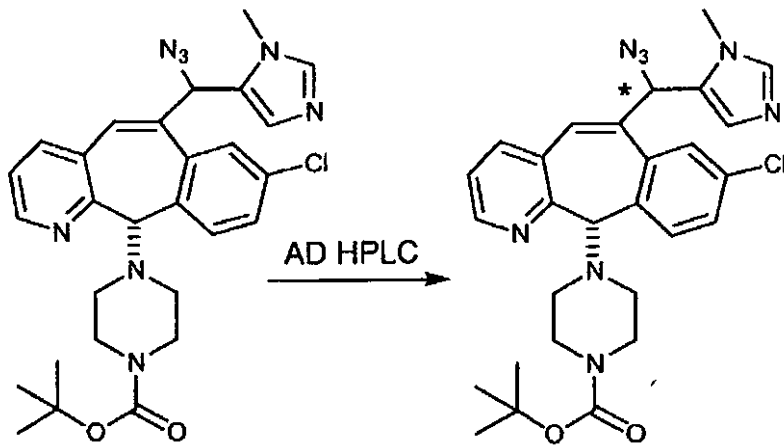
【0613】

(スキーム 25)

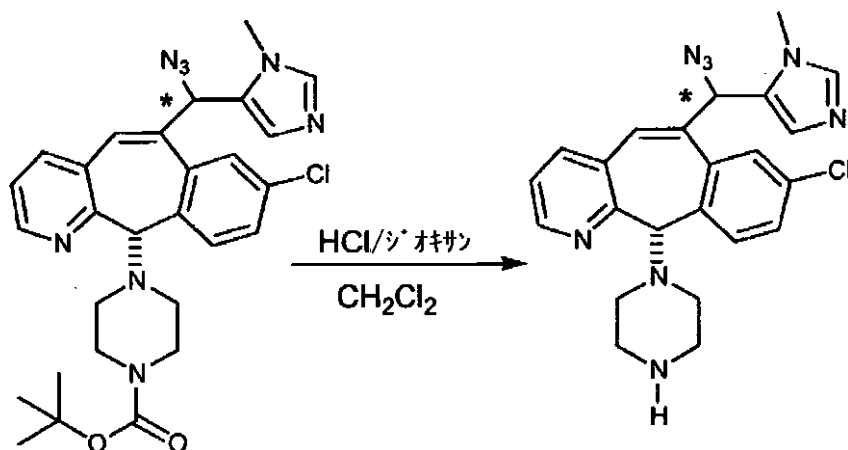
30

【0614】

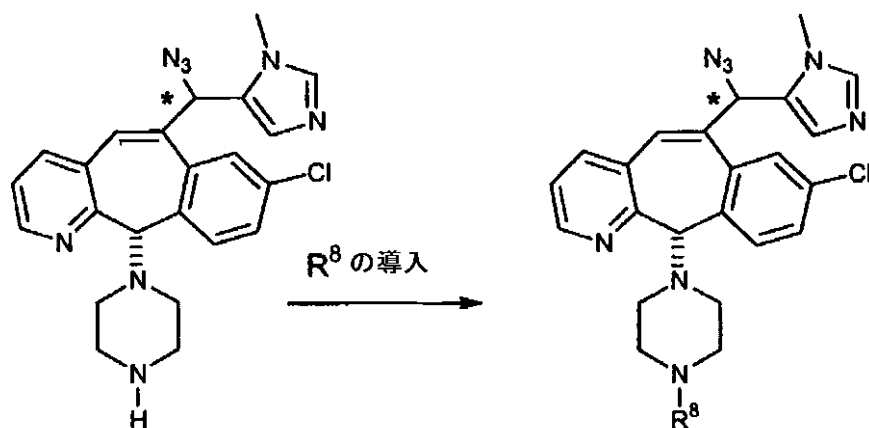
【化 2 6 3】



10



20



30

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

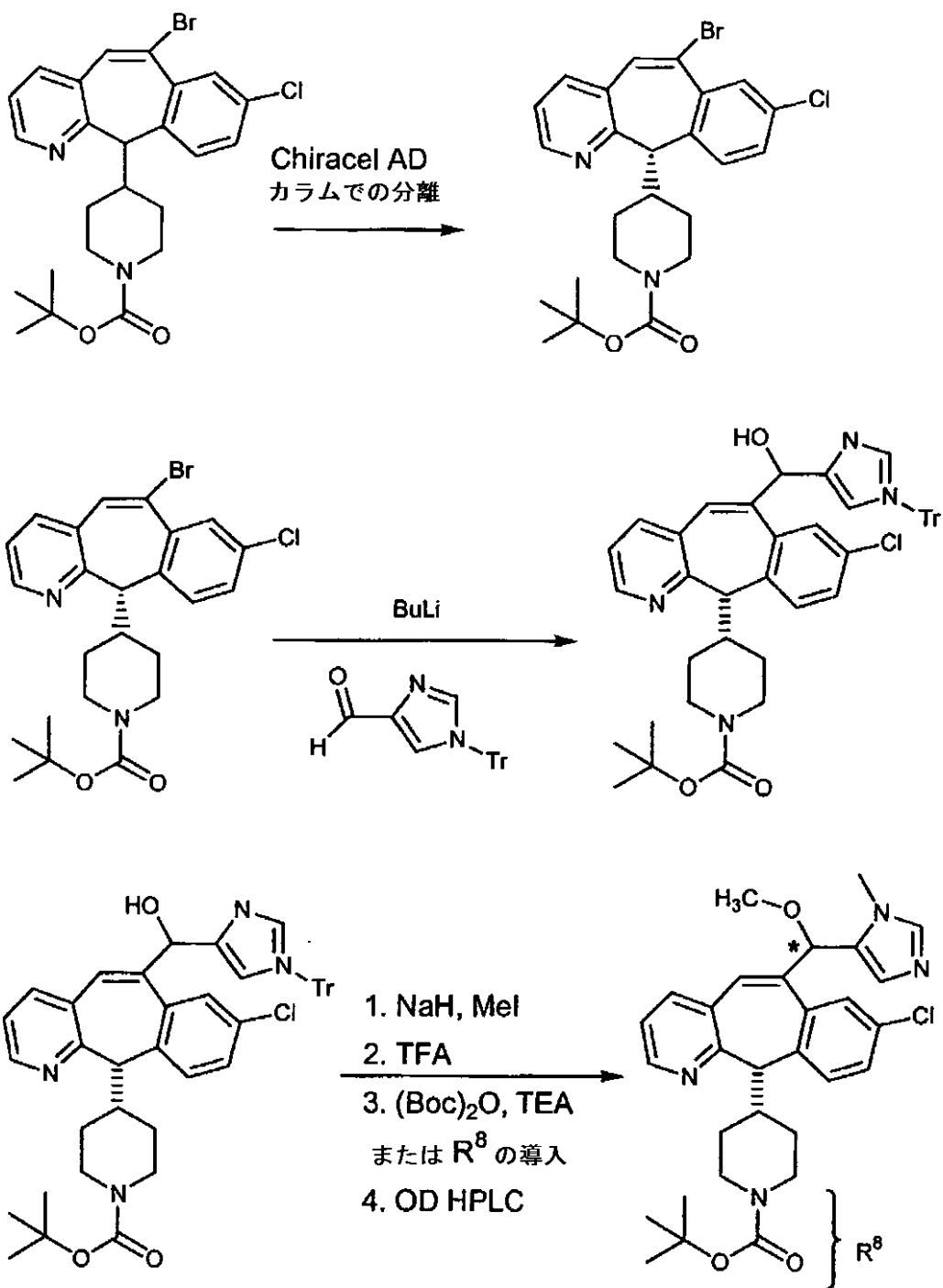
40

【0615】

(スキーム 26)

【0616】

【化 2 6 4】



* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

【0 6 1 7】

(スキーム 2 7)

【0 6 1 8】

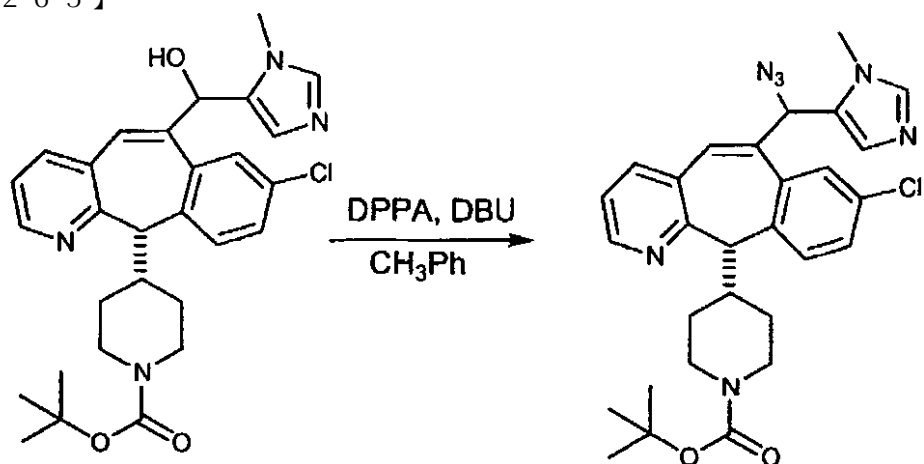
10

20

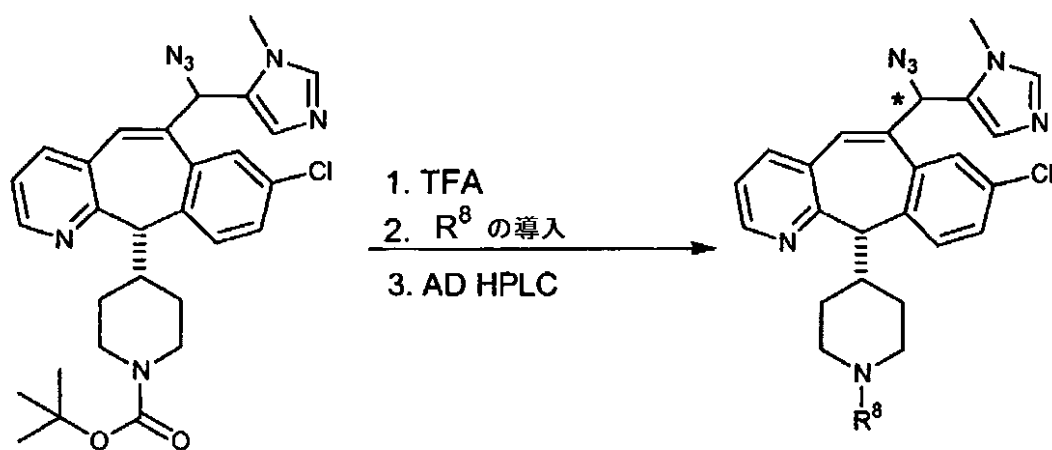
30

40

【化 2 6 5】

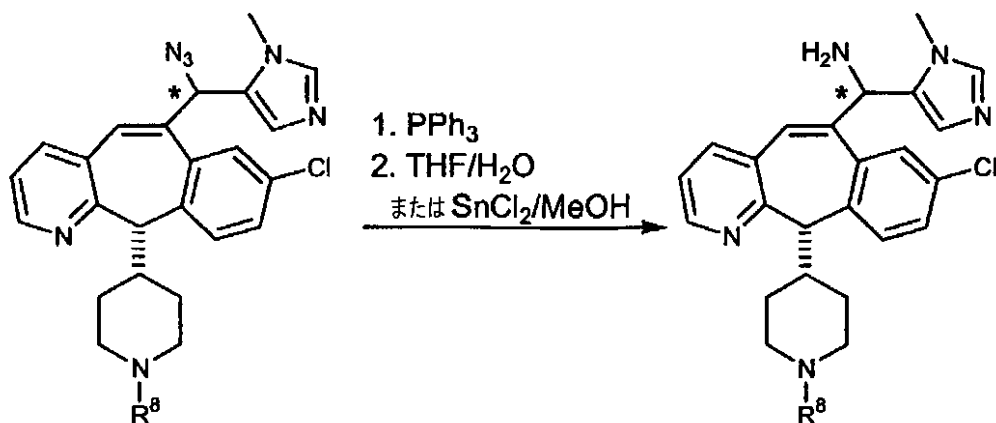


10



20

5



30

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

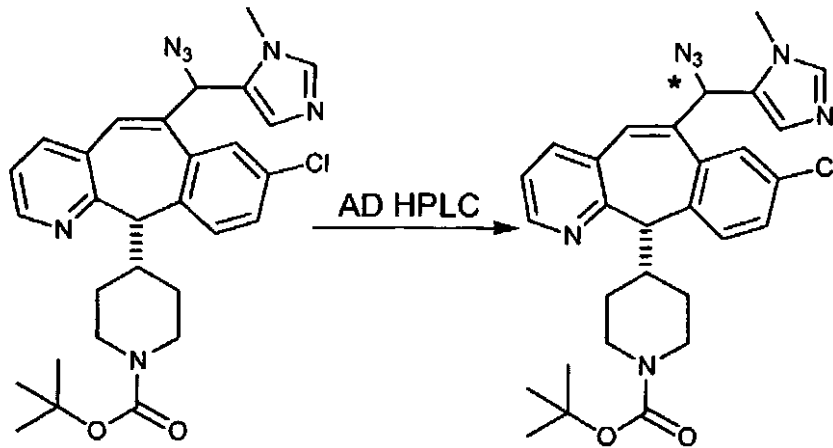
40

【0 6 1 9】

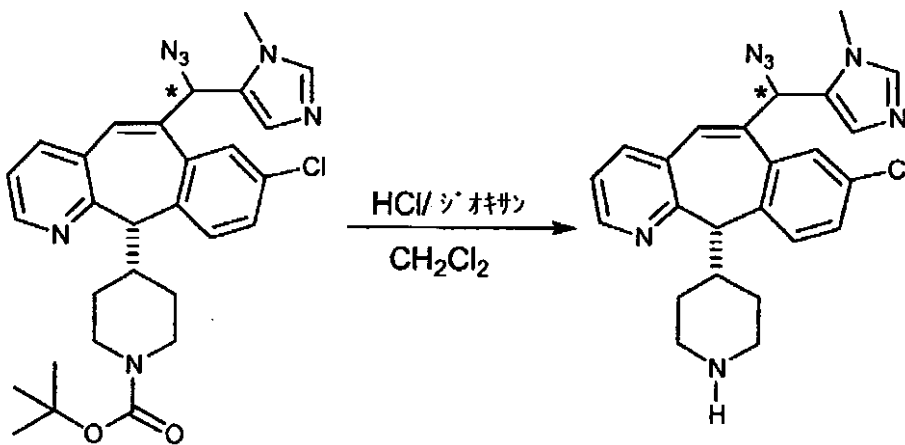
(スキーム 2 8)

【0 6 2 0】

【化 2 6 6】

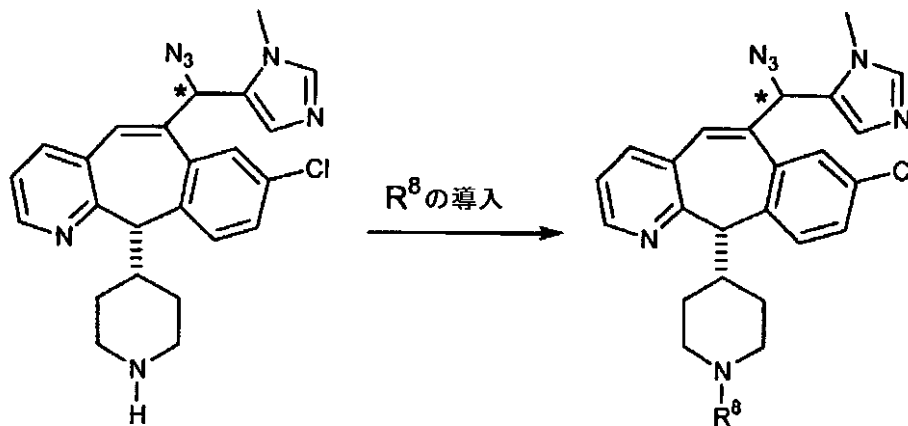


10



20

5



30

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

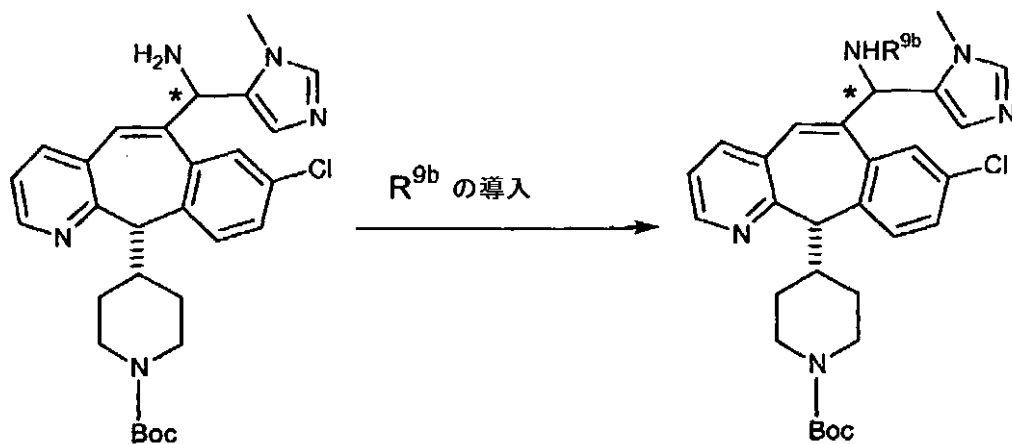
40

【0 6 2 1】

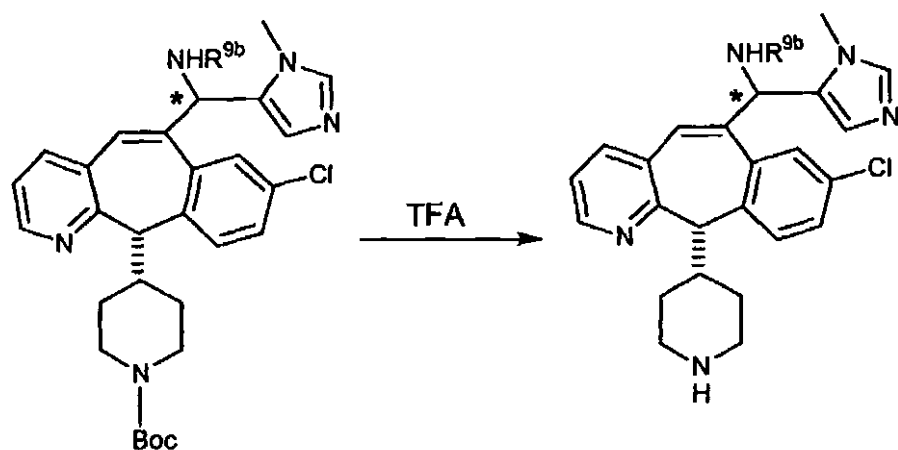
(スキーム 2 9)

【0 6 2 2】

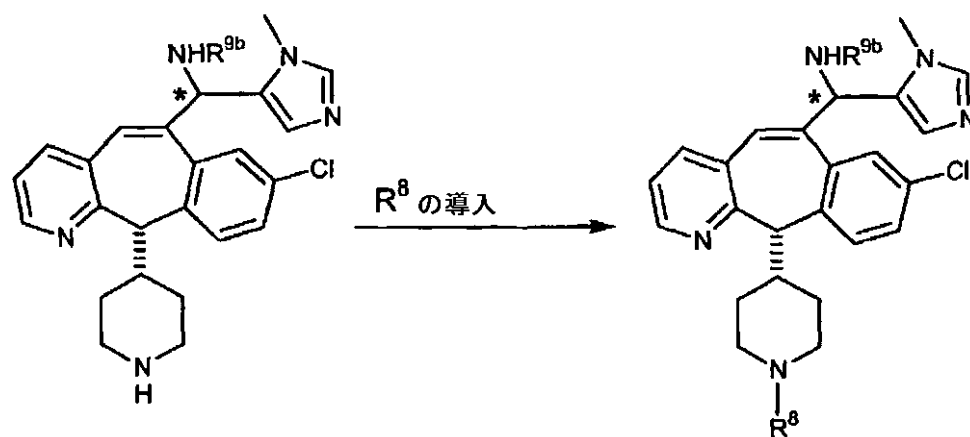
【化 2 6 7】



10



20



30

* キラル中心、式は、異性体 1 または異性体 2 を表わす。

40

【0 6 2 3】

R^{9b} 基を有する化合物を得るために、このアミン（出発反応物）を酸塩化物または無水物と反応させて、アミド基を得、イソシアネートと反応させて、尿素を得、クロロホルメートと反応させて、カーバメートを得、または適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化スルホンと反応させて、スルホンアミドを得、そして等量の塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応して、所望の R^{9b} 置換基を有する化合物を得た。次いで、この R^{9b} 置換基は、その BOC 基を除去するためにトリフルオロ酢酸で処理でき、非置換窒素を有するピペリジン化合物が得られる。所望の R^8 基を導入するために、非置換窒素を有するピペリジン化合物は、酸塩化物または無水物と反応でき、アミド基が得られ、

50

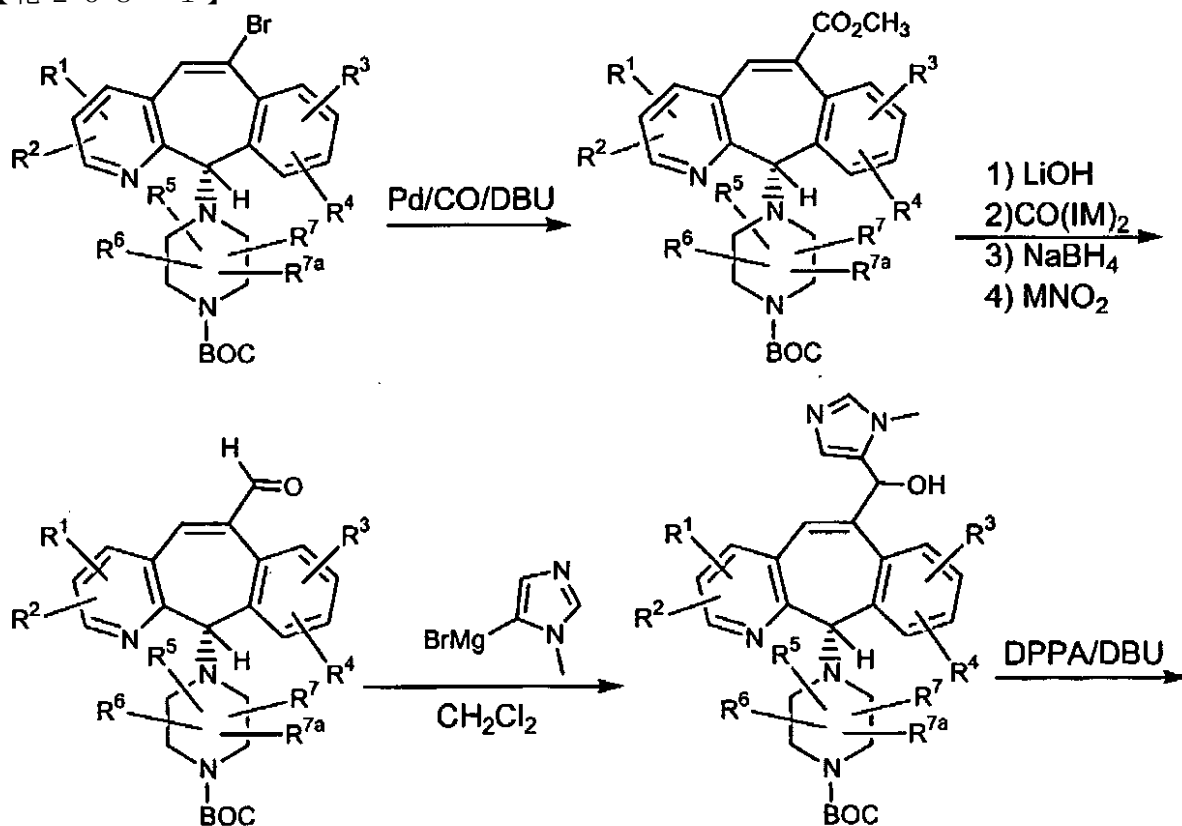
イソシアネートと反応でき、尿素が得られ、クロロホルメートと反応でき、カーバメートが得られ、適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化スルホニルと反応でき、スルホンアミドが得られ、そして等量の塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応でき、所望の R^8 置換基を有する化合物が得られる。

【0624】

（スキーム30）

【0625】

【化268-1】



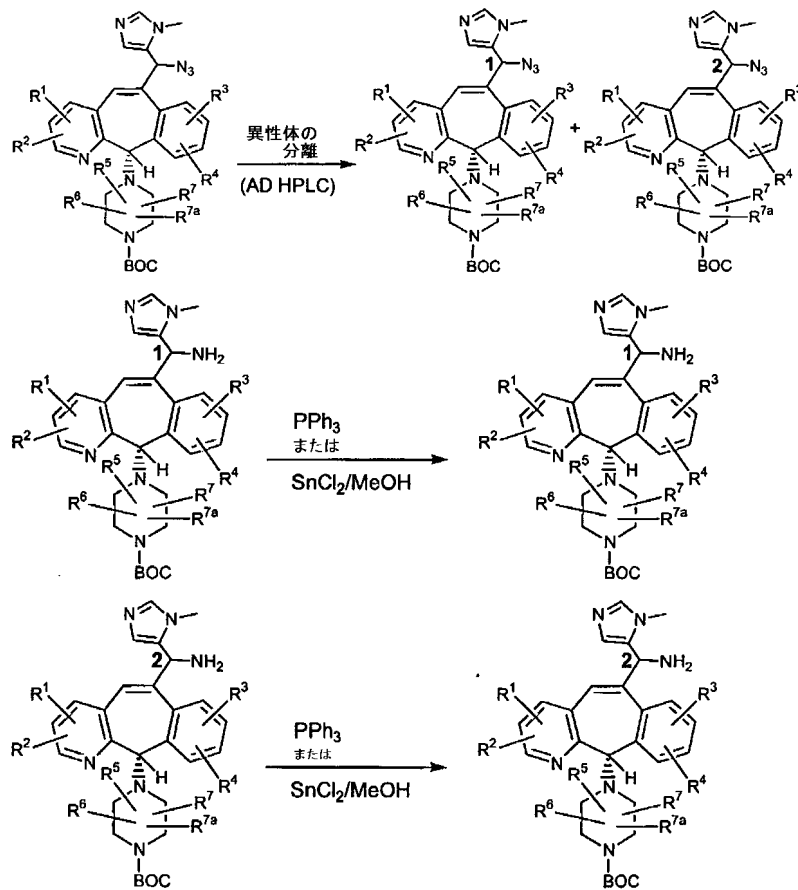
10

20

30

【0626】

【化 2 6 8 - 2】



10

20

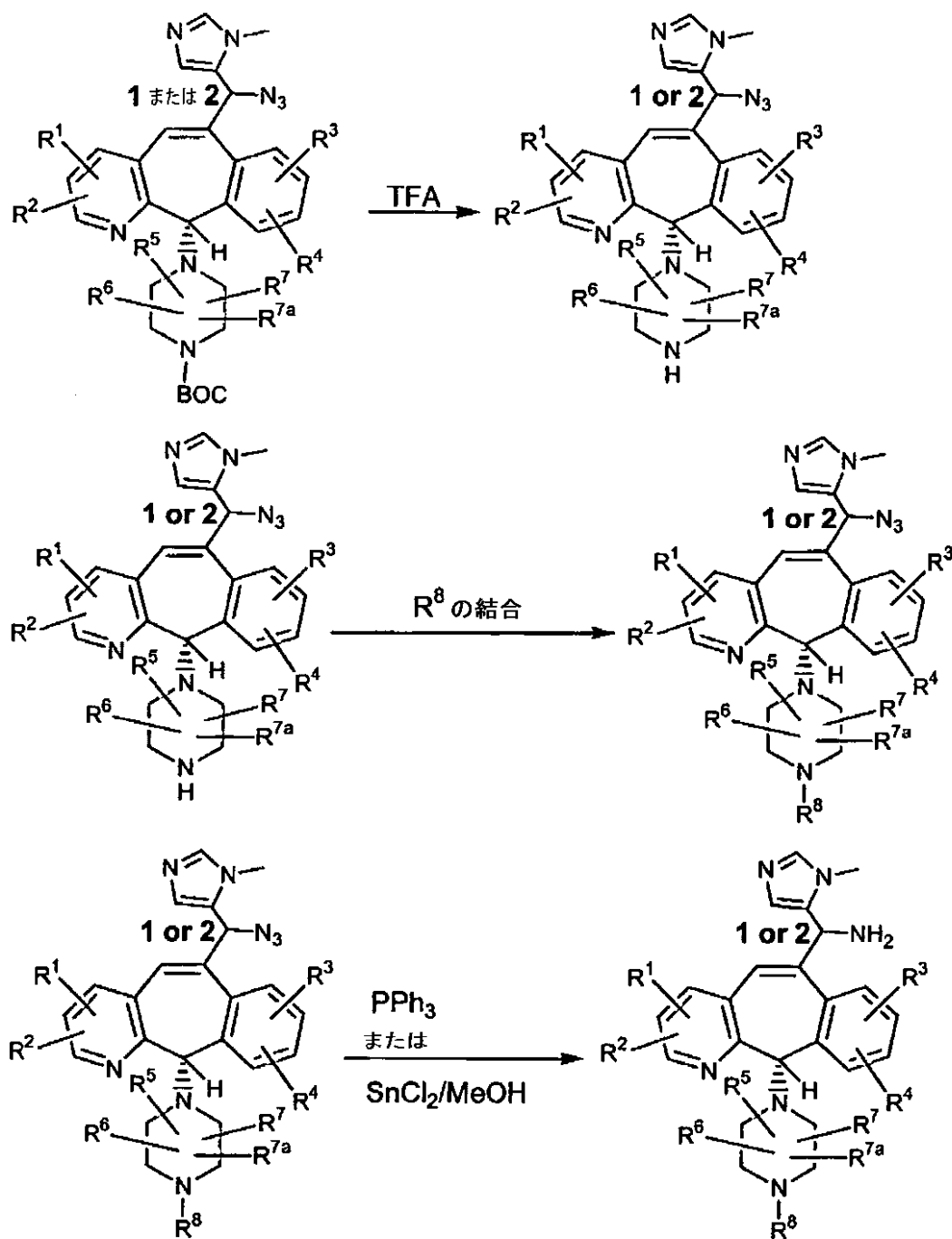
ここで、「IM」は、化合物CO(IM)₂中のイミダゾリルを表わす。

【0627】

(スキーム31)

【0628】

【化 2 6 9 - 1】



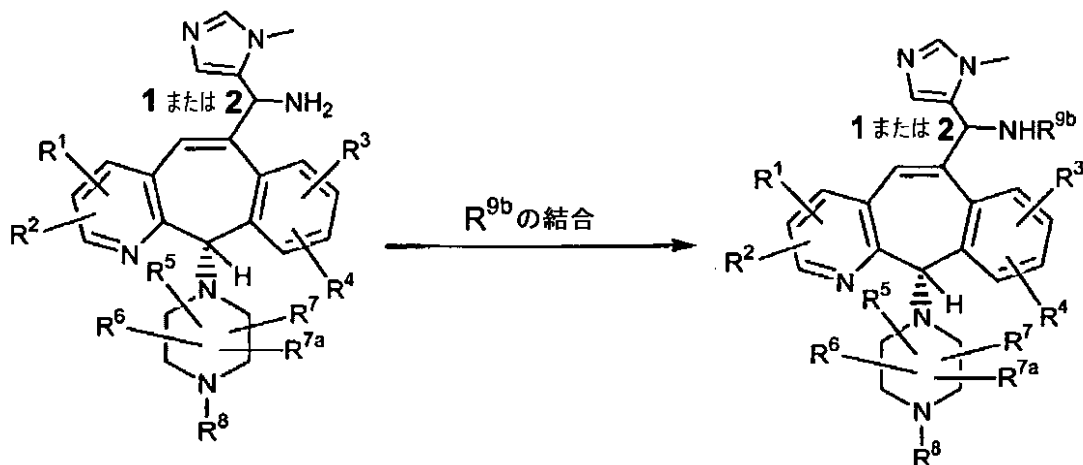
10

20

30

【 0 6 2 9 】

【化 2 6 9 - 2】



10

ここで、この R^8 基は、結合する基の対応するイソシアネート、クロロホルメート、塩化スルホニルまたは酸塩化物を使用して結合され、ここで、この R^{9b} 基は、結合する基の対応するイソシアネート、クロロホルメート、塩化スルホニルまたは酸塩化物を使用して結合される。

20

【0 6 3 0】

本発明の化合物は、以下の実施例で例示されるが、これらは、本発明の範囲を限定するものとは解釈すべきではない。本発明の範囲内の代替機構経路および類似構造は、当業者に明らかとなり得る。本発明の化合物は、本明細書中で記述された手順および2002年3月7日に公開されたWO 02/18368 A 1で記述された手順に従って、製造できる。

【0 6 3 1】

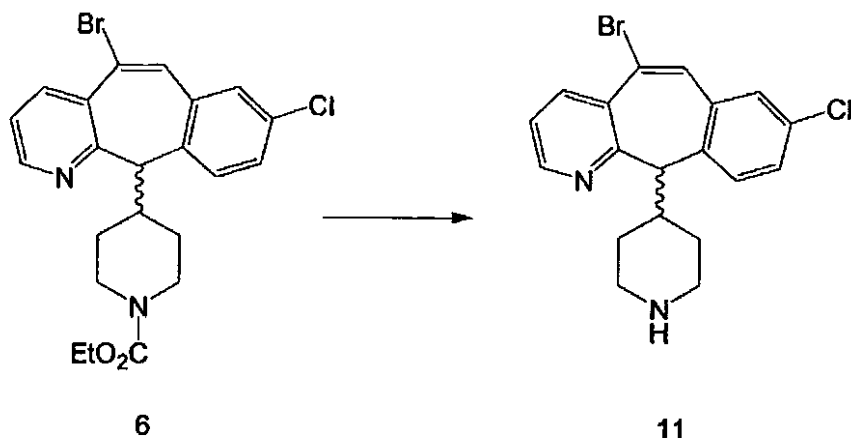
(調製実施例2)

(工程A)

【0 6 3 2】

【化 2 7 0】

30



40

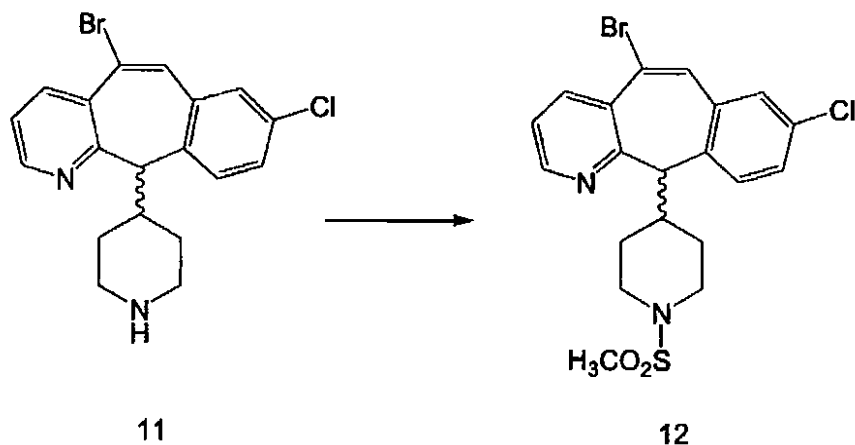
WO 02/18368 A 1の調製実施例1、工程Dから得た化合物6 (10 g、21.7 mmol) を、WO 02/18368 A 1の調製実施例1、工程Aで記述された様式と同じ様式で加水分解して、表題化合物 (11) を得た。MH⁺ = 389。

【0 6 3 3】

(工程B)

【0 6 3 4】

【化 2 7 1】



10

調製実施例 2、工程 A から得たアミン生成物（20 g、0.5 mol）およびトリエチルアミン（10.4 g、14.4 mL、1.02 mol）（これらは、無水ジクロロメタン（100 mL）に溶解した）に、塩化メタンスルホニル（8.8 g、6 mL、0.77 mol）を加えた。室温で一晩攪拌した後、その溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濾過し濃縮すると、粗生成物が得られ、これを、シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィー（これは、1% CH₃OH（アンモニアで飽和した）-CH₂Cl₂ で溶出する）で精製して、表題化合物（12）を得た。MS（FAB）m/z 469（MH⁺）。

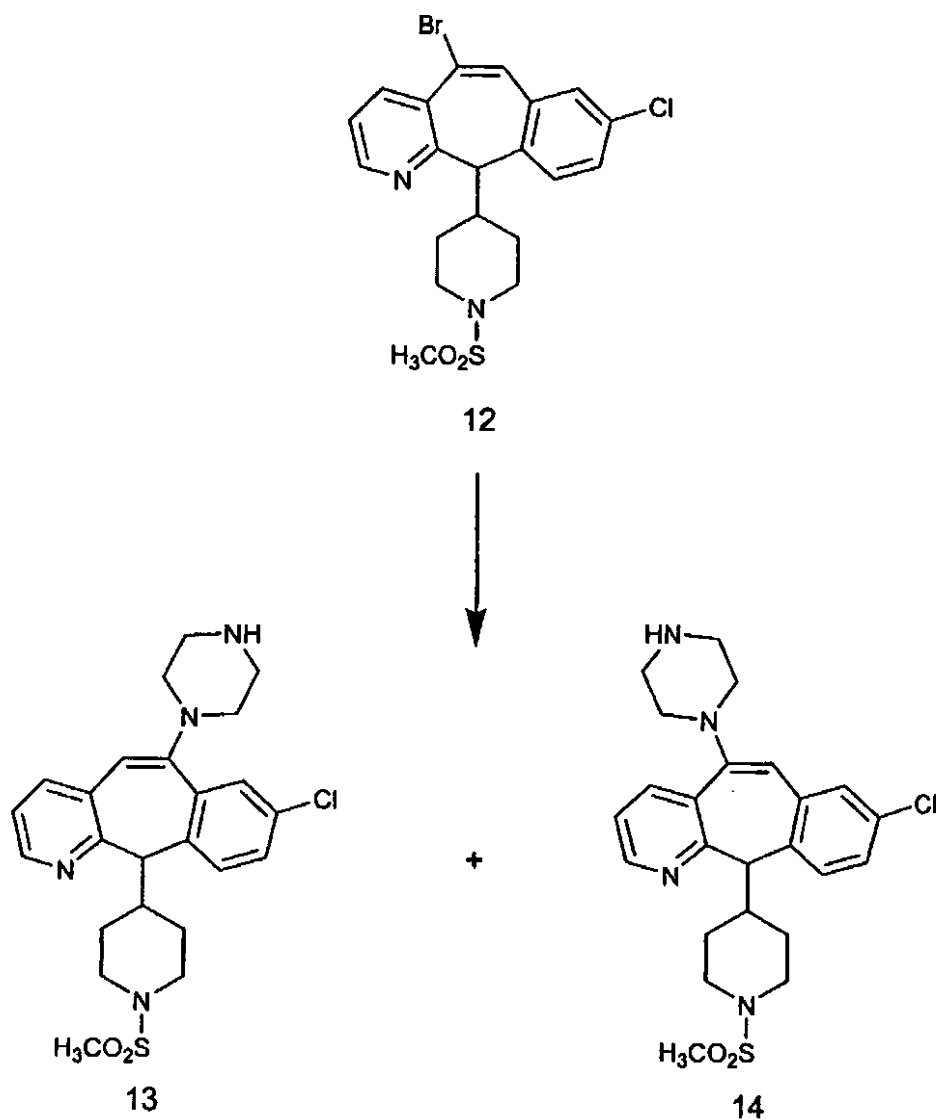
20

【0635】

（工程 C）

【0636】

【化 2 7 2】



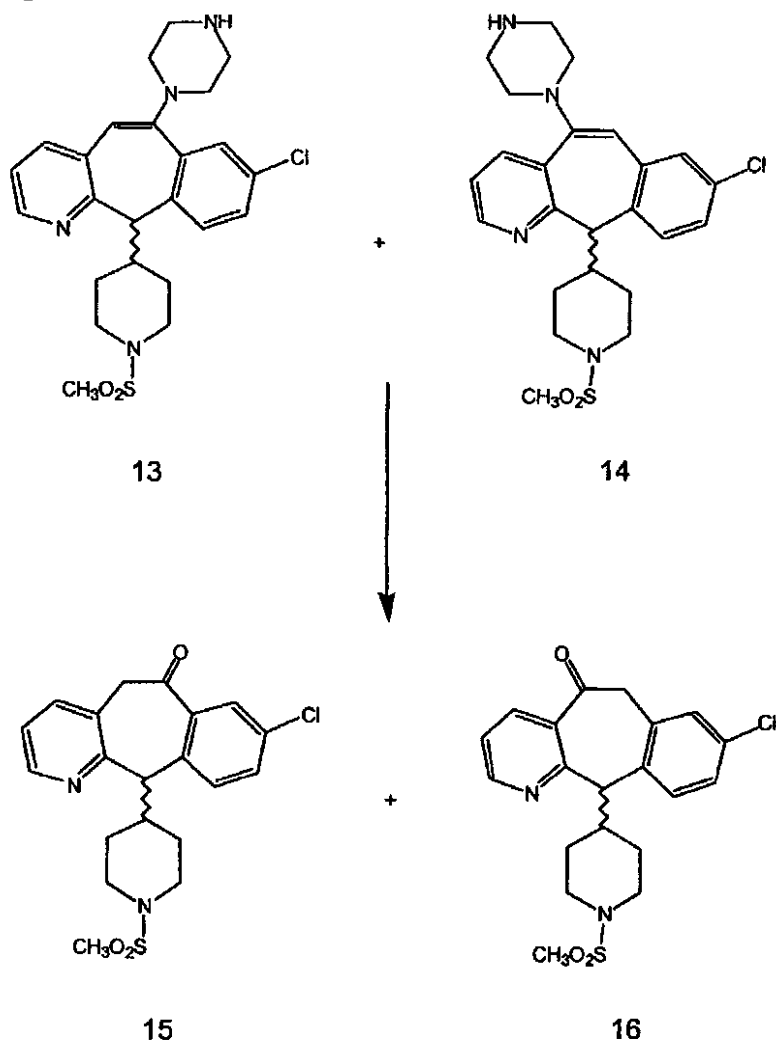
調製実施例 2、工程 B から得た生成物 (21.25 g、45.3 mmol) を、WO 02/18368 A1 の調製実施例 1、工程 E で記述した様式と同じ様式で処理して、化合物 (13) および (14) の混合物 22.2 g を得た。MS (473) (MH^+)。

【0637】

(工程 D)

【0638】

【化 2 7 3】



10

20

30

実施例 2、工程 C から得た生成物 (22.5 g) を濃 HCl (150 ml) に溶解し、そして 16 時間攪拌した。その反応混合物を氷に注ぎ、濃 NH_4OH で塩基化し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出して、化合物 (15) および (16) の混合物を得た。MS (FAB) m/z 405 (MH^+)。

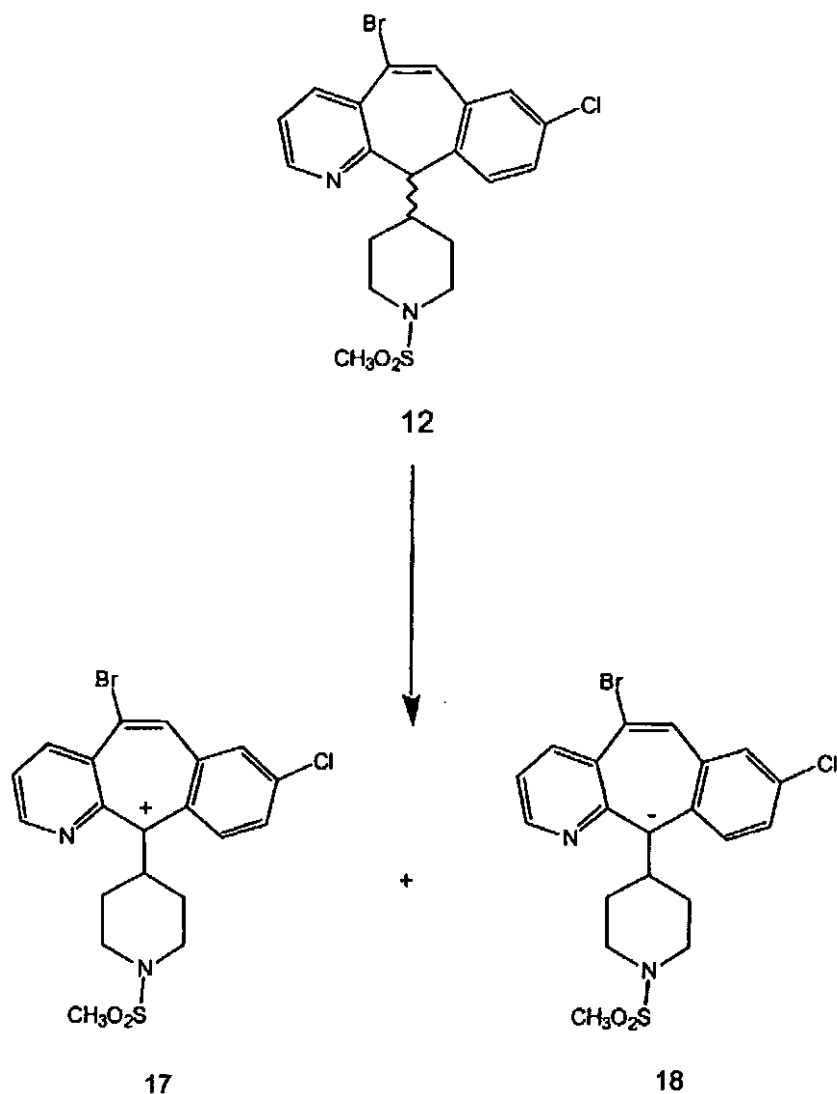
【0639】

(調製実施例 2 A)

(工程 A)

【0640】

【化 2 7 4】



調製実施例 2、工程 B の化合物を HPLC（これは、Chiralpack AD カラムを使用し、40～50% イソプロパノール：60～50% ヘキサン－0.2% ジエチルアミンで溶出する）で分離すると、鏡像異性アミン（17）および（18）が得られた。
 化合物 17：mp = 118–119； $[\alpha]_D^{22} = +136.9^\circ$ （9.00 mg / 2 mL, MeOH）；MS (FAB) m/z 469 (MH^+)。
 化合物 18：mp = 119–120； $[\alpha]_D^{22} = -178.2^\circ$ （9.90 mg / 2 mL, MeOH）；MS (FAB) m/z 469 (MH^+)。

【0641】

（工程 B）

【0642】

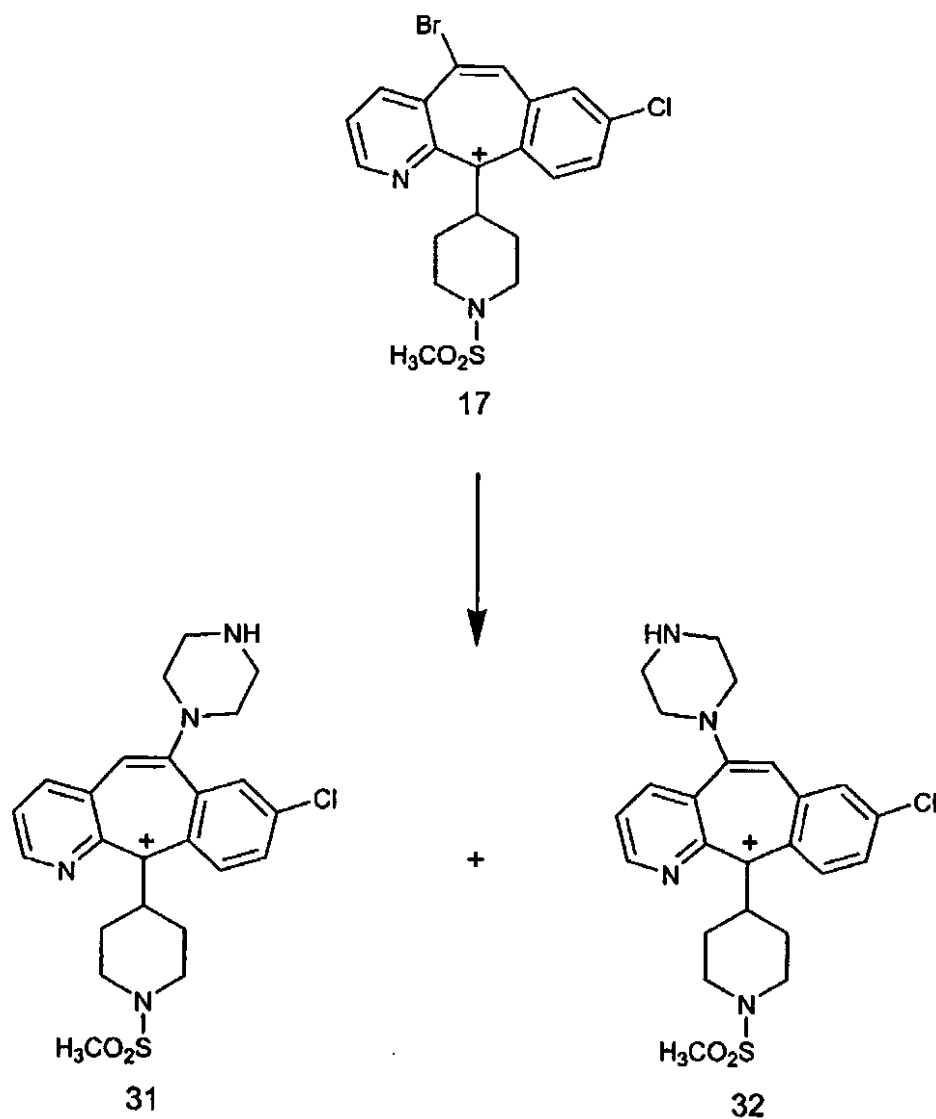
10

20

30

40

【化 2 7 5】



調製実施例 2 A、工程 A から得た生成物 17 (21.25 g、45.3 mmol) を、WO 02/18368 A1 の調製実施例 1、工程 E で記述した様式と同じ様式で処理して、化合物 (31) および (32) の混合物 (22.2 g) を得た。MS (473) (MH⁺)。

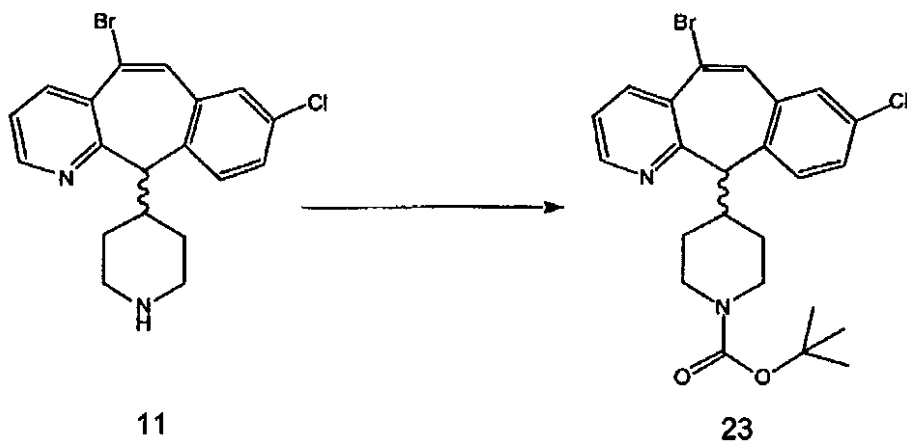
【0643】

(調製実施例 4)

(工程 A)

【0644】

【化 2 7 6】



10

調製実施例 2、工程 A から得た表題化合物 (11) (20 g、51.32 mmole) の $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (400 ml、50:1) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (16.8 g、77.0 mmole) を加えた。その pH を 9 に調節し、その混合物を 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、次いで、水を加えた。その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、表題化合物 (23) を得た。MS 491 (MH^+)。

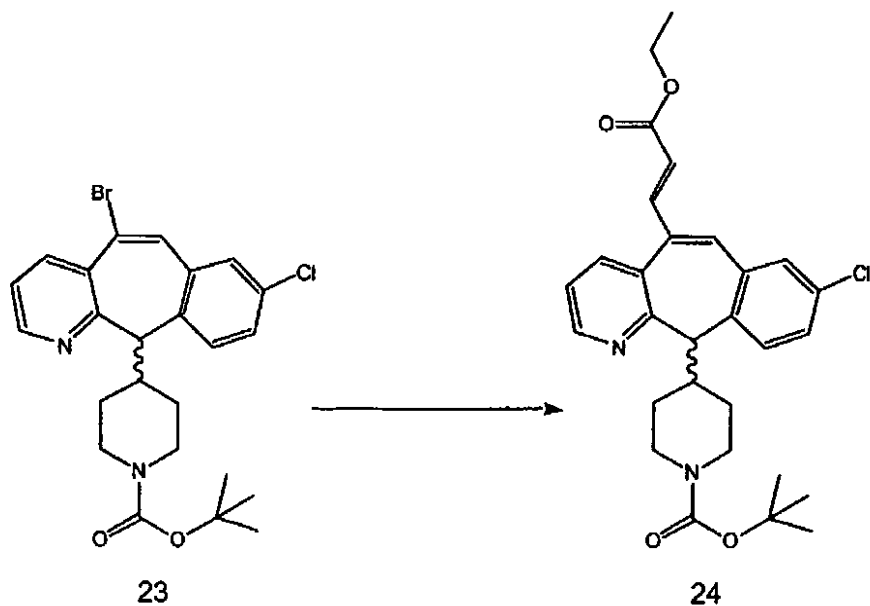
20

【0 6 4 5】

(工程 B)

【0 6 4 6】

【化 2 7 7】



30

40

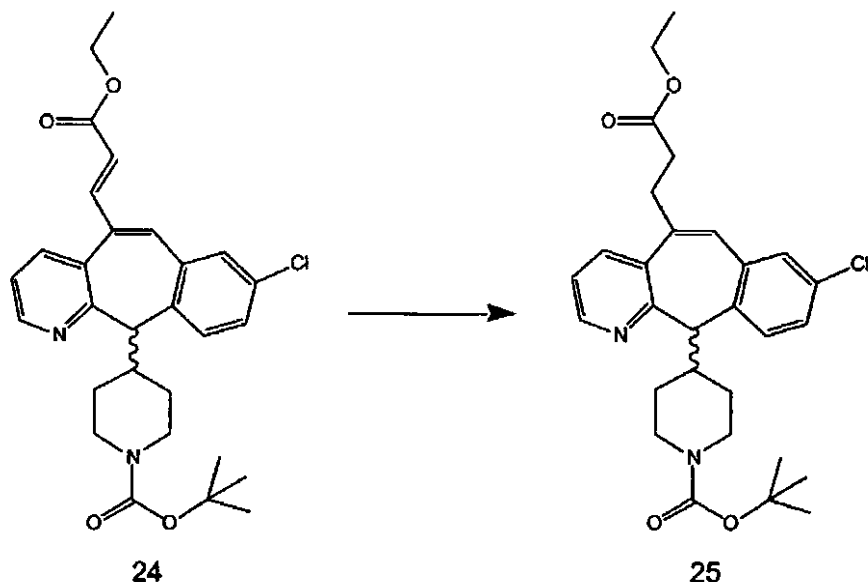
WO 02/18368 A1 の調製実施例 3、工程 A と類似の手順に従って、表題化合物 (24) を調製した。MS 509 (MH^+)。

【0 6 4 7】

(工程 C)

【0 6 4 8】

【化 2 7 8】



10

調製実施例 4、工程 B から得た表題化合物（19.62 g、38.5 mmol）のエタノール（150 ml）溶液に、酸化白金（IV）（1.962 g）を加えた。その反応物を、室温で、H₂ バルーン圧雰囲気下にて、一晚攪拌した。この反応をモニターした後、追加の酸化白金（IV）2 重量%を加え、その反応物を、H₂ バルーン圧雰囲気下にて、さらに 6 時間攪拌した。その混合物をセライトで濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形物として、表題化合物（25）を得た。MS 511（MH⁺）。

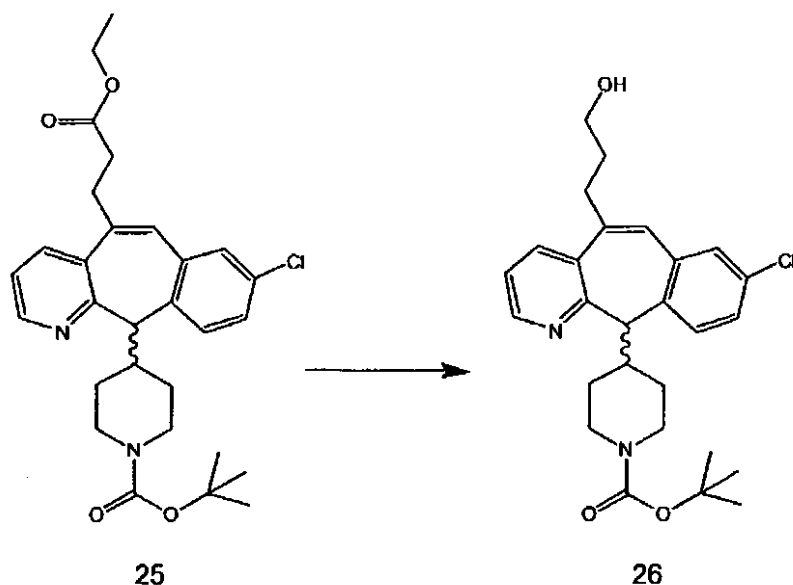
20

【0 6 4 9】

（工程 D）

【0 6 5 0】

【化 2 7 9】



30

40

調製実施例 4、工程 C から得た生成物（2.0 g、3.9 mmol）を THF（30 mL）に溶解し、そして氷浴中にて、0℃まで冷却した。その反応物に、水素化ジイソブチルアルミニウム（7.8 mL、7.8 mmol）を加えた。この反応物を攪拌し、そして一晚にわたって、室温まで冷却した。この反応は完了しなかった。その混合物を氷浴（0℃）で冷却し、そして新鮮な水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン（7.8 mL）を加えた。さらに 4 時間攪拌した後でも、依然として、この反応は完結していなかった。この反応混合物を 0℃まで冷却し、そして追加の水素化ジイソブチルアルミニウム 3

50

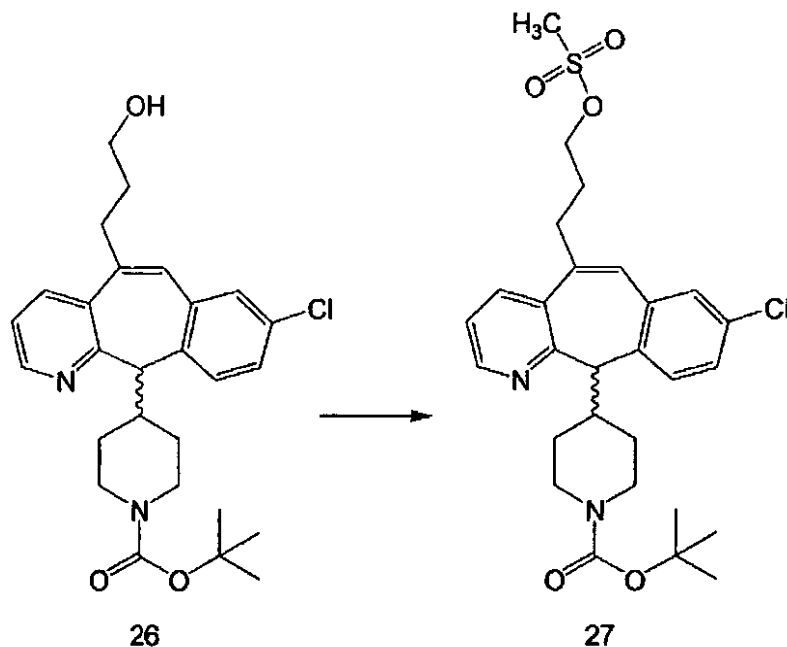
・ 9 ml を加えた。この反応物をさらに 3 時間攪拌した。次いで、その粗反応混合物を酢酸エチル：10 % クエン酸および 1.0 N NaOH で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、所望の表題化合物 (26) を得た。MS 471 (MH^+)。

【 0 6 5 1 】

(工程 E)

【 0 6 5 2 】

【化 2 8 0】



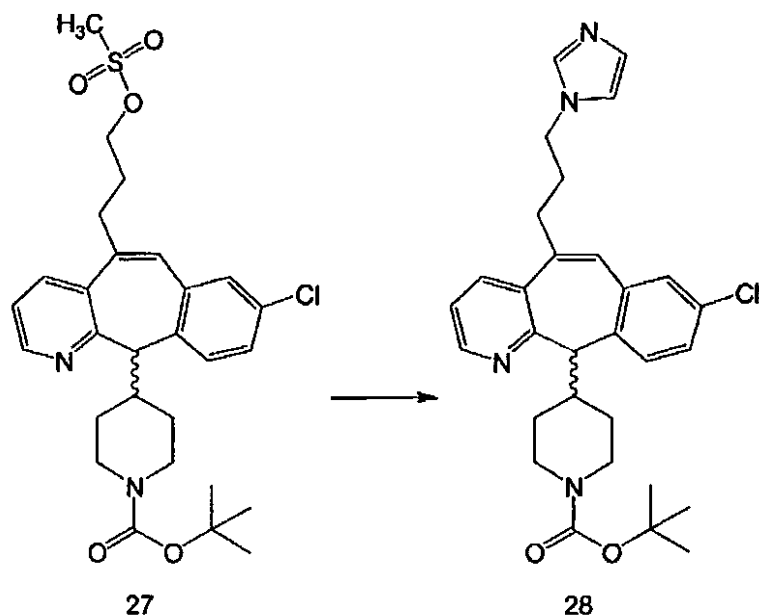
W002/18368A1の調製実施例3、工程Cと類似の手順に従って、表題化合物(27)を調製した。MS 549 (MH⁺)。

【 0 6 5 3 】

(工程 F)

【 0 6 5 4 】

【化 2 8 1】



調製実施例 4、工程 E から得た表題化合物（1.6 g、3.01 mmol）の DMF（50 mL）溶液に、イミダゾリルナトリウム（Aldrich）（0.407 g、4.52 mmol）を加えた。その反応混合物を、2 時間にわたって、90℃まで加熱した。この反応物を冷却し、そして DMF を除去した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、2% CH_3OH で溶出する；アンモニア- CH_2Cl_2 で飽和した）で精製して、表題化合物（28）を得た。MS 519 (MH^+)。

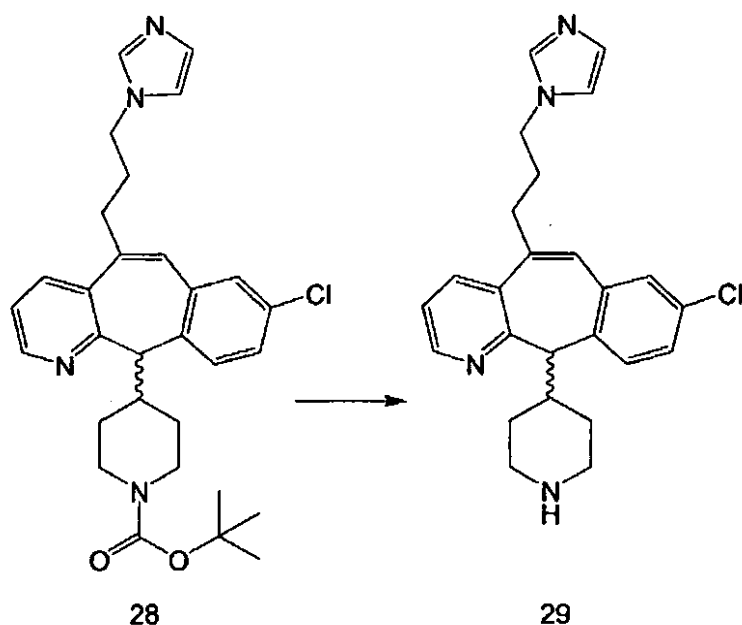
【0655】

（工程 G）

10

【0656】

【化 282】



20

30

調製実施例 4、工程 F から得た生成物（0.55 g、1.08 mmol）を 4 N ジオキサン/HCl（20 mL）に溶解した。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、淡黄色固形物として、表題化合物（29）を得た。HRMS 419 (MH^+)。

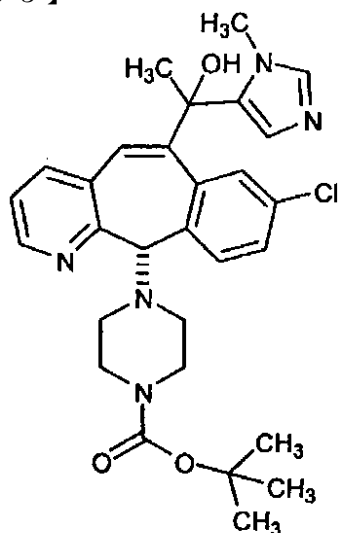
【0657】

（実施例 506）

生成物（795.1）のジアステレオマー分離：

【0658】

【化 2 8 3】



795.1

10

WO 02 / 18368 A1 の実施例 489、工程 B から、Prep Chiralcel
OD Column を使用し、そして 20% IPA / HEXANES + 0.2% DEA (20
初期移動相) で溶出し、次いで、25% IPA / HEXANES + 0.2% DEA (最終
移動相) で溶出して、795.1 異性体-1 (すなわち、795.1a) および 795.
1 異性体-2 (すなわち、795.1b) を得た。

【0659】

【化 2 8 4】

異性体 -1 - MH⁺=536.1 (CDCl₃, 400 MHz) 8.437 (d,1H), 8.22 (d,1H), 7.54
(s,1H), 7.49 (d,1H), 7.37 (d,1H), 7.31 (d,1H), 7.19(m,1H), 7.10 (s,1H), 6.57
(s,1H), 4.57 (s,1H), 3.86 (s,3H), 3.21 (br, s, 4H), 2.24 (m,2H), 1.98 (m,2H), 1.90
(s,3H), 1.41 (s,9H). m.p. 195-197 °C.

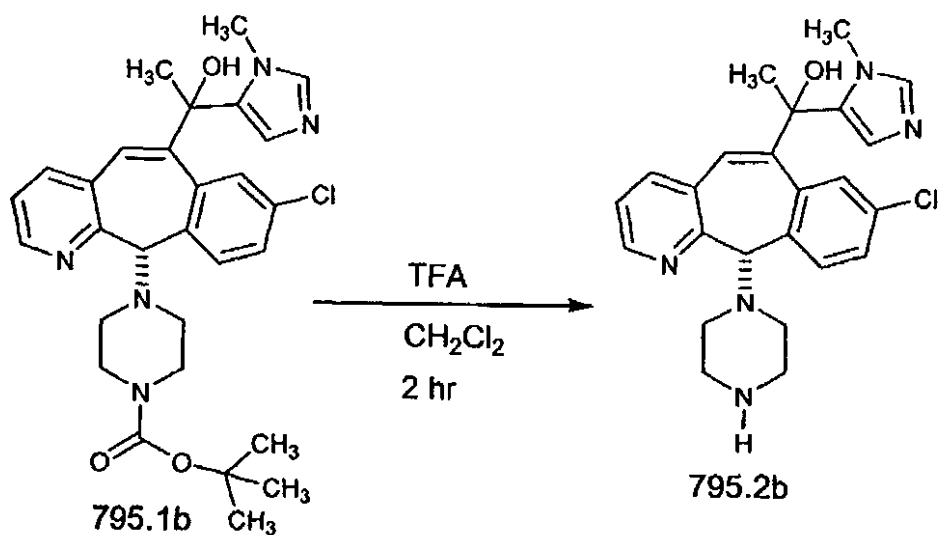
30

異性体 -2 - MH⁺=536.1 (CDCl₃, 400MHz) 8.47(d,1H), 7.64 (d,1H) 7.64
(d,1H), 7.54 (s,1H), 7.5(s,1H), 7.35(d,1H), 7.23(m,1H), 7.21(m,1H), 7.22 (m,1H), 7.14
(s,1H), 6.8 (d,1H), 4.59 (s,1H), 3.76 (s,3H), 3.23 (br.s.4H), 2.23 (m,2H), 1.99
(m,2H), 1.87 (s,3H), 1.41 (s,9H). m.p. 206-208 °C.

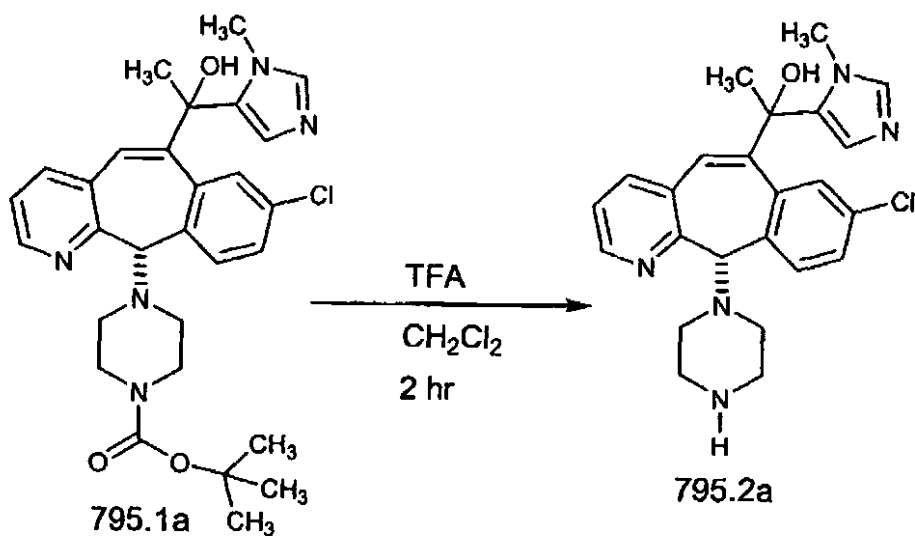
(実施例 507)

【0660】

【化 2 8 5】



10



20

30

5

化合物 795.1b (異性体 2、0.093 g、0.173 mmol) を、室温で、 N_2 下にて、 CH_2Cl_2 (5.0 mL) / TFA (1.0 mL) と反応させることにより、795.2b に変換した。

【0661】

同じ手順を使用して、795.1a から 795.2a (異性体 1) を調製した。

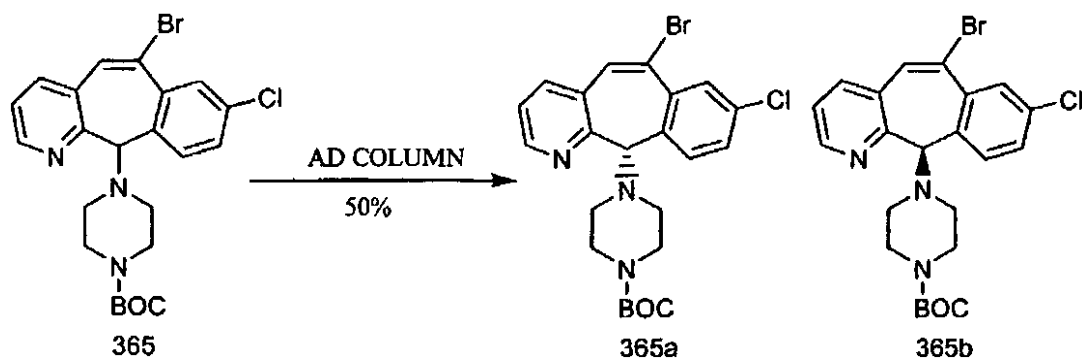
【0662】

(実施例 508)

40

【0663】

【化 2 8 6】



鏡像異性体 365a および 365b の分離は、キラル HPLC（これは、Chiralpak AD カラムを使用し、そして IPA（20%）ヘキサン（80%）+ 0.2% DEA で溶出する）により、達成する。

【 0 6 6 4 】

異性体 365a : 保持時間 = 7.65 分間 ; $MH^+ = 492$ 。

【 0 6 6 5 】

異性体 3 6 5 b : 保持時間 = 1 2 . 1 6 分間 ; $MH^+ = 492$ 、融点 $95 \sim 100^\circ C$ 。

【 0 6 6 6 】

(化合物 365 については、WO02/18368A1 を参照)。

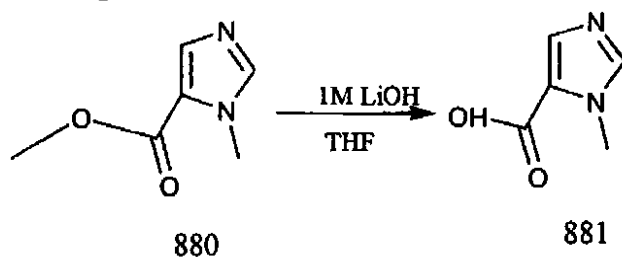
【 0 6 6 7 】

(調製実施例 7 3)

(工程 A)

【 0 6 6 8 】

【化 2 8 7】



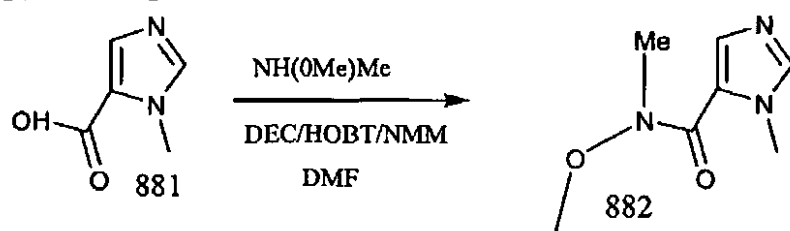
(880) (2当量、14.2 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、1 M LiOH (16 ml) を加え、そして室温で、1時間または反応が完結するまで攪拌し、乾燥状態まで蒸発させ、次いで、トルエンと共に3回蒸発させて、固形物として、粗製物 (881) を得る。

【 0 6 6 9 】

(工程 B)

【 0 6 7 0 】

【化 2 8 8】



工程 A から粗製物 (881) を取り出し、DMF (60 ml) に溶解し、NH (OMe) Me (3.14 g)、DEC (6.14 g)、HOBT (2.16 g)、NMM (11 ml) を加え、そして室温で、一晚攪拌する。酸性 (pH = 2) になるまで、1.0 N HCl を加え、ジエチルエーテルで洗浄する。攪拌しつつ、塩基性 (pH = 約 8) になるまで、 K_2CO_3 を加え、NaCl で飽和し、そして CH_2Cl_2 で 4 回抽出する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、生成物 (882) (3.23 g) を得る。

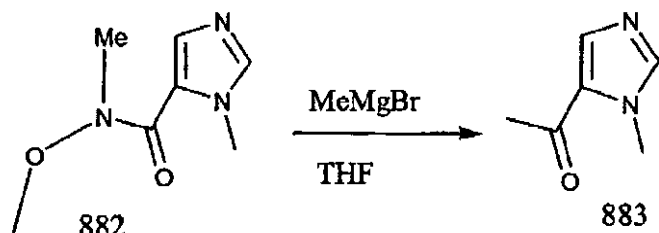
【0671】

(工程 C)

【0672】

【化289】

10



粗製物 (882) (14.2 mmol) を取り出し、そして THF (100 ml) に溶解した。氷浴で冷却し、そして N_2 下にて、10 分間にわたって、MeMgBr (ジエチルエーテル中で 3 モル濃度) (22.2 ml) を加えた。40℃まで温め、そして 4 時間または反応が完結するまで、攪拌する。氷浴で冷却し、そして飽和 NH_4Cl を加える。酢酸エチルで抽出し、次いで、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出する。MgSO₄ で乾燥する。濾過し、そして蒸発する。真空下にて保存して、結晶 (883) (1.78 g、74%) を得る。

20

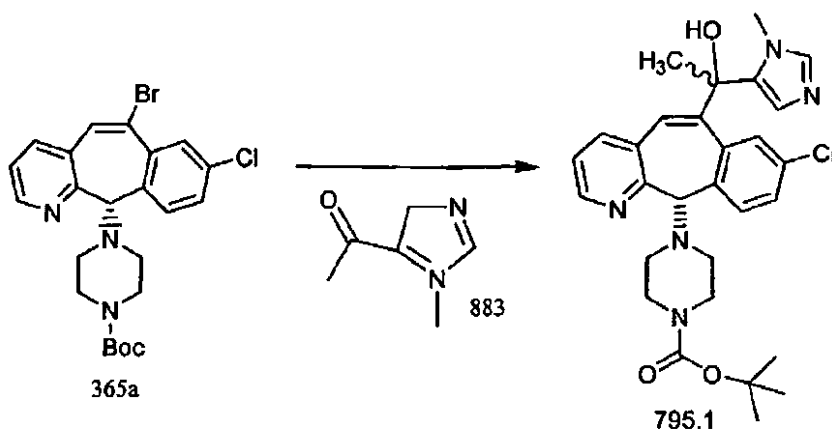
【0673】

(工程 D)

【0674】

【化290】

30



40

365 (0.24 g、0.49 mmol) を THF (2.5 ml) に溶解する。 N_2 下にて $-78^\circ C$ で冷却し、(1) (BuLi、2.5 M、0.2 ml) を加え、そして得られた黒褐色溶液を 15 分間攪拌する。工程 C から得た 883 (0.116 g) を THF (0.5 ml) に溶解し、そして反応させ、 $-78^\circ C$ で、3 時間攪拌する。反応混合物にブラインを加え、そして酢酸エチルで 2 回抽出する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、黄色固形物を得る。粗製物 (0.29 g) を Prep Plate Chromatography で精製して、0.015 g (収率 42%) の所望生成物 (795.1) を得た。

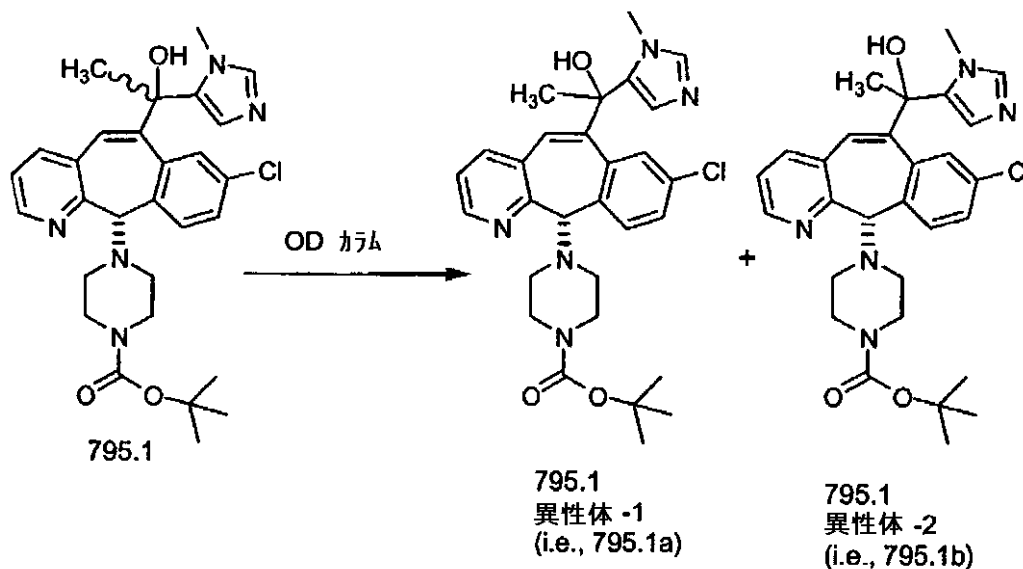
50

【0675】

(実施例509)

【0676】

【化291】



10

20

化合物795.1を、実施例506で記述したようにして、キラルHPLC（これは、Chiralpak ODカラムを使用し、そしてIPA（20%）、ヘキサン（80%）+0.2%DEAを使用する）により、2種のジアステレオマー（異性体-1および異性体-2）に分離する。

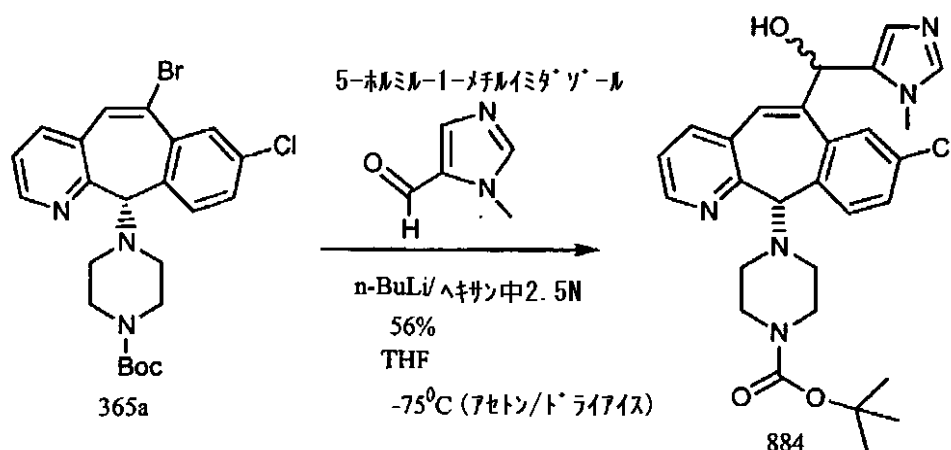
【0677】

(実施例510)

(工程A)

【0678】

【化292】



30

40

365a [0.9g、1.83mmol] を無水THF (15ml) に溶解し、そして-75°C (ドライアイス/アセトン浴) まで冷却した。-75°Cで、(n-BuLi) [(ヘキサン中で2.5N) ; 0.24g、1.5ml、3.74mmol] を滴下し、そして約20分間攪拌した。5-ホルミル-1-メチルイミダゾール (0.3g、2mlのTHF中で2.75mmol) を迅速に加え、そして-75°Cで、3時間攪拌した。(H₂O-酢酸エチル) でのTLC。反応が完結した。H₂O (10ml) を加えることによりワークアップし、そして酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、MgSO₄ で

50

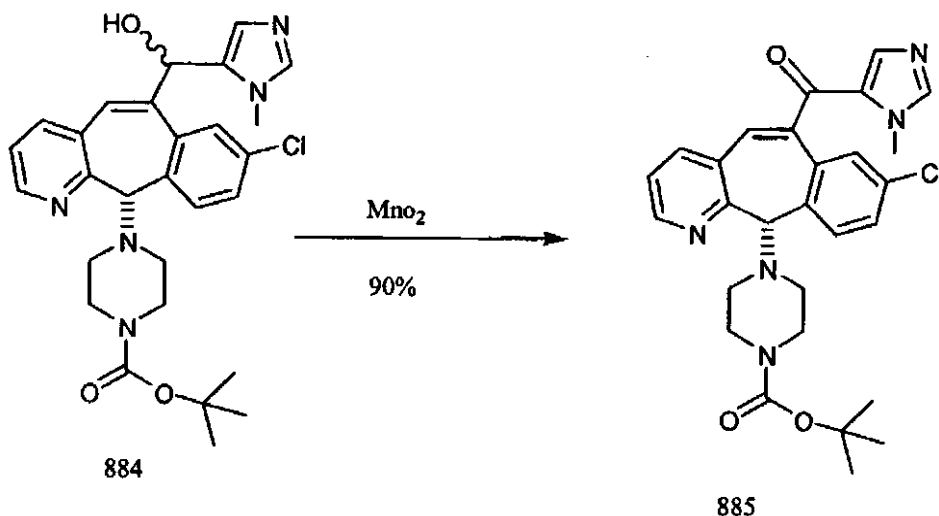
乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粗生成物を得た。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム；これは、 CH_2Cl_2 / 5% CH_3OH (15% NH_4OH) を使用する) で精製して、0.54 g の化合物 884 (収率 56%) を得た。

【0679】

(工程 B)

【0680】

【化293】



10

20

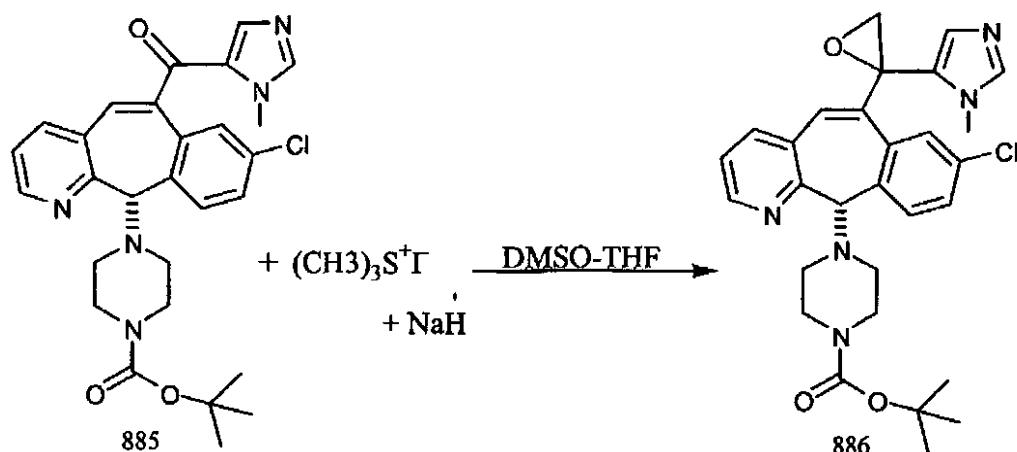
出発物質 884 (0.54 g) を CH_2Cl_2 に溶解し、そして MnO_2 (5 g) を加え、室温で、一晚攪拌した。75% CH_2Cl_2 / 25% EtOAc / 5% MeOH (15% NH_4OH) 中の TLC。無機物を濾過により除き、そして乾燥状態まで蒸発させて、0.49 g の 885 (収率 90%) を得た。

【0681】

(工程 C)

【0682】

【化294】



30

40

$(\text{CH}_3)_3\text{S}^+$ (0.35 g, 1.71 mmol) を無水 DMSO (5 ml) および THF (5 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (0.068 g, 1.71 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その混合物を 0°C まで冷却した。 $(\text{DMSO-THF } 1:1, 5 \text{ mL})$ 中の出発物質 885 (0.3 g, 0.577 mmol) を加え、そして 0°C で、6 時間攪拌し、次いで、冷蔵庫に 18 時間保存した。 H_2O でクエンチする。酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて

50

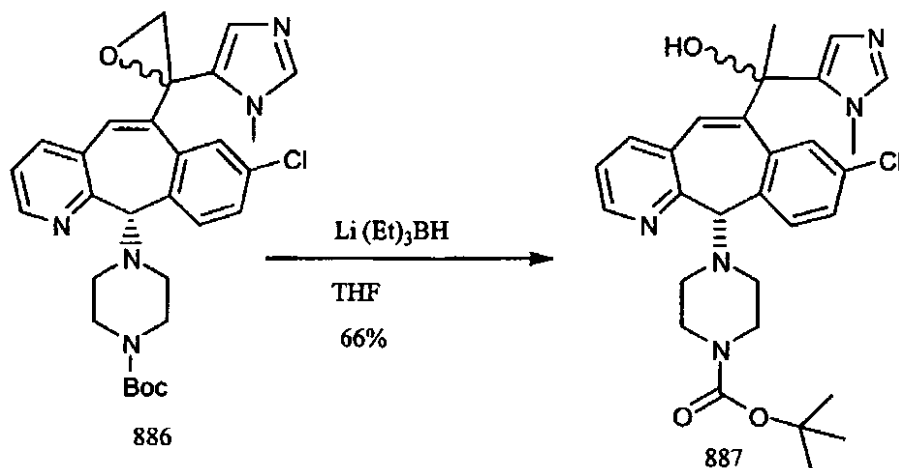
、0.310 gの生成物886を得た。

【0683】

(工程D)

【0684】

【化295】



10

886 (0.28 g, 0.48 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、 $\text{Li(Et)}_3\text{BH}$ (0.8 ml, 0.8 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、反応物に、約10 mlの1N HClを加え、そして5分間攪拌した。塩基性になるまで飽和炭酸水素ナトリウムをゆっくりと加え、そして酢酸エチルで3回抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粗生成物を得た。シリカ12 g上のカラムクロマトグラフィー（これは、2%~4% MeOH / NH_4OH / CH_2Cl_2 で溶出する）にかけると、170 mg（収率66%）の純粋生成物887が得られた。

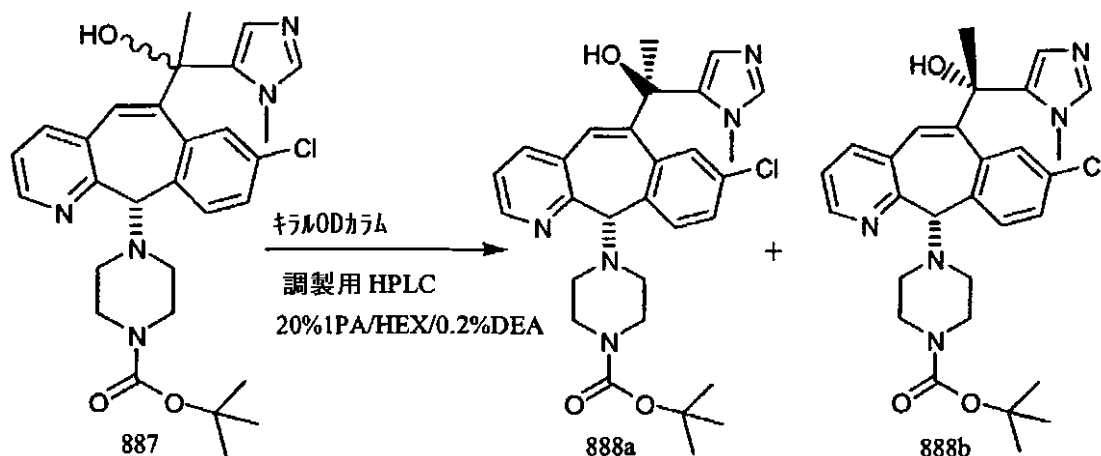
20

【0685】

(工程E)

【0686】

【化296】



30

40

Chiral Prep HPLC（これは、Chiral Technologies ODカラムを使用し、そして20%イソプロパノール／ヘキサン／0.2%DEAで溶出する）により887を分離して、化合物888aおよび888bを得た。

【0687】

(実施例511~513)

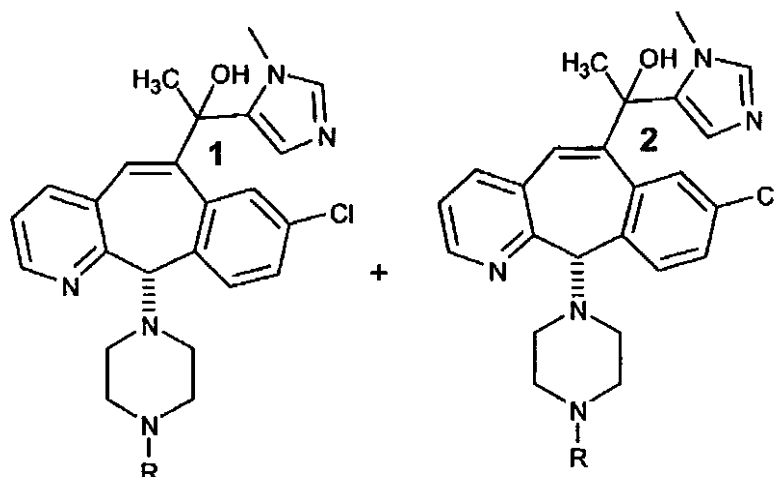
実施例507から得た各異性体795.2aおよび795.2bを CH_2Cl_2 に溶解し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物をシ

50

リカゲル分取用薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルクロマトグラフィーで直接精製して、次式の化合物を得た：

【0688】

【化297】



10

ここで、Rは、表55で定義されており、そして式中の番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

20

【0689】

【化298】

表55

実施例	R	異性体1の データ	異性体2の データ
511		m.p. 200-202 °C	m.p. 197-200 °C
512		m.p. 185-190 °C	m.p. 200-205 °C
513		m.p. 210-214 °C	m.p. 185-190 °C

30

40

(実施例536)

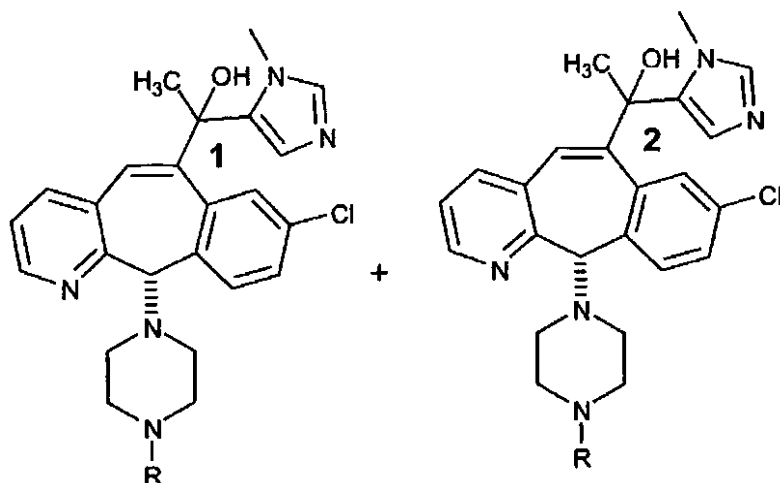
実施例507から得た各異性体795. 2aおよび795. 2bを、室温で、窒素下に、無水DMFに溶解したのに続いて、対応するカルボン酸および以下の適当な試薬を加えた：EDC、HOBTおよびNMM。次いで、反応物を、室温で、一晚攪拌した。ロー

50

タリーエバポレーターにより溶媒を除去して、油性残渣を得た。残渣をジクロロメタンに吸収させ、そして1.0N NaOHで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製物を分取用TLC（これは、ジクロロメタン／メタノールを使用する）で精製して、次式の化合物を得た：

【0690】

【化299】



10

ここで、Rは、表57で定義されており、そして式中の番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

20

【0691】

【化300】

表57

実施例	R	データ 異性体 1	データ 異性体 2
536		m.p. 175-180 °C	-----

30

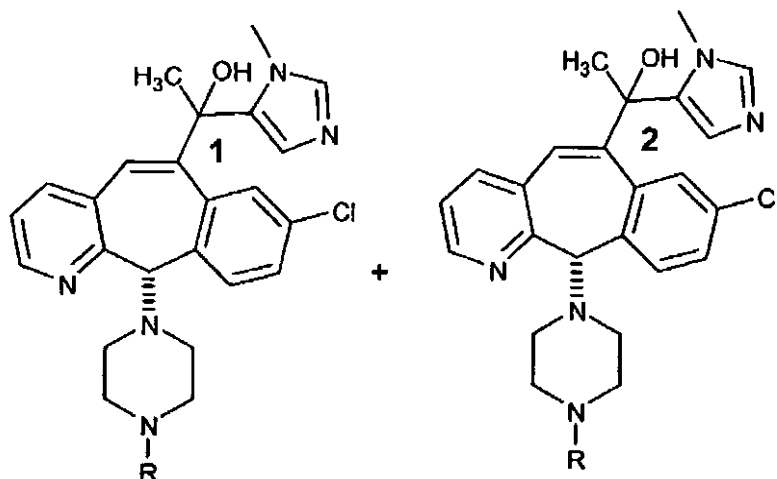
（実施例566～567）

実施例507から得た各異性体795. 2aおよび795. 2bを無水CH₂Cl₂に溶解し、続いて、Et₃Nに溶解した。次いで、反応物を対応する塩化スルホン酸で処理し、そして室温で、一晚攪拌した。反応を1.0N NaOHでクエンチし、そしてCH₂Cl₂で抽出する。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（これは、メタノール－CH₂Cl₂で溶出する）で精製すると、次式の化合物が得られた：

40

【0692】

【化 3 0 1】



10

ここで、Rは、表59で定義されており、そして式中の番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

【0693】

【化 3 0 2】

表59

20

実施例	R	データ 異性体 1	データ 異性体 2
566		mp = 215.4- 217.5 °C	m.p. 185-188 °C
567		*	mp = 182-186 °C

30

* 実施例567の異性体1は、記述した手順に従った場合に得られる。

【0694】

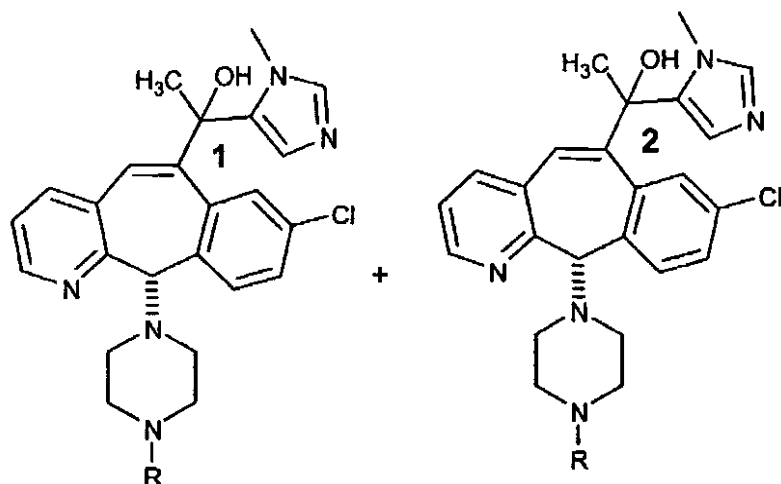
(実施例590～603)

実施例507から得た各異性体795. 2aおよび795. 2bを、室温で、無水塩化メチレンに溶解した。その反応物を0℃まで冷却し、そしてTEAを加えた。次いで、各クロロホルメートを滴下し、そして反応物を、0℃で、完結するまで攪拌した。反応物を、1.0N NaOHで、pH=8～10まで塩基化したのに続いて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗生成物を得た。分取TLC（これは、塩化メチレン／アセトン（95％／5％）を使用する）により精製すると、以下の化合物が得られた：

40

【0695】

【化 3 0 3】



10

ここで、Rは、表61で定義されており、そして式中の番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

【0696】

【化304-1】

表 6 1

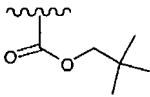
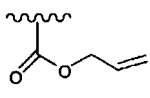
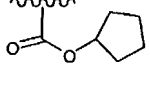
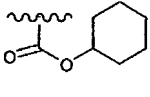
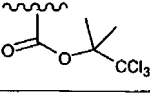
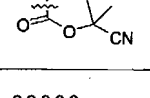
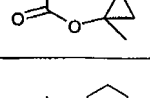
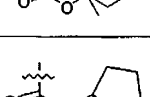
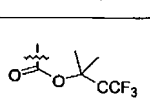
20

実施例	R	データ 異性体 1	データ 異性体 2
590		-----	-----
591		*	179.8-182.4 ⁰ C
592		195-200 °C	193.5-197.5 °C
593		*	165.9-167.9 °C

30

【0697】

【化 3 0 4 - 2】

594		163.8-186.6 °C	mp = 173 – 175 °C
595		*	173.9-176.2 °C
596		180-182 °C	172-174 °C
597		165-170 °C	185-188.5 °C
598		184.3-186.6 °C	191.2-192.9 °C
599		*	179.8-182.5 °C
600		175-180 °C	175-178 °C
601		175-177 °C	173-176 °C
602		177-180 °C	175-177 °C
603		169.4-173.2 °C	164.4-167.2 °C

* これらの実施例の異性体 1 は、記述した手順に従った場合に得られる。

【 0 6 9 8 】

【化 3 0 4 A】

実施例592、異性体1のPMRデータ (CD₃Cl) 8.44 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (br s, 4H), 2.26 (br s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).

(調製実施例 7 4)

【 0 6 9 9 】

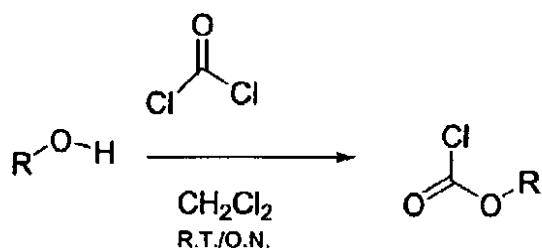
10

20

30

40

【化 3 0 5】



(ここで、Rは、アルキル (例えば、エチル) またはシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) である)。

10

【0 7 0 0】

ホスゲン (3 mL、トルエン中で 1.93 M) を無水エチルエーテルに溶解し、そして 0℃まで冷却した。エチルエーテル (4 mL) 中のシクロヘキシルアルコール (200 mg、2 mmol) およびピリジン (0.18 mL、2.2 mmol) の混合物を滴下した。添加後、一晚攪拌しつつ、反応物を室温まで温めた。次いで、反応物に MgSO_4 を加え、その混合物を 5 分間攪拌した。濾過した後、その溶液に、30 分間にわたって、 N_2 をバブリングした。次いで、それを 0.5 mL まで濃縮し、 CH_3Ph (10 mL) で希釈し、そして 4℃で、ストック溶液として保存した。

【0 7 0 1】

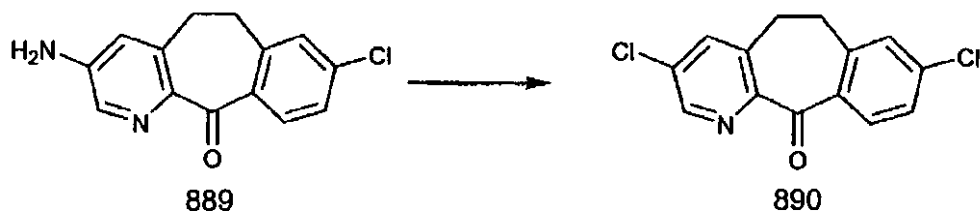
(調製実施例 75)

20

(工程 A)

【0 7 0 2】

【化 3 0 6】



30

CuCl_2 (15.4 g、115 mmol) および t -ブチルニトリル (17 mL、144 mmol) を無水 CH_3CN (400 mL) に加えた。その反応混合物を 0℃まで冷却し、そしてケトン 25 g (564) を加えた。その反応物を室温まで温め、そして 2 日間攪拌した。この混合物を真空下にて濃縮した。次いで、その残渣に、その pH が中性になるまで、1 N HCl を加え、次いで、その pH が塩基性になるまで、 NH_4OH を加えた。酢酸エチルで抽出した後、その有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして真空下にて濃縮して、化合物 890 を得た。あるいは、889 の対応するアルコールは、上記のようにして反応でき、続いて、 CH_2Cl_2 中の MnO_2 で酸化して、化合物 890 が得られる。

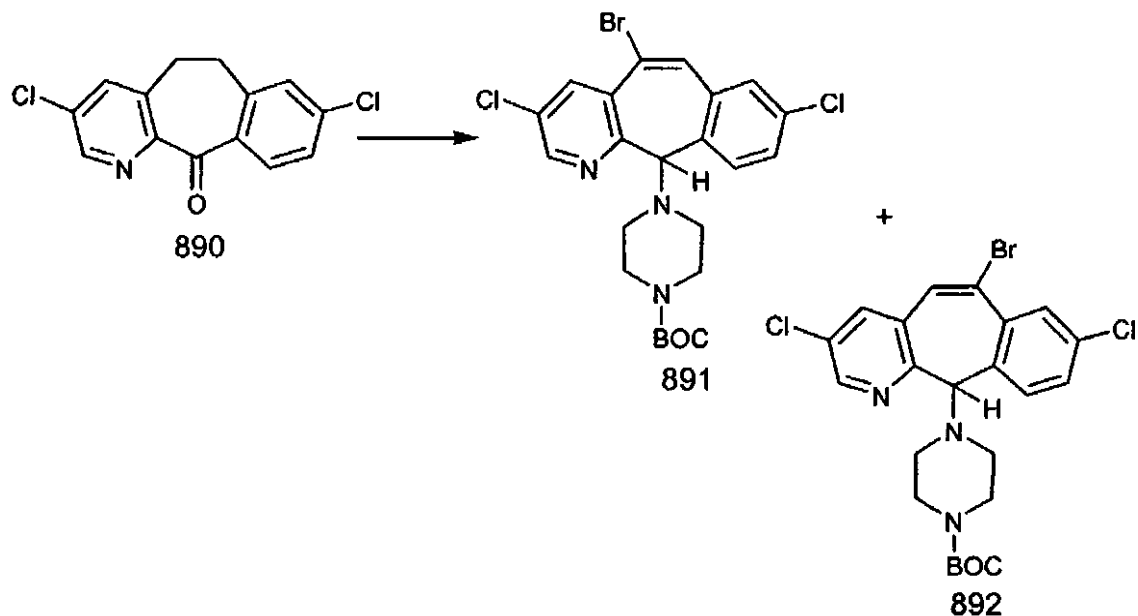
【0 7 0 3】

40

(工程 B)

【0 7 0 4】

【化 3 0 7】



10

上記工程 A から得た化合物 890 を、WO 02/18368 の調製実施例 23、工程 A～D とほぼ同じ様式で反応させて、化合物 891 および 892 を得た。

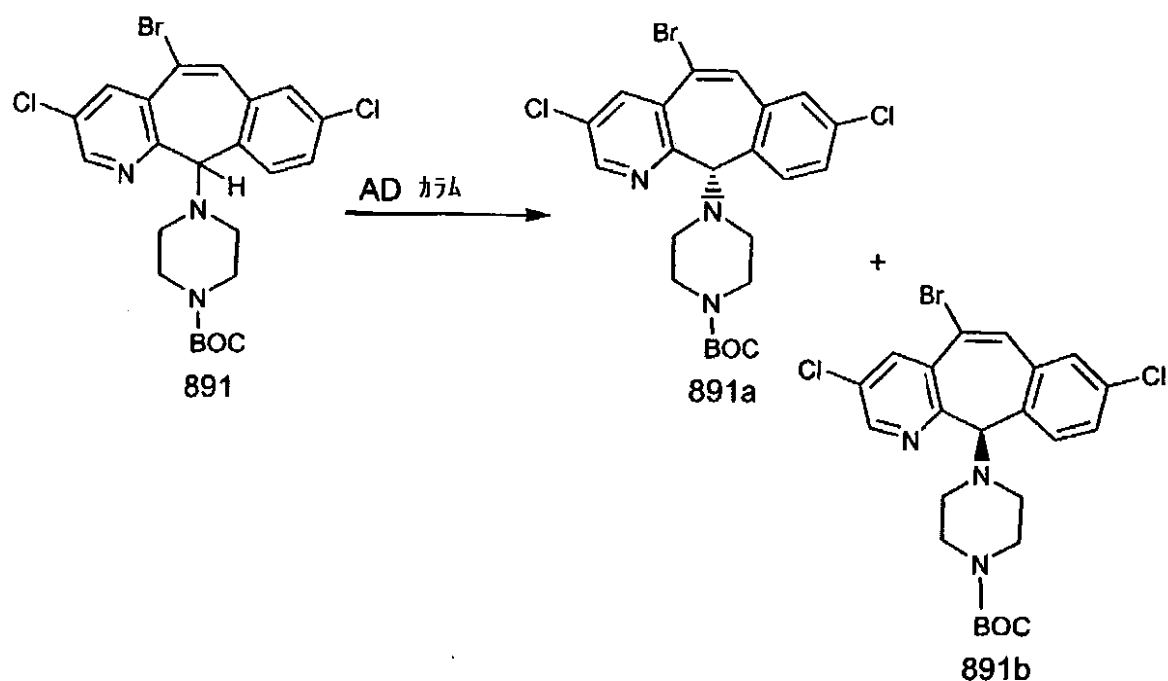
20

【0705】

(工程 C)

【0706】

【化 3 0 8】



30

40

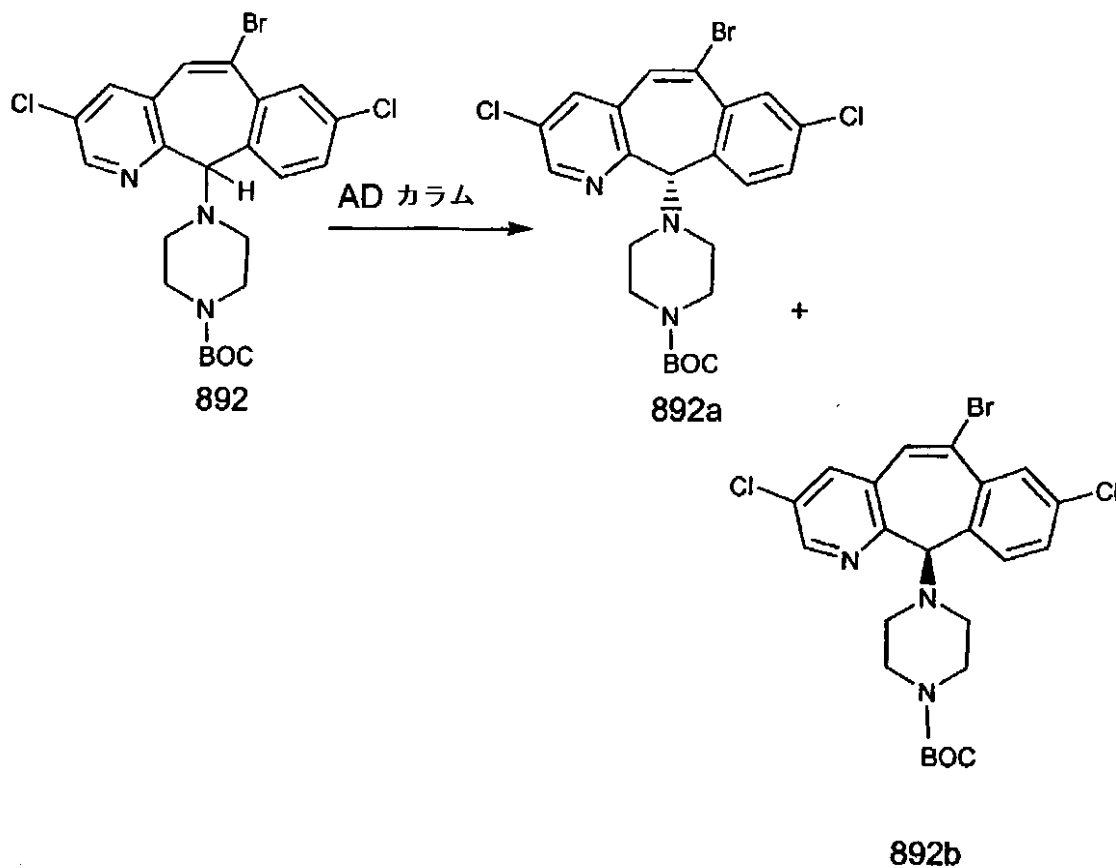
実施例 508 で記述したようにして、Chiral AD Prep HPLC Column を使用して、891 を各鏡像異性体 891a および 891b に分離した。

【0707】

(工程 D)

【0708】

【化 3 0 9】



10

20

実施例 507 で記述したようにして、Chiral AD Prep HPLC Column を使用して、6-ブロモ置換化合物 892 を鏡像異性体 892a および 892b に分離した。

【0709】

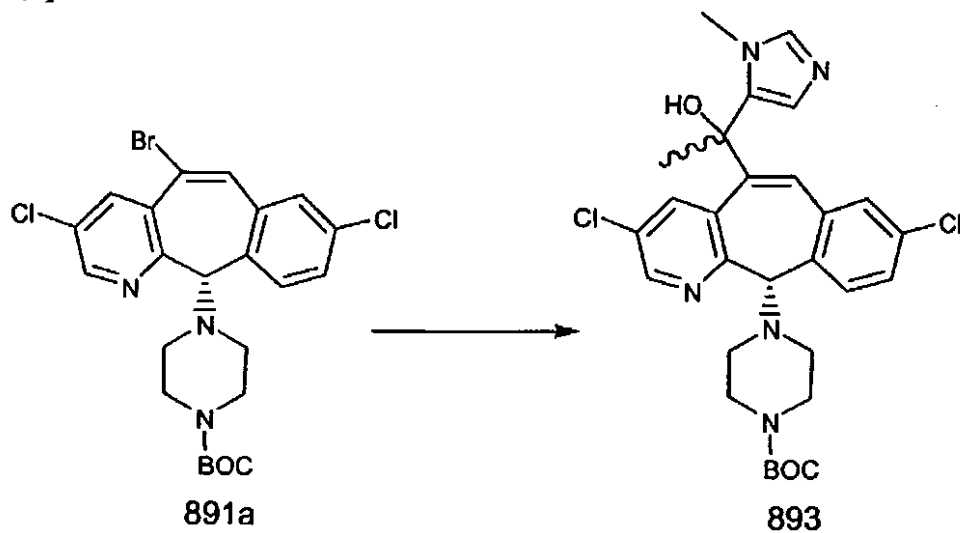
(調製実施例 76)

30

(工程 A)

【0710】

【化 3 1 0】



40

実施例 510 とほぼ同じ手順を使用して、891a を調製実施例 73 の生成物と反応させて、893 を得た。

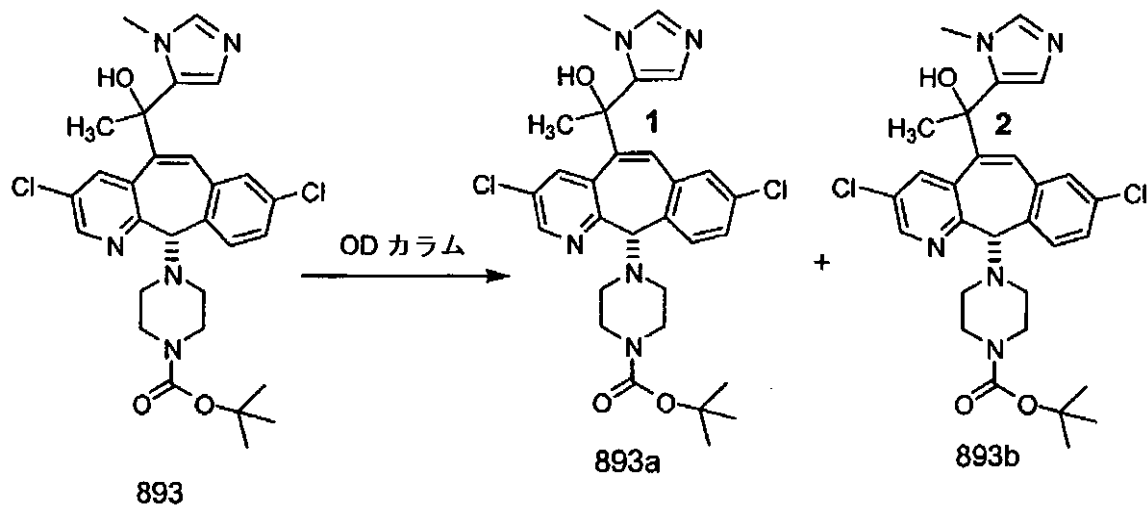
50

【0711】

(工程B)

【0712】

【化311】



10

キラルHPLC (これは、Chiralcel ODカラムを使用し、そして0.2% DEAを含むIPA (20%) およびヘキサン (80%) で抽出する) により893をクロマトグラフィーにかけて、893a (すなわち、異性体1) および893b (すなわち、異性体2) を得た。

20

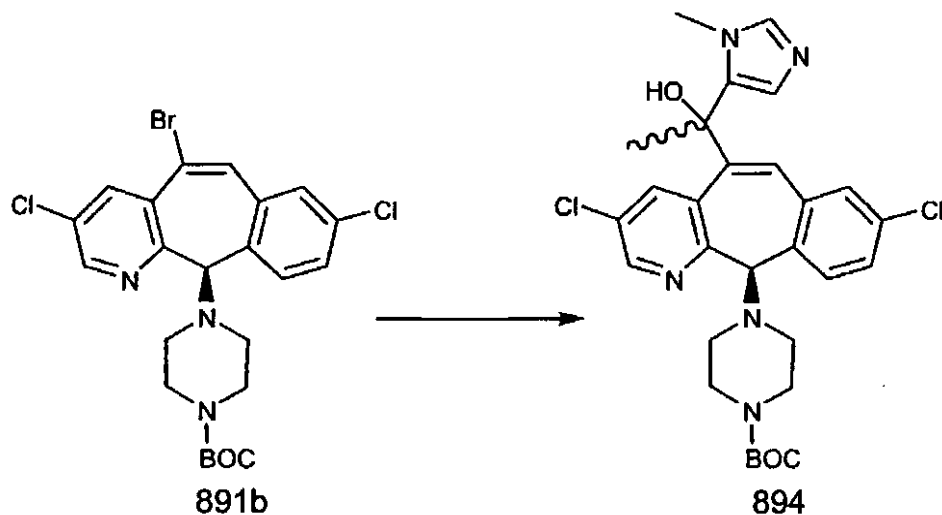
【0713】

(調製実施例77)

(工程A)

【0714】

【化312】



30

40

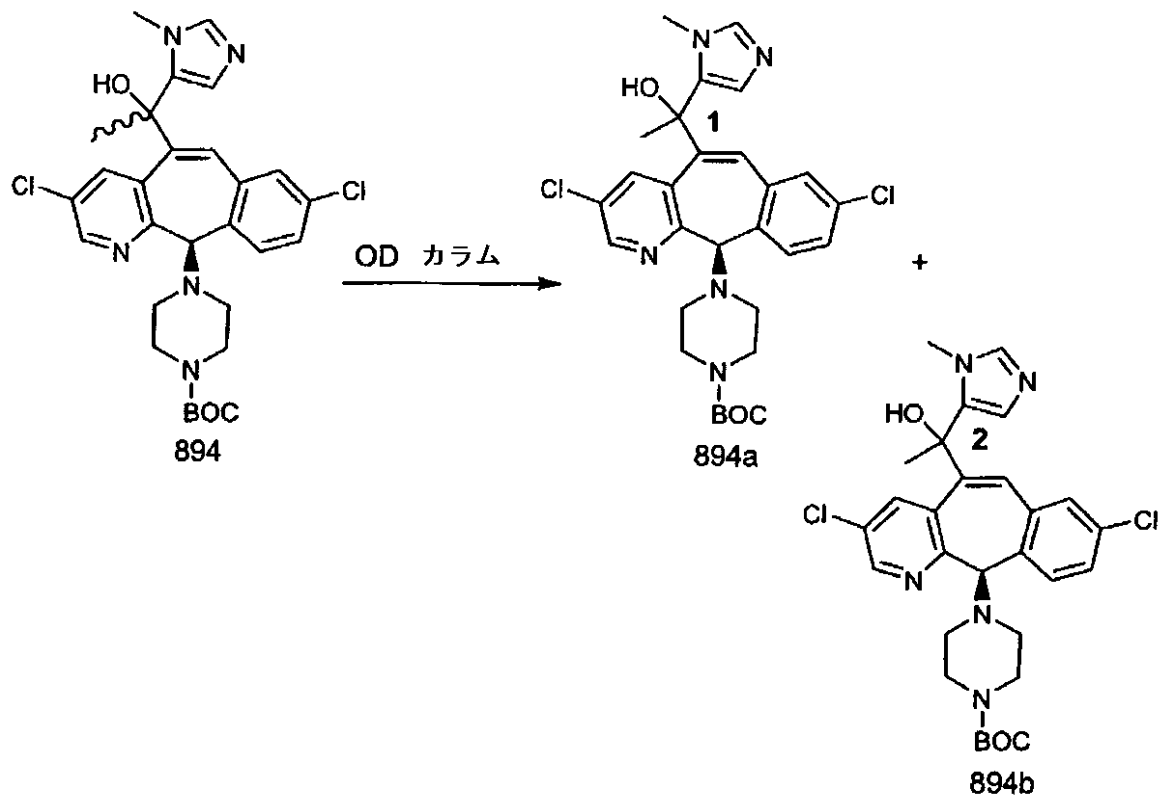
実施例510とほぼ同じ手順を使用して、891bを調製実施例73の生成物と反応させて、893を得た。

【0715】

(工程B)

【0716】

【化 3 1 3】



10

20

キラルHPLC（これは、Chiralcel ODカラムを使用し、そして0.2% DEAを含むIPA（20%）およびヘキサン（80%）で抽出する）により894をクロマトグラフィーにかけて、893a（すなわち、異性体1）および893b（すなわち、異性体2）を得た。

【0717】

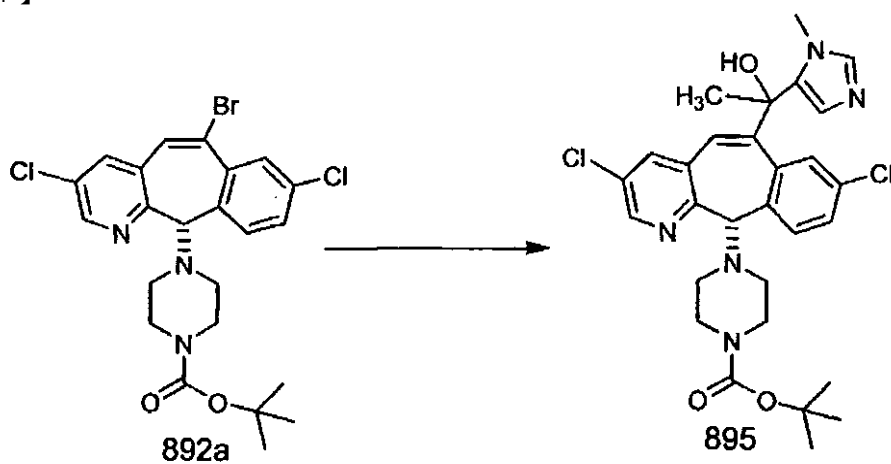
（調製実施例78）

（工程A）

30

【0718】

【化 3 1 4】



40

実施例510とほぼ同じ手順を使用して、892aを調製実施例73の生成物と反応させて、895を得た。

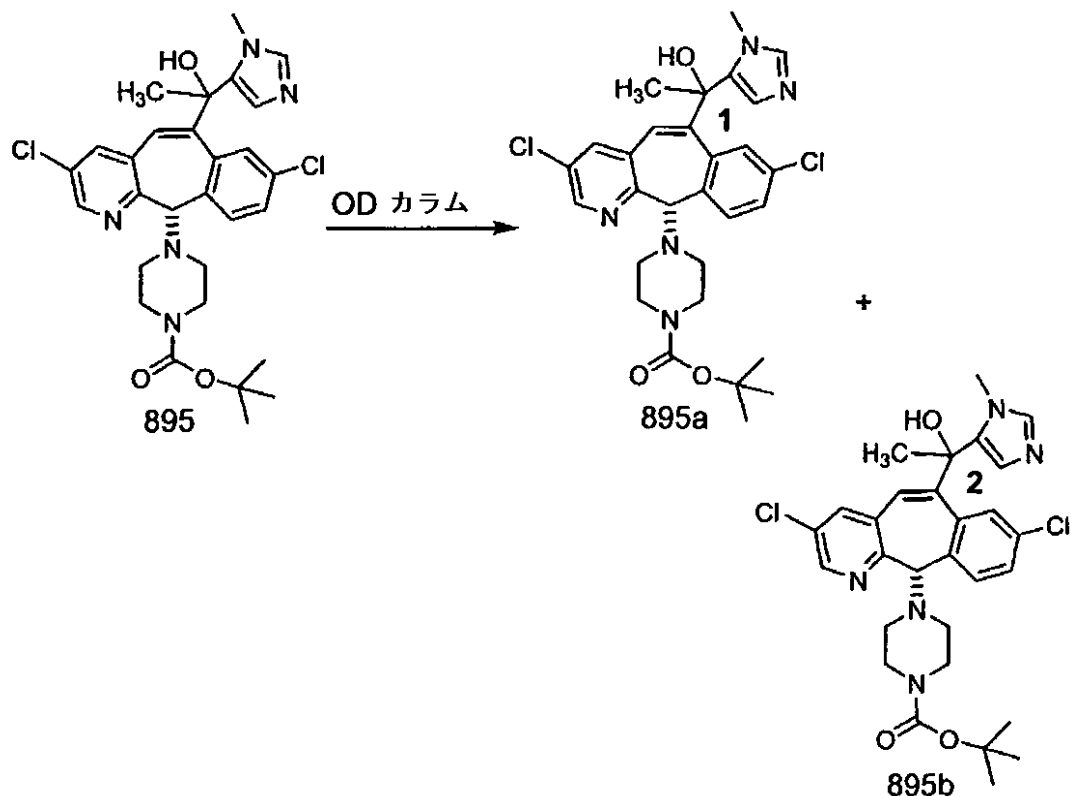
【0719】

（工程B）

【0720】

50

【化 3 1 5】



10

20

キラルHPLC（これは、Chiralcel ODカラムを使用し、そして0.2% DEAを含むIPA（20%）およびヘキサン（80%）で抽出する）により、化合物895をクロマトグラフィーにかけて、895a（すなわち、異性体1）および895b（すなわち、異性体2）を得た。

【0721】

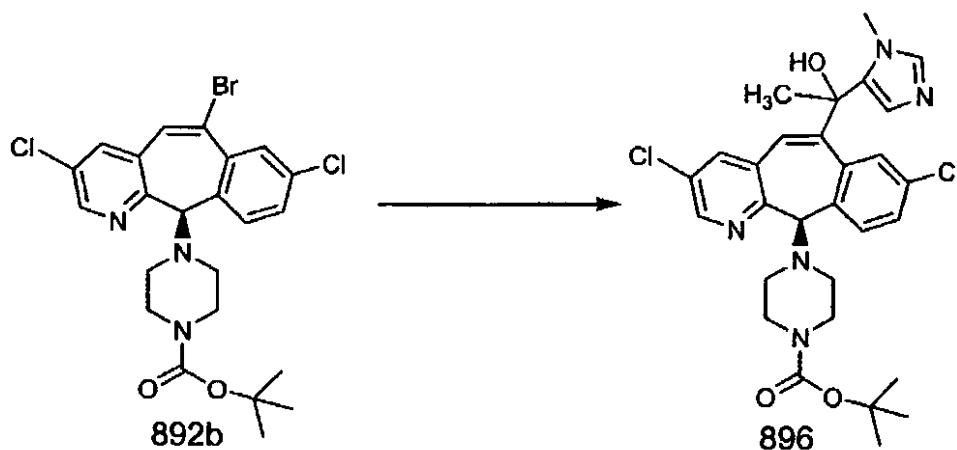
（調製実施例79）

（工程A）

30

【0722】

【化 3 1 6】



40

実施例510とほぼ同じ手順を使用して、892bを調製実施例73の生成物と反応させて、896を得た。

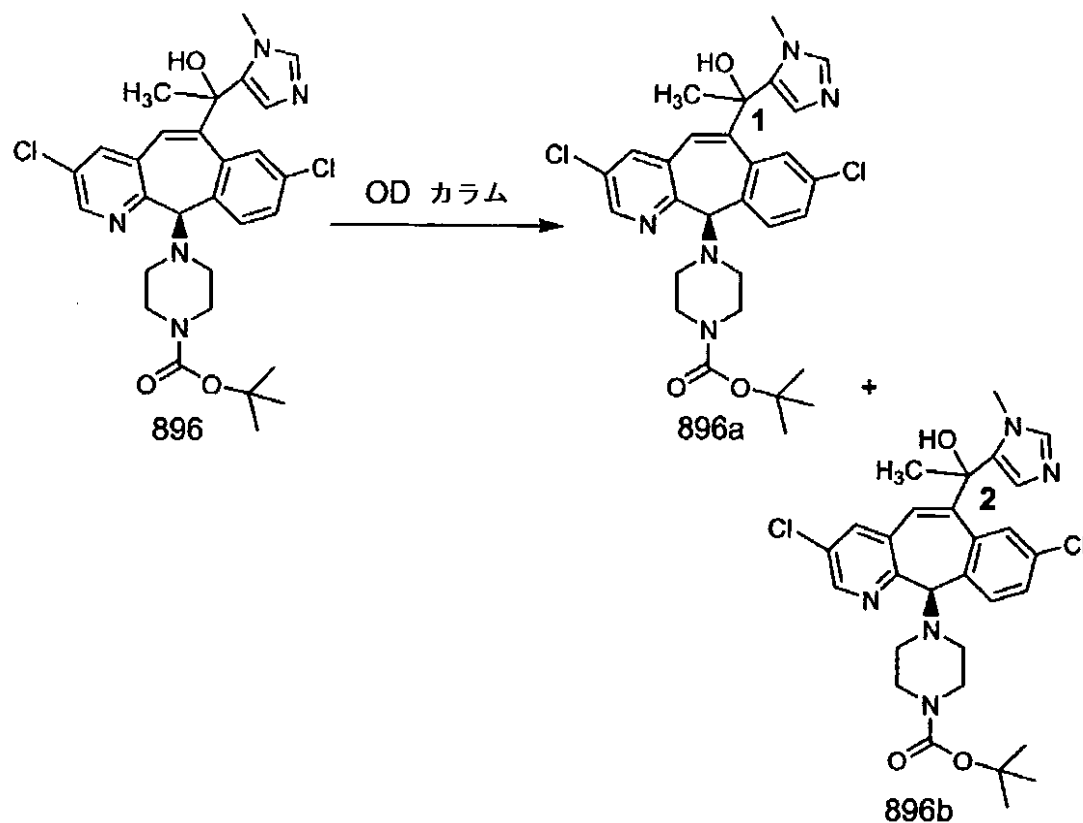
【0723】

（工程B）

【0724】

50

【化 3 1 7】



10

20

キラルHPLC（これは、Chiralcel ODカラムを使用し、そして0.2% DEAと共にIPA（20%）およびヘキサン（80%）で抽出する）により896をクロマトグラフィーにかけて、896a（すなわち、異性体1）および896b（すなわち、異性体2）を得た。

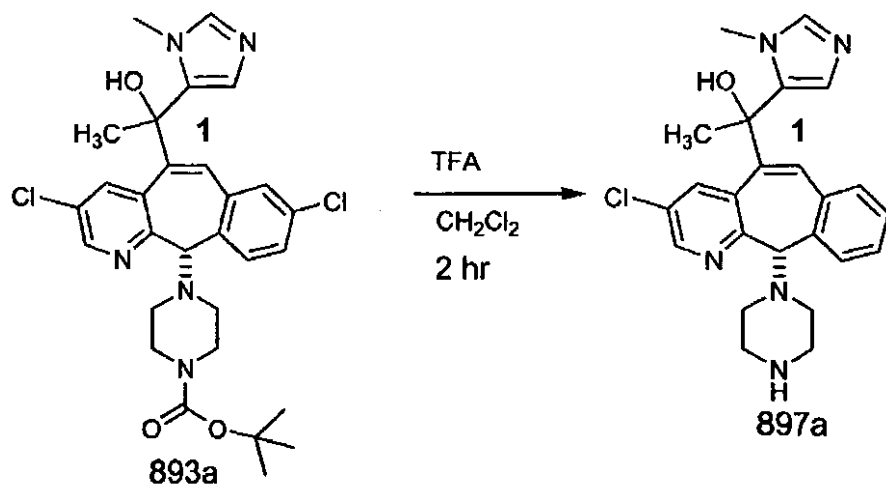
【0725】

（調製実施例80）

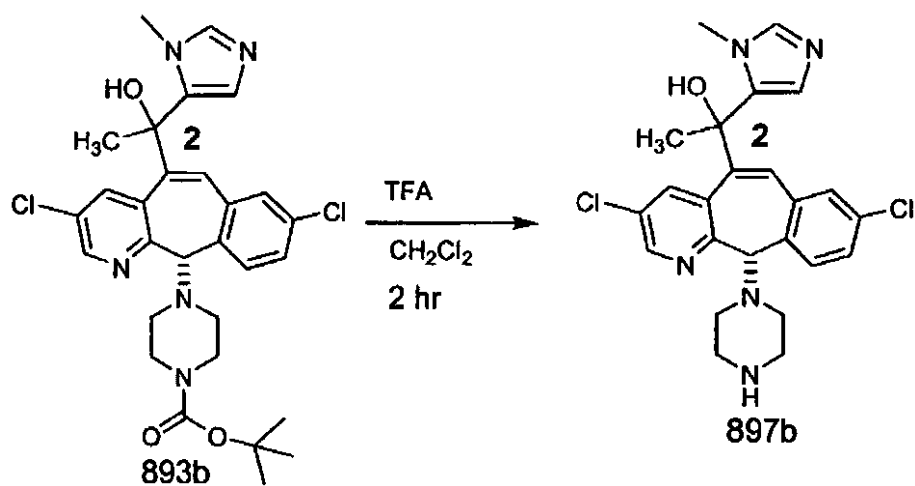
30

【0726】

【化 3 1 8】



10



20

30

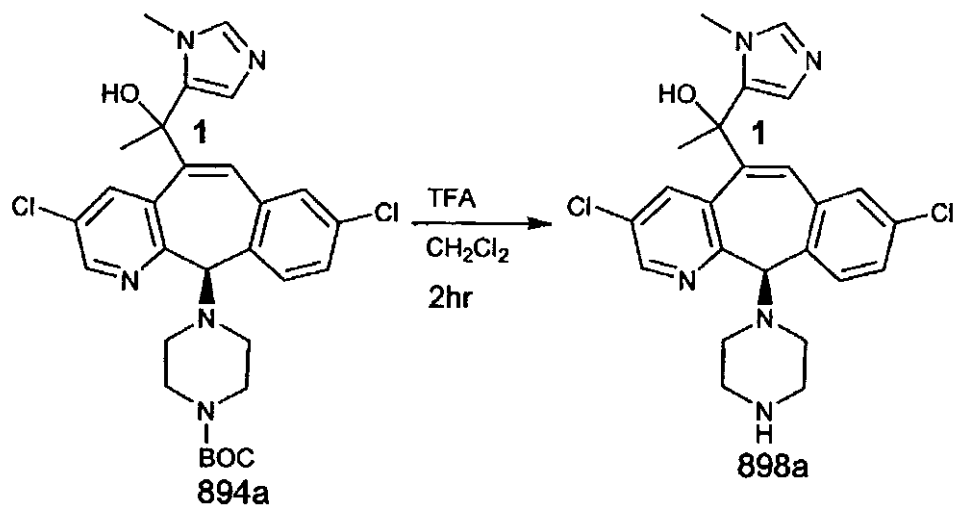
化合物 893a および 893b を、室温で N_2 下にて 2 時間にわたって CH_2Cl_2 / TFA と反応させることにより、それぞれ、897a および 897b に変換した。真空下にて濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、1.0N NaOH で洗浄する。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、897a (すなわち、異性体 1) および 897b (すなわち、異性体 2) を得る。

【0727】

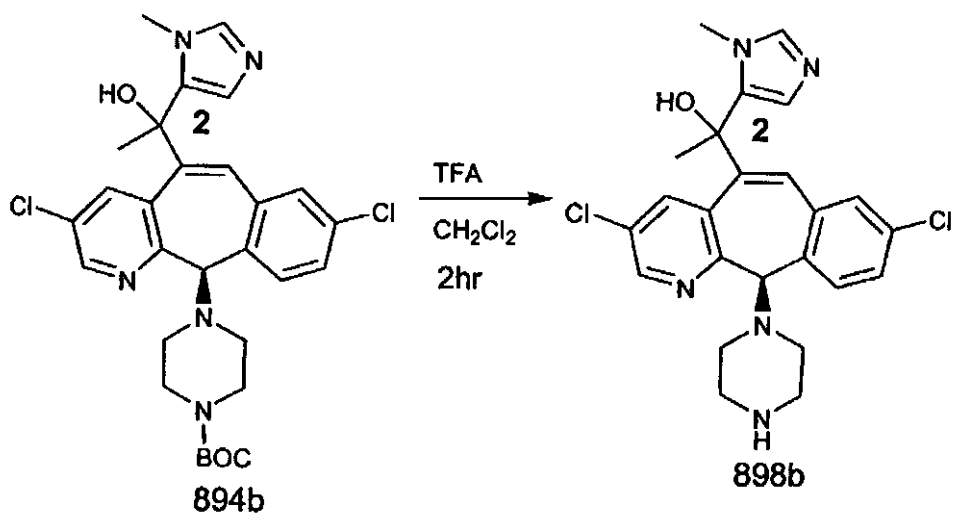
(調製実施例 81)

【0728】

【化 3 1 9】



10



20

30

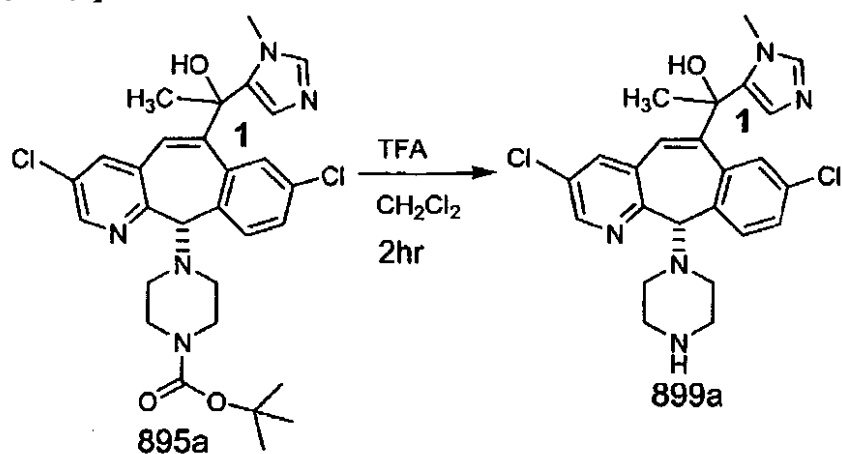
調製実施例 80 とほぼ同じ手順に従って、化合物 894a および 894b を、個々に、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、TFA/ CH_2Cl_2 と反応させて、化合物 898a（すなわち、異性体 1）および 898b（すなわち、異性体 2）を得た。

【0729】

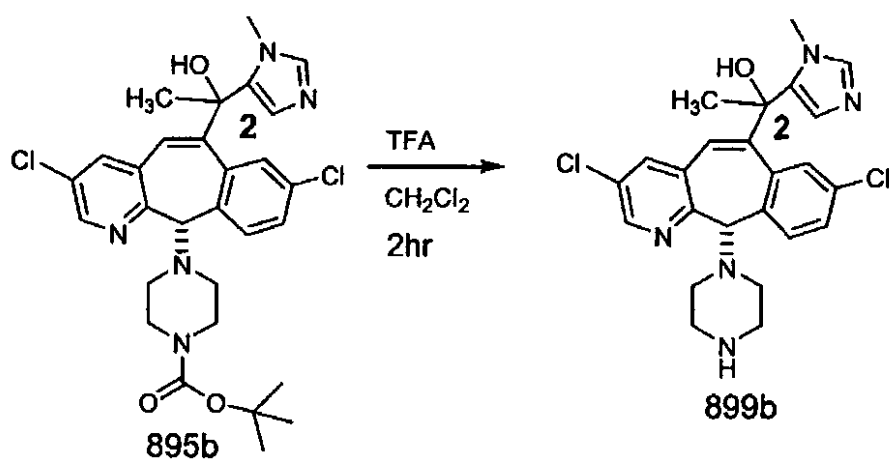
（調製実施例 82）

【0730】

【化 3 2 0】



10



20

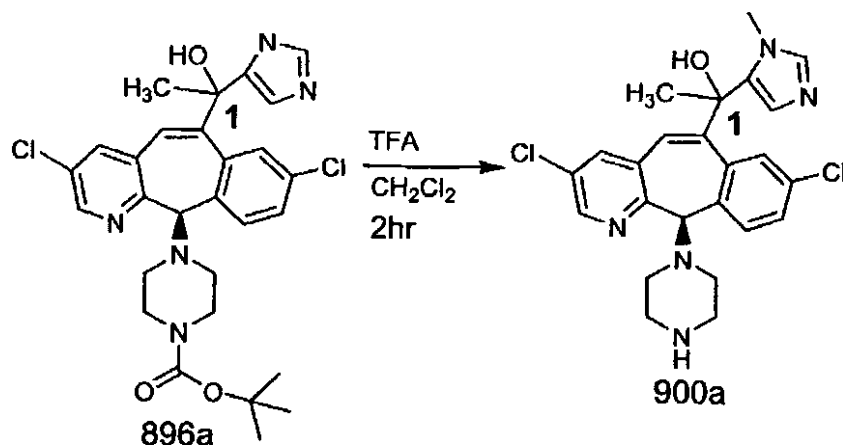
調製実施例 80 とほぼ同じ手順を使用して、化合物 895a および 895b を、個々に、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、TFA/ CH_2Cl_2 と反応させて、化合物 899a（すなわち、異性体 1）および 899b（すなわち、異性体 2）を得た。 30

【0731】

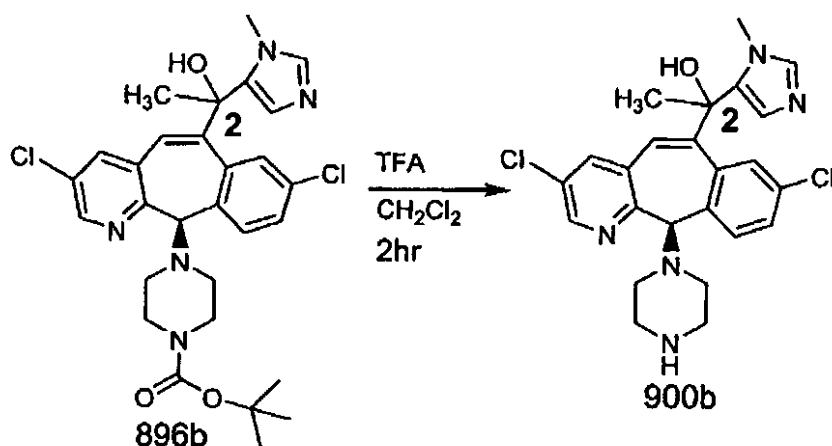
（調製実施例 83）

【0732】

【化 3 2 1】



10



20

調製実施例 80 とほぼ同じ手順を使用して、化合物 896a および 896b を、個々に、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、TFA/ CH_2Cl_2 と反応させて、化合物 900a（すなわち、異性体 1）および 900b（すなわち、異性体 2）を得た。

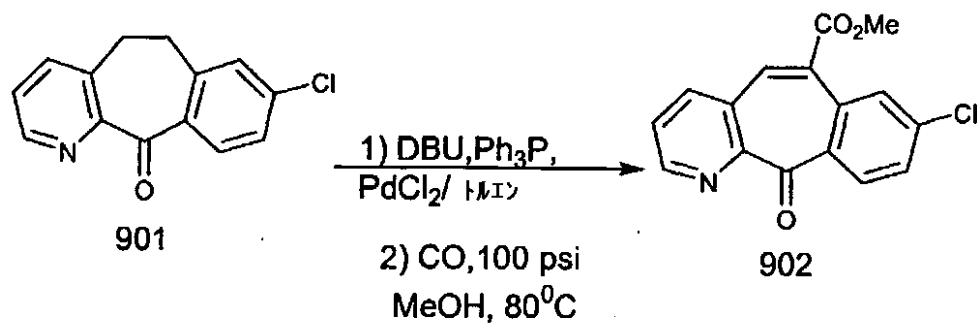
30

【0733】

（調製実施例 84）

【0734】

【化 3 2 2】



40

フラスコにて、出発物質 901（25 g、78 mmol）を DBU（15.7 mL、105.3 mmol、1.35 当量）； Ph_3P （9.44 g、0.39 mmol、0.5 当量）； PdCl_2 （1.38 g、7.8 mmol、0.1 当量）； MeOH （50 mL）／トルエン（200 mL）と混ぜ合わせ、そして Parr Shaker 中で、 CO 下にて、100 psi で、 80°C で、反応させた。反応が完結すると、その反応物を H_2O

50

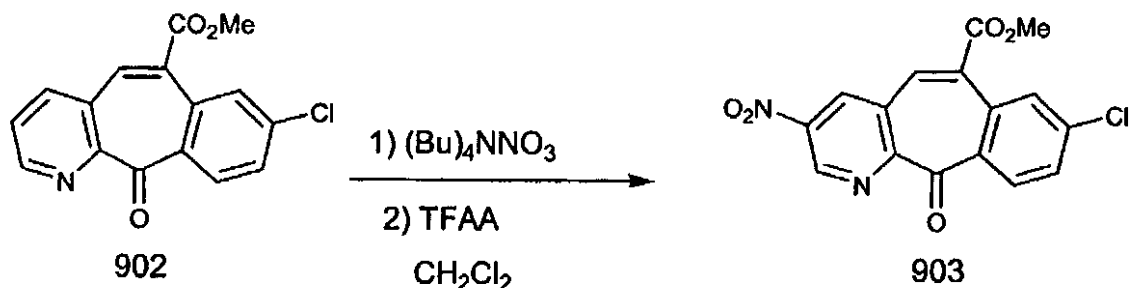
で処理し、そして酢酸エチルで抽出した。MgSO₄で乾燥し、そして蒸発させて、黒色シロップ(71g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)(これは、ヘキサンで溶出し、次いで、20%酢酸エチル/ヘキサン~40%E/Hで溶出する)にかけると、生成物902(39g)が得られた。

【0735】

(調製実施例85)

【0736】

【化323】



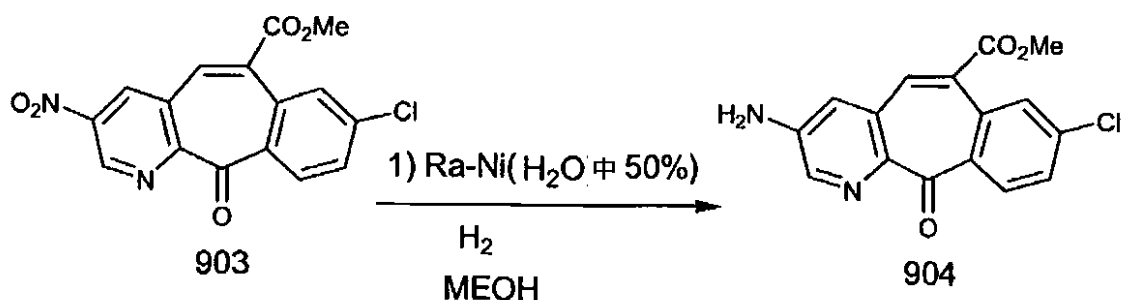
(Bu)₄NNO₃ (21.15g)をCH₂Cl₂ (220ML)に溶解し、氷浴中にて、N₂下で、冷却し、そしてTFAA (9.8ML)を点滴し、そして15分間攪拌する。得られた黄色溶液を、氷浴(0℃)で冷却しつつ、出発物質902 (18.97g)のCH₂Cl₂ (200ML)溶液にゆっくりと加える。0℃で15~20時間攪拌し、次いで、3時間にわたって、室温まで温める。反応物を飽和NaHCO₃で処理し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を単離し、そしてMgSO₄で乾燥し、乾燥状態まで蒸発させて、シロップとして、生成物を得た。粗製物を、SiO₂のクロマトグラフ(2回)(ヘキサンを使用し、次いで、20%および40%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出する)にかけた。30~40%の収率の生成物903(7.89g)。

【0737】

(調製実施例86)

【0738】

【化324】



Ra-Ni ((H₂O中の50%)、50g)をEtOH(5回、次いで、デカントする)で洗浄し、MeOH(3回)で洗浄し、次いで、MeOH(80ML)中の出発物質903(7.89g)に加え、得られた混合物を、H₂(バルーン)下にて、一晚攪拌する。反応は、TLCでモニターする。さらに多くのRaNi(25g、EtOHで5回洗浄し、次いで、w/MeOHで3回洗浄した)を加えた。反応が完結したとき、反応物を濾過し、不溶な黒色固形物を、その洗浄物の色が明るくなるまで、CH₂Cl₂/MeOHで洗浄し、濾液を合わせ、そして乾燥状態まで蒸発させて、褐色固形物904(3.88gの生成物)を得た。

【0739】

10

20

30

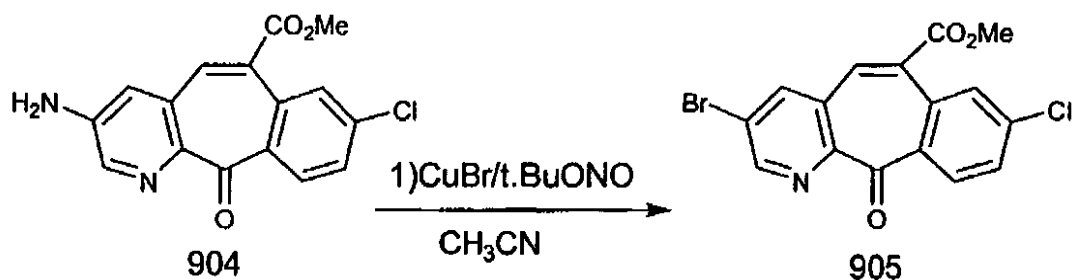
40

50

(調製実施例 87)

【0740】

【化325】



10

出発物質 904 (0.5 g) を CH₃CN (20 mL) に懸濁し、CuBr (0.42 g) を加え、そして N₂ 下にて、氷浴中で冷却する。t-BuONO (0.28 g) を加え、攪拌させ、そして室温まで温める。2 時間後、75 °C で攪拌し、約 2 時間攪拌する。反応が完結した後、反応物を 1 N HCl に加え、そして攪拌する。次いで、青色 (塩基性) になるまで、濃 NH₄OH を加える。CH₂Cl₂ で抽出し、その有機層を単離し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、生成物 905 を得る。

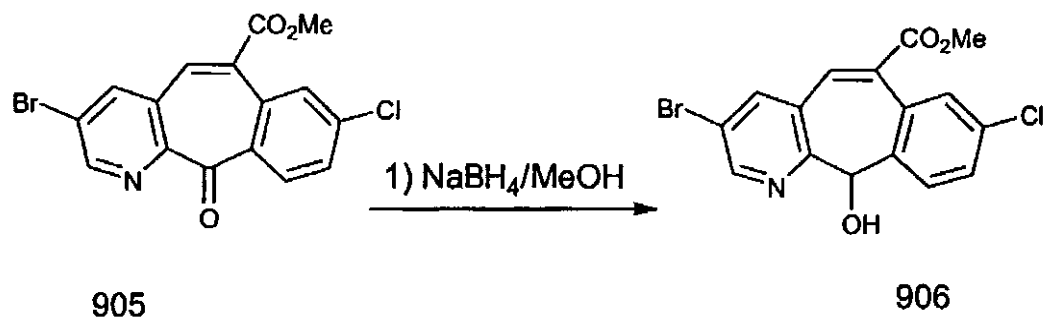
【0741】

(調製実施例 88)

20

【0742】

【化326】



30

出発物質 905 (3 g、7.92 mmol) を、氷/H₂O 浴中にて、MeOH (100 mL) 中で、0 °C で、攪拌し、次いで、その冷溶液に、NaBH₄ を少しずつ加える。0 °C で、1 時間攪拌し、次いで、室温で、1 時間攪拌する。1.0 N HCl (20 mL) を加え、10 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ で塩基化し、ブラインに加え、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、3.6 g の化合物 906 を得る。

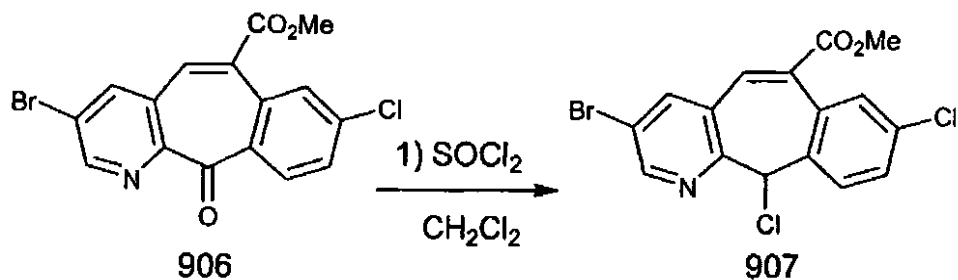
【0743】

(調製実施例 89)

40

【0744】

【化 3 2 7】



10

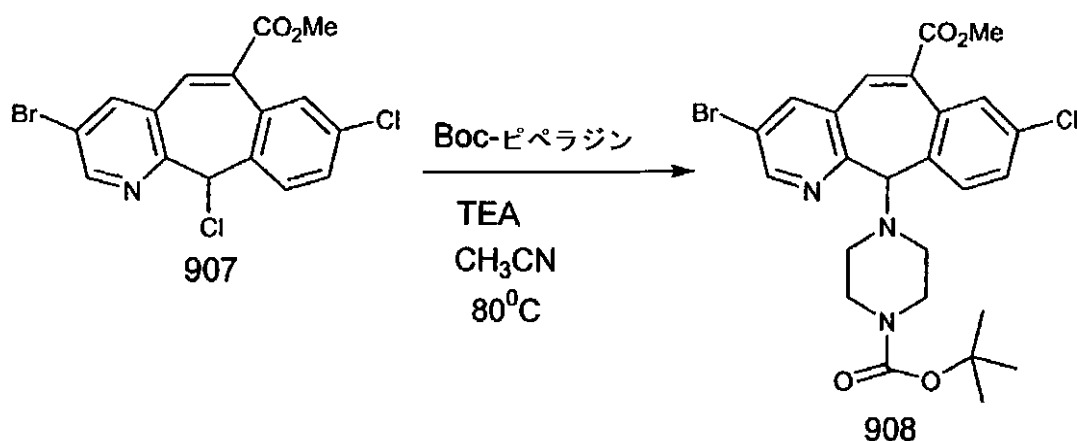
906 (3.5 g) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に SOCl_2 (2.1 mL) を加え、そして室温で、5 時間攪拌した。追加 (1.0 mL) SOCl_2 を加え、2 時間攪拌し、次いで、一晚攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、そして真空下にて乾燥して、3.6 g の粗生成物 907 を得た。

【0745】

(調製実施例 90)

【0746】

【化 3 2 8】



20

出発物質 907 (1.78 g、4.68 mmol) および TEA (1.9 mL、3 当量) の混合物に、Boc-ピペラジン (2.2 g、2.5 当量) を加え、 N_2 下にて、 CH_3CN (100 mL) 中で攪拌し、5 時間にわたって、 80°C まで加熱した。次いで、TLC を、 80°C で、週末にわたって攪拌した。反応物を 1.0 N HCl で処理し、そして酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄したのに続いて、1.0 N NaOH で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。反応物を濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、粗 908 (収率 62%) を得た。

30

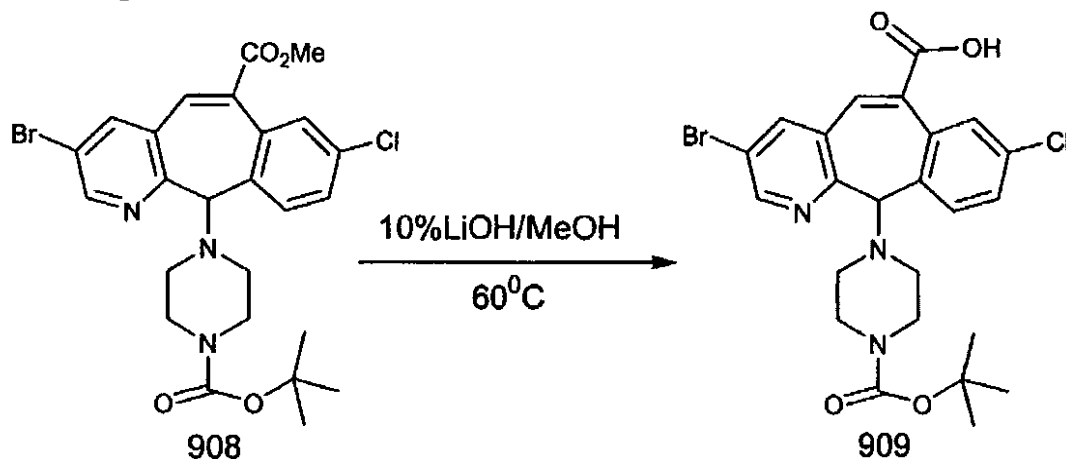
【0747】

(調製実施例 91)

40

【0748】

【化 3 2 9】



10

出発物質 908 (1.6 g) の MeOH (50 mL) 溶液に 12 mL の 10% LiOH 溶液 (約 4 M) を加え、反応物を 60 °C で攪拌した。固形物が沈殿した。混合物を一晩攪拌した。反応物は、透明黄色溶液になった。反応物を 10% K_2HPO_4 で処理し、そして酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させて、1.5 g の化合物 909 を得た。

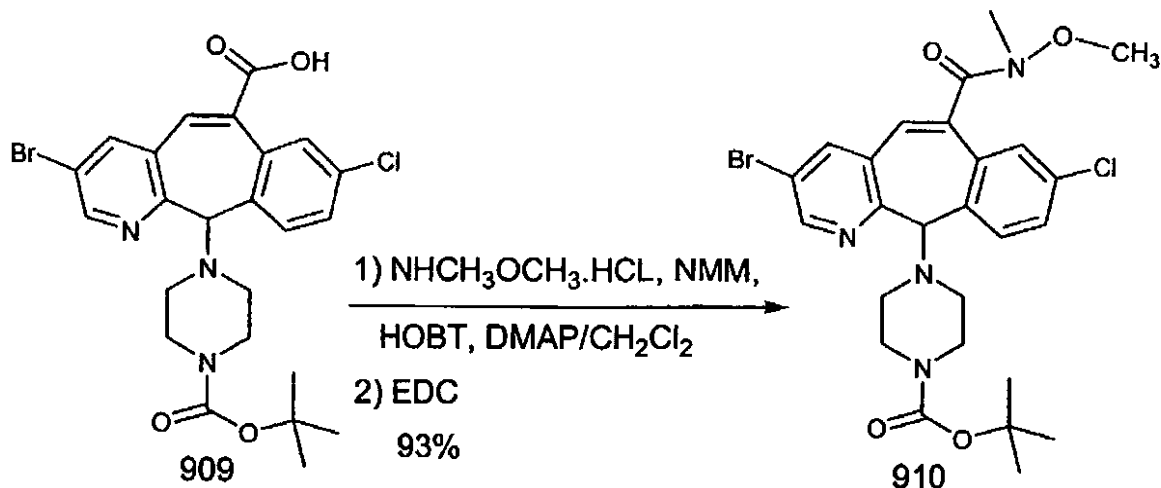
20

【0749】

(調製実施例 92)

【0750】

【化 330】



30

CH_2Cl_2 (20 mL) 中にて、出発物質 909 (1.5 g、約 7.8 mmol) ; $\text{NHCH}_3\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$; NMM ; HOBT ; & DMAP を混ぜ合わせ、そして 10 分間攪拌し、次いで、EDC (0.64 g、1.2 当量) を加え、そして室温で、一晩攪拌した。反応物を 1 N HCl で処理し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、続いて、1 N NaOH で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、その濾液を乾燥状態まで蒸発させて、1.45 g の粗化合物 910 を得た。

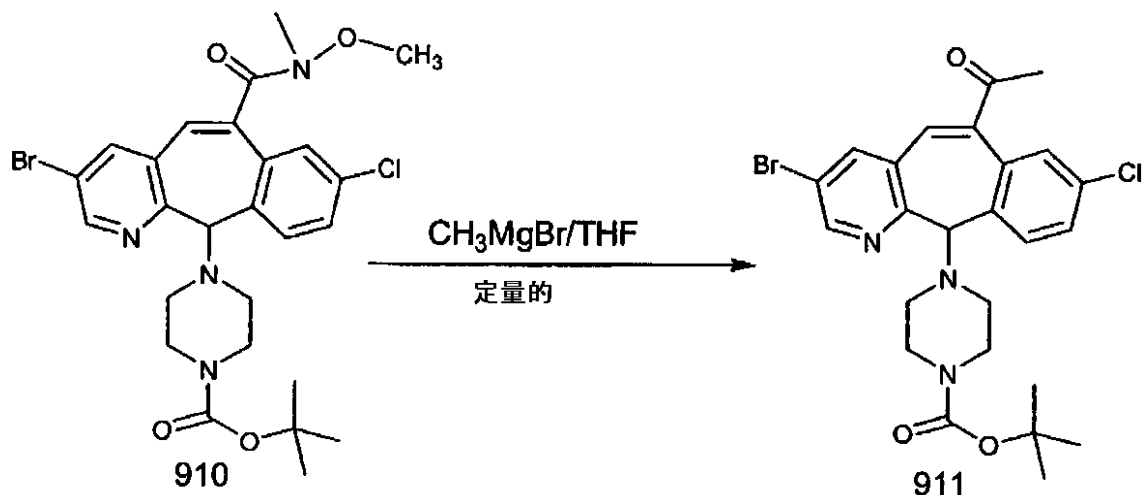
40

【0751】

(調製実施例 93)

【0752】

【化 3 3 1】



10

910 (1.45 g、2.5 mmol) の THF (50 mL) 溶液に CH_3MgBr / エーテル (3.8 mL、4.5 当量) の 3 M 溶液を滴下して、黒褐色溶液を得た。反応物を、 N_2 下にて、室温で、2 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 NH_4Cl 溶液で処理し、そして酢酸エチルで抽出した。ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、黄色固形化合物を得、これを、カラムクロマトグラフィーにかけた後、ラセミ混合物として、1.33 g の化合物 911 を得た。

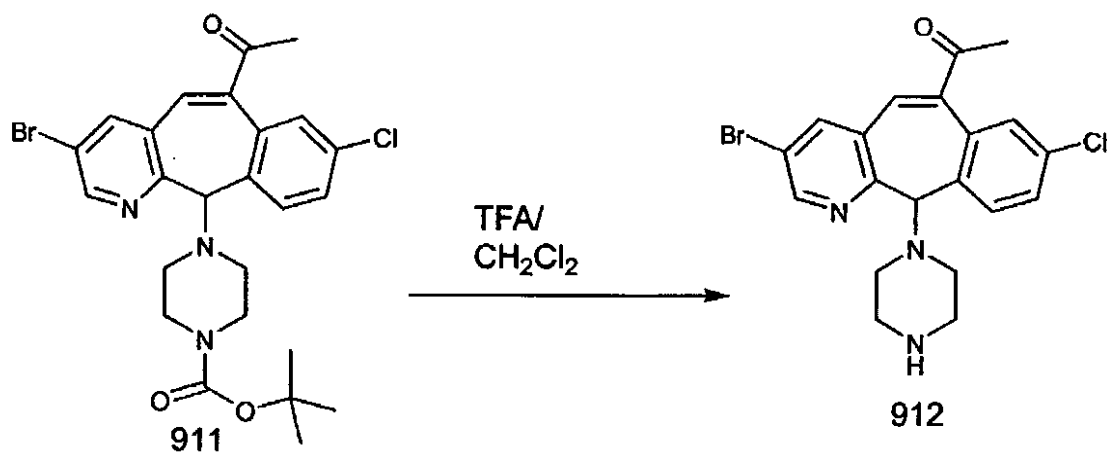
20

【0753】

(調製実施例 94)

【0754】

【化 3 3 4】



30

出発物質 911 (0.90 g) を CH_2Cl_2 (35 mL) および TFA (35 mL) に溶解し、そして室温で、一晩攪拌した。1.0 N NaOH で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、化合物 912 を得た。

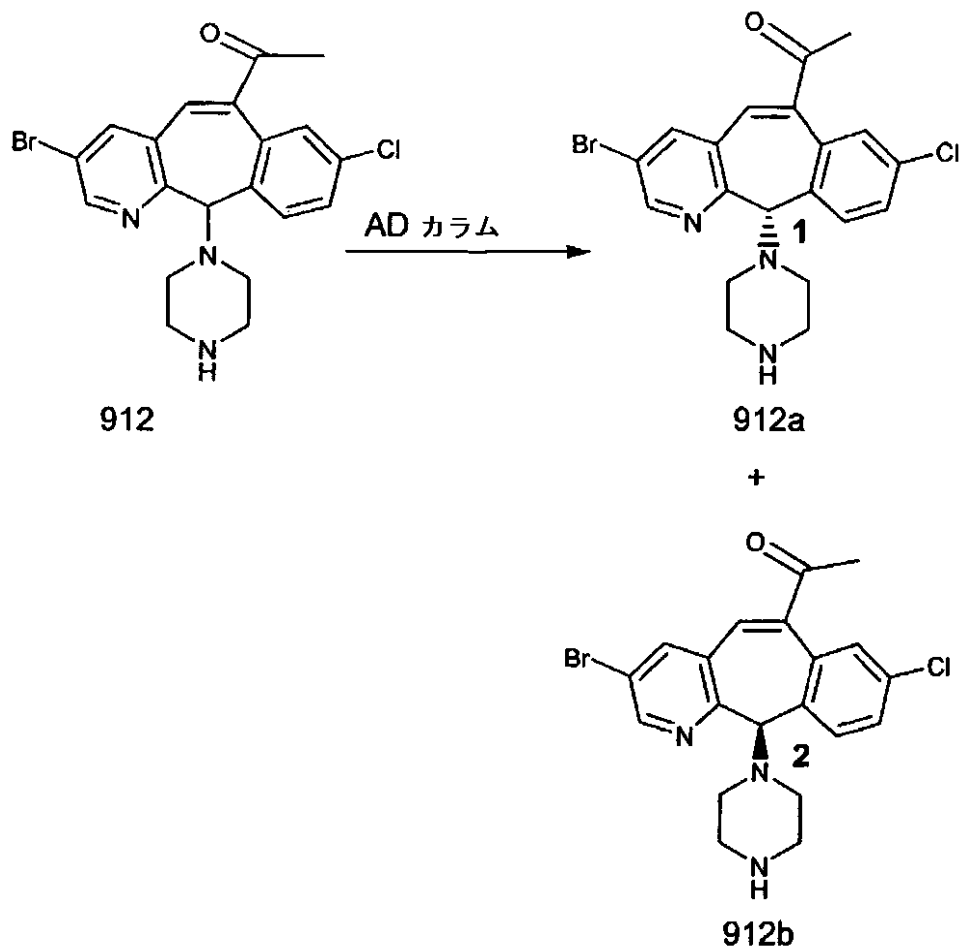
40

【0755】

(調製実施例 95)

【0756】

【化 3 3 5】



10

20

912を、Chiral Prep HPLC（これは、Chiral AD Columnを使用し、そして10%IPA／90%ヘキサン＋0.2%DEAで溶出する）により、その鏡像異性体に分離して、化合物912aおよび912bを得た。

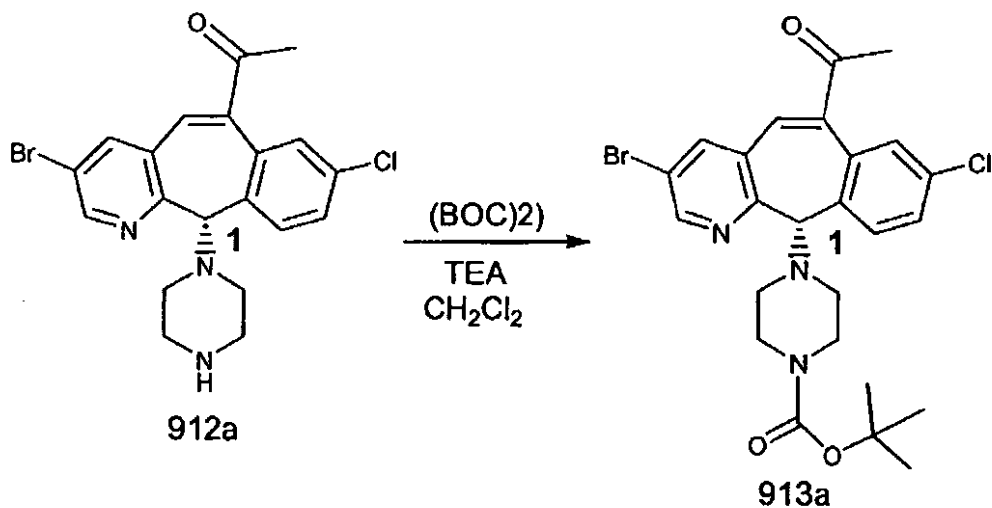
30

【0757】

(調製実施例96)

【0758】

【化 3 3 6】



40

出発物質912a（0.284g、0.656mmol）をCH₂Cl₂（5ML）、TEA（1.83ML、2.0当量）および（BOC）₂O（0.215g、1.5当量）に溶解し、そして室温で、一晩攪拌した。反応物を蒸発させ、粗製物をカラムクロマト

50

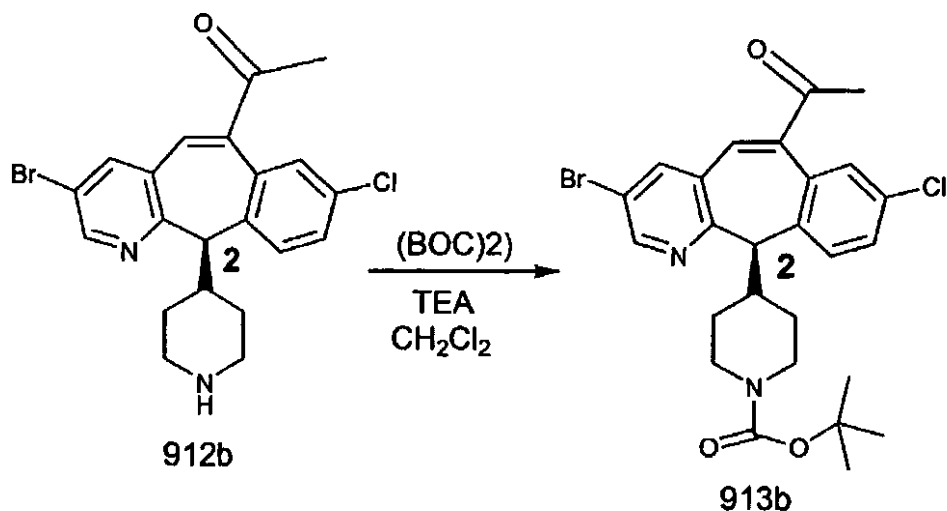
グラフィー（これは、10%および25%の酢酸エチル／ヘキサンを使用する）で精製して、0.3gの化合物913aを得た。

【0759】

（調製実施例97）

【0760】

【化337】



10

20

出発物質912b（0.254g、0.587mmol）を CH_2Cl_2 （5ML）、TEA（1.64ML、2.0当量）および $(\text{BOC})_2\text{O}$ （0.192g、1.5当量）に溶解し、そして室温で、一晚攪拌した。反応物を蒸発させ、そして粗製物をカラムクロマトグラフィー（これは、10%および25%酢酸エチル／ヘキサンを使用する）で精製して、0.255gの化合物913bを得た。

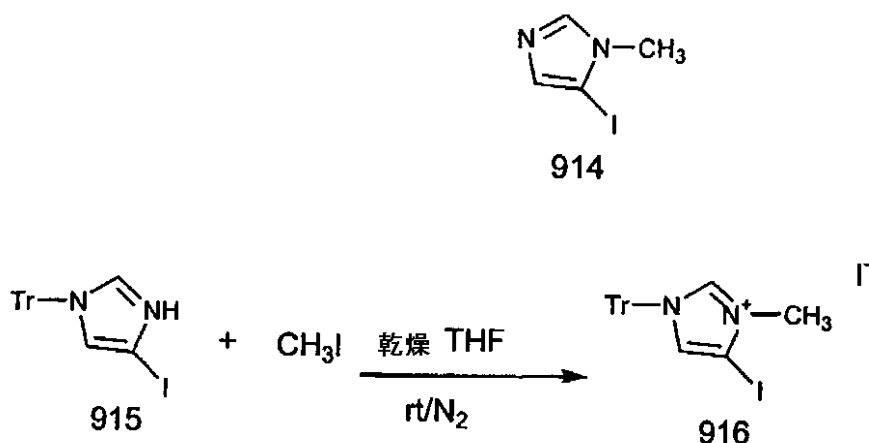
【0761】

（調製実施例98）

（工程A）

【0762】

【化338】



30

40

市販の（Acros製）915（30g、68.8mmol）を、 N_2 下にて、無水THF（600ml）に懸濁した。室温で、 N_2 下にて、それが透明な溶液を形成するまで、攪拌した。室温で、 N_2 下にて、 CH_3I （50ml、114g、803.2mmol）を滴下した。その懸濁液を、室温で、 N_2 下にて、4日間攪拌したのについて、TLC（10%MeOH-2M NH_3 / CH_2Cl_2 ）にかけた。その懸濁液を濾過し、固形物を無水THFで洗浄した。その固形物を、ハウス真空下にて、40℃で乾燥して、3

50

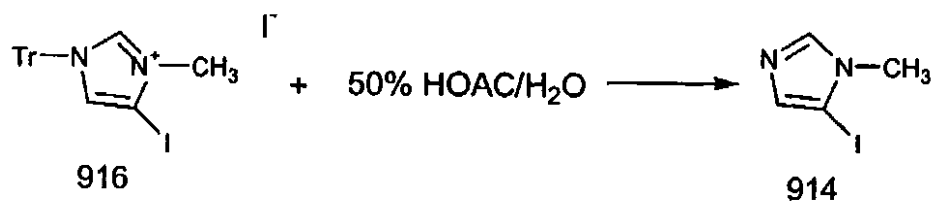
1. 11 g の褐色固形物である化合物 916 を得た。

【 0 7 6 3 】

(工程 B)

【 0 7 6 4 】

【化 3 3 9】



916 (31.1 g、53.79 mmol) を 50% HOAc / H₂O (200 mL) に懸濁し、そして還流下にて、一晚加熱した。TLC で追跡する。反応が完結したとき、室温まで冷却し、得られた懸濁液を濾過した。50% HOAc / H₂O で洗浄した。乾燥状態まで蒸発させた。その固形物を CH₂Cl₂ に懸濁した。1 N NaOH で pH 10 ~ 11 まで塩基化した。CH₂Cl₂ 層を分離し、そして水相を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を合わせ、そして飽和 NaCl 溶液で洗浄した。MgSO₄ で乾燥し、乾燥状態まで蒸発させて、914 (8.68 g の灰白色の固形物) を得た。

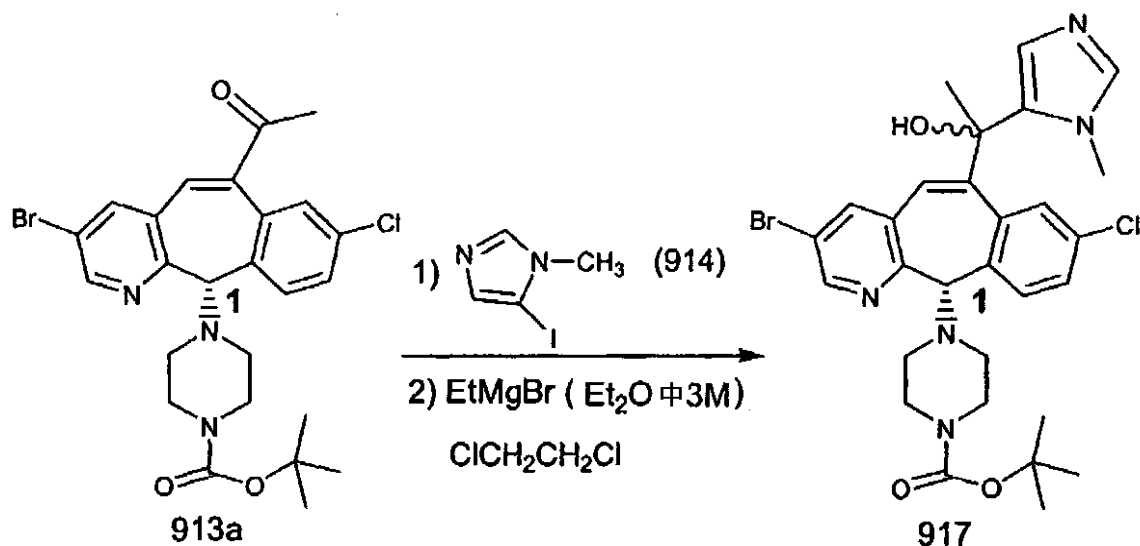
【 0 7 6 5 】

(調製実施例 99)

(工程 A)

【 0 7 6 6 】

【化 3 4 0】



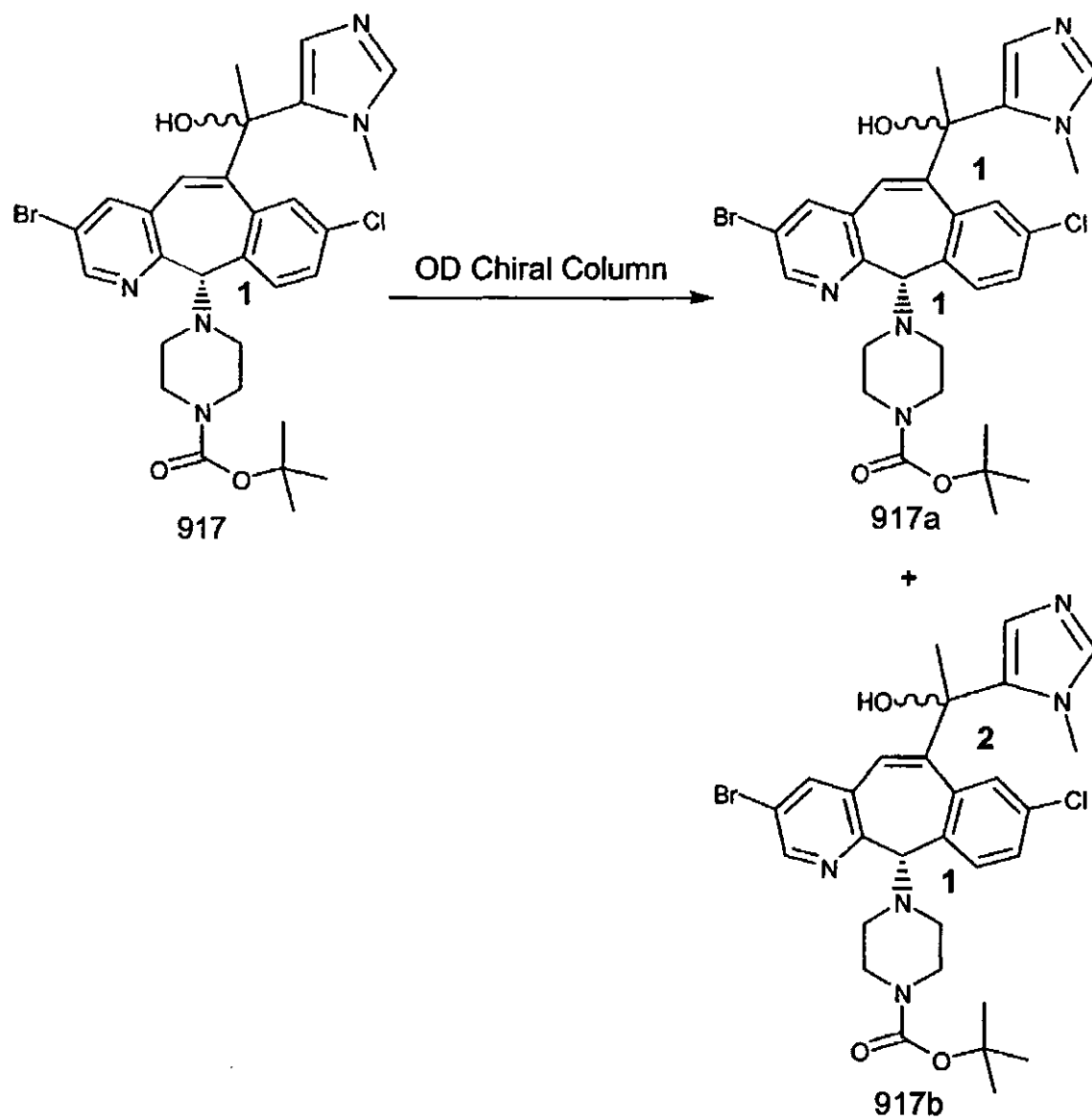
914 (0.656 g、3.15 mmol、6当量)の $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (6 M L) 溶液に、30分間にわたって、 EtMgBr (Et_2O 中で3モル) 溶液 (2.89 mmol、963 μL 、5.5当量) を滴下した。この白色懸濁混合物に、次いで、913a (0.280 g、0.525 mmol) を加え、そして60℃で、3時間攪拌した。その反応物を冷 NH_4Cl に注ぐことにより、0℃で、飽和 NH_4Cl で処理した。酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO_2) (これは、1%、2%および3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出した) にかけると、0.054 gの化合物917が得られた。

【 0 7 6 7 】

(工程 B)

【0768】

【化341】



10

20

30

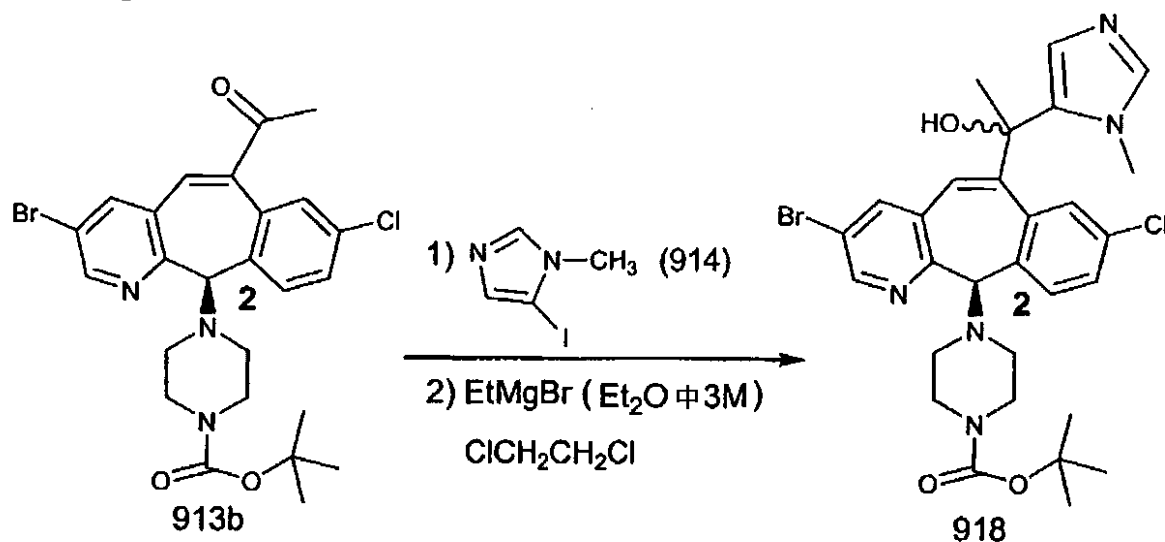
917を、HPLC（これは、Chiral OD Columnを使用し、そして20%IPA／ヘキサンで溶出する）により分離して、917a（異性体1）および917b（異性体2）を得た。

【0769】

（調製実施例100）

【0770】

【化 3 4 2】



10

914 (0.518 g、3.15 mmol、6当量) の ClCH₂CH₂Cl (6 mL) 溶液に、30 分間にわたって、EtMgBr (Et₂O 中で 3 モル) 溶液 (791 μL) を滴下した。この白色懸濁混合物に、次いで、913b (0.280 g、0.525 mmol) を加え、そして 60 °C で、3 時間攪拌した。その反応物を冷 NH₄Cl に注ぐことにより、0 °C で、飽和 NH₄Cl で処理した。酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂) (これは、1%、2% および 3% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出した) にかけると、0.054 g の化合物 918 が得られた。

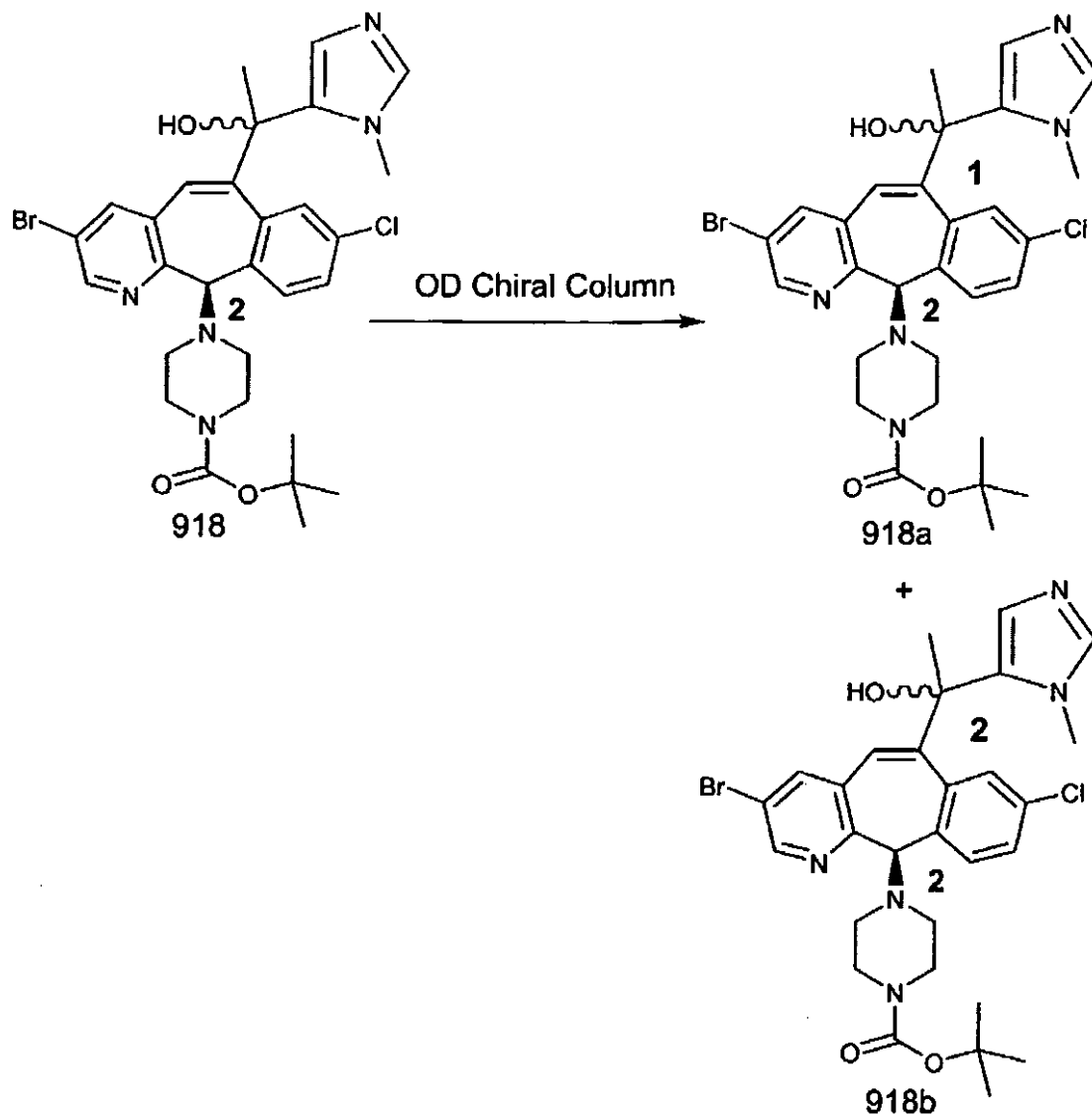
20

【0771】

(工程 B)

【0772】

【化 3 4 3】



10

20

30

918を、HPLC（これは、Chiral OD Columnを使用し、そして20%IPA／ヘキサンで溶出する）により分離して、918aを得た。

【0773】

【化 3 4 4】

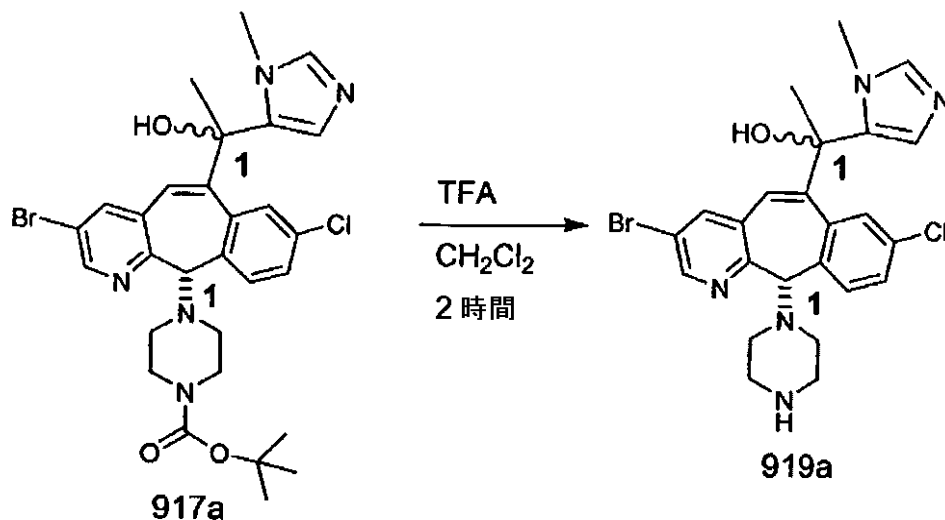
20%IPA/Hexanes to give Isomers 918a ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , TMS) δ 1.419 (s, 9H), 1.457 (s, 1H), 1.894 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 3.214 (broad, 1H), 3.540 (s, 1H), 3.738 (s, 1H), 3.760 (s, 1H), 3.888 (s, 3H), 4.540 (s, 1H), 6.479 (s, 1H), 7.128 (s, 1H), 7.260 (d, 1H), 7.340 (s, 2H), 7.627 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.221 (s, 1H), 8.486 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H). (21) Mp = 188-190 $^\circ\text{C}$, and 918b.

40

(調製実施例101)

【0774】

【化 3 4 5】



10

化合物 917a を、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、 CH_2Cl_2 / TFA と反応させることにより、919a に変換した。次いで、反応物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 に吸収させ、そして 1.0 N NaOH で洗浄した。単離した有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 919a を得る。

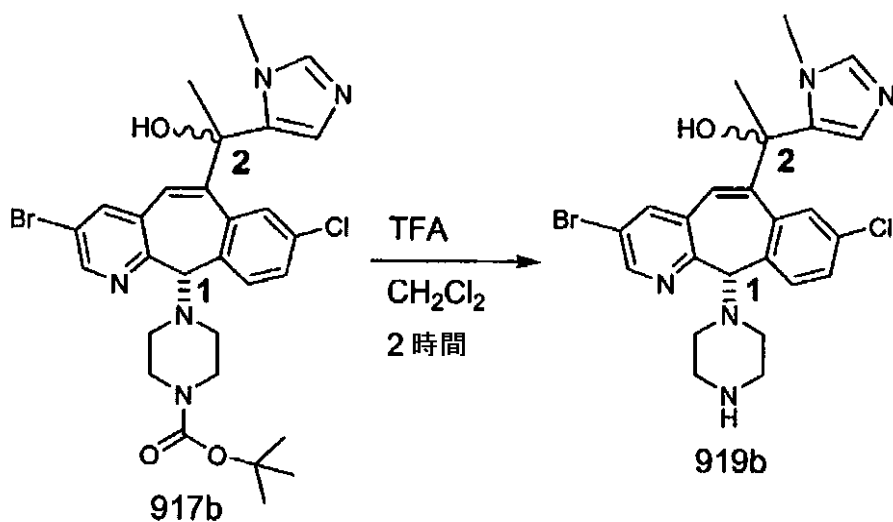
20

【0 7 7 5】

(調製実施例 102)

【0 7 7 6】

【化 3 4 6】



30

化合物 917b を、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、 CH_2Cl_2 / TFA と反応させることにより、919b に変換した。次いで、反応物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 に吸収させ、そして 1.0 N NaOH で洗浄した。単離した有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 919b を得る。

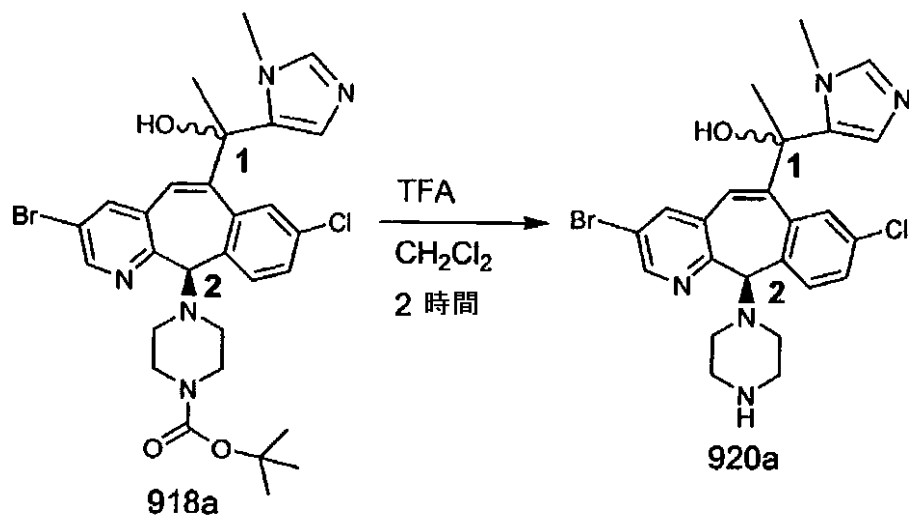
40

【0 7 7 7】

(調製実施例 103)

【0 7 7 8】

【化 3 4 7】



10

化合物 918a を、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、 CH_2Cl_2 / TFA と反応させることにより、920a に変換した。次いで、反応物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 に吸収させ、そして 1.0 N NaOH で洗浄した。単離した有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 920a を得る。

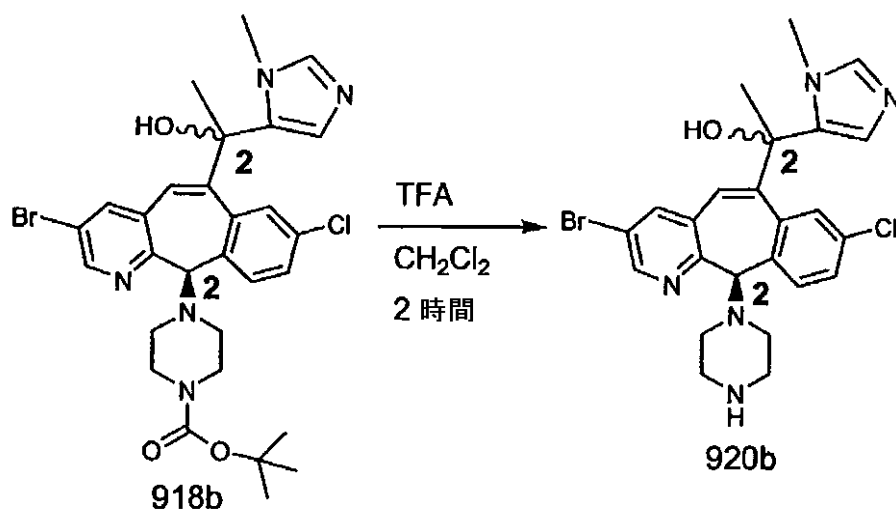
20

【0779】

(調製実施例 104)

【0780】

【化 3 4 8】



30

化合物 918b を、室温で、 N_2 下にて、2 時間にわたって、 CH_2Cl_2 / TFA と反応させることにより、920b に変換した。次いで、反応物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 に吸収させ、そして 1.0 N NaOH で洗浄した。単離した有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 920b を得る。

40

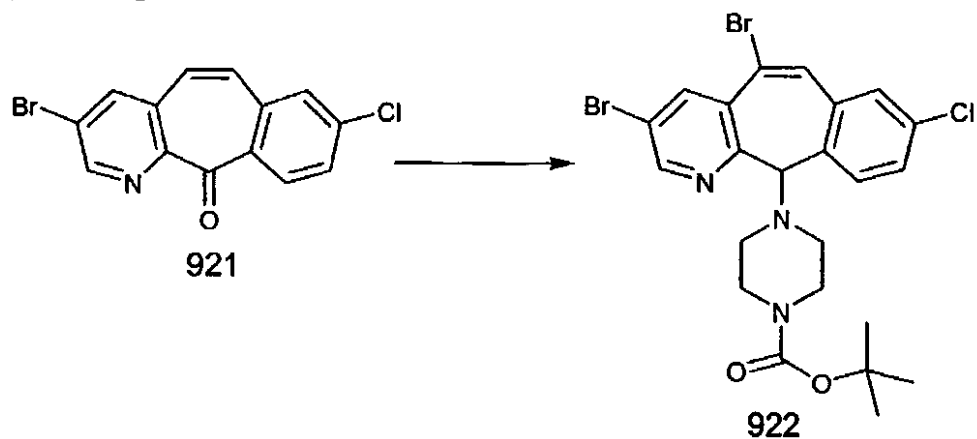
【0781】

(調製実施例 105)

(工程 A)

【0782】

【化 3 4 9】



10

化合物 9 2 1 を、WO 0 2 / 1 8 3 6 8 の調製実施例 2 3、工程 A ~ D とほぼ同じ様式で反応させて、化合物 9 2 2 を得た。

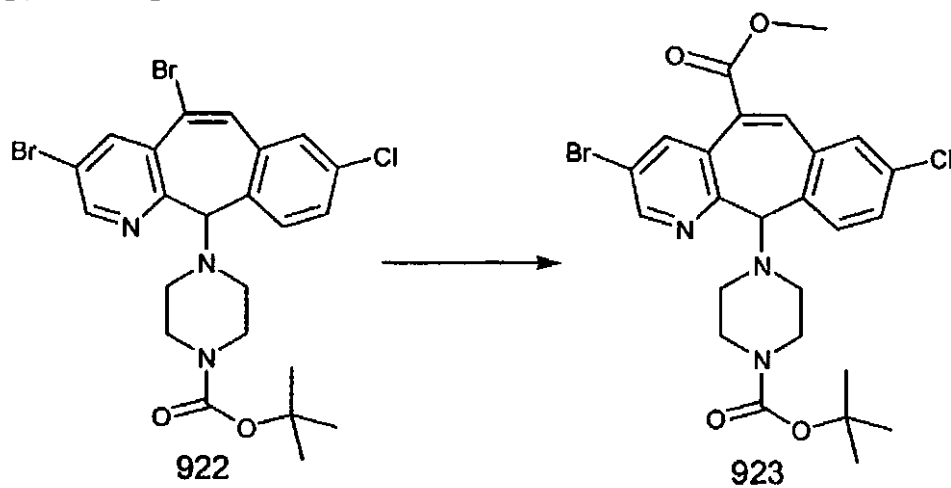
【0 7 8 3】

(工程 B)

【0 7 8 4】

【化 3 5 0】

20



30

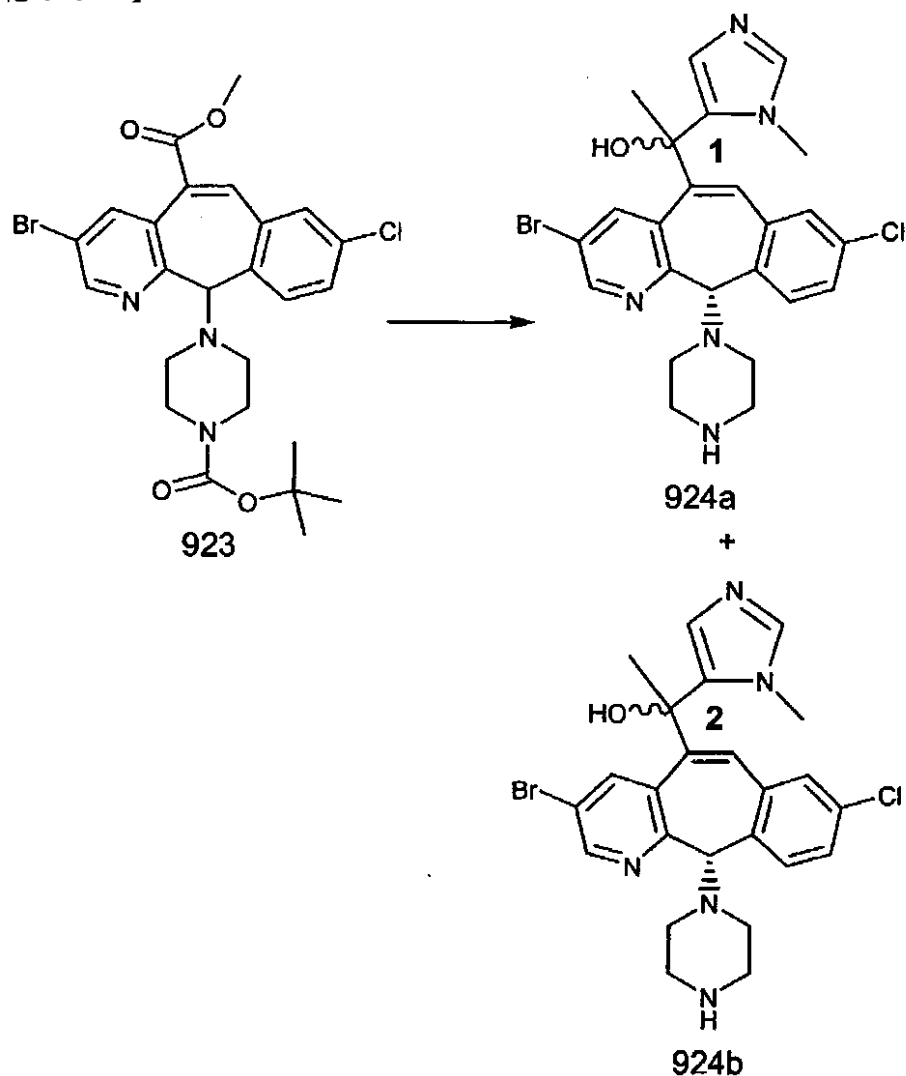
WO 0 2 / 1 8 3 6 8 の調製実施例 4 2、工程 A とほぼ同じ様式で、出発物質として 9 2 2 を使用して、化合物 9 2 3 を調製する。

【0 7 8 5】

(調製実施例 1 0 6)

【0 7 8 6】

【化 3 5 1】



10

20

30

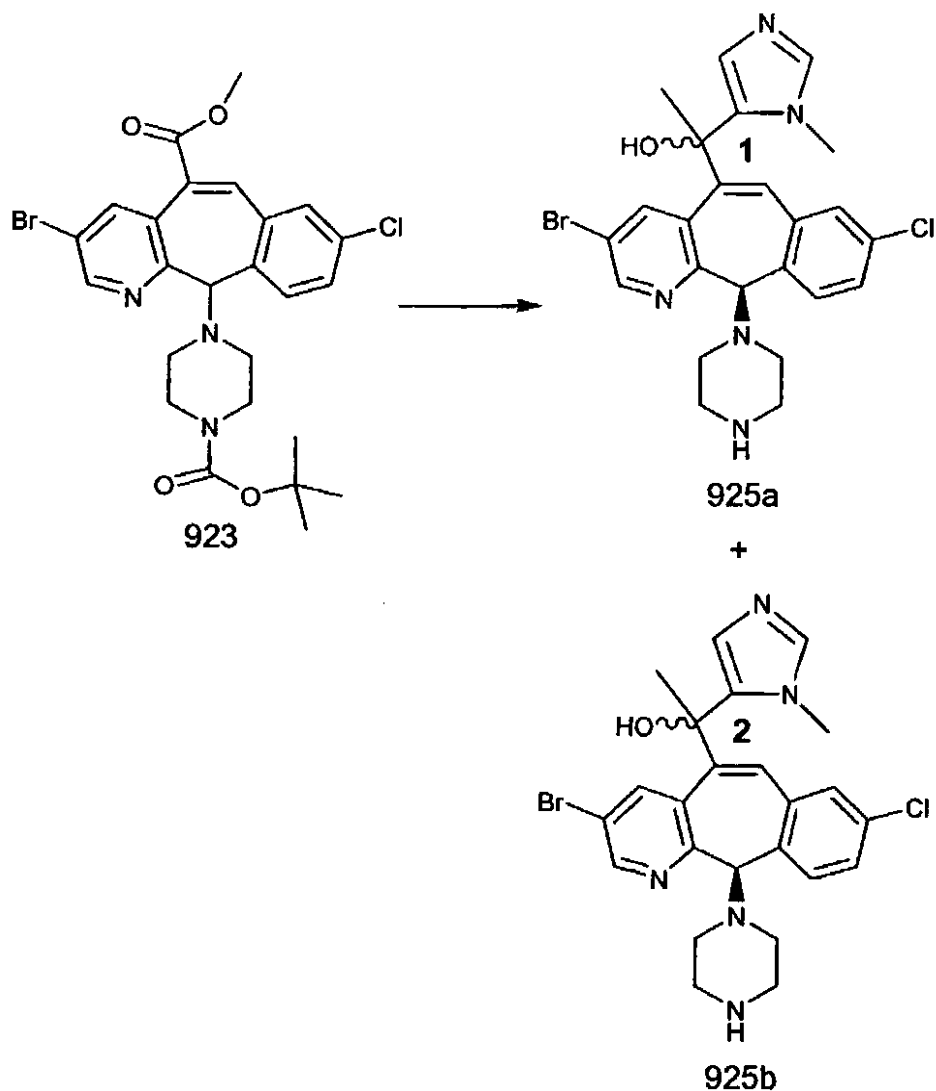
調製実施例 91～104 とほぼ同じ様式で、調製実施例 105、工程 B から得た化合物 923 を反応させて、924a（すなわち、異性体 1）および 924b（すなわち、異性体 2）を得た。

【0787】

（調製実施例 107）

【0788】

【化 3 5 1 A】



10

20

30

調製実施例 91～104 とほぼ同じ様式で、調製実施例 105、工程 B から得た化合物 923 を反応させて、925a（すなわち、異性体 1）および 925b（すなわち、異性体 2）を得た。

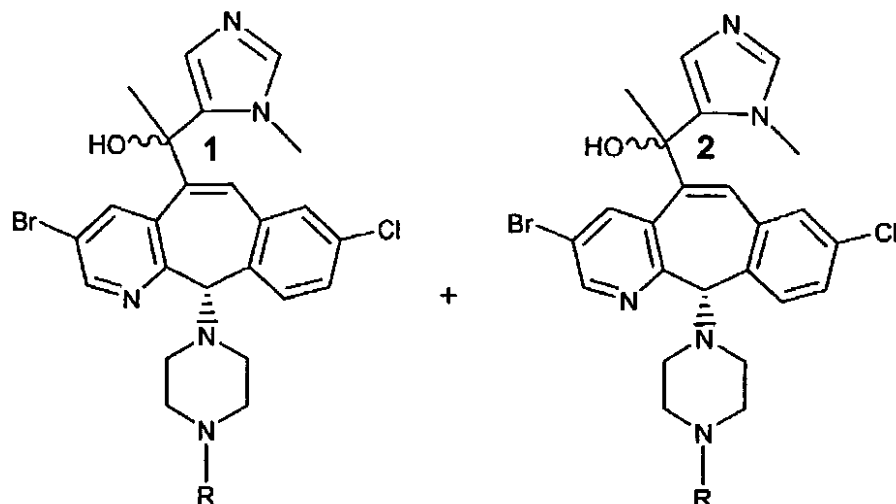
【0789】

（実施例 1295）

実施例 590～603（ここで、それらのクロロホルメートは、調製実施例 74 の手順に従って、調製される）とほぼ同じ手順に従って、924a および 924b を使用して、次式の化合物：

【0790】

【化 3 5 2】



10

を調製し、ここで、Rは、表 9 1 で定義されており、そして式中の番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす。

【 0 7 9 1】

【化 3 5 3】

20

表 91

実施例	R	異性体 1	異性体 2
1295		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃ , TMS) δ 1.417 (s, 9H), 1.454 (d, J=1.6Hz, 1H), 1.857 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 4H), 3.205 (broad, 1H), 3.432 (s, 1H), 3.612 (s, 1H), 3.731 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.853 (s, 3H), 4.575 (s, 1H), 6.538 (s, 1H), 7.086 (s, 1H), 7.114 (s, 1H), 7.262 (d, 2H), 7.540 (s, 1H), 8.530 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.876 (d, J=2.0Hz, 1H).	mp= 184-185 °C

30

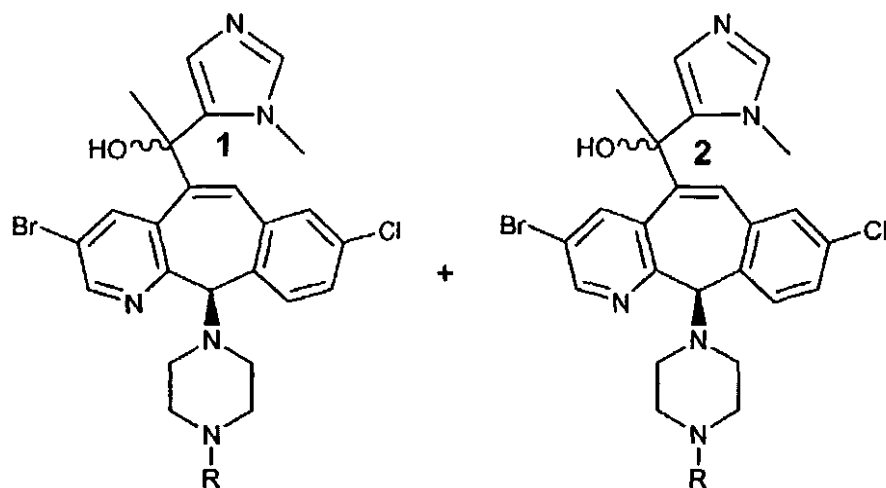
(実施例 1 3 1 4)

実施例 5 9 0 ~ 6 0 3 (ここで、それらのクロロホルメートは、調製実施例 7 4 の手順に従って、調製される) とほぼ同じ手順に従って、9 2 4 a および 9 2 4 b を使用して、次式の化合物：

【 0 7 9 2】

40

【化 3 5 3 A】



10

を調製し、ここで、Rは、表 9 3 で定義されており、そして式中の番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす。

【 0 7 9 3 】

【化 3 5 4】

20

表 93

実施例	R	異性体 1	異性体 2
1314		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃ , TMS) δ 1.418 (s, 9H), 1.456 (s, 1H), 1.859 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 4H), 3.205 (broad, 1H), 3.612 (s, 1H), 3.692 (s, 1H), 3.740 (s, 1H), 3.854 (s, 3H), 4.576 (s, 1H), 6.541 (s, 1H), 7.090 (s, 1H), 7.116 (s, 1H), 7.262 (d, 2H), 7.548 (s, 1H), 8.530 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.864 (d, J=2.0Hz, 1H)	mp= 183-184 °C

30

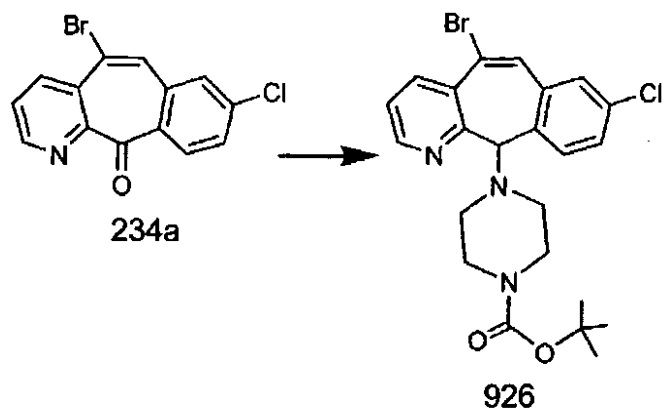
(調製実施例 1 0 8)

(工程 A)

【 0 7 9 4 】

40

【化 3 5 5】



10

WO 02/18368 の調製実施例 42、工程 A～D とほぼ同じ様式で、化合物 234a（工程 B から得た）を使用して、926 を調製する。

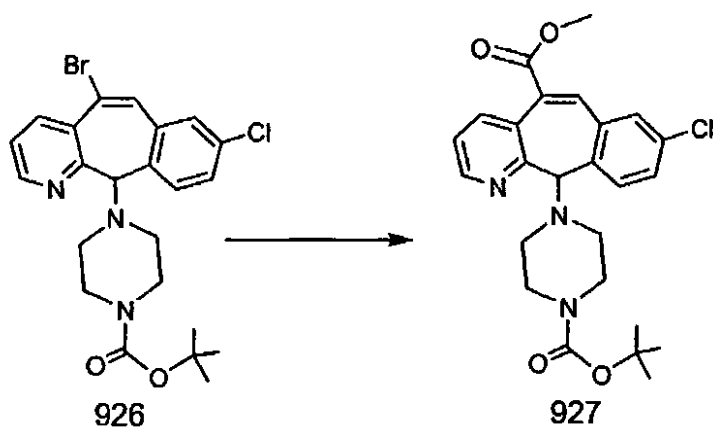
【0795】

（工程 B）

【0796】

【化 3 5 6】

20



30

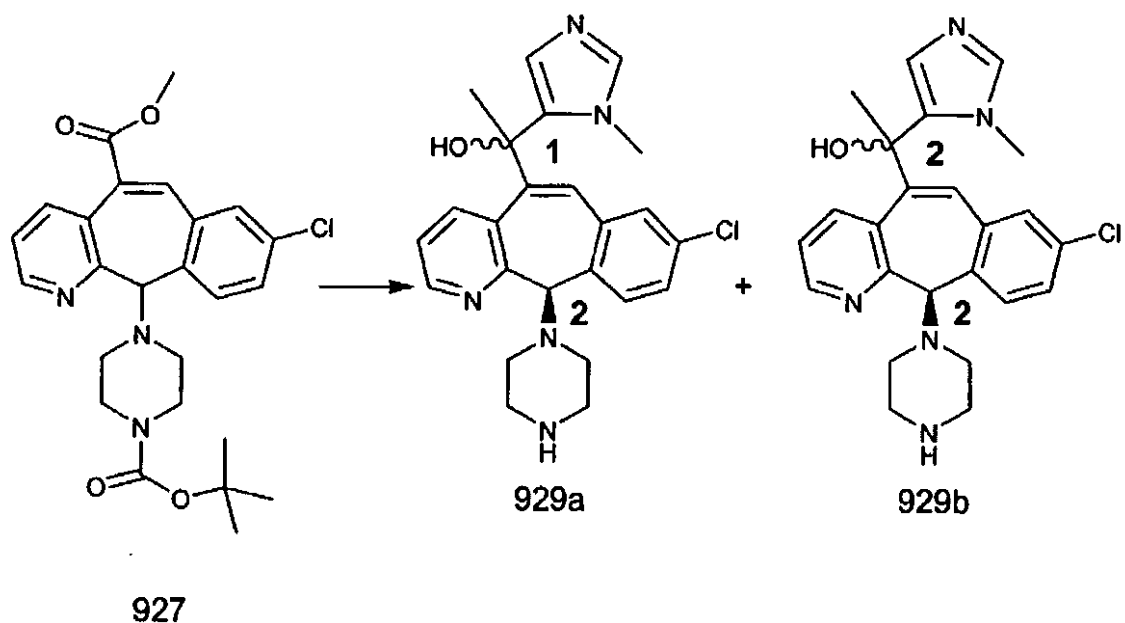
WO 02/18368 の調製実施例 42、工程 A とほぼ同じ様式で、926 を使用して、927 を調製する。

【0797】

（工程 C）

【0798】

【化 3 5 7】



10

調製実施例 91～104 とほぼ同じ様式で、工程 B から得た化合物 927 を反応させて、化合物 928a および 928b を得た。

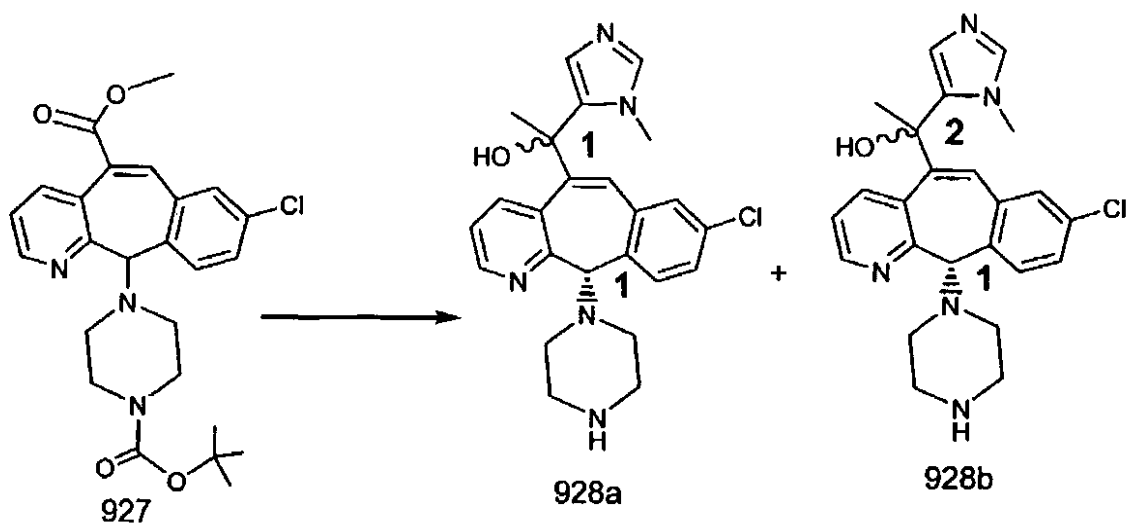
20

【0799】

(工程 D)

【0800】

【化 3 5 8】



30

調製実施例 91～104 とほぼ同じ様式で、工程 B から得た化合物 927 を反応させて、化合物 929a および 929b を得た。

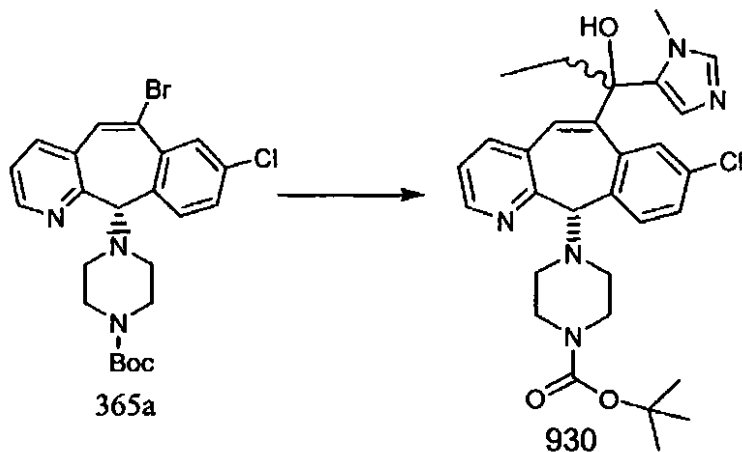
40

【0801】

(実施例 1573)

【0802】

【化 3 5 9】

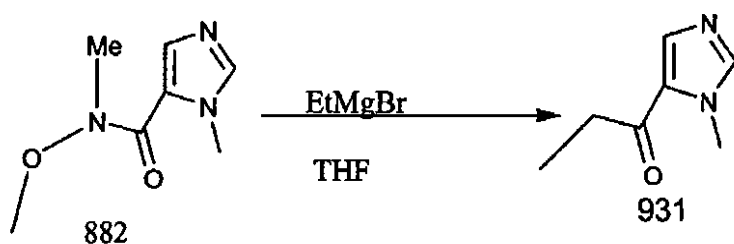


10

(工程 A)

【0 8 0 3】

【化 3 5 9 A】



20

調製実施例 7 3、工程 C で記述した手順に従って、調製実施例 7 3、工程 B から得た 8 2 を臭化エチルマグネシウムと反応させる。

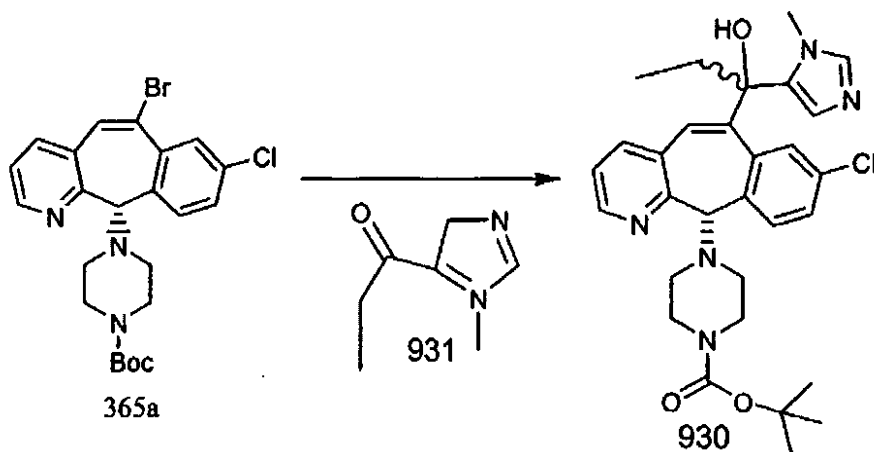
【0 8 0 4】

30

(工程 B)

【0 8 0 5】

【化 3 6 0】



40

調製実施例 7 3、工程 D とほぼ同じ手順に従って、3 6 5 a を 9 3 1 (工程 A から得た) と反応させて、白色固形物として、9 3 0 を得る。融点 1 6 3 ~ 1 6 5 °C。

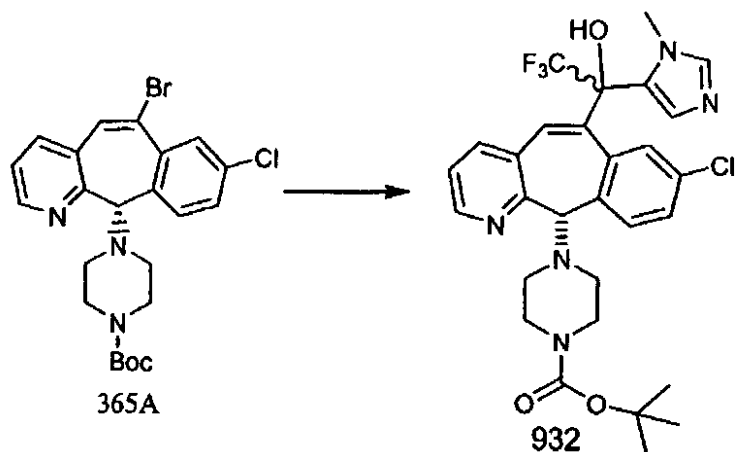
【0 8 0 6】

50

(実施例 1574)

【0807】

【化361】

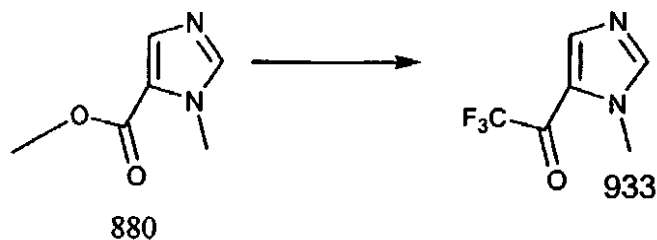


10

(工程 A)

【0808】

【化361A】



20

880 (1.4 g、10 mol)、 CF_3TMS (1.46 g、10.25 mol) および CsF (15.2 mg、0.1 mmol) を THF (15 mL) に溶解する。室温で一晩攪拌し、次いで、真空中にて濃縮する。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（これは、塩化メチレン中の 0.5%～1% メタノールを使用する）にかけて、933を得る。

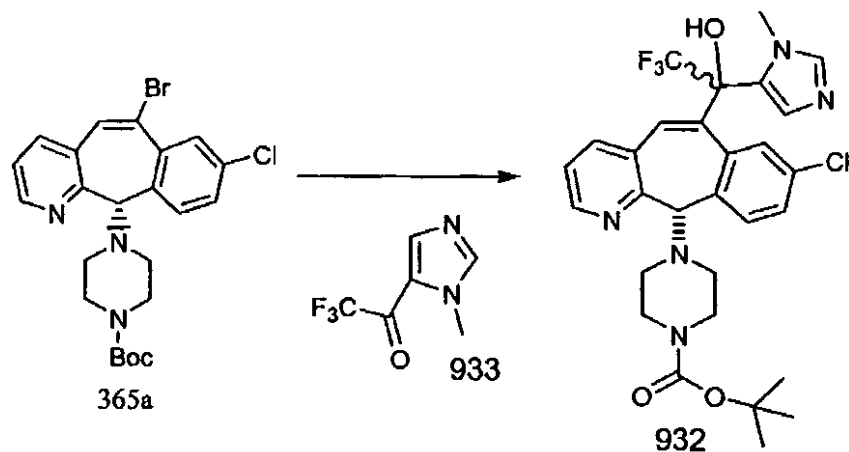
30

【0809】

(工程 B)

【0810】

【化362】



40

50

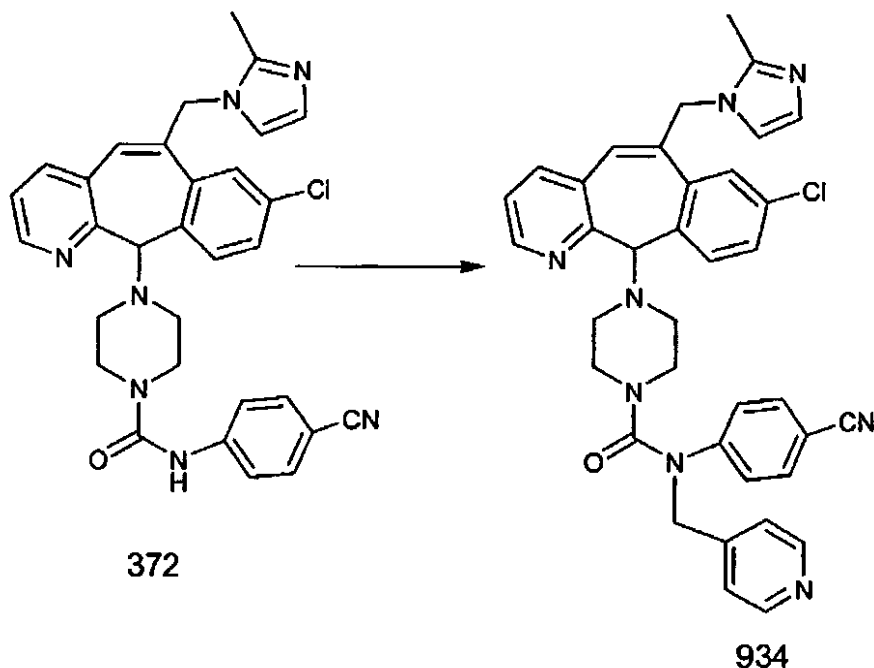
調製実施例 73、工程 D とほぼ同じ手順に従って、365a を 933（工程 A から得た）と反応させて、932 を得る。融点 = 189.9 ~ 190.1 °C。

【0811】

（実施例 1575）

【0812】

【化 363】



乾燥 THF（2 ml）中にて、0 °C で、5 分間にわたって、372（WO02/18368 の実施例 167）（0.06 g、0.097 mmol）を 5 当量（0.019 g、0.48 mmol）の NaH（オイル中で 60%）と反応させる。4-（ブロモメチル）ピリジン 0.027 g（0.11 mmol）を加える。温度を 60 ~ 65 °C まで上げ、そして TLC（NH₄OH を含有する CH₂Cl₂ 中の 5% CH₃OH）により反応が完結するまで、NaH および 4-（ブロモメチル）ピリジンを加え続ける。酢酸エチルとブラインとの間で分配する。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（これは、NH₄OH を含有する CH₂Cl₂ 中の 1% ~ 4% CH₃OH で溶出する）にかけて、淡黄色固形物として、934 を得る。

【0813】

（実施例 1576）

実施例 1575 とほぼ同じ手順に従って、化合物 372 を 2-（ブロモメチル）ピリジン・HBr と反応させて、化合物 935（これは、以下の表 105 で確認される）を得た。

【0814】

（実施例 1577）

実施例 1575 とほぼ同じ手順に従って、化合物 372 を 3-（ブロモメチル）ピリジン・HBr と反応させて、化合物 936（これは、以下の表 105 で確認される）を得た。

【0815】

（実施例 1578）

実施例 1575 とほぼ同じ手順に従って、化合物 372 を臭化ベンジルと反応させて、化合物 937（これは、以下の表 105 で確認される）を得た。

【0816】

（実施例 1579）

実施例 1575 とほぼ同じ手順に従って、化合物 372 を CH₃I と反応させて、化合

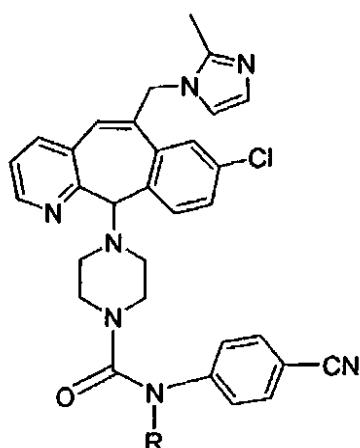
物 9 3 8 (これは、以下の表 1 0 5 で確認される) を得た。

【 0 8 1 7 】

(表 1 0 5)

【 0 8 1 8 】

【 化 3 6 4 】



10

【 0 8 1 9 】

【 化 3 6 5 】

20

実施例	R=	化合物	物理的データ
1575		934	MH ⁺ = 641
1576		935	MH ⁺ = 641
1577		936	MH ⁺ = 641
1578		937	MH ⁺ = 640
1579		938	MH ⁺ = 564

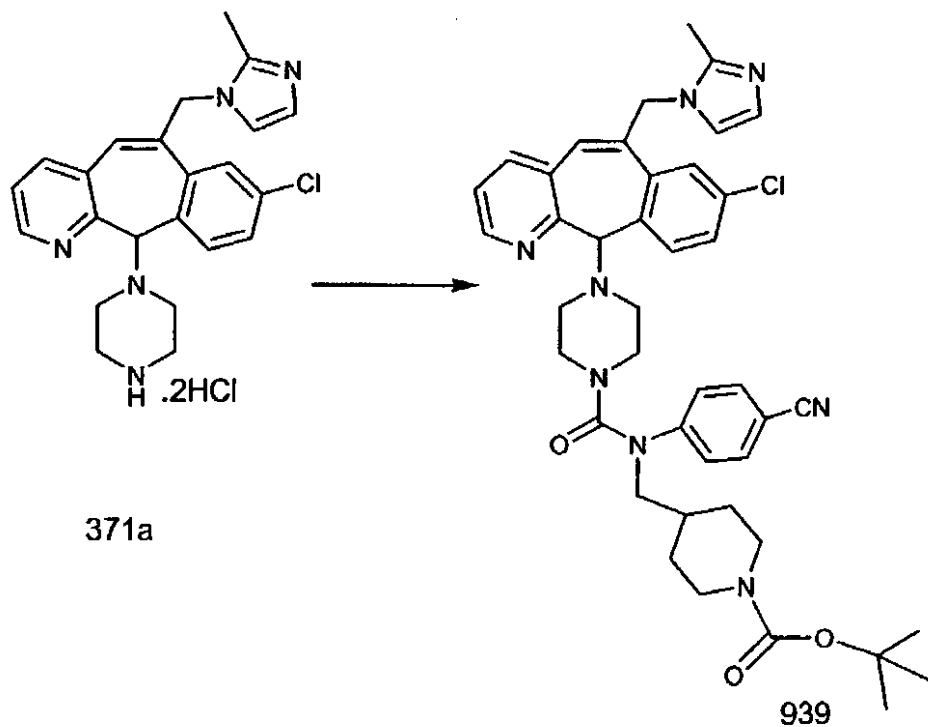
30

40

(実施例 1 5 8 0)

【 0 8 2 0 】

【化 3 6 6】



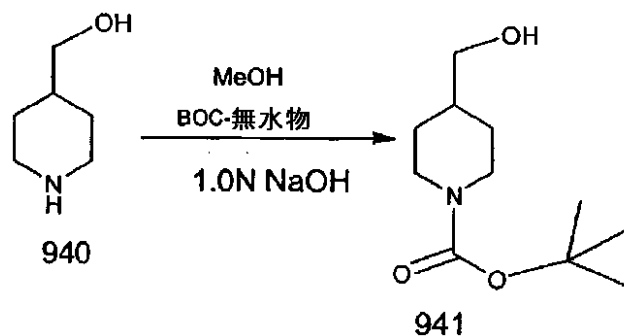
10

20

(工程 A)

【0 8 2 1】

【化 3 6 7】



30

125 mL フラスコに、4-ヒドロキシメチルピペリジン (940) (1 g、8.68 mmol) および MeOH (20 mL) を加え、0℃まで冷却し、次いで、BOC-無水物 (2.84 g、13.02 mmol、1.5 当量) を加え、1 時間にわたって、1.0 N NaOH (13 mL、13.0 mmol、1.5 当量) で、pH 8.5~9.5 まで調節した。反応物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。20% EtOAc/CH₂Cl₂ で TLC にかけた。蒸発により殆どの MeOH を除去した。CH₂Cl₂ を加え、そして H₂O、ブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で濾過した。溶媒を蒸発させて、1.82 g の透明オイルを得た。油性生成物を放置すると結晶化して、白色固形生成物 941 が得られた。

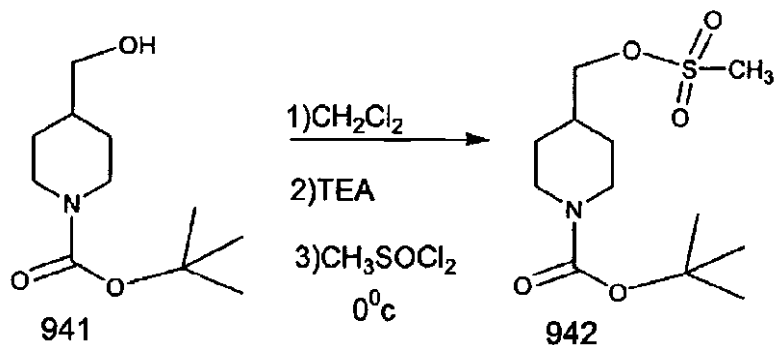
40

【0 8 2 2】

(工程 B)

【0 8 2 3】

【化 3 6 8】



10

941 (0.3 g、1.395 mmol) をフラスコに移し、そして無水 CH_2Cl_2 に溶解した。0℃まで冷却する。塩化メタンスルホニル (129 μL 、1.67 mmol、1.2 当量) およびトリエチルアミン (129 μL 、2.09 mmol、1.5 当量) を加えた。1 時間攪拌しつつ、室温まで温めた。20% EtOAc/ CH_2Cl_2 の TLC にかけた。飽和 NaHCO_3 を加え、そして 3~4 分間攪拌し、その CH_2Cl_2 層を分離し、 H_2O 、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で濾過した。溶媒を蒸発させて、0.423 g の透明オイルである化合物 942 を得た。

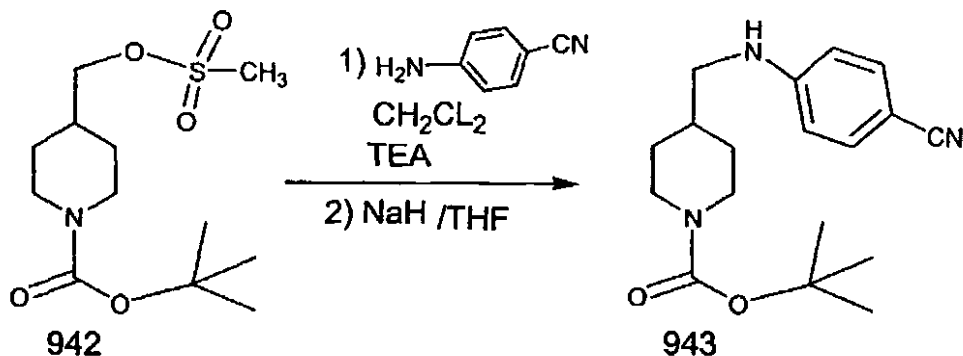
【0824】

20

(工程 C)

【0825】

【化 3 6 9】



30

942 (0.1 g、3.413 mmol) を反応フラスコに移し、そして無水 CH_2Cl_2 (1 mL) を加え、続いて、(1) 4-アミノベンズニトリル (0.040 g、3.4 mmol) およびトリエチルアミン (61 μL 、4.4 mmol、1.3 当量) を加え、そして室温で、10 分間攪拌した。10% EtOAc/ CH_2Cl_2 で TLC にかけたところ、反応は、完結していなかった。1.5 時間攪拌し、再度、TLC にかける、反応を停止した。溶媒を乾燥状態まで除去した。残留物に、室温で、無水 THF (1 mL) を加え、次いで、 NaH (60% のオイル分散体) 0.0136 g、3.4 mmol を加えた。0.5 時間攪拌させ、反応の進行を TLC で追跡した。反応混合物に、追加 NaH (0.0136 g、3.4 mmol) を加え、0.5 時間攪拌し、反応を TLC でモニターし、次いで、反応混合物を、油浴中にて、45 分間にわたって、60℃まで加熱し、次いで、一晩放置した。真空下にて、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、そして H_2O で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。 Na_2SO_4 で濾過し、乾燥状態まで溶媒を除去して、0.125 g の粗生成物を得た。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、シリカゲルを使用し、そして CH_2Cl_2 に次いで 1~5% EtOAc/ CH_2Cl_2 で溶出する) で精製した。0.035 g の生成物 943 を単離した。

40

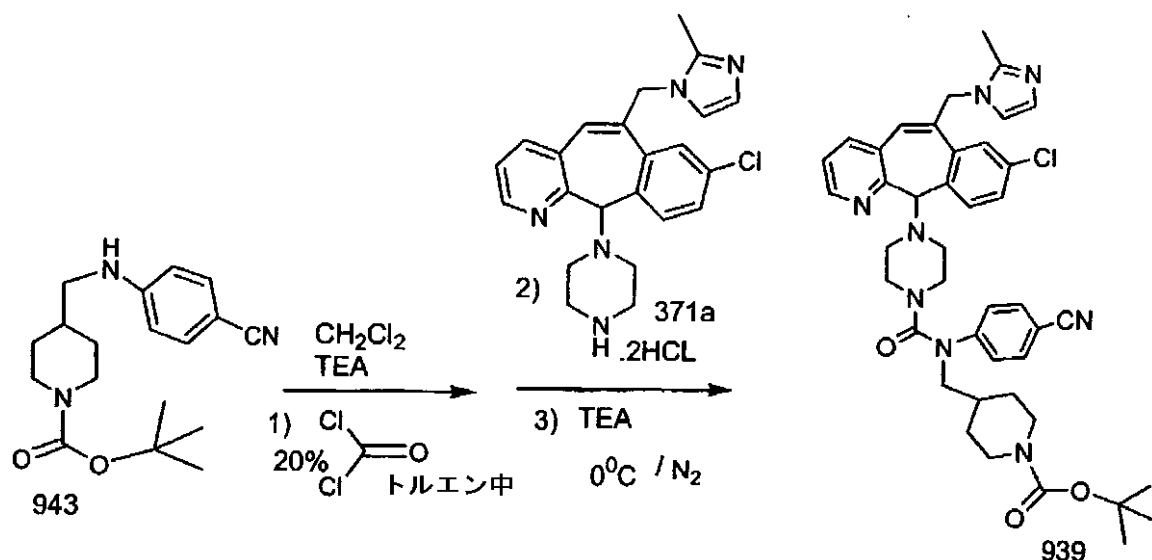
50

【0826】

(工程D)

【0827】

【化370】



10

20

943 (0.034 g, 0.11 mmol) を反応フラスコに移し、CH₂Cl₂ (3 ml) に溶解し、そして 0℃ まで冷却した。TEA (60 μl, 0.43 mmol, 4 当量) を加え、続いて、20% ホスゲン／トルエン溶液 (213 μl, 0.0427 g, 0.43 mmol, 4 当量) を加えた。反応物を、0℃ にて 1.5 時間攪拌した。1.5 時間後、その反応物に、約 10 分間にわたって、N₂ を泡立たせ、次いで、出発物質 (2) ー化合物 371a (WO02/18368 の調製実施例 42、工程 F) (0.056 g, 0.12 mmol, 1.1 当量) を加え、続いて、CH₂Cl₂ (1 ml) 中のトリエチルアミン (33 μl, 0.24 mmol, 2.2 当量) を加えた。0℃ で、1.5 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ で洗浄し、次いで、H₂O で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、そして有機層を Na₂SO₄ で濾過した。溶媒を乾燥状態まで除去して、0.083 g の粗生成物を得た。シリカゲルカラム (これは、2、4、6、8% (10% NH₄OH/CH₃OH) / CH₂Cl₂ で溶出する) で精製した。単離した生成物は、0.039 g の 939 を得た。MH⁺ = 747。

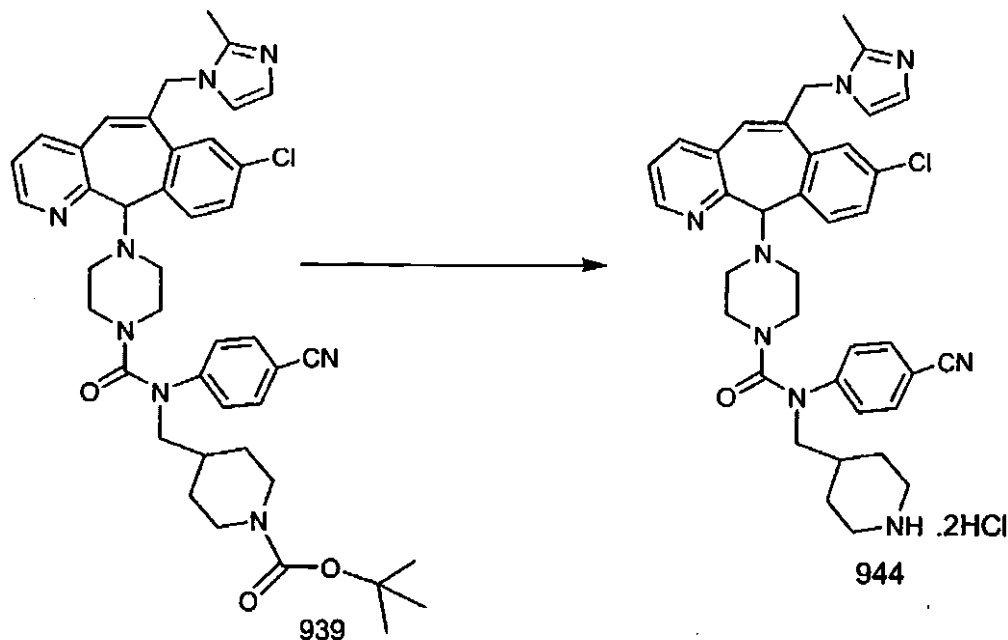
30

【0828】

(実施例 1581)

【0829】

【化 3 7 1】



10

20

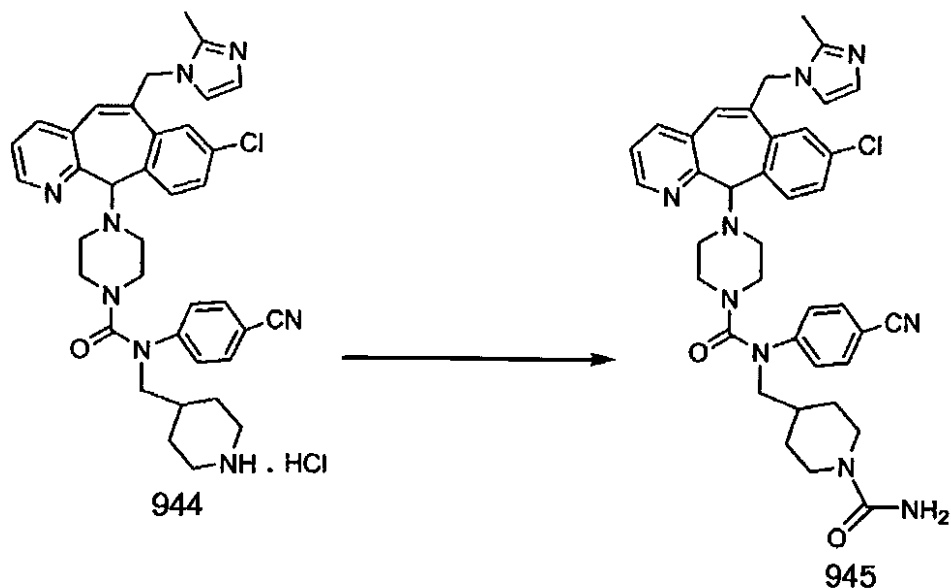
939 (0.118 g, 0.25 mmol) および 4N HCl (5 mL) を使用して、ジオキサン中にて、化合物 360a (WO 02/02/18368 の調製実施例 40、工程 G) と同じ様式で、939 を反応させて、0.252 g の 944 を得た。MH⁺ = 647。

【0830】

(実施例 1582)

【0831】

【化 3 7 2】



30

40

100 mL フラスコに、944 (0.073 g, 0.067024 mmol) および 無水 CH₂Cl₂ (5 mL) を加え、そして攪拌し、続いて、TEA (37 μl, 4 当量) およびトリメチルシリルイソシアネート (90 μl, 0.07 mmol, 10 当量) を加えた。反応物を、室温で、1 時間攪拌した。7% (10% NH₄OH / CH₃OH) / CH₂Cl₂ で TLC にかけた。1.5 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ を加え、10 分間攪拌し、CH₂Cl₂ 層を分離し、そして H₂O、ブラインで洗浄し、そして Na

50

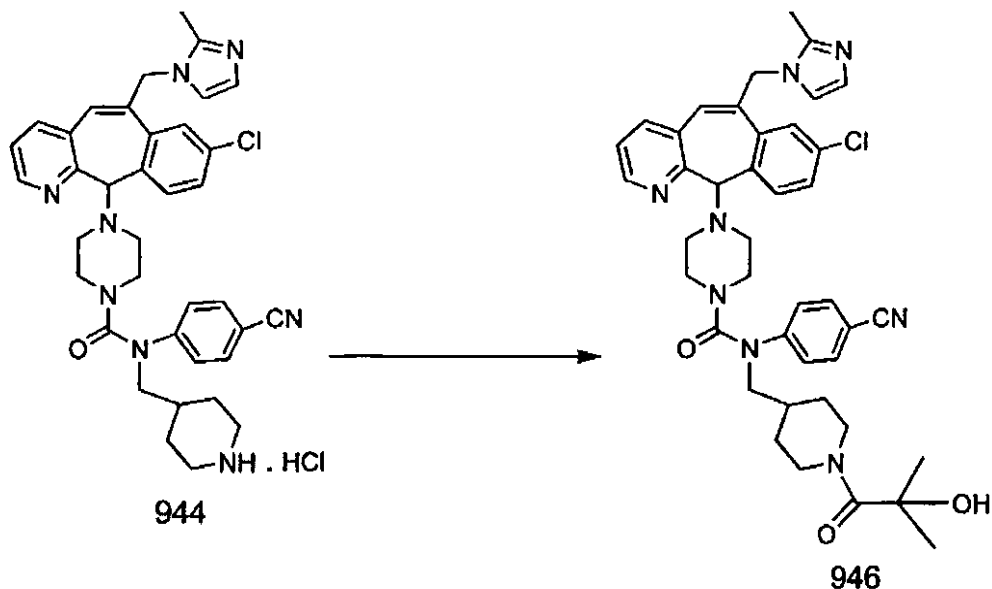
2 SO₄ で乾燥し、濾過し、その濾液を乾燥状態まで濃縮して、0.056 g の粗生成物を得た。フラッシュシリカゲルカラム（これは、CH₂Cl₂ で溶出し、次いで、1～7%（10% NH₄OH / CH₃OH） / CH₂Cl₂ で溶出する）で精製した。0.038 g の所望生成物 945 を単離した。MH⁺ = 690。

【0832】

（実施例 1583）

【0833】

【化373】



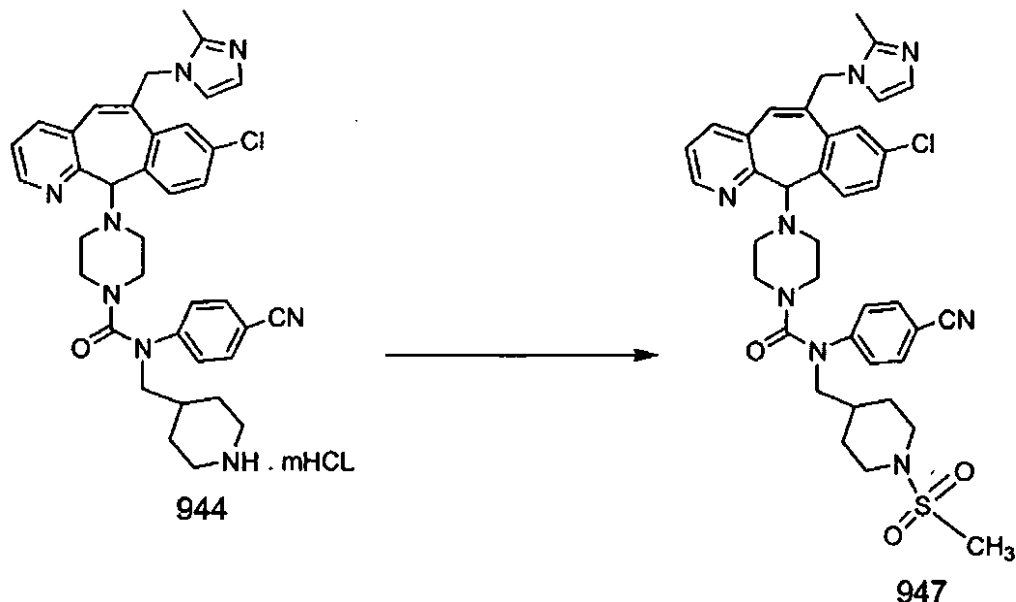
50 ml 反応フラスコに、無水DMF（1 ml）および無水CH₂Cl₂（1 ml）中の2-ヒドロキシイソ酪酸 [CAS 594-61-6]（0.0092 g、0.0882 mmol、1.05 当量）を加え、続いて、NMM（46 μl、0.42 mmol、5 当量）；HOBT（0.0178 g、0.11 mmol、1.3 当量）、DEC（0.024 g、0.13 mmol、1.5 当量）を加えた。反応混合物を、室温で、約10分間攪拌し、次いで、DMF（1 mL）およびCH₂Cl₂（1 ml）中の944（0.084 g、0.08 mmol、1 当量）を加えた。反応物を、室温で、一晩攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、EtOAcを加え、そして飽和NaHCO₃で洗浄し、次いで、H₂Oで3回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で濾過し、濾液を乾燥状態まで蒸発させて、0.087 g の粗生成物を得た。粗製物をフラッシュシリカゲルカラム（これは、CH₂Cl₂ - 1～5%（10% NH₄OH / CH₃OH） / CH₂Cl₂ で溶出する）で精製して、0.048 g の白色固形化合物 946 を得た。MH⁺ = 733。

【0834】

（実施例 1584）

【0835】

【化 3 7 4】



10

944 (0.084 g、0.084 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (2 ml) を 50 mL フラスコに移し、続いて、トリエチルアミン (50 μl 、4.2 mmol、5 当量) および塩化メタンスルホニル (7.8 μl 、0.10 mmol、1.2 当量) を加えた。反応物を、室温で、一晚攪拌した。5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$) / CH_2Cl_2 で TLC にかけた。飽和 NaHCO_3 を加え、そして 5~10 分間激しく攪拌した。 CH_2Cl_2 層を分離し、そして H_2O 、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で濾過した。濾液を乾燥状態まで蒸発させて、0.080 g の粗生成物を得た。粗製物をフラッシュシリカゲルカラム (これは、 CH_2Cl_2 - 1~4% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$) / CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、0.041 g の化合物 947 を得た。MH⁺ = 725。

20

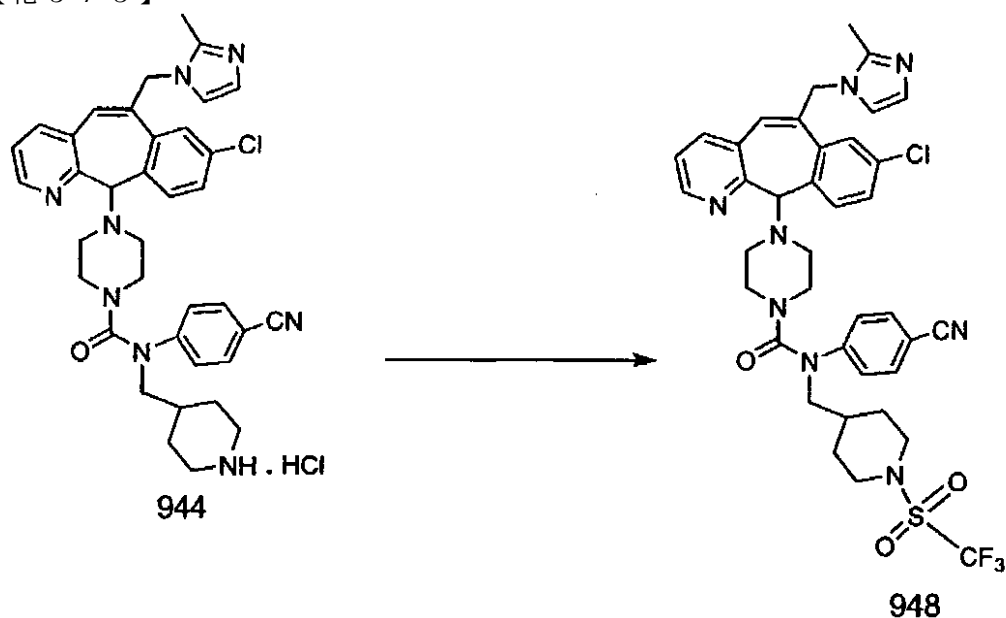
【0836】

(実施例 1585)

30

【0837】

【化 3 7 5】



40

944 (0.084 g、0.084 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (2 ml) を 5

50

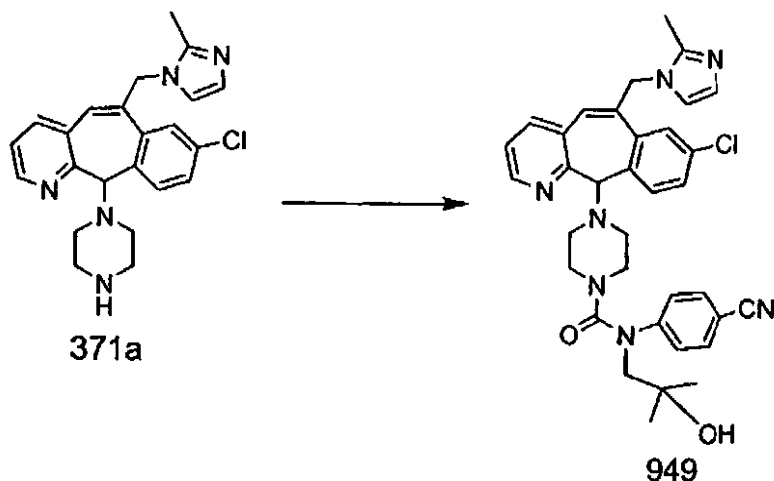
0 mL フラスコに移し、続いて、トリエチルアミン (58 μ l、4.2 mmol、5 当量) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (16.9 μ l、0.1008 mmol、1.2 当量) を加えた。反応物を、室温で、一晚攪拌した。5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$) / CH_2Cl_2 で TLC にかけた。飽和 NaHCO_3 を加え、そして 5~10 分間激しく攪拌した。 CH_2Cl_2 層を分離し、そして H_2O 、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で濾過した。濾液を乾燥状態まで蒸発させて、0.065 g の粗生成物を得た。粗製物をフラッシュシリカゲルカラム (これは、 CH_2Cl_2 - 1~4% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$) / CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、0.028 g の化合物 948 を得た。 $\text{MH}^+ = 779$ 。

【0838】

(実施例 1586)

【0839】

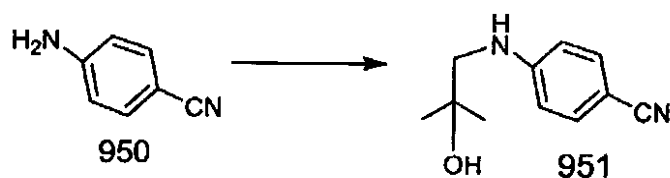
【化376】



(工程 A)

【0840】

【化376A】



4-アミノベンゾニトリル (0.1 g、0.85 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解した。この溶液に、イソブチレンオキシド (61 mg、0.85 mmol) および 1 g のシリカゲルを加えた。反応混合物を、室温で、16 時間攪拌した。イソブチレンオキシド (0.75 μ l、8 mmol) を加え、そして反応物を、16 時間にわたって、60 $^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。4-アミノベンゾニトリル (200 mg、1.6 mmol) およびイソブチレンオキシド (0.75 μ l、8 mmol) を加え、そして反応物を、さらに 7 時間還流した。揮発性溶媒を蒸発させ、そして物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、1~9% の酢酸エチル / CH_2Cl_2 で溶出する) にかけて、295 mg の所望生成物 951 を得た。

【0841】

(工程 B)

【0842】

10

20

30

40

【化 3 7 7】



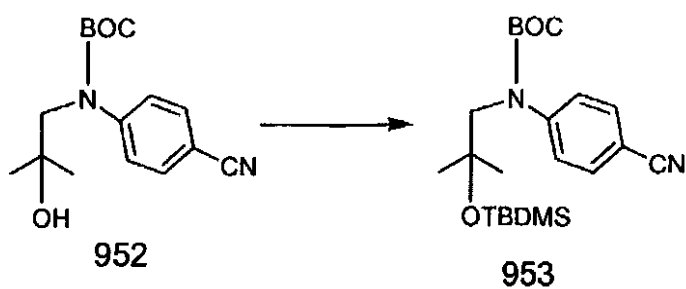
工程 A から得た化合物 9 5 1 を、標準的な条件を使用して、B o c 基で N-保護して、10
9 5 2 を得た。

【0 8 4 3】

(工程 C)

【0 8 4 4】

【化 3 7 8】

20

工程 B から得た化合物 9 5 2 を、テトラブチルジメチルシリル (T B D M S) で O-保
護して、9 5 3 を得た。

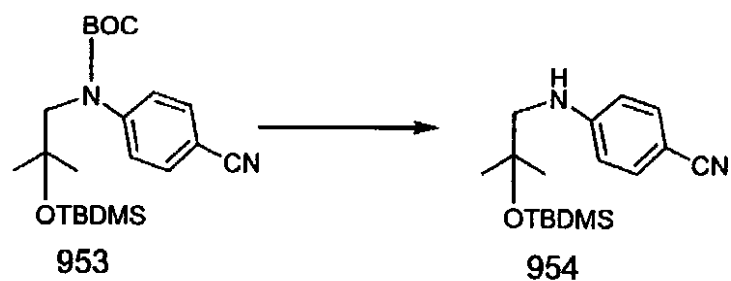
【0 8 4 5】

(工程 D)

【0 8 4 6】

30

【化 3 7 9】

40

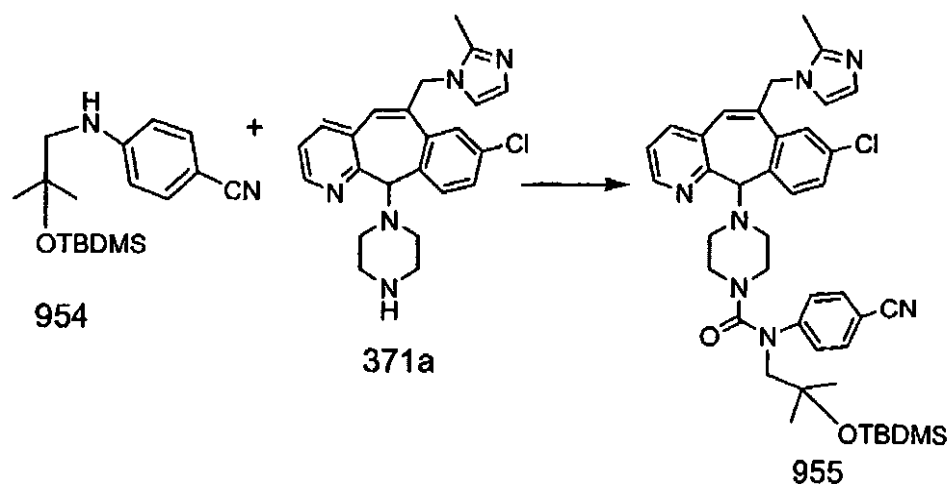
工程 C から得た 9 5 3 の B o c 基を、H C l-ジオキサンを使用して脱保護して、9 5
4 を得た。

【0 8 4 7】

(工程 E)

【0 8 4 8】

【化 3 8 0】



10

工程 D から得た化合物 9 5 4 を、実施例 1 5 8 0、工程 D の化合物と類似の様式で処理して、9 5 5 を得た。

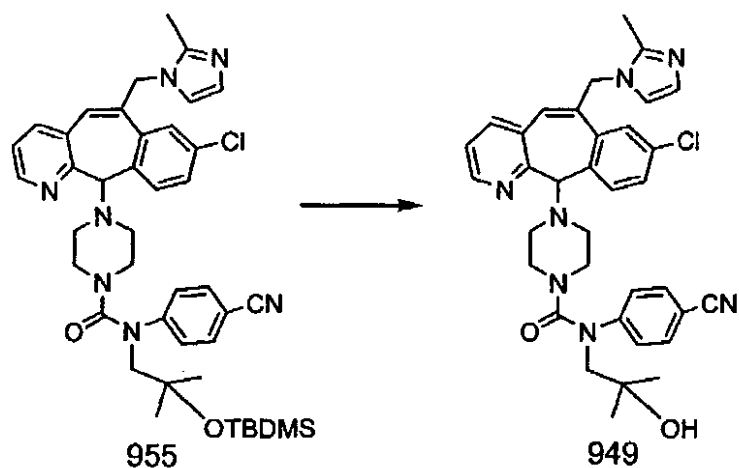
【 0 8 4 9 】

(工 程 F)

【 0 8 5 0 】

20

【化 3 8 1】



30

工程 E から得た化合物 9 5 5 を、フッ化テトラブチルアンモニウム (T B A F) で処理することにより脱保護して、表題化合物 9 4 9 を得た。

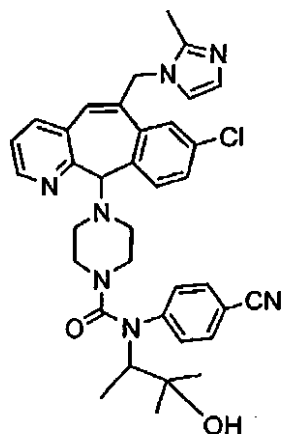
【 0 8 5 1 】

(実 施 例 1 5 8 7)

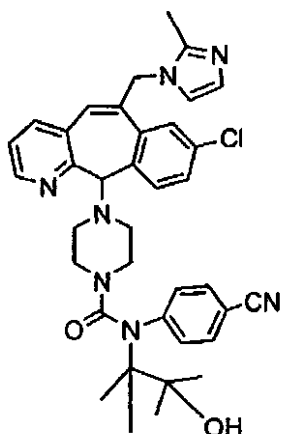
【 0 8 5 2 】

40

【化 3 8 2】



956



957

10

適当な置換出発エポキシドを使用して、949と類似の様式で、956および957を調製した。

【 0 8 5 3 】

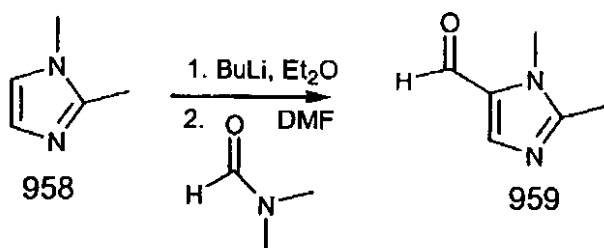
(調製実施例 109)

(工程 A)

20

【 0 8 5 4 】

【化 3 8 3】



30

1, 2-ジメチルイミダゾールである化合物958 (1.92 g、1当量、20 mmol) のEt₂O (50 mL) 攪拌溶液に、BuLi (ヘキサン中で2.5 M、1当量、20 mmol、8 mL) を加え、そして室温で攪拌すると、黄色懸濁液が得られる。1.5 時間攪拌すると、さらに多くの沈殿物が形成される。反応混合物をDMF (3.5 mL) で処理し、2~5 時間、または反応が完結するまで攪拌した。反応をNH₄Cl 溶液でクエンチし、そしてCH₂Cl₂ で抽出し、有機物をブラインで3 回洗浄する。有機物を単離し、そして乾燥状態まで蒸発させて、粗製物として、生成物を得る。Prep Plate Chromatography (10:1 のCH₂Cl₂:MeOH:2N NH₃) で精製したところ、0.52 g の化合物959 (約21%) が得られた。

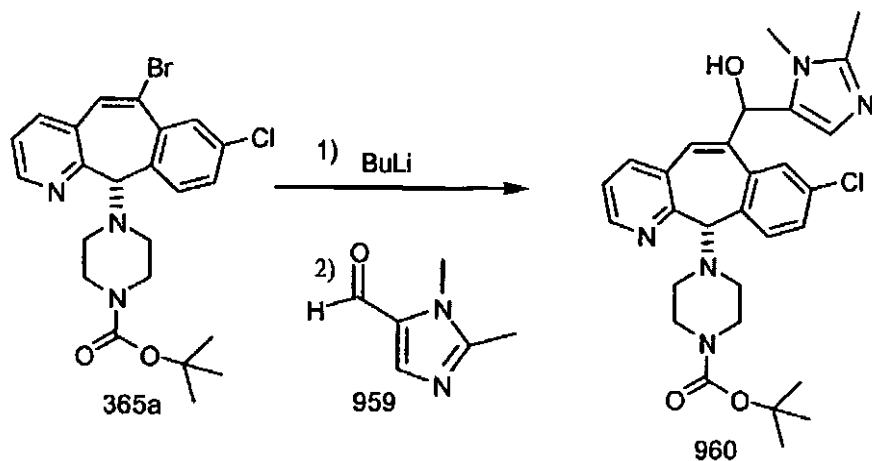
40

【 0 8 5 5 】

(工程 B)

【 0 8 5 6 】

【化 3 8 4】



10

実施例 510 (工程 A) とほぼ同じ手順に従うが、中間体として化合物 959 (0.25 g、2 mmol) を使用して、化合物 960 を調製した。黄色固形物 (0.54 g) が得られた (収率 50%)。

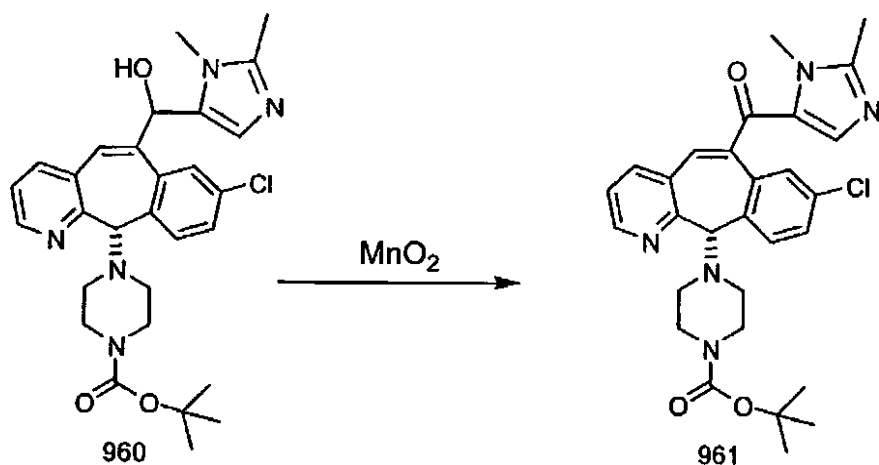
【0857】

(工程 C)

【0858】

20

【化 3 8 5】



30

実施例 510 (工程 B) とほぼ同じ手順に従うが、その出発物質として化合物 960 (0.45 g、0.84 mmol) を使用して、化合物 961 を調製した。淡黄色固形物 (0.372 g) が得られた。

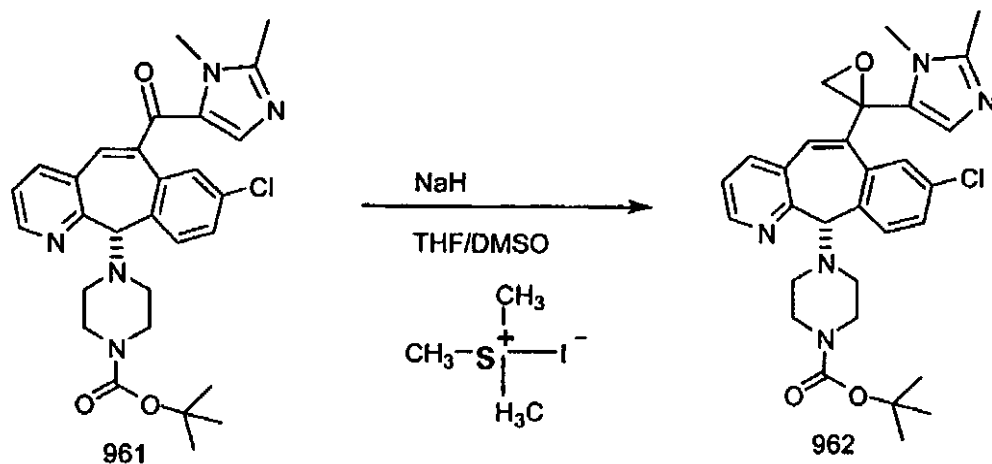
【0859】

(工程 D)

【0860】

40

【化 3 8 6】



10

実施例 510 (工程 C) とほぼ同じ手順に従うが、その出発物質として化合物 961 (0.267 g、0.5 mmol) を使用して、化合物 962 を調製した。

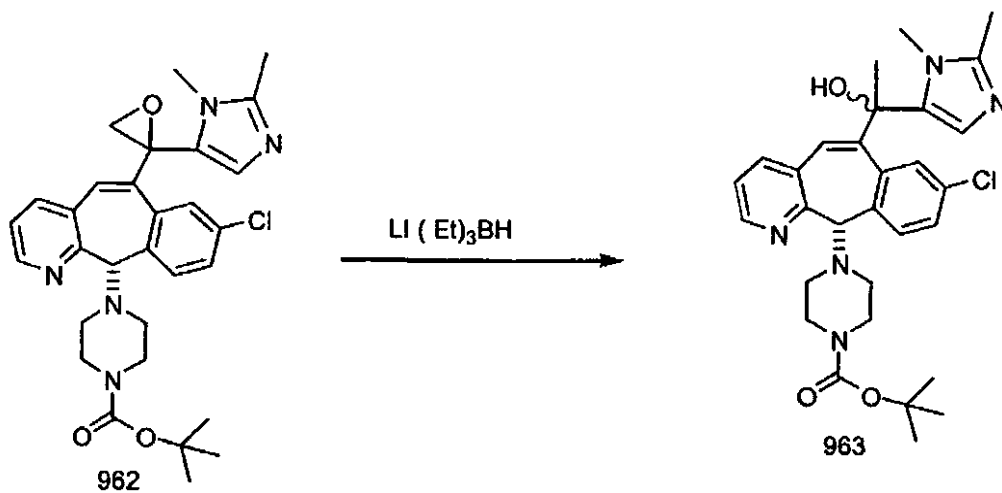
【0861】

(工程 E)

【0862】

【化 3 8 7】

20



30

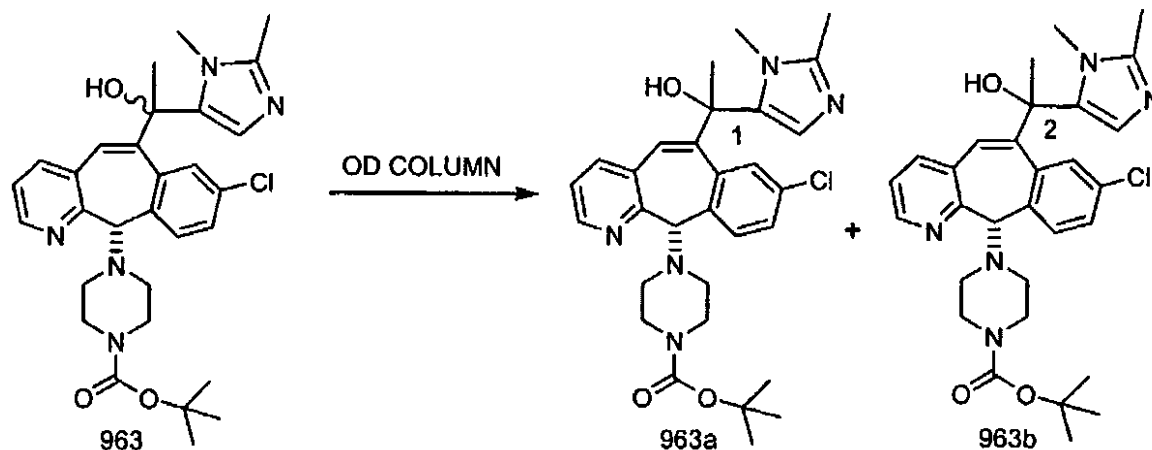
実施例 510 (工程 D) とほぼ同じ手順に従うが、その出発物質として化合物 962 (0.5 mmol) を使用して、化合物 963 を調製した (0.18 g)。

【0863】

(工程 F)

【0864】

【化 3 8 8】



10

実施例 510 (工程 E) とほぼ同じ手順に従って、Chiral HPLC により化合物 963 を分離して、化合物 963a および 963b を得た。Chiral OD Prep HPLC Column (これは、IPA (10%)、ヘキサン (80%) + 0.2% DEA。

【0865】

異性体 1、化合物 963a : 保持時間 = 7.61 分間。

20

【0866】

異性体 2、化合物 963b : 保持時間 = 10.56 分間。

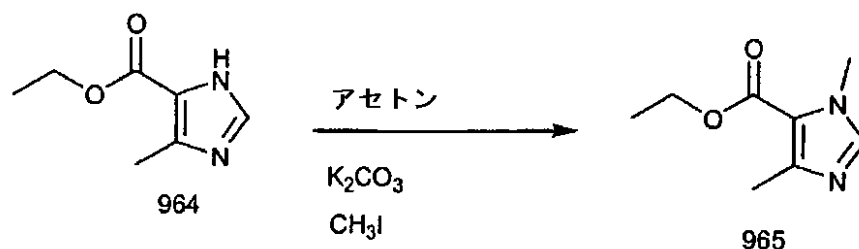
【0867】

(調製実施例 110)

(工程 A)

【0868】

【化 3 8 9】



30

964 (4-メチル-5-イミダゾールカルボン酸エチル、7.7 g、50 mmol) のアセトン 100 ml 攪拌溶液に、室温で、 K_2CO_3 (6.9 g、50 mmol) を少しずつ加えた。室温で 25 分間攪拌し、MeI (5 mL、80 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した (反応は、TLC でモニターした)。さらなる K_2CO_3 (3.09 g、22 mmol) および MeI (3 mL) を追加した。反応物を 16 時間攪拌し、次いで、反応混合物を濾過し、そしてアセトン (80 ml) でリンスした。透明な濾液が得られた。濾液を蒸発させ、その残留物をクロマトグラフィー (溶離液は、塩化メチレン/メタノール (60:1) である) にかけて、1.8 g の固形物を得た。この固形物を Prep Plate クロマトグラフィー ((20:1) CH_2Cl_2 : MeOH NH_3) で精製したが、化合物は、依然として、不純であった。別のカラムクロマトグラフィー ((50:1) CH_2Cl_2 : MeOH NH_3) にかけて、383 mg の所望生成物である化合物 965 を得た。

40

【0869】

(工程 B)

50

【0870】

【化390】



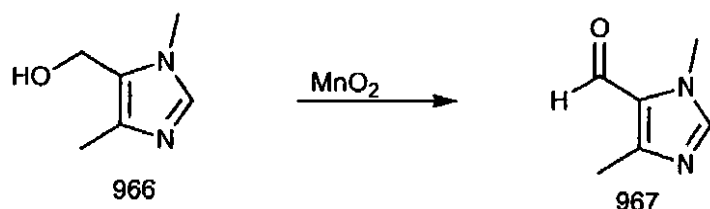
化合物965 (680 mg) のTHF (10 mL) 攪拌溶液に、 -78°C で、THF (5.0 mL) 中の1.0 M LAHを滴下した。反応物を攪拌し、そして一晩にわたって、室温まで温めた。反応混合物を 0°C まで冷却し、次いで、 H_2O (5 mL) を滴下した。1時間攪拌しつつ、反応物を室温まで温めた。セライトで濾過し、そしてTHF (20 mL) / H_2O (40 mL) でリンスした。透明な濾液が得られた。濾液から化合物966が得られた。

【0871】

(工程C)

【0872】

【化391】



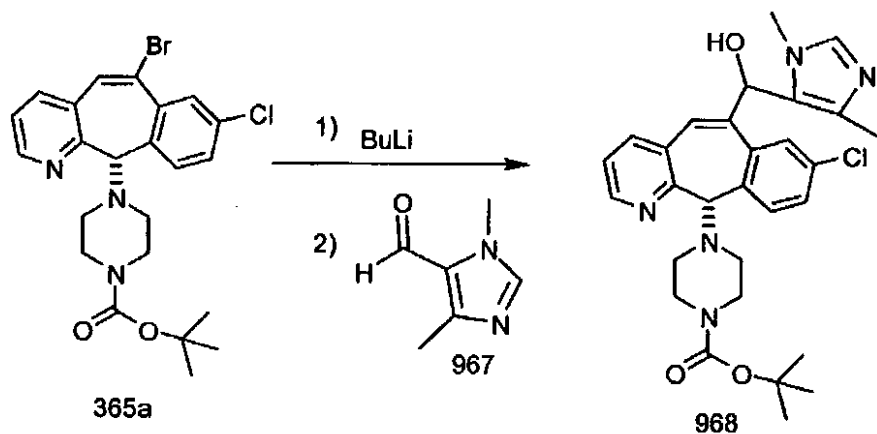
化合物966 (約4 mol) の攪拌溶液に、室温で、 MnO_2 (3.0 g) を加え、懸濁液を得た。反応混合物を、18時間にわたって、穏やかな還流状態まで加熱した。さらなる MnO_2 / THFを追加した (6.0 g / 20 mL)。還流状態で24時間攪拌した。室温まで冷却し、セライトで濾過し、そしてMeOH (50 mL) でリンスした。溶媒を蒸発させ、そして残留物をトルエンと共沸して、粗生成物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (20:1の CH_2Cl_2 / MeOH) で精製し、次いで、(8:1の CH_2Cl_2 : MeOH) で精製して、白色固形物である化合物967として、所望生成物を溶出した。

【0873】

(工程D)

【0874】

【化 3 9 1 A】



10

もし、中間体として化合物 9 6 7 を使用したこと以外は、実施例 5 1 0（工程 A）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 9 6 8 を調製できる。

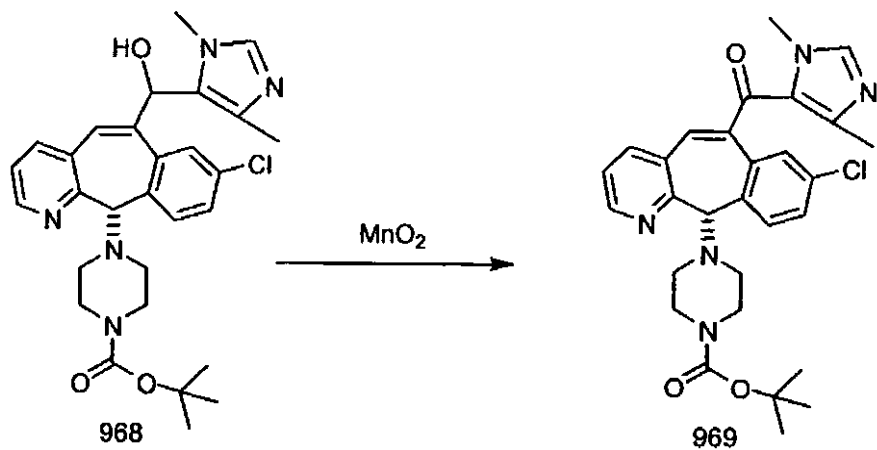
【0 8 7 5】

（工程 E）

【0 8 7 6】

【化 3 9 2】

20



30

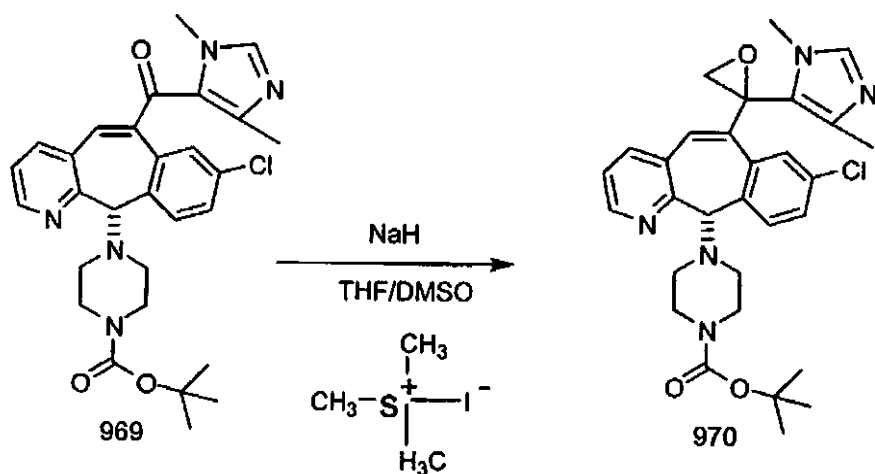
もし、開始物質として化合物 9 6 8 を使用したこと以外は、実施例 5 1 0（工程 B）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 9 6 9 を調製できる。

【0 8 7 7】

（工程 F）

【0 8 7 8】

【化 3 9 3】



10

もし、開始物質として化合物 969 を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 C) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 970 を調製できる。

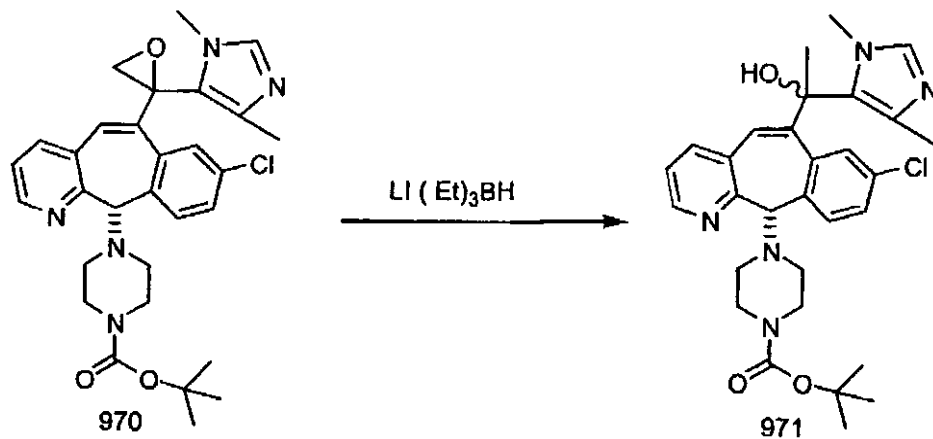
【0879】

(工程 G)

【0880】

20

【化 3 9 4】



30

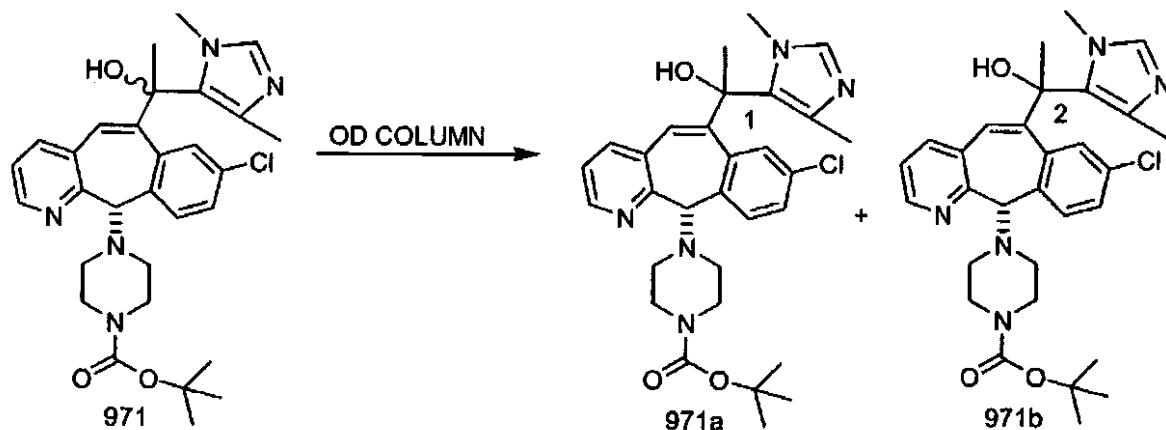
もし、開始物質として化合物 970 を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 D) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 971 を調製できる。

【0881】

(工程 H)

【0882】

【化 3 9 5】



10

もし、実施例 510（工程 E）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 971 は、Chiral HPLC により分離でき、化合物 971a および 971b が得られる。

【0883】

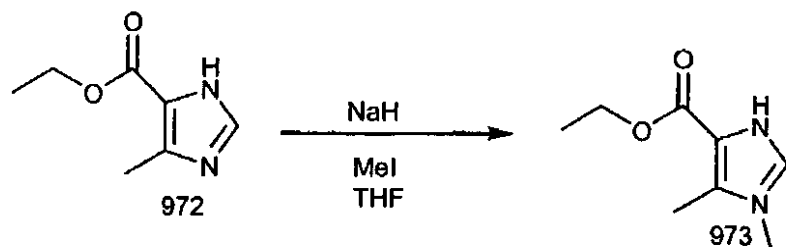
（調製実施例 111）

（工程 A）

【0884】

【化 3 9 6】

20



972（4-メチル-5-イミダゾールカルボン酸エチル、3.08 g、20 mmol）の THF（30 ml）攪拌溶液に、室温で、NaH（0.8 g、20 mmol）を少しずつ加えた。室温で 10 分間攪拌し、次いで、0℃まで冷却した。MeI（1.5 mL、24 mmol）を加え、2 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、そしてブラインで洗浄した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（これは、20：1 の CH₂Cl₂：MeOH を使用する）で精製して、生成物である化合物 973 を得た。

30

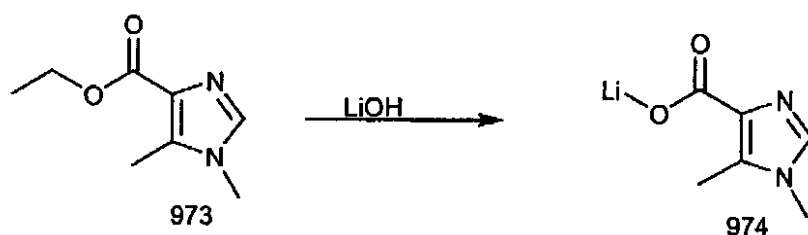
【0885】

（工程 B）

【0886】

【化 3 9 7】

40



化合物 973（0.9 g）の THF（15 ml）攪拌溶液に、10% LiOH 溶液（3 ml）を加え、そして反応物を 2 日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンで 1 回共沸し

50

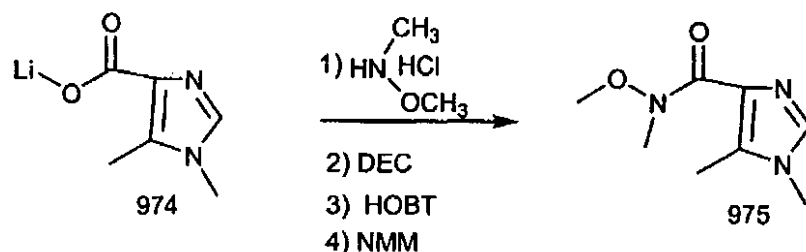
、溶媒を蒸発させて、生成物である化合物 974 を得た。

【0887】

(工程 C)

【0888】

【化398】



10

化合物 974 (約 5.4 mmol) の無水 DMF (40 ml) 攪拌溶液に、室温で、 N_2 下にて、1.05 g、10.8 mmol の (1) ; 2.07 g、10.8 mmol の (2) ; 0.729 g、5.4 mmol の (3) ; および 5.5 mL、50 mmol の (4) を加えた。反応混合物を、室温で、5 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニターした。pH < 5 になるまで、1 N HCl を加え、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、0 °C まで冷却し、次いで、飽和 NaHCO_3 で塩基化し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させて、0.6 g の化合物 975 (褐色のオイル) を得た。

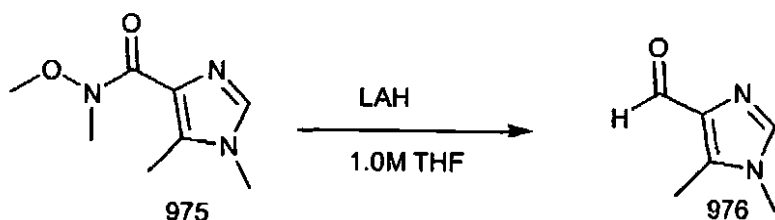
20

【0889】

(工程 D)

【0890】

【化399】



30

トルエン 5 ml 中の化合物 975 (0.590 g、3.2 mmol) に、-70 °C で、LAH (THF 中で 1 M) (3.6 ml、3.6 mmol) を滴下した。反応混合物を、-70 °C ~ -50 °C の範囲の温度で、30 分間攪拌した。反応をブライン 4 ml でクエンチし、そして室温で、20 分間攪拌した。反応物を、酢酸エチル/ CH_2Cl_2 を使って、セライトのケーキで溶出した。濾液を乾燥し、溶媒を蒸発させて、0.162 g の生成物 (黄色オイル) である化合物 976 を得た。

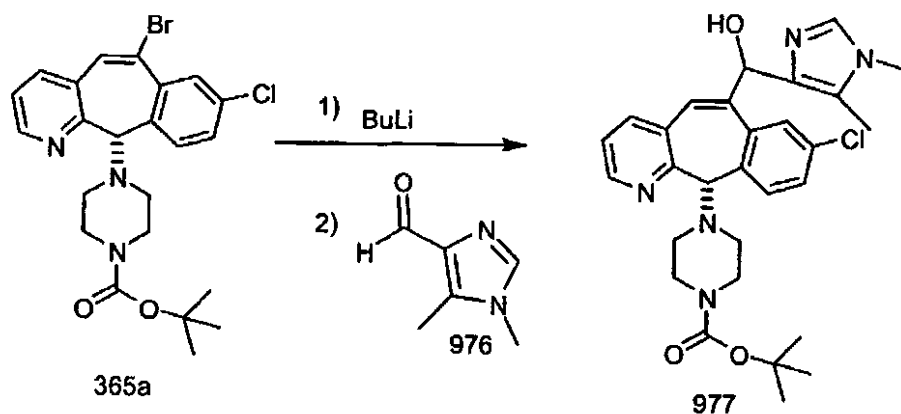
【0891】

(工程 E)

【0892】

40

【化 4 0 0】



10

実施例 510 (工程 A) とほぼ同じ手順に従うが、中間体として化合物 976 (0.152 g) を使用して、化合物 365a (0.612 g、1.25 mmol) を反応させて、化合物 977 を調製した。(黄色固形物、0.408 g)。

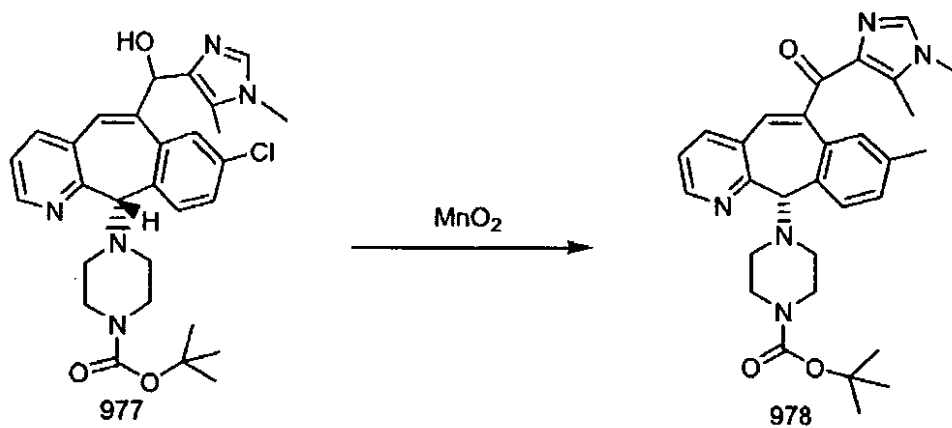
【0893】

(工程 F)

【0894】

【化 4 0 1】

20



30

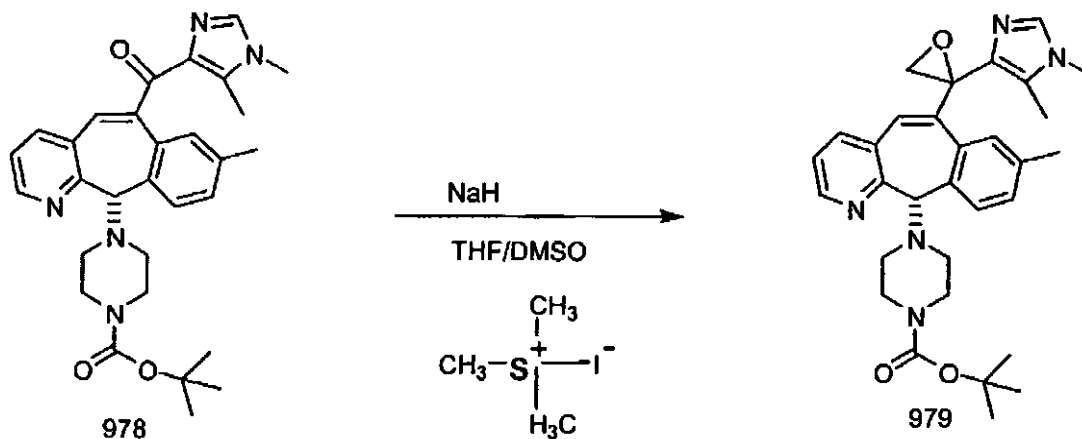
もし、開始物質として化合物 977 を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 B) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 978 を調製できる。

【0895】

(工程 G)

【0896】

【化 4 0 2】



10

もし、開始物質として化合物 978 を使用したこと以外は、実施例 510（工程 C）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 979 を調製できる。

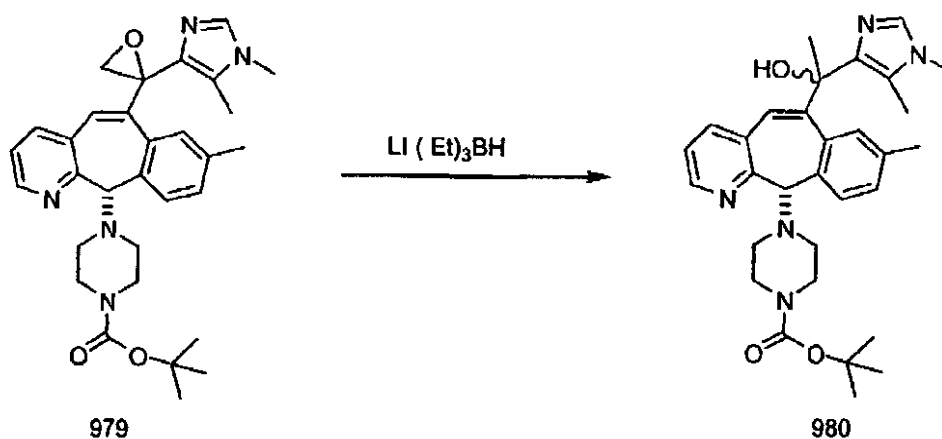
【0897】

（工程 H）

【0898】

【化 4 0 3】

20



30

もし、開始物質として化合物 979 を使用したこと以外は、実施例 510（工程 D）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 980 を調製できる。

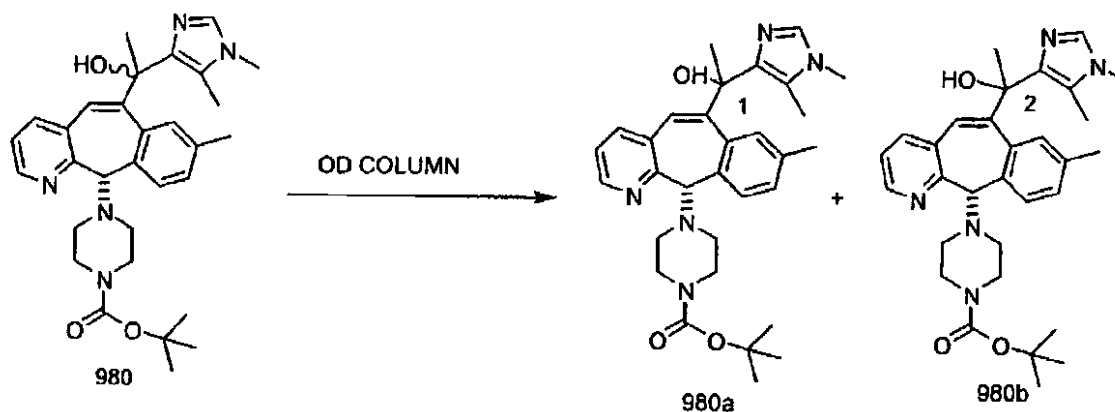
【0899】

（工程 I）

【0900】

【化 4 0 4】

40



50

もし、実施例 510（工程 E）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 980 は、Chiral HPLC（これは、Chiral OD Prep HPLC カラムを使用する）によって分離でき、化合物 980a および 980b が得られる。

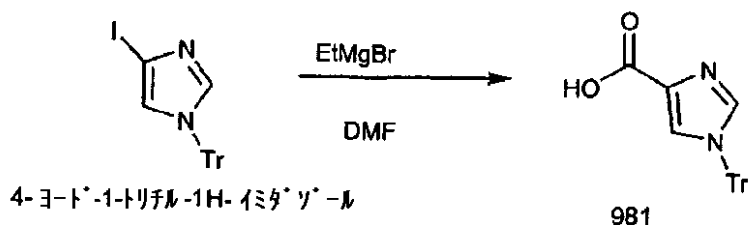
【0901】

（調製実施例 112）

（工程 A）

【0902】

【化 405】



10

Rep. Org. Prep. Proceed Int. (1996) 28 (6), 709-710。

【0903】

4-ヨード-1-トリチル-1H-イミダゾール（4.36 g、10 mmol）の THF（100 ml）攪拌溶液に、EtMgBr（4 ml、12 mmol）を加え、そして 30 分間攪拌した。DMF（0.93 ml、12 mmol）を加え、そして 1 時間攪拌した。その反応物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ、そして EtOAc で抽出した。その有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空下にて濃縮して、3.5 g の淡黄色固形物を得た。

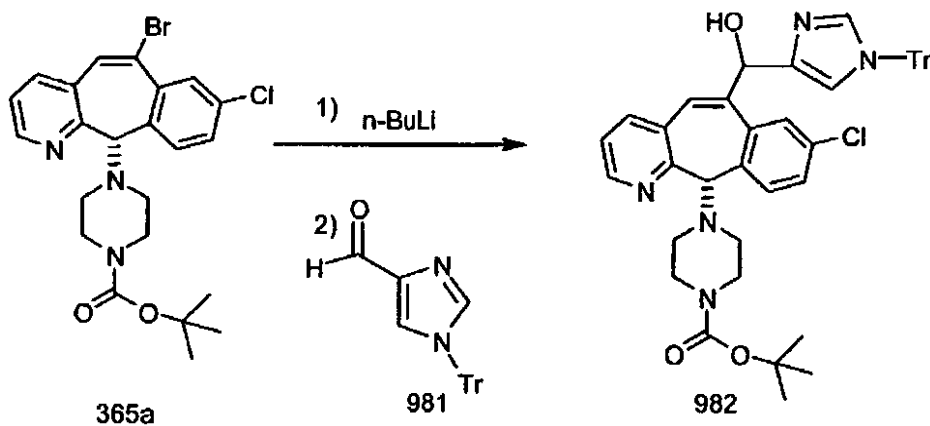
20

【0904】

（工程 B）

【0905】

【化 406】



30

中間体として化合物 981（0.72 g）および MgBr·Et₂O（THF（50 ml）中で 2.58 g、7.5 ml）を使用したこと以外は、実施例 510（工程 A）とほぼ同じ手順に従って、粗化合物 982 を得た。その粗製物質を分取プレートクロマトグラフィー（NH₃ / CH₂Cl₂ と共に 1~3% MeOH）で精製して、純粋生成物である化合物 982（0.29、39%）を得た。

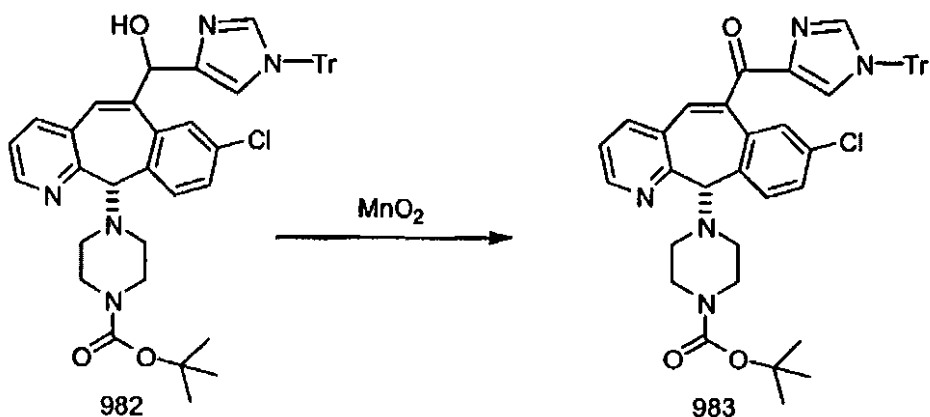
40

【0906】

（工程 C）

【0907】

【化 4 0 7】



10

出発物質として化合物 982 (0.29 g) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 B) とほぼ同じ手順に従って、化合物 983 を調製した (0.29 g)。その粗製物質を分取プレートクロマトグラフィー ($\text{NH}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ と共に 2% MeOH) で精製して、0.237 g の生成物である化合物 983 を得た。

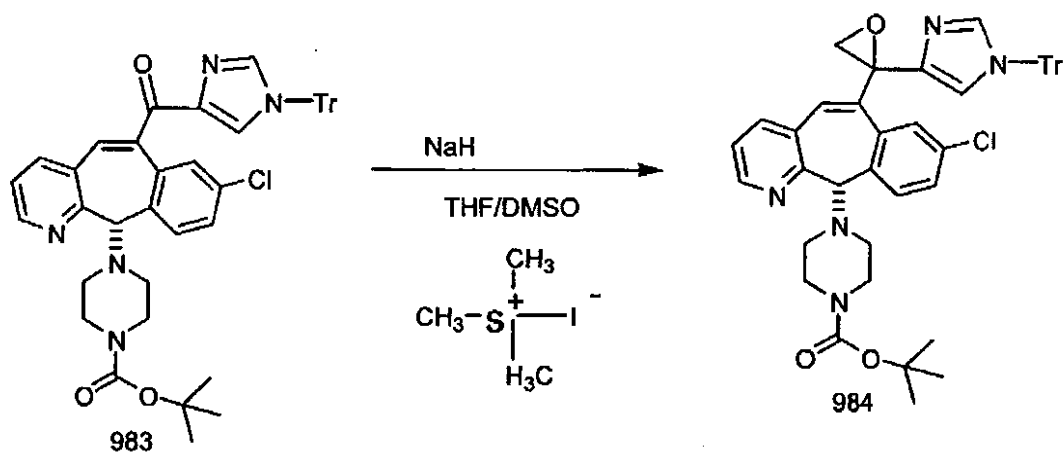
【0908】

(工程 D)

【0909】

20

【化 4 0 8】



30

出発物質として化合物 983 (230 mg) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 C) とほぼ同じ手順に従って、化合物 984 を調製した (222 mg)。

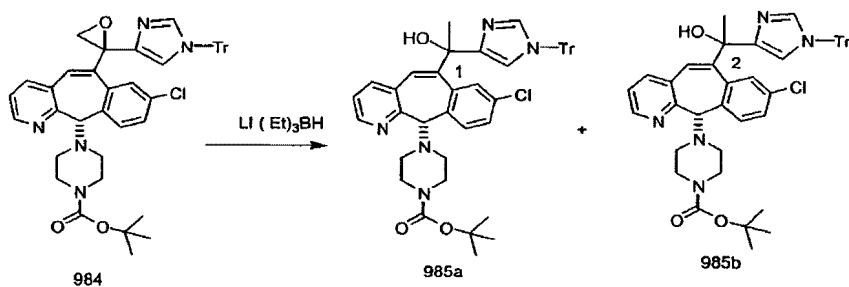
【0910】

(工程 E)

【0911】

【化 4 0 9】

40



出発物質として化合物 984 (0.2 g) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 D) とほぼ同じ手順に従って、粗異性体 985a および 985b を調製した。これらの異

50

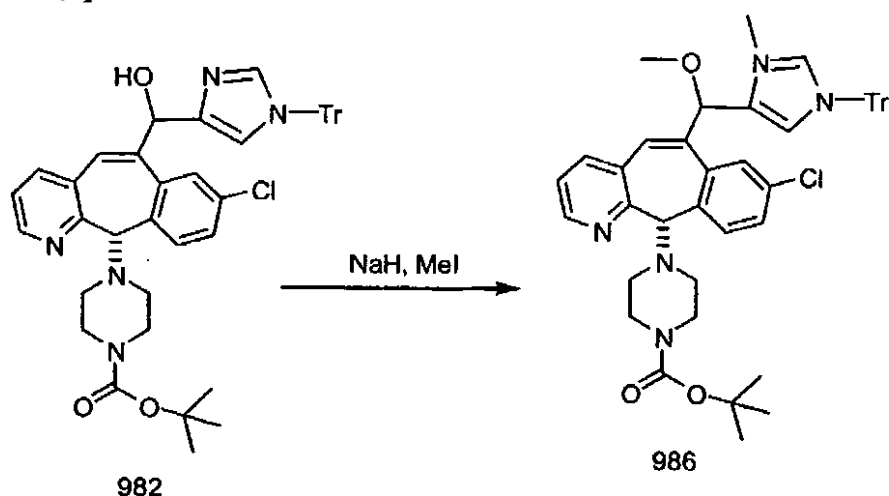
性体を精製し、そして分取プレートクロマトグラフィー ($\text{NH}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ と共に 5% MeOH) で分離して、0.16 g の純粋 985 a および 0.06 g の純粋 985 b を得た。

【0912】

(調製実施例 113)

【0913】

【化410】



10

20

THF (3 ml) に溶解した化合物 982 (390 mg) に、NaH (鉱油中で 60%、28 mg) を加えた。5 分後、ヨードメタンを加え、そして数時間攪拌した。その反応物を真空下にて濃縮し、そして粗製物を次の工程に運んだ。

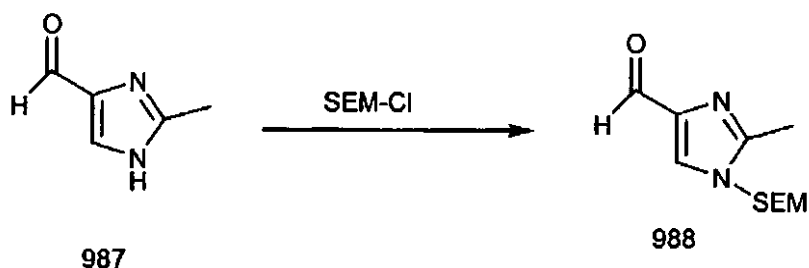
【0914】

(調製実施例 114)

(工程 A)

【0915】

【化411】



30

987 (2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、1 g、9.09 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、0℃で、NaH (鉱油中で 60% (0.36 g)) を少しずつ加えた。混合物を 1/2 時間攪拌し、次いで、SEM-Cl (2.02 ml、9.9 mmol) を加えた。反応が完結するまで反応物を攪拌した。反応混合物をブラインに加え、そして CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。溶媒を蒸発させて、オイルを得た。カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 (100% ~ 2% $\text{MeOH} \cdot \text{NH}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)) にかけて、1.68 g の生成物である化合物 988 (77%) が得られた。

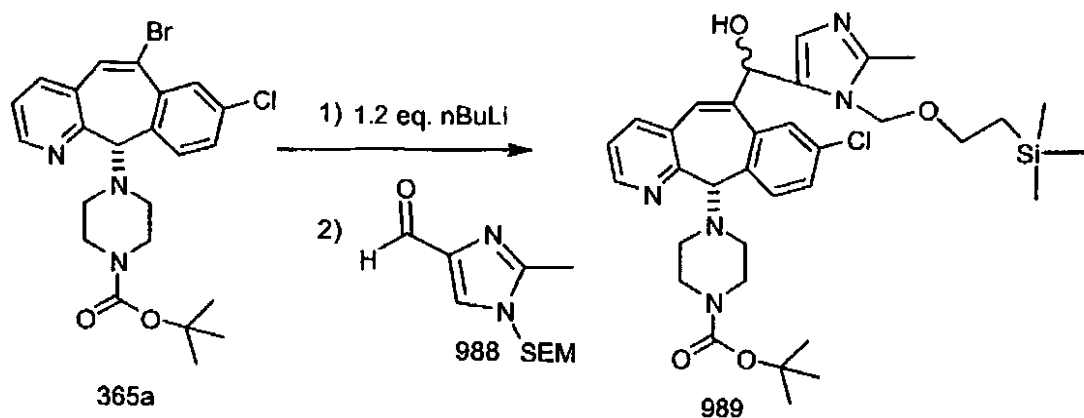
40

【0916】

(工程 B)

【0917】

【化 4 1 2】



10

実施例 510 (工程 A) とほぼ同じ手順に従って、中間体として化合物 988 (0.1 g) を使用したこと以外は、化合物 365a (0.12 g、0.25 mmol) を反応させて、化合物 989 (96 mg、56%) を調製した。

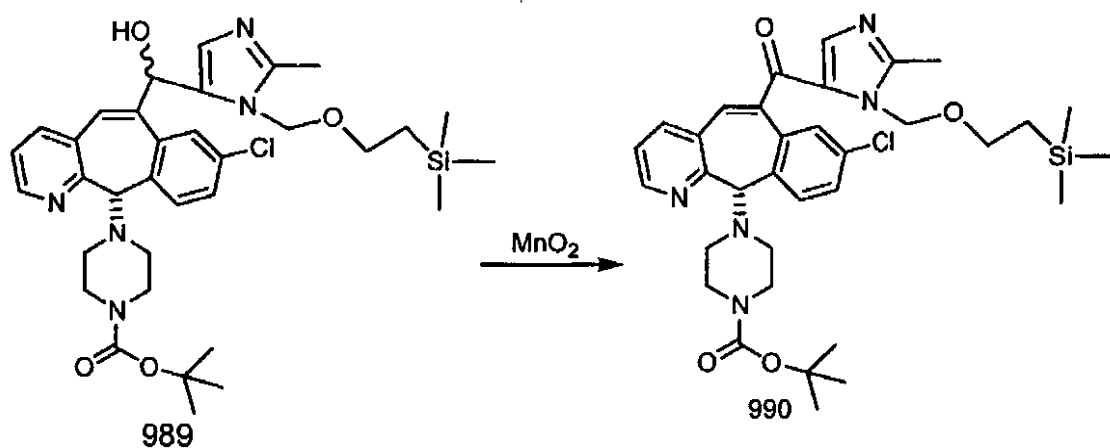
【0918】

(工程 C)

【0919】

【化 4 1 3】

20



30

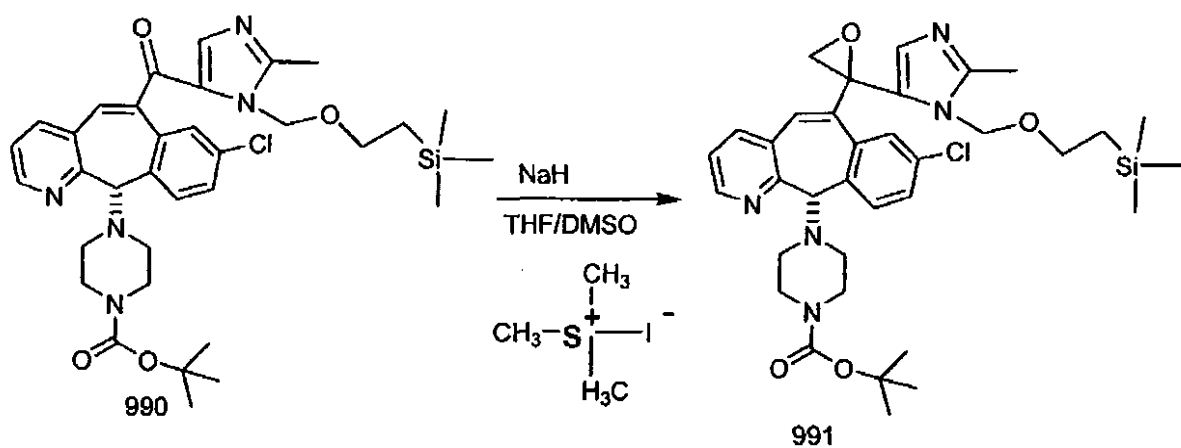
中間体として化合物 989 (0.52 g、0.79 mmol) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 B) とほぼ同じ手順に従って、化合物 990 を調製した。

【0920】

(工程 D)

【0921】

【化 4 1 4】



40

50

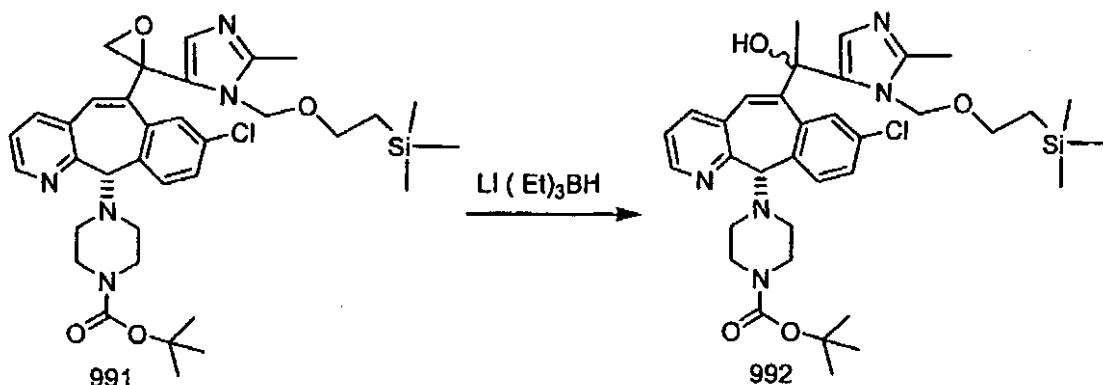
出発物質として化合物 990 (0.51 g、0.79 mmol) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 C) とほぼ同じ手順に従って、化合物 991 を調製した。

【0922】

(工程 E)

【0923】

【化 415】



10

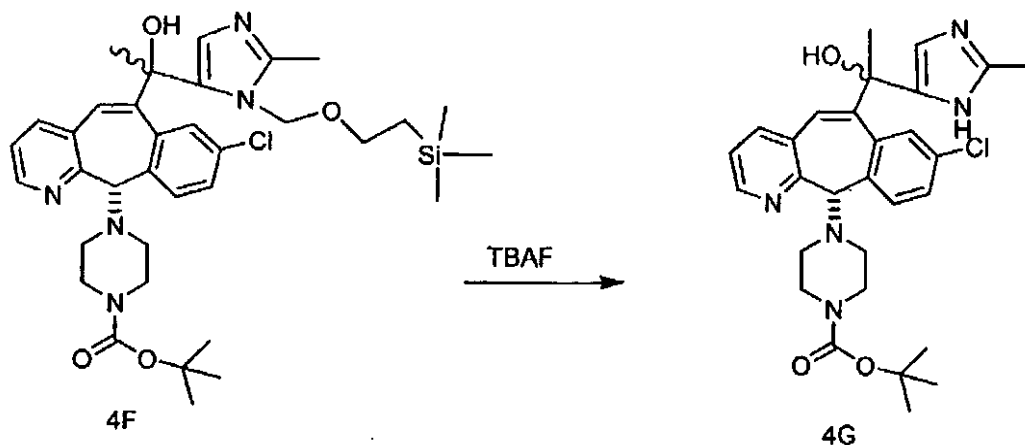
出発物質として化合物 991 (0.79 mmol) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 D) とほぼ同じ手順に従って、化合物 992 を調製した。

【0924】

(工程 F)

【0925】

【化 416】



30

THF (5 ml) に溶解した化合物 992 (0.1 g) に、室温で、 N_2 下にて、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M THF 溶液 (TBAF) 0.2 ml を加えた。反応物を 2 時間攪拌した。TBAF (0.2 ml) を追加し、反応を TLC でモニターした。4 時間後、反応がなくなった。反応物を TBAF (0.5 ml) で処理し、そして 85℃ まで加熱した。2 時間後、反応が完結した。反応物を冷却し、ブラインに加え、そして CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。Prep Plate Chromatography (これは、95% CH_2Cl_2 / $\text{MeOH} \cdot \text{NH}_3$ (5%) を使用する) で精製すると、0.12 g の生成物である化合物 993 が得られた。

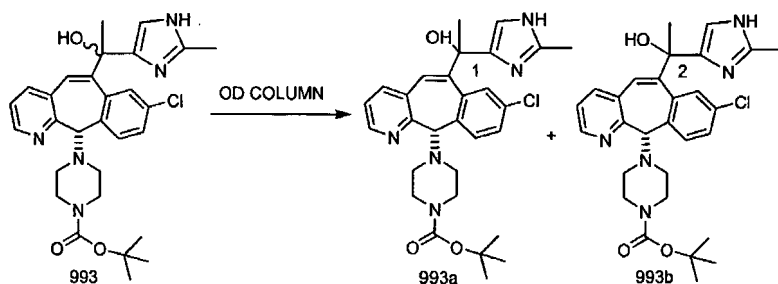
40

【0926】

(工程 G)

【0927】

【化 4 1 7】



もし、実施例 510（工程 E）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 993 は、Chiral OD Prep HPLC を使用して、Chiral HPLC により分離でき、化合物 993a および 993b が得られる。

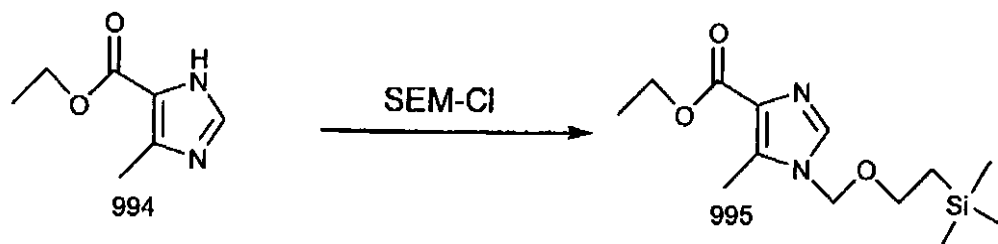
【0928】

（調製実施例 115）

（工程 A）

【0929】

【化 4 1 8】



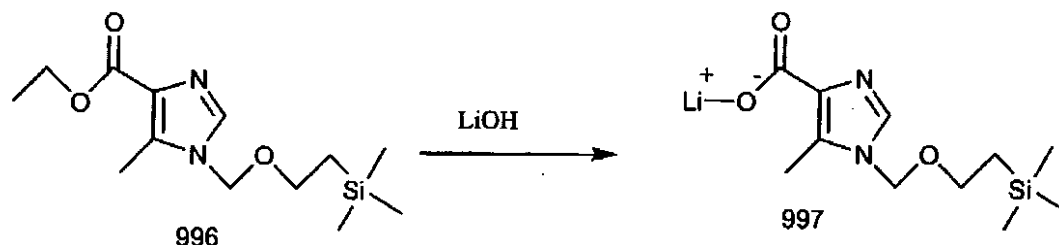
994（3.08 g、20 mmol）の DMF（15 ml）攪拌溶液に、0℃で、NaH（鉱油中で 60%、0.80 g）を少しずつ加えた。数分間攪拌した後、SEM-Cl（3.54 ml、20 mmol）を加え、その反応物を一晩攪拌した。この反応物にブラインを加え、そして EtOAc で抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空下にて濃縮した。フラッシュ溶出カラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂ / MeOH、50 : 1 ~ 20 : 1）で精製して、4.54 g の黄色オイルである化合物 995 を得た。

【0930】

（工程 B）

【0931】

【化 4 1 9】



化合物 995（3.5 g）の THF（50 ml）攪拌溶液に、LiOH 溶液（1 M、24 ml）を加え、そして 2 日間攪拌した。その反応は、完結していなかった；従って、MeOH（25 ml）および他の LiOH 溶液（10 ml）を加え、この反応物を、2 時間にわたって、40℃まで加熱した。この反応物を真空下にて濃縮し、トルエンで 1 回共沸し、そして乾燥状態まで蒸発して、化合物 996 を得、これを、さらに精製することなく、直接継続した。

【0932】

10

20

30

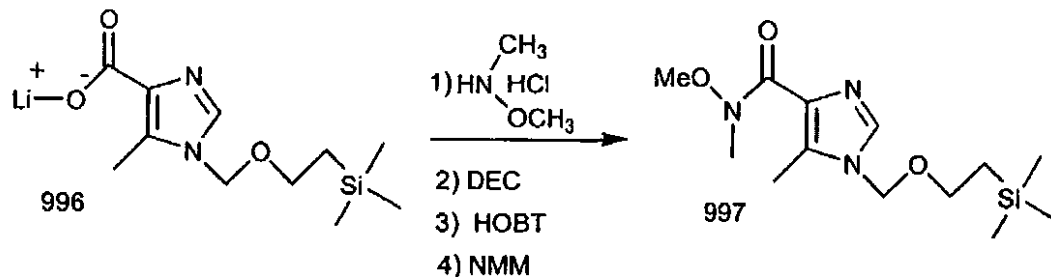
40

50

(工程 C)

【0933】

【化420】



10

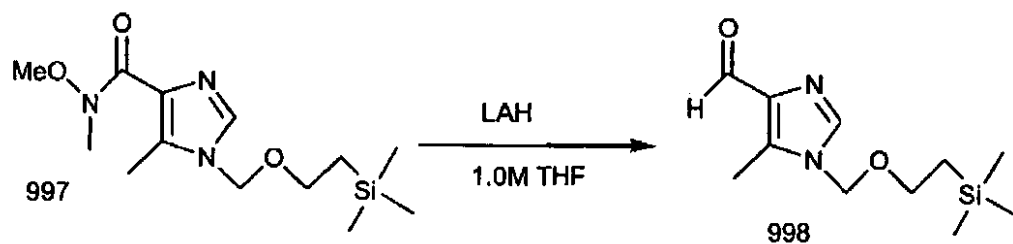
化合物 996 を使用したこと以外は、実施例 111、工程 C で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 997 を調製した (5.37 g の粗製物)。

【0934】

(工程 D)

【0935】

【化421】



20

化合物 997 (4.2 g) を使用したこと以外は、実施例 111、工程 D で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 998 を調製した。

【0936】

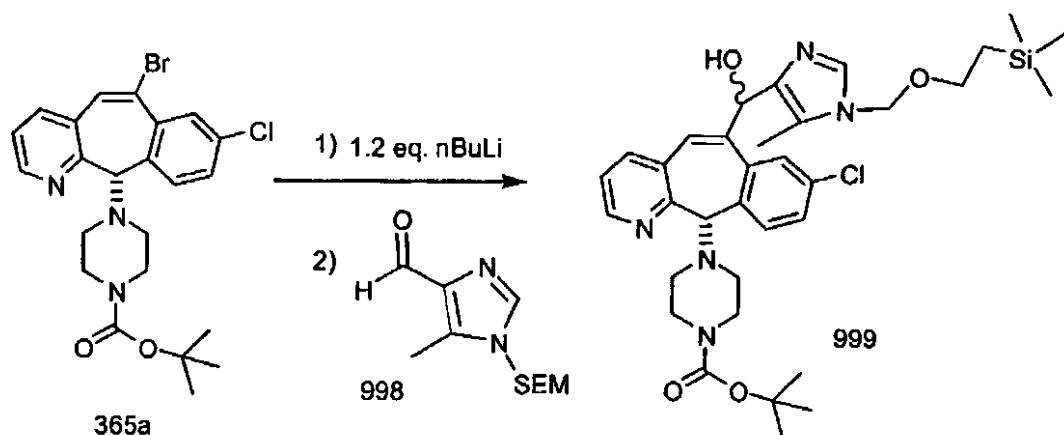
(調製実施例 116)

(工程 A)

【0937】

【化422】

30



40

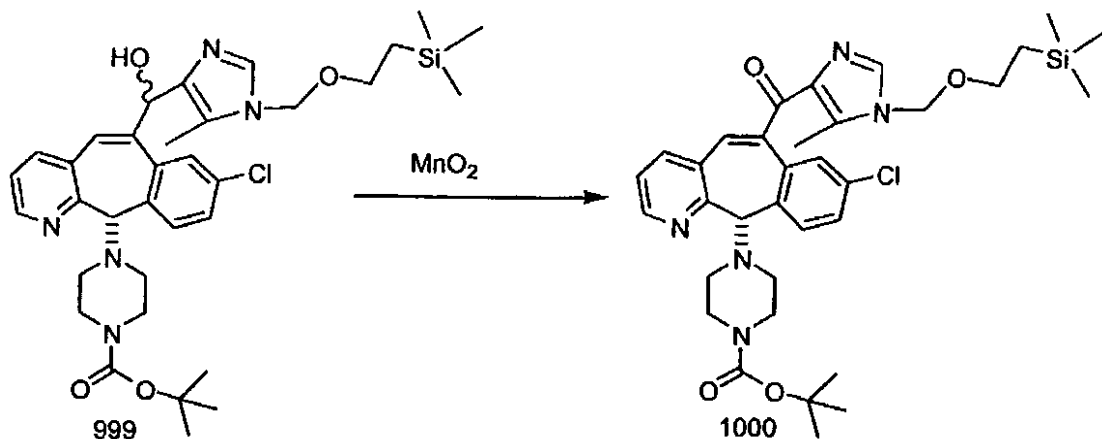
もし、中間体として化合物 998 を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 A) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 999 を調製できる。

【0938】

(工程 B)

【0939】

【化 4 2 3】



10

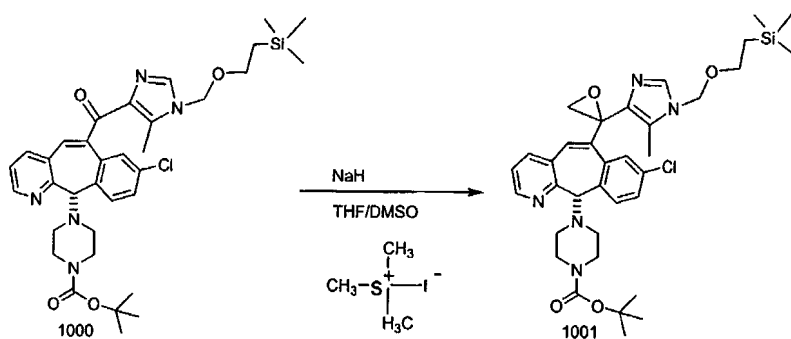
もし、中間体として化合物 999 を使用したこと以外は、実施例 510（工程 B）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1000 を調製できる。

【0940】

（工程 C）

【0941】

【化 4 2 4】



20

もし、中間体として化合物 1000 を使用したこと以外は、実施例 510（工程 C）とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1001 を調製できる。

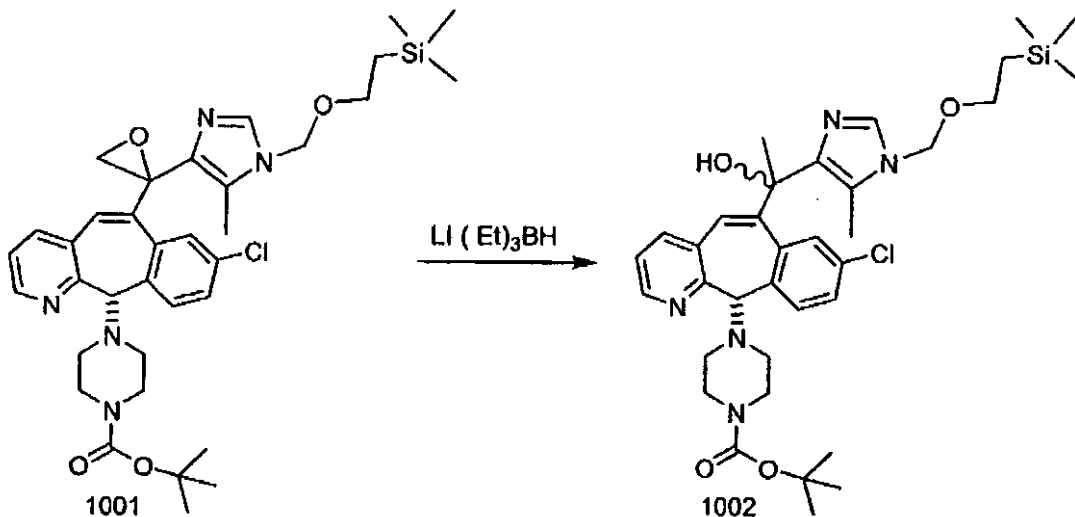
30

【0942】

（工程 D）

【0943】

【化 4 2 5】



40

もし、中間体として化合物 1001 を使用したこと以外は、実施例 510（工程 D）と

50

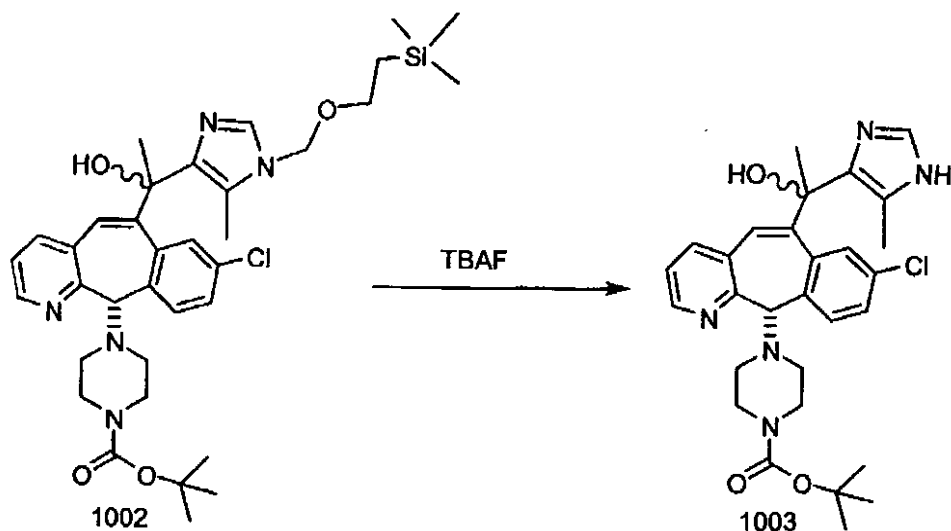
ほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1002 を調製できる。

【0944】

(工程 E)

【0945】

【化426】



10

20

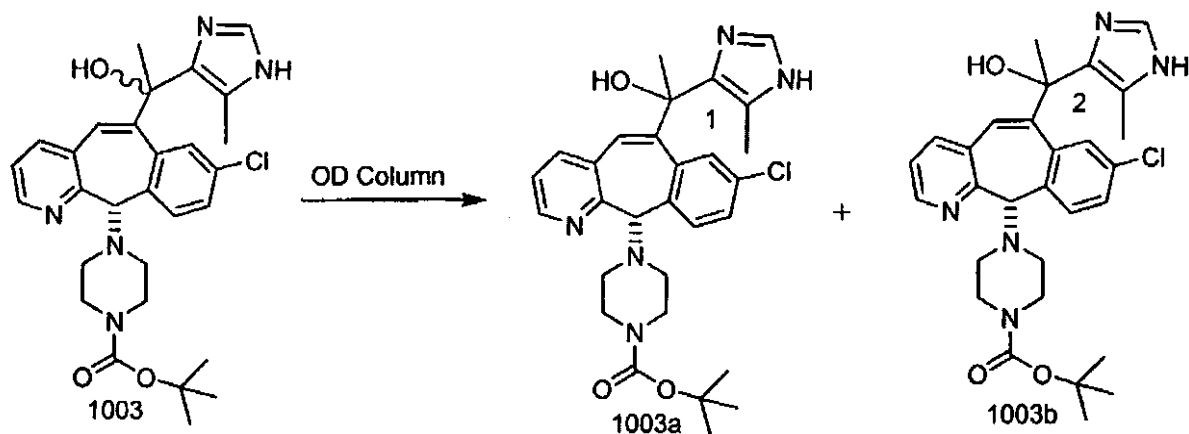
もし、中間体として化合物 1002 を使用したこと以外は、実施例 114 (工程 F) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1003 を調製できる。

【0946】

(工程 F)

【0947】

【化427】



30

もし、中間体として化合物 1003 を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 E) とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1003a および 1003b を調製できる。

40

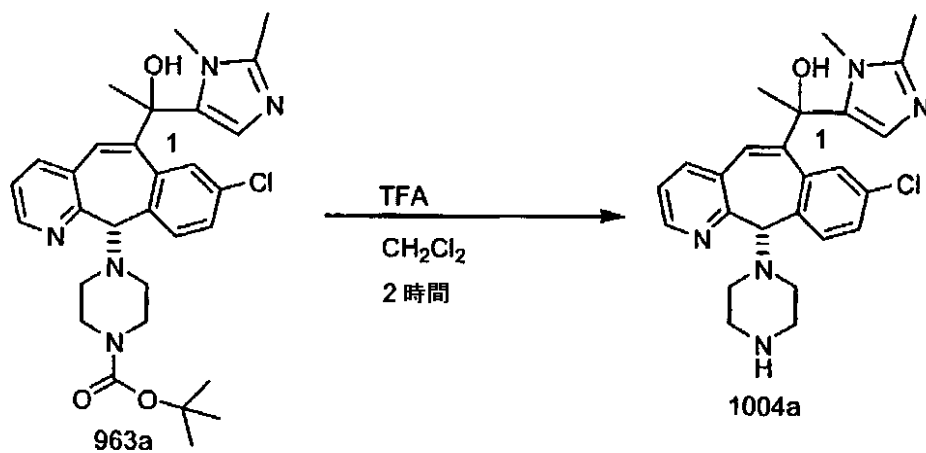
【0948】

(実施例 1588)

実施例 507 で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 963a (異性体 1) および化合物 963b (異性体 2) を化合物 1004a および化合物 1004b に変換した。

【0949】

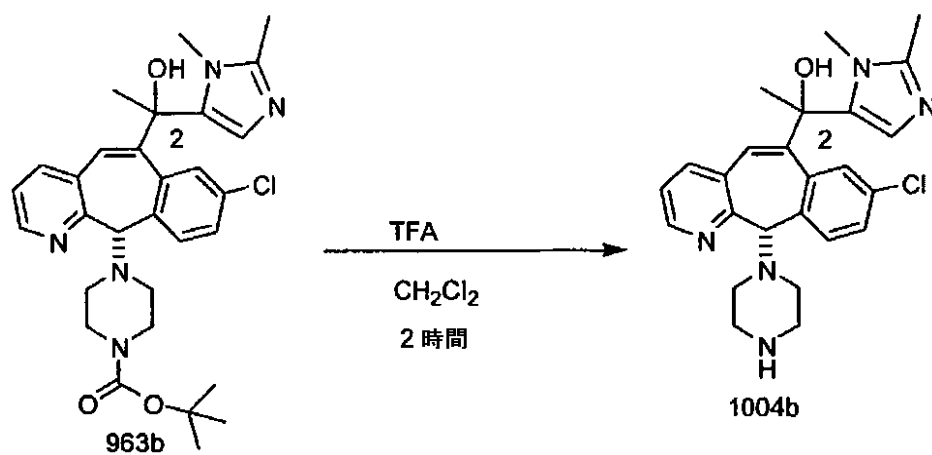
【化 4 2 8】



10

【 0 9 5 0】

【化 4 2 9】



20

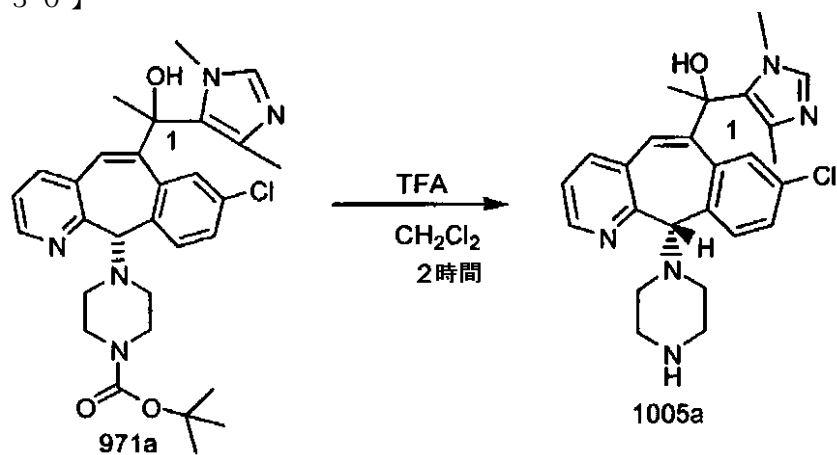
(実施例 1 5 8 9)

実施例 5 0 7 で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 9 7 1 a (異性体 1) および化合物 9 7 1 b (異性体 2) を化合物 1 0 0 5 a および化合物 1 0 0 5 b に変換した。

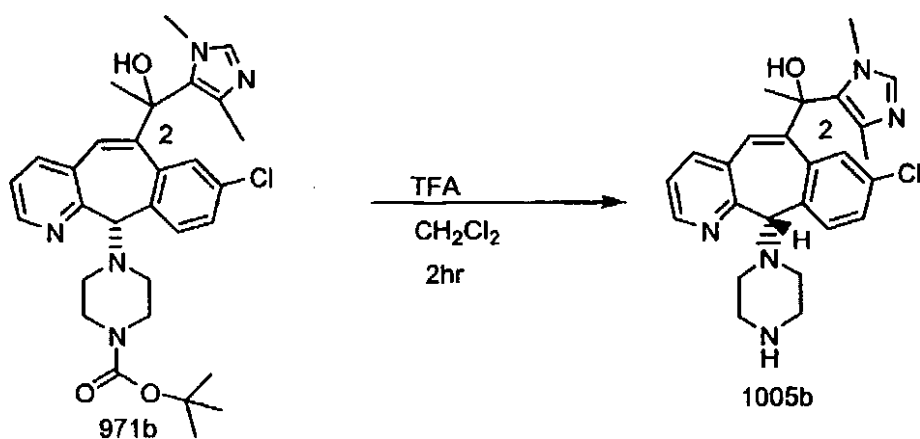
【 0 9 5 1】

30

【化 4 3 0】



10



20

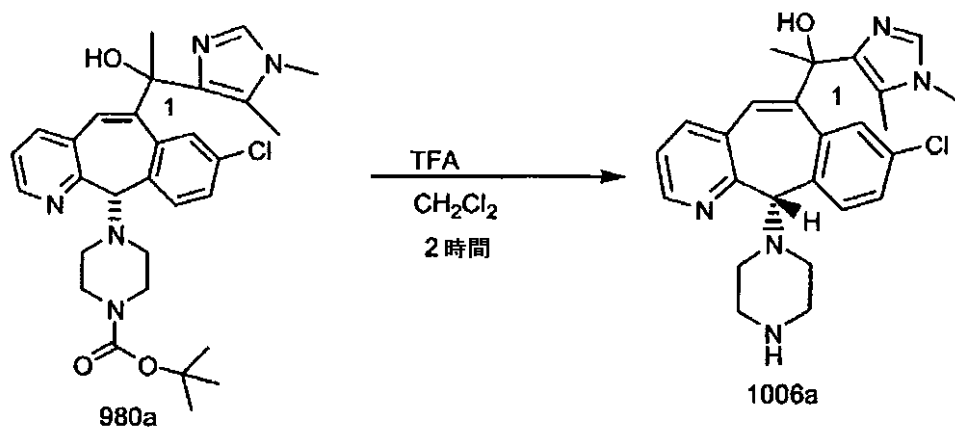
(実施例 1590)

実施例 507 で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 980 a および化合物 980 b を化合物 1006 a および化合物 1006 b に変換した。

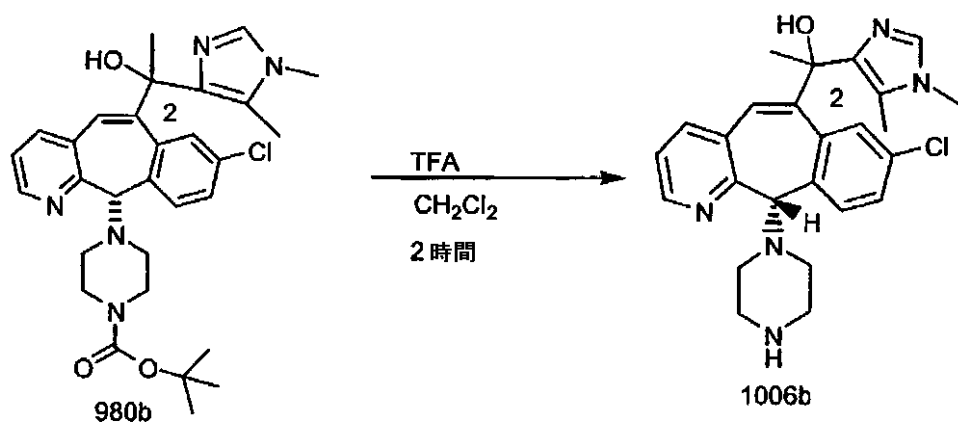
【0952】

30

【化 4 3 1】



10



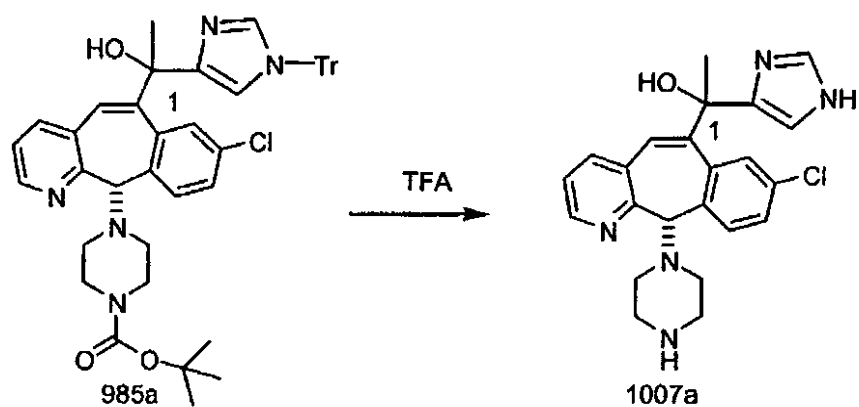
20

(実施例 1 5 9 1)

実施例 5 0 7 で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 9 8 5 a (異性体 1) および化合物 9 8 5 b (異性体 2) を化合物 1 0 0 7 a および化合物 1 0 0 7 b に変換した。

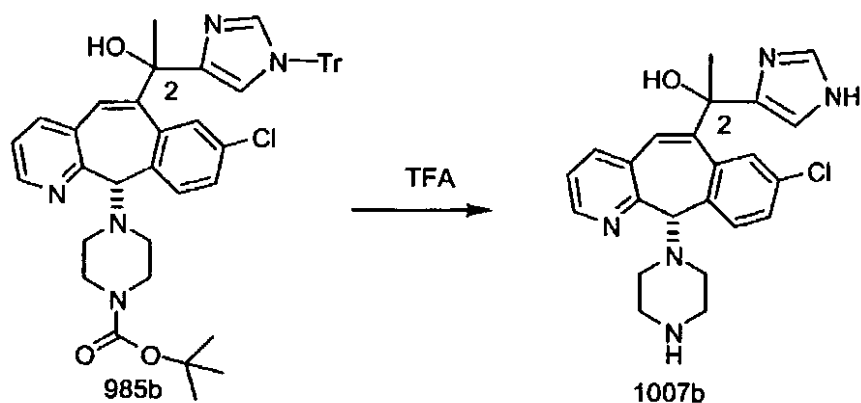
【 0 9 5 3 】

【化 4 3 2】



30

40



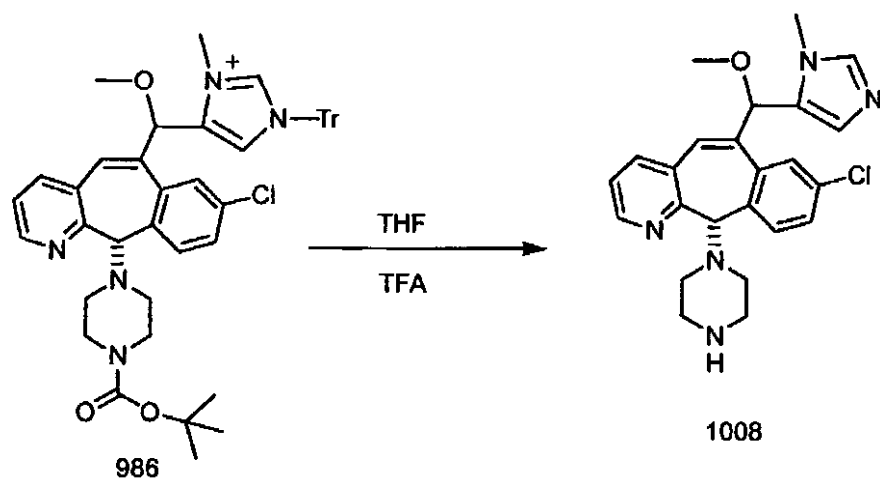
10

(実施例 1592)

調製実施例 113 から得た生成物（これは、 CH_2Cl_2 （5 ml）に溶解した）に、トリフルオロ酢酸（1 ml）を加え、そして 1 時間攪拌した。その反応物を真空下にて濃縮し、組成物を次の工程に運んだ。

【0954】

【化 433】



20

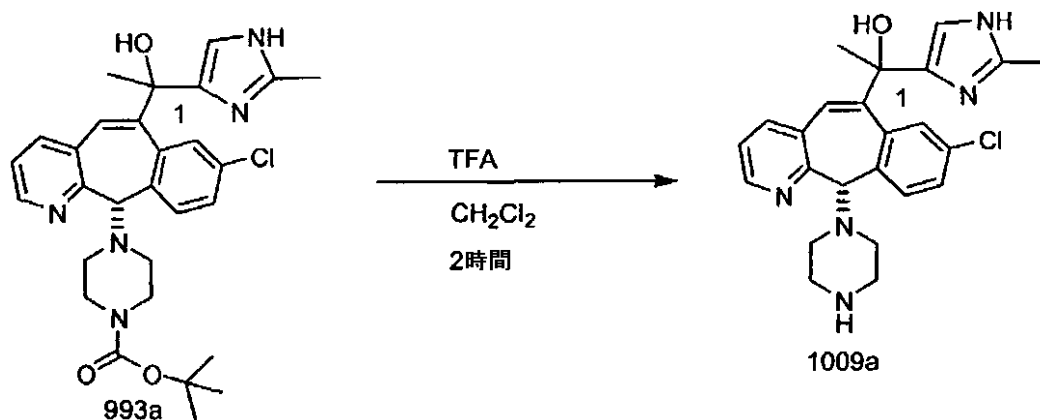
30

(実施例 1593)

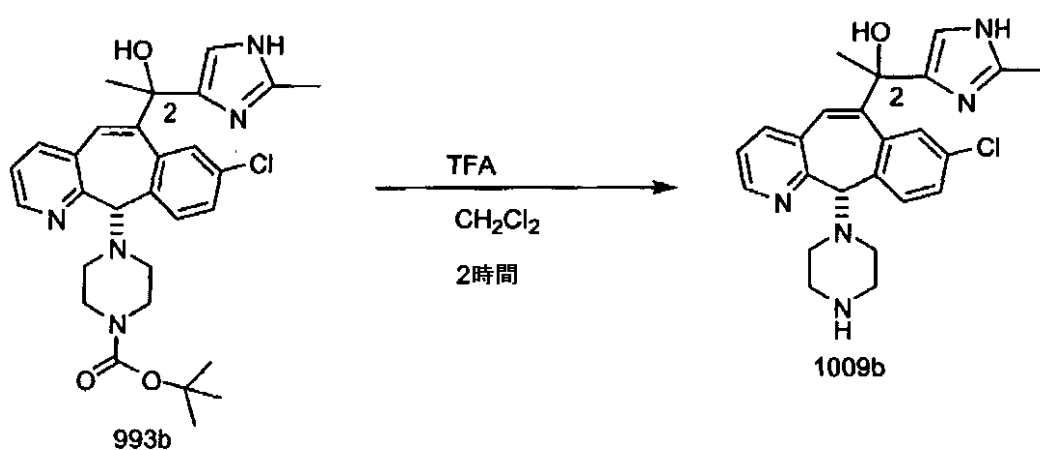
実施例 507 で記述した手順と類似の手順に従って、化合物 993a（異性体 1）および化合物 993b（異性体 2）を化合物 1009a および化合物 1009b に変換した。

【0955】

【化 4 3 4】



10



20

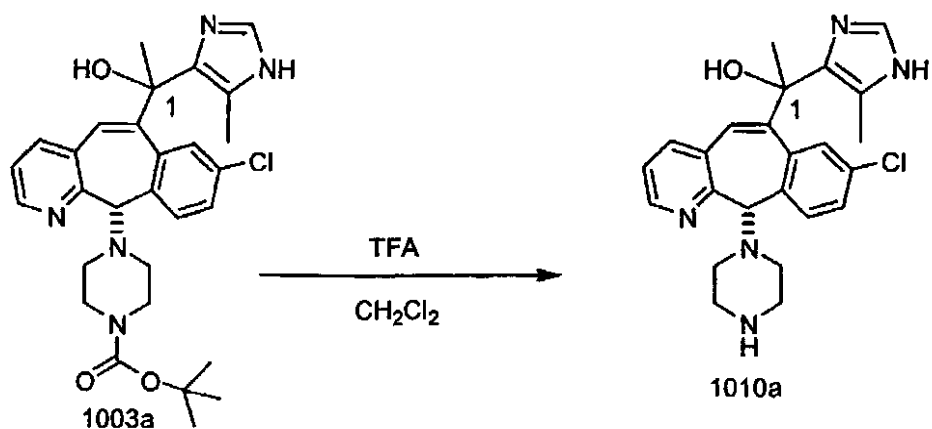
(実施例 1594)

もし、実施例 507 で記述した手順とほぼ同じ手順に従うべきなら、化合物 1003a (異性体 1) および 1003b (異性体 2) は、化合物 1010a および化合物 1010b に変換できる。

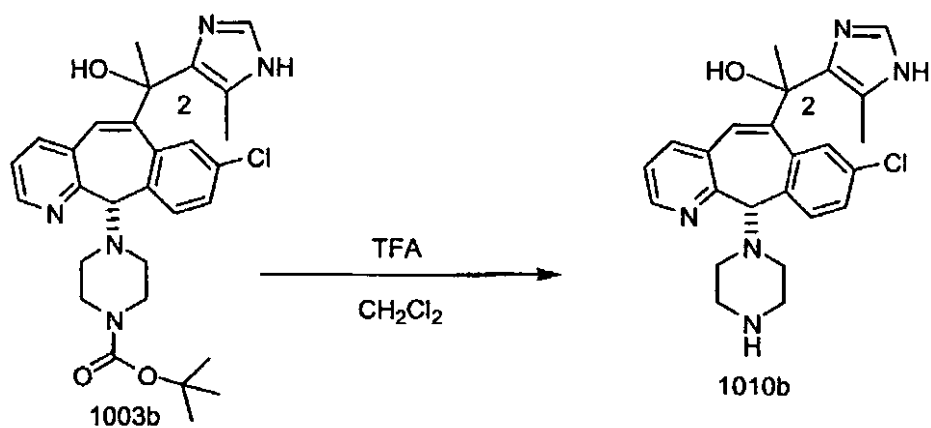
30

【0956】

【化 4 3 5】



40



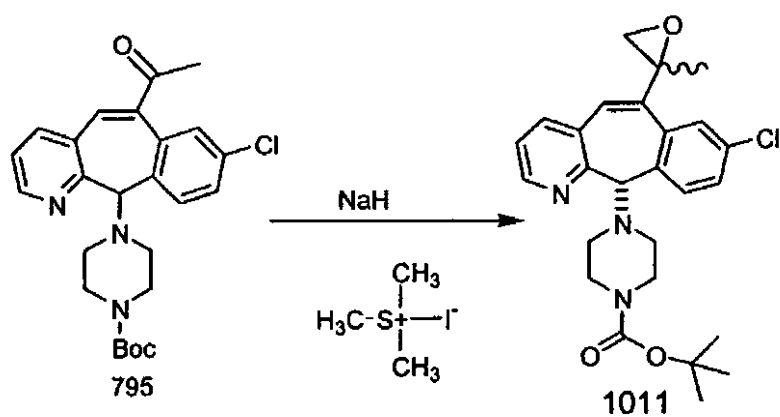
10

(調製実施例 117)

(工程 A)

【0957】

【化436】



20

WO 02/18368 の実施例 489 に由来の化合物 795 (3 g) を使用したこと以外は、実施例 510 (工程 C) で記述した手順と同じ手順に従って、所望の粗生成物を得た (3.3 g)。

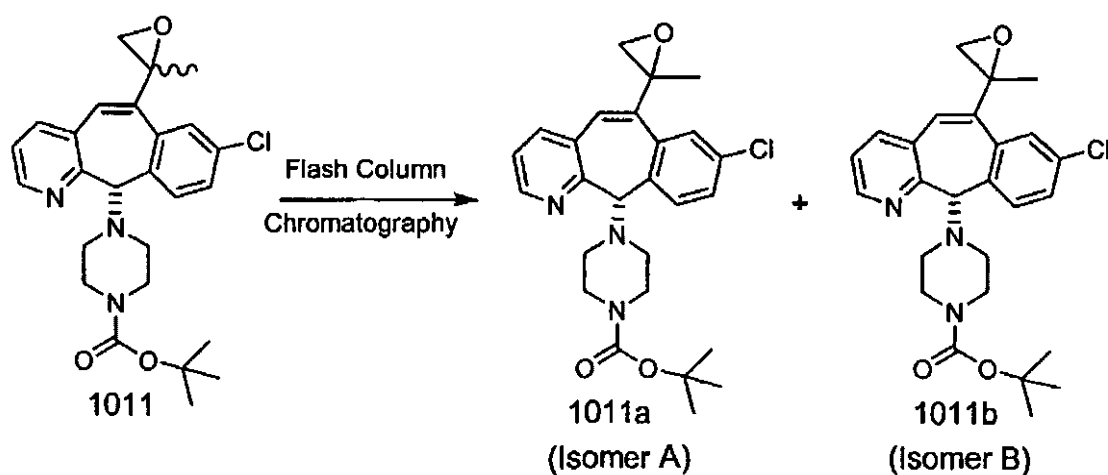
30

【0958】

(工程 B)

【0959】

【化 4 3 7】



10

上記粗製物質（1011）をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40% EtOAc / ヘキサン）で分離して、純粋異性体 A（1011a）（1.23 g）および不純異性体 B（1011b）（1.64 g）を得た。不純異性体 B を CH_2Cl_2 / MeOH で倍散し、そして濾過して、純粋異性体 1011b（0.7 g）を得た。

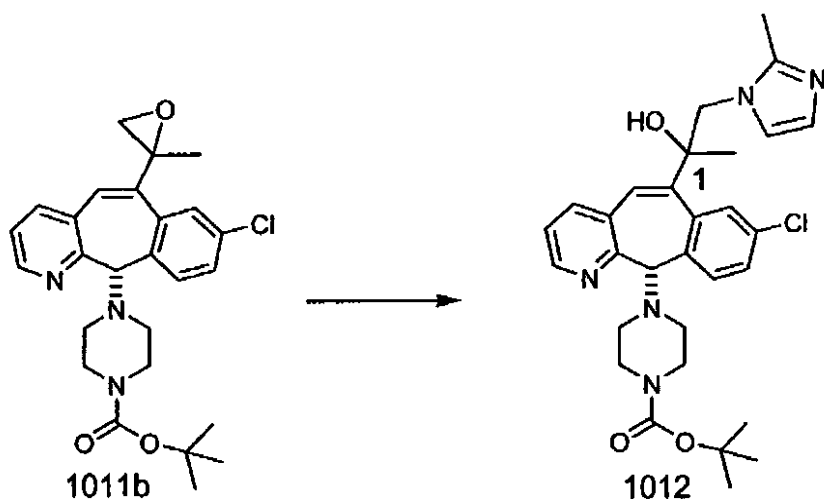
20

【0960】

（工程 C）

【0961】

【化 4 3 8】



30

2-メチルイミダゾール（1.1 g）を無水 DMF（15 ml）に溶解し、続いて、NaH（鉱油中で 60%、300 mg）を加えた。20 分間攪拌した後、化合物 1011b（1.2 g）を加え、その溶液を、4 時間にわたって、90℃まで加熱した。その反応物を真空下にて濃縮し、 CH_2Cl_2 に溶解し、そしてブラインで洗浄した。その有機層を乾燥し、真空下にて濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー（6% MeOH / CH_2Cl_2 + NH_4OH ）で精製して、所望生成物（1.47 g）を得た。

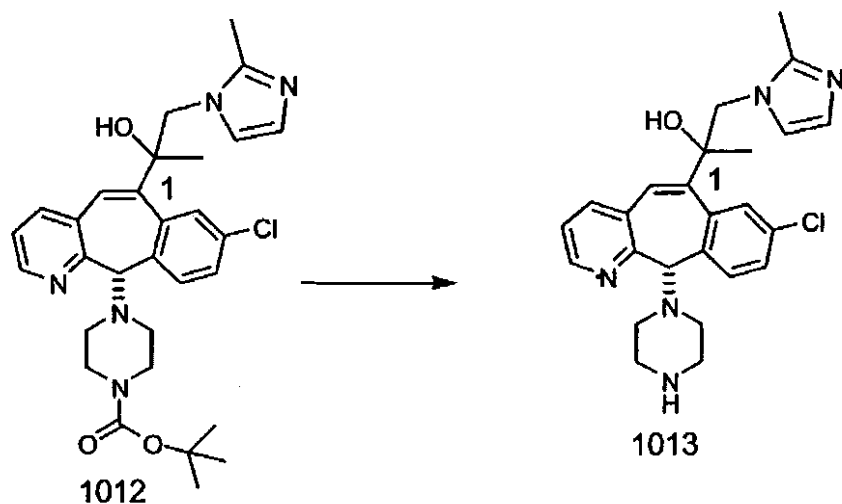
40

【0962】

（工程 D）

【0963】

【化 4 3 9】



10

実施例 507 で示した手順に従って、化合物 1012 (1.4 g) を化合物 1013 (1.09 g) に変換した。

【0964】

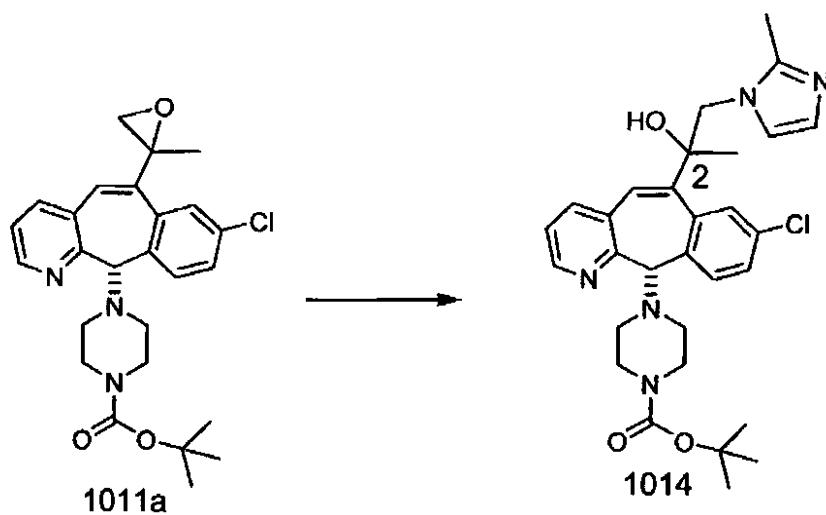
20

(調製実施例 118)

(工程 A)

【0965】

【化 4 4 0】



30

化合物 1011a (696 mg) を使用したこと以外は、実施例 117、工程 C で記述した手順と同じ手順に従って、所望化合物を得た (903 mg)。

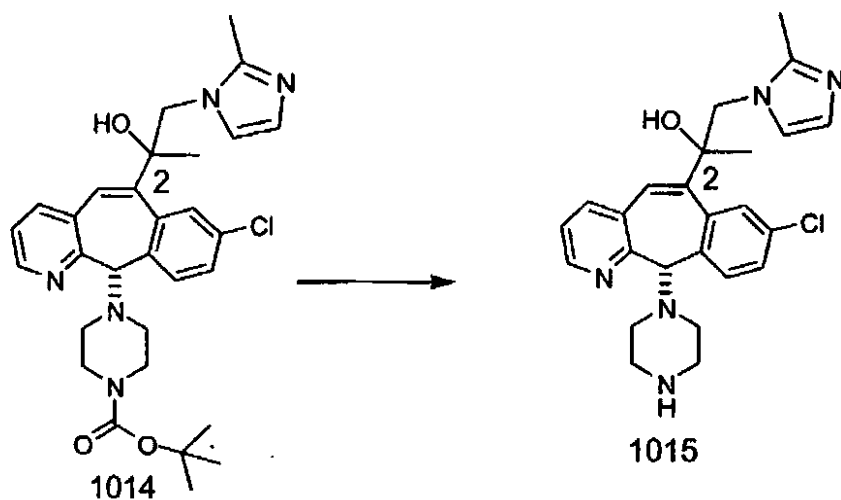
【0966】

40

(工程 B)

【0967】

【化 4 4 1 - 1】



10

実施例 507 で示した手順に従って、化合物 1014 (0.9 g) を化合物 1015 (0.58 g) に変換した。

【0968】

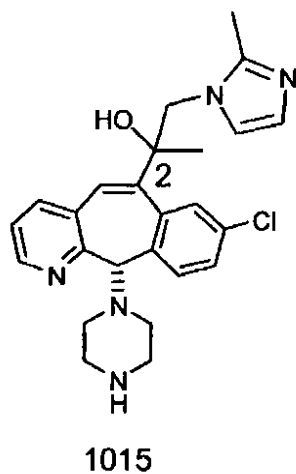
(実施例 3157 ~ 3162)

調製実施例 118、工程 B から得た化合物 1015

20

【0969】

【化 4 4 1 - 2】



30

を、実施例 511 ~ 513 とほぼ同じ様式で反応させて、表 134 の化合物を得た。

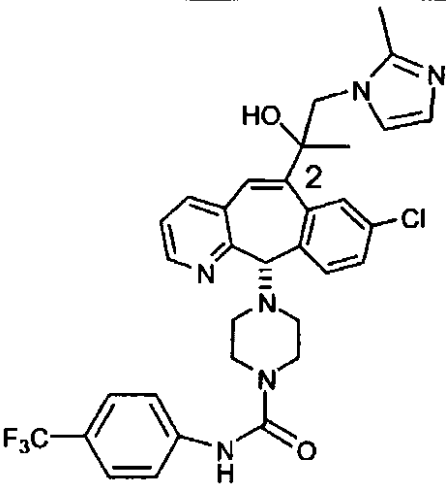
【0970】

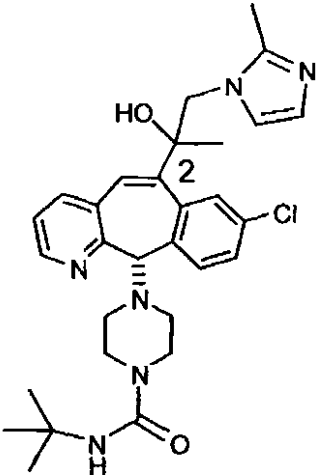
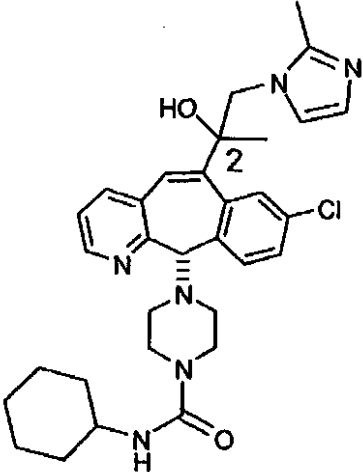
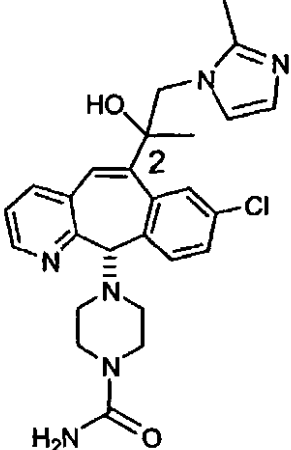
(表 134)

【0971】

40

【化 4 4 2】

実施例	化合物
3157	 The chemical structure of compound 3157 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group and at the 3-position with a 1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group. A hydroxyl group (HO) is attached to the carbon atom of the imidazole ring. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl group. The trifluoromethyl group is represented as F₃C.

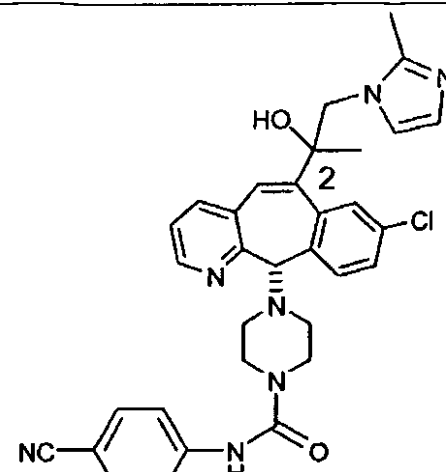
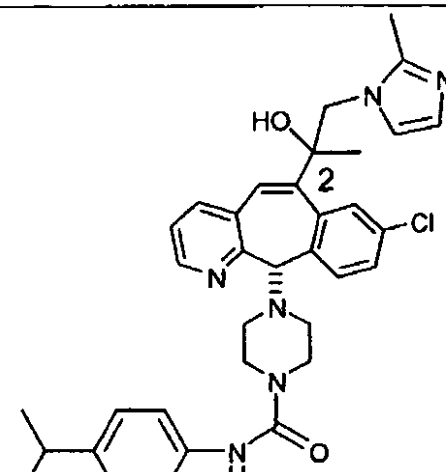
3158	
3159	
3160	

10

20

30

40

3161	
3162	

10

20

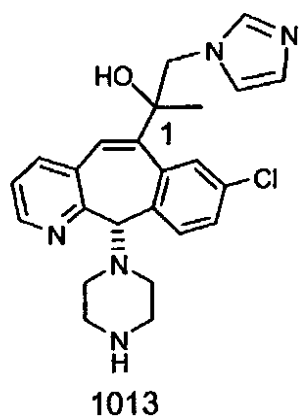
(実施例 3163 ~ 3168)

調製実施例 117、工程 D から得た化合物 1013

30

【0972】

【化 443】



40

を、実施例 511 ~ 513 とほぼ同じ様式で反応させて、表 135 の化合物を得た。

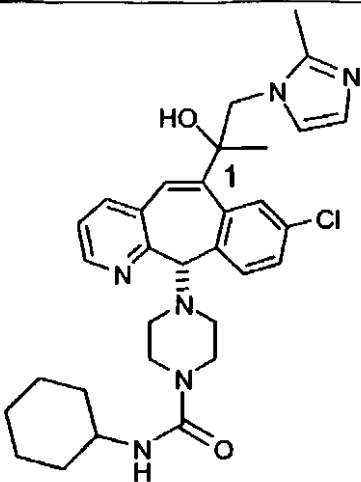
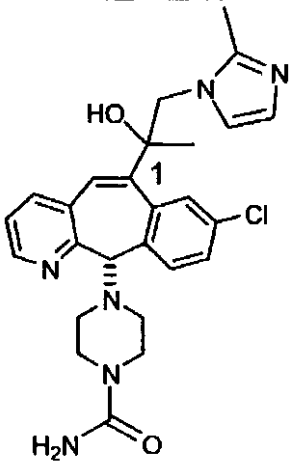
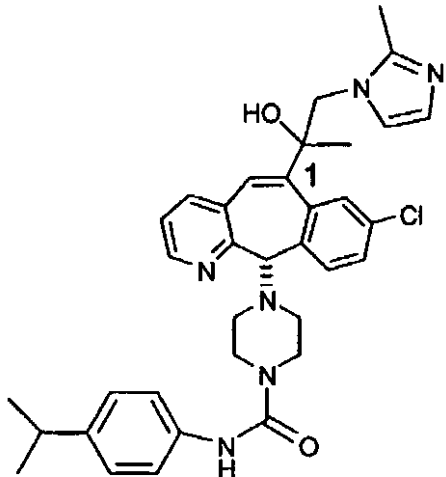
【0973】

(表 135)

【0974】

【化 4 4 4】

実施例	化合物
3163	 <chem>Cc1ccn(C1C2C3C4C5C6C7C8C9C10C11C12C13C14C15C16C17C18C19C20C21C22C23C24C25C26C27C28C29C30C31C32C33C34C35C36C37C38C39C40C41C42C43C44C45C46C47C48C49C50C51C52C53C54C55C56C57C58C59C60C61C62C63C64C65C66C67C68C69C70C71C72C73C74C75C76C77C78C79C80C81C82C83C84C85C86C87C88C89C90C91C92C93C94C95C96C97C98C99C100C101C102C103C104C105C106C107C108C109C110C111C112C113C114C115C116C117C118C119C120C121C122C123C124C125C126C127C128C129C130C131C132C133C134C135C136C137C138C139C140C141C142C143C144C145C146C147C148C149C150C151C152C153C154C155C156C157C158C159C160C161C162C163C164C165C166C167C168C169C170C171C172C173C174C175C176C177C178C179C180C181C182C183C184C185C186C187C188C189C190C191C192C193C194C195C196C197C198C199C200C201C202C203C204C205C206C207C208C209C210C211C212C213C214C215C216C217C218C219C220C221C222C223C224C225C226C227C228C229C230C231C232C233C234C235C236C237C238C239C240C241C242C243C244C245C246C247C248C249C250C251C252C253C254C255C256C257C258C259C260C261C262C263C264C265C266C267C268C269C270C271C272C273C274C275C276C277C278C279C280C281C282C283C284C285C286C287C288C289C290C291C292C293C294C295C296C297C298C299C300C301C302C303C304C305C306C307C308C309C310C311C312C313C314C315C316C317C318C319C320C321C322C323C324C325C326C327C328C329C330C331C332C333C334C335C336C337C338C339C340C341C342C343C344C345C346C347C348C349C350C351C352C353C354C355C356C357C358C359C360C361C362C363C364C365C366C367C368C369C370C371C372C373C374C375C376C377C378C379C380C381C382C383C384C385C386C387C388C389C390C391C392C393C394C395C396C397C398C399C400C401C402C403C404C405C406C407C408C409C410C411C412C413C414C415C416C417C418C419C420C421C422C423C424C425C426C427C428C429C430C431C432C433C434C435C436C437C438C439C440C441C442C443C444C445C446C447C448C449C450C451C452C453C454C455C456C457C458C459C460C461C462C463C464C465C466C467C468C469C470C471C472C473C474C475C476C477C478C479C480C481C482C483C484C485C486C487C488C489C490C491C492C493C494C495C496C497C498C499C500C501C502C503C504C505C506C507C508C509C510C511C512C513C514C515C516C517C518C519C520C521C522C523C524C525C526C527C528C529C530C531C532C533C534C535C536C537C538C539C540C541C542C543C544C545C546C547C548C549C550C551C552C553C554C555C556C557C558C559C560C561C562C563C564C565C566C567C568C569C570C571C572C573C574C575C576C577C578C579C580C581C582C583C584C585C586C587C588C589C590C591C592C593C594C595C596C597C598C599C600C601C602C603C604C605C606C607C608C609C610C611C612C613C614C615C616C617C618C619C620C621C622C623C624C625C626C627C628C629C630C631C632C633C634C635C636C637C638C639C640C641C642C643C644C645C646C647C648C649C650C651C652C653C654C655C656C657C658C659C660C661C662C663C664C665C666C667C668C669C670C671C672C673C674C675C676C677C678C679C680C681C682C683C684C685C686C687C688C689C690C691C692C693C694C695C696C697C698C699C700C701C702C703C704C705C706C707C708C709C710C711C712C713C714C715C716C717C718C719C720C721C722C723C724C725C726C727C728C729C730C731C732C733C734C735C736C737C738C739C740C741C742C743C744C745C746C747C748C749C750C751C752C753C754C755C756C757C758C759C760C761C762C763C764C765C766C767C768C769C770C771C772C773C774C775C776C777C778C779C780C781C782C783C784C785C786C787C788C789C790C791C792C793C794C795C796C797C798C799C800C801C802C803C804C805C806C807C808C809C810C811C812C813C814C815C816C817C818C819C820C821C822C823C824C825C826C827C828C829C830C831C832C833C834C835C836C837C838C839C840C841C842C843C844C845C846C847C848C849C850C851C852C853C854C855C856C857C858C859C860C861C862C863C864C865C866C867C868C869C870C871C872C873C874C875C876C877C878C879C880C881C882C883C884C885C886C887C888C889C890C891C892C893C894C895C896C897C898C899C900C901C902C903C904C905C906C907C908C909C910C911C912C913C914C915C916C917C918C919C920C921C922C923C924C925C926C927C928C929C930C931C932C933C934C935C936C937C938C939C940C941C942C943C944C945C946C947C948C949C950C951C952C953C954C955C956C957C958C959C960C961C962C963C964C965C966C967C968C969C970C971C972C973C974C975C976C977C978C979C980C981C982C983C984C985C986C987C988C989C990C991C992C993C994C995C996C997C998C999C1000C1001C1002C1003C1004C1005C1006C1007C1008C1009C1010C1011C1012C1013C1014C1015C1016C1017C1018C1019C1020C1021C1022C1023C1024C1025C1026C1027C1028C1029C1030C1031C1032C1033C1034C1035C1036C1037C1038C1039C1040C1041C1042C1043C1044C1045C1046C1047C1048C1049C1050C1051C1052C1053C1054C1055C1056C1057C1058C1059C1060C1061C1062C1063C1064C1065C1066C1067C1068C1069C1070C1071C1072C1073C1074C1075C1076C1077C1078C1079C1080C1081C1082C1083C1084C1085C1086C1087C1088C1089C1090C1091C1092C1093C1094C1095C1096C1097C1098C1099C1100C1101C1102C1103C1104C1105C1106C1107C1108C1109C1110C1111C1112C1113C1114C1115C1116C1117C1118C1119C1120C1121C1122C1123C1124C1125C1126C1127C1128C1129C1130C1131C1132C1133C1134C1135C1136C1137C1138C1139C1140C1141C1142C1143C1144C1145C1146C1147C1148C1149C1150C1151C1152C1153C1154C1155C1156C1157C1158C1159C1160C1161C1162C1163C1164C1165C1166C1167C1168C1169C1170C1171C1172C1173C1174C1175C1176C1177C1178C1179C1180C1181C1182C1183C1184C1185C1186C1187C1188C1189C1190C1191C1192C1193C1194C1195C1196C1197C1198C1199C1200C1201C1202C1203C1204C1205C1206C1207C1208C1209C1210C1211C1212C1213C1214C1215C1216C1217C1218C1219C1220C1221C1222C1223C1224C1225C1226C1227C1228C1229C1230C1231C1232C1233C1234C1235C1236C1237C1238C1239C1240C1241C1242C1243C1244C1245C1246C1247C1248C1249C1250C1251C1252C1253C1254C1255C1256C1257C1258C1259C1260C1261C1262C1263C1264C1265C1266C1267C1268C1269C1270C1271C1272C1273C1274C1275C1276C1277C1278C1279C1280C1281C1282C1283C1284C1285C1286C1287C1288C1289C1290C1291C1292C1293C1294C1295C1296C1297C1298C1299C1300C1301C1302C1303C1304C1305C1306C1307C1308C1309C1310C1311C1312C1313C1314C1315C1316C1317C1318C1319C1320C1321C1322C1323C1324C1325C1326C1327C1328C1329C1330C1331C1332C1333C1334C1335C1336C1337C1338C1339C1340C1341C1342C1343C1344C1345C1346C1347C1348C1349C1350C1351C1352C1353C1354C1355C1356C1357C1358C1359C1360C1361C1362C1363C1364C1365C1366C1367C1368C1369C1370C1371C1372C1373C1374C1375C1376C1377C1378C1379C1380C1381C1382C1383C1384C1385C1386C1387C1388C1389C1390C1391C1392C1393C1394C1395C1396C1397C1398C1399C1400C1401C1402C1403C1404C1405C1406C1407C1408C1409C1410C1411C1412C1413C1414C1415C1416C1417C1418C1419C1420C1421C1422C1423C1424C1425C1426C1427C1428C1429C1430C1431C1432C1433C1434C1435C1436C1437C1438C1439C1440C1441C1442C1443C1444C1445C1446C1447C1448C1449C1450C1451C1452C1453C1454C1455C1456C1457C1458C1459C1460C1461C1462C1463C1464C1465C1466C1467C1468C1469C1470C1471C1472C1473C1474C1475C1476C1477C1478C1479C1480C1481C1482C1483C1484C1485C1486C1487C1488C1489C1490C1491C1492C1493C1494C1495C1496C1497C1498C1499C1500C1501C1502C1503C1504C1505C1506C1507C1508C1509C1510C1511C1512C1513C1514C1515C1516C1517C1518C1519C1520C1521C1522C1523C1524C1525C1526C1527C1528C1529C1530C1531C1532C1533C1534C1535C1536C1537C1538C1539C1540C1541C1542C1543C1544C1545C1546C1547C1548C1549C1550C1551C1552C1553C1554C1555C1556C1557C1558C1559C1560C1561C1562C1563C1564C1565C1566C1567C1568C1569C1570C1571C1572C1573C1574C1575C1576C1577C1578C1579C1580C1581C1582C1583C1584C1585C1586C1587C1588C1589C1590C1591C1592C1593C1594C1595C1596C1597C1598C1599C1600C1601C1602C1603C1604C1605C1606C1607C1608C1609C1610C1611C1612C1613C1614C1615C1616C1617C1618C1619C1620C1621C1622C1623C1624C1625C1626C1627C1628C1629C1630C1631C1632C1633C1634C1635C1636C1637C1638C1639C1640C1641C1642C1643C1644C1645C1646C1647C1648C1649C1650C1651C1652C1653C1654C1655C1656C1657C1658C1659C1660C1661C1662C1663C1664C1665C1666C1667C1668C1669C1670C1671C1672C1673C1674C1675C1676C1677C1678C1679C1680C1681C1682C1683C1684C1685C1686C1687C1688C1689C1690C1691C1692C1693C1694C1695C1696C1697C1698C1699C1700C1701C1702C1703C1704C1705C1706C1707C1708C1709C1710C1711C1712C1713C1714C1715C1716C1717C1718C1719C1720C1721C1722C1723C1724C1725C1726C1727C1728C1729C1730C1731C1732C1733C1734C1735C1736C1737C1738C1739C1740C1741C1742C1743C1744C1745C1746C1747C1748C1749C1750C1751C1752C1753C1754C1755C1756C1757C1758C1759C1760C1761C1762C1763C1764C1765C1766C1767C1768C1769C1770C1771C1772C1773C1774C1775C1776C1777C1778C1779C1780C1781C1782C1783C1784C1785C1786C1787C1788C1789C1790C1791C1792C1793C1794C1795C1796C1797C1798C1799C1800C1801C1802C1803C1804C1805C1806C1807C1808C1809C1810C1811C1812C1813C1814C1815C1816C1817C1818C1819C1820C1821C1822C1823C1824C1825C1826C1827C1828C1829C1830C1831C1832C1833C1834C1835C1836C1837C1838C1839C1840C1841C1842C1843C1844C1845C1846C1847C1848C1849C1850C1851C1852C1853C1854C1855C1856C1857C1858C1859C1860C1861C1862C1863C1864C1865C1866C1867C1868C1869C1870C1871C1872C1873C1874C1875C1876C1877C1878C1879C1880C1881C1882C1883C1884C1885C1886C1887C1888C1889C1890C1891C1892C1893C1894C1895C1896C1897C1898C1899C1900C1901C1902C1903C1904C1905C1906C1907C1908C1909C1910C1911C1912C1913C1914C1915C1916C1917C1918C1919C1920C1921C1922C1923C1924C1925C1926C1927C1928C1929C1930C1931C1932C1933C1934C1935C1936C1937C1938C1939C1940C1941C1942C1943C1944C1945C1946C1947C1948C1949C1950C1951C1952C1953C1954C1955C1956C1957C1958C1959C1960C1961C1962C1963C1964C1965C1966C1967C1968C1969C1970C1971C1972C1973C1974C1975C1976C1977C1978C1979C1980C1981C1982C1983C1984C1985C1986C1987C1988C1989C1990C1991C1992C1993C1994C1995C1996C1997C1998C1999C2000C2001C2002C2003C2004C2005C2006C2007C2008C2009C2010C2011C2012C2013C2014C2015C2016C2017C2018C2019C2020C2021C2022C2023C2024C2025C2026C2027C2028C2029C2030C2031C2032C2033C2034C2035C2036C2037C2038C2039C2040C2041C2042C2043C2044C2045C2046C2047C2048C2049C2050C2051C2052C2053C2054C2055C2056C2057C2058C2059C2060C2061C2062C2063C2064C2065C2066C2067C2068C2069C2070C2071C2072C2073C2074C2075C2076C2077C2078C2079C2080C2081C2082C2083C2084C2085C2086C2087C2088C2089C2090C2091C2092C2093C2094C2095C2096C2097C2098C2099C2100C2101C2102C2103C2104C2105C2106C2107C2108C2109C2110C2111C2112C2113C2114C2115C2116C2117C2118C2119C2120C2121C2122C2123C2124C2125C2126C2127C2128C2129C2130C2131C2132C2133C2134C2135C2136C2137C2138C2139C2140C2141C2142C2143C2144C2145C2146C2147C2148C2149C2150C2151C2152C2153C2154C2155C2156C2157C2158C2159C2160C2161C2162C2163C2164C2165C2166C2167C2168C2169C2170C2171C2172C2173C2174C2175C2176C2177C2178C2179C2180C2181C2182C2183C2184C2185C2186C2187C2188C2189C2190C2191C2192C2193C2194C2195C2196C2197C2198C2199C2200C2201C2202C2203C2204C2205C2206C2207C2208C2209C2210C2211C2212C2213C2214C2215C2216C2217C2218C2219C2220C2221C2222C2223C2224C2225C2226C2227C2228C2229C2230C2231C2232C2233C2234C2235C2236C2237C2238C2239C2240C2241C2242C2243C2244C2245C2246C2247C2248C2249C2250C2251C2252C2253C2254C2255C2256C2257C2258C2259C2260C2261C2262C2263C2264C2265C2266C2267C2268C2269C2270C2271C2272C2273C2274C2275C2276C2277C2278C2279C2280C2281C2282C2283C2284C2285C2286C2287C2288C2289C2290C2291C2292C2293C2294C2295C2296C2297C2298C2299C2300C2301C2302C2303C2304C2305C2306C2307C2308C2309C2310C2311C2312C2313C2314C2315C2316C2317C2318C2319C2320C2321C2322C2323C2324C2325C2326C2327C2328C2329C2330C2331C2332C2333C2334C2335C2336C2337C2338C2339C2340C2341C2342C2343C2344C2345C2346C2347C2348C2349C2350C2351C2352C2353C2354C2355C2356C2357C2358C2359C2360C2361C2362C2363C2364C2365C2366C2367C2368C2369C2370C2371C2372C2373C2374C2375C2376C2377C2378C2379C2380C2381C2382C2383C2384C2385C2386C2387C2388C2389C2390C2391C2392C2393C2394C2395C2396C2397C2398C2399C2400C2401C2402C2403C2404C2405C2406C2407C2408C2409C2410C2411C2412C2413C2414C2415C2416C2417C2418C2419C2420C2421C2422C2423C2424C2425C2426C2427C2428C2429C2430C2431C2432C2433C2434C2435C2436C2437C2438C2439C2440C2441C2442C2443C2444C2445C2446C2447C2448C2449C2450C2451C2452C2453C2454C2455C2456C2457C2458C2459C2460C2461C2462C2463C2464C2465C2466C2467C2468C2469C2470C2471C2472C2473C2474C2475C2476C2477C2478C2479C2480C2481C2482C2483C2484C2485C2486C2487C2488C2489C2490C2491C2492C2493C2494C2495C2496C2497C2498C2499C2500C2501C2502C2503C2504C2505C2506C2507C2508C2509C2510C2511C2512C2513C2514C2515C2516C2517C2518C2519C2520C2521C2522C2523C2524C2525C2526C2527C2528C2529C2530C2531C2532C2533C2534C2535C2536C2537C2538C2539C2540C2541C2542C2543C2544C2545C2546C2547C2548C2549C2550C2551C2552C2553C2554C2555C2556C2557C2558C2559C2560C2561C2562C2563C2564C2565C2566C2567C2568C2569C2570C2571C2572C2573C2574C2575C2576C2577C2578C2579C2580C2581C2582C2583C2584C2585C2586C2587C2588C2589C2590C2591C2592C2593C2594C2595C2596C2597C2598C2599C2600C2601C2602C2603C2604C2605C2606C2607C2608C2609C2610C2611C2612C2613C2614C2615C2616C2617C2618C2619C2620C2621C2622C2623C2624C2625C2626C2627C2628C2629C2630C2631C2632C2633C26</chem>

3166	
3167	
3168	

10

20

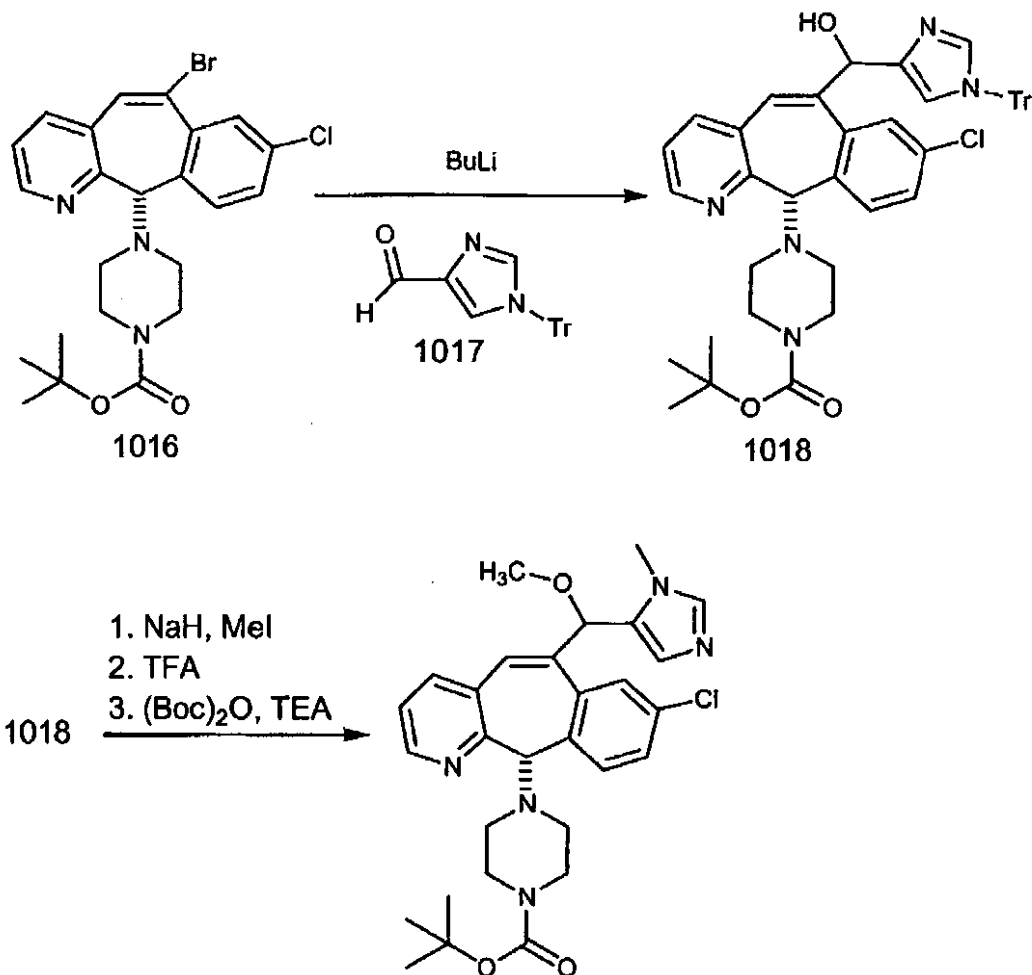
30

40

(実施例 3 2 5 6)

【 0 9 7 5 】

【化 4 4 5】



10

20

1016 (980 mg、2 mmol) の THF (新たに蒸留した、10 mL) 溶液 (これは、 -78°C で保持した) に、BuLi (1.6 mL、2.5 M ヘキサン溶液、4 mmol) を滴下した。15 分後、1017 (676 mg、2 mmol) の THF (6 mL) 溶液を加えた。 -78°C で 1.5 時間攪拌した後、その反応混合物を、室温で、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。その水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し、そして真空中で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルカラム (これは、メタノール／塩化メチレン (2%～5%) で溶出する) で精製した。淡黄色固形物として、化合物 1018 (834 mg) を得た。

30

【0976】

化合物 1018 (390 mg、0.52 mmol) を、室温で、THF (3 mL) に溶解した。NaH (28 mg、鈹油中で 60%、0.7 mmol) を加え、続いて、5 分後、MeI (1.0 mL) を加えた。20 時間攪拌した後、その混合物を、真空中にて、乾燥状態まで蒸発させた。得られた粗製物を CH_2Cl_2 (5 mL) に吸収し、そして TFA (1 mL) を加えた。1 時間後、その混合物を乾燥状態まで蒸発させた。この粗製物を CH_2Cl_2 に再吸収させ、そしてトリエチルアミン (約 0.6 mL) を加えることにより、 $\text{pH} > 8$ にした。次いで、(Boc)₂O (320 mg、1.5 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、真空中にて溶媒を除去し、その残留物を CH_2Cl_2 と H_2O との間で分配した。その有機層を乾燥し、そして濃縮した、その粗製物を分取 TLC プレート (これは、10% メタノール (2M NH_3) / CH_2Cl_2 を使用する) で精製して、淡黄色固形物 (121 mg) を得た。その生成物を半分取 OD HPLC カラム (これは、30% IPA / ヘキサン / 0.2% DEA で溶出する) で分離して、純粋異性体 1019a (44.8 mg、異性体 1、 $\text{MH}^+ = 536$) および 1019b (53.6 mg、異性体 2、 $\text{MH}^+ = 536$) を得た。

40

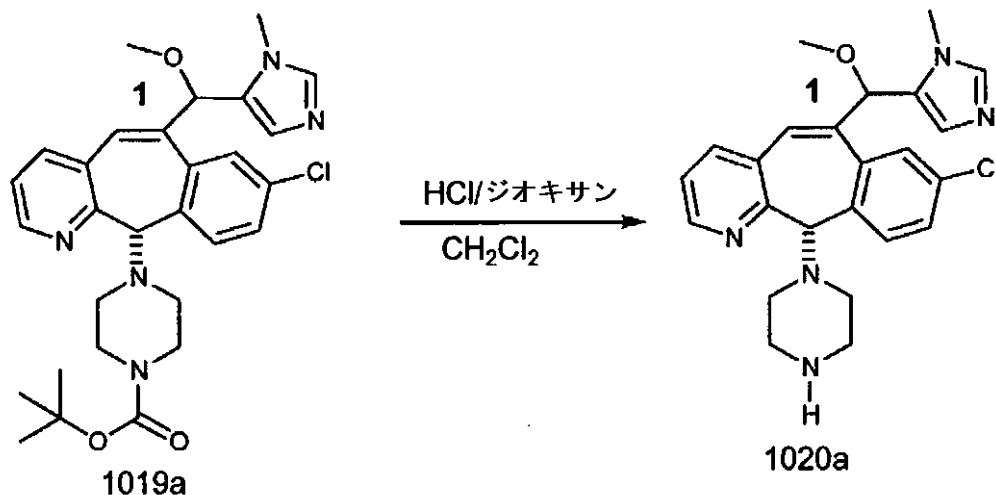
50

【0977】

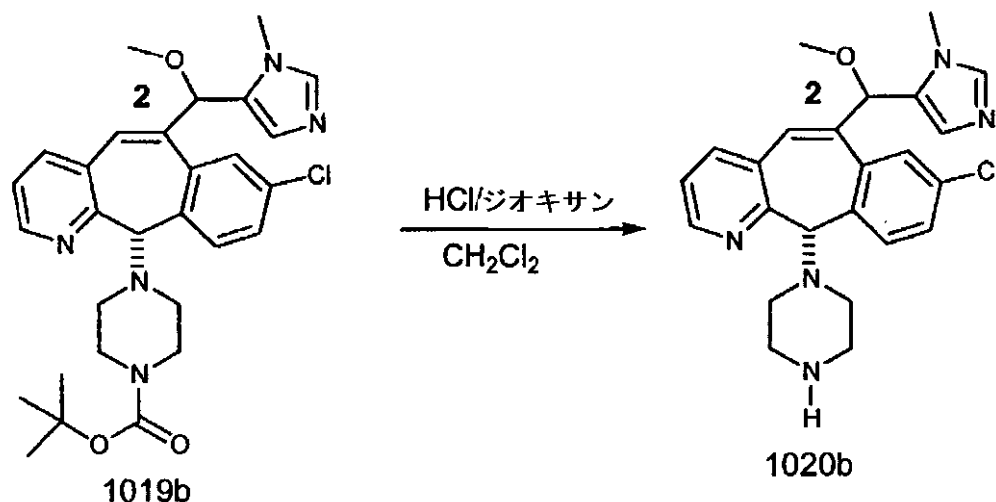
(実施例3257)

【0978】

【化446】



10



20

30

化合物1019b（異性体2）を、室温で、 N_2 下にて、一晩にわたって、20%の4M HCl （ジオキサン）/ CH_2Cl_2 と反応させることにより、1020bに変換した。

【0979】

同じ手順を使用して、1019aから1020a（異性体1）を調製した。

【0980】

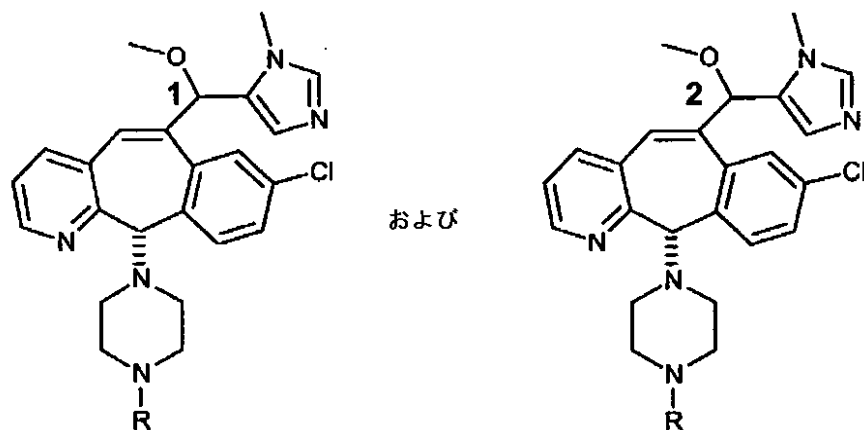
(実施例3258～3260)

実施例3257から得た各異性体1020aおよび1020bを CH_2Cl_2 に溶解した。PH>8になるまで、TEAを加え、続いて、対応するイソシアネートを加えた。一旦、TLCにより、出発物質が完全に消費されたことが示されると、溶媒を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、次式の化合物を得た：

40

【0981】

【化 4 4 7】



10

ここで、Rは、表 1 4 0 で定義されており、そして番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす。

【0 9 8 2】

(表 1 4 0)

【0 9 8 3】

【化 4 4 8】

20

実施例	R	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3258		MH ⁺ 535	MH ⁺ 535
3259		MH ⁺ 561	MH ⁺ 561
3260		MH ⁺ 580	MH ⁺ 580

30

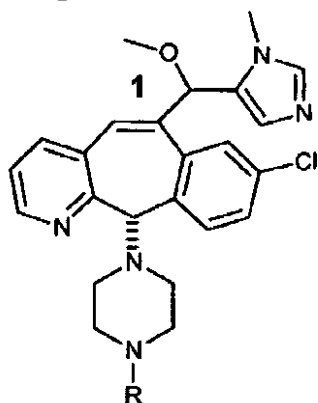
(実施例 3 2 6 1 ~ 3 2 6 3)

実施例 3 2 5 7 から得た異性体 1 0 2 0 a を、室温で、窒素下にて、 CH_2Cl_2 に溶解し、続いて、対応するカルボン酸および以下の適当な試薬を加えた：EDC、HOBT および NMM。次いで、反応物を一晩攪拌し、そして $\text{pH} = 2$ になるまで、1 N HCl で加えた。5 分間攪拌した後、次いで、それを飽和 NaHCO_3 で塩基化し、続いて、 CH_2Cl_2 で抽出した。真空中で有機溶媒を濃縮し、次いで、その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

40

【0 9 8 4】

【化 4 4 9】



10

ここで、Rは、表 1 4 1 で定義されており、そして番号 1 は、異性体 1 を表わす。

【0 9 8 5】

(表 1 4 1)

【0 9 8 6】

【化 4 5 0】

実施例	R	異性体 1 データ
3261		MH ⁺ 522
3262		MH ⁺ 584
3263		MH ⁺ 584

20

30

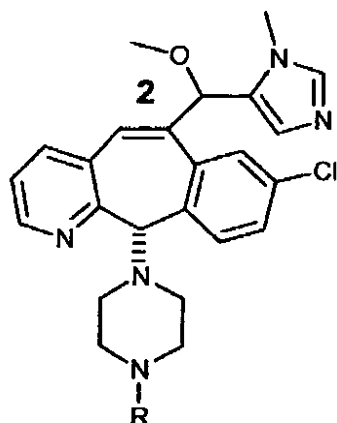
(実施例 3 2 6 4)

実施例 3 2 5 7 から得た異性体 1 0 2 0 b を、室温で、窒素下にて、 CH_2Cl_2 に溶解し、続いて、ジイソプロピルエチルアミンを加えて $\text{pH} > 8$ にした。次いで、反応物に対応する塩化スルホンルで処理し、そして室温で、TLC により反応の完結が示されるまで、攪拌した。反応をブラインでクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

【0 9 8 7】

40

【化 4 5 1】



10

ここで、Rは、表 1 4 2 で定義されており、そして番号 2 は、異性体 2 を表わす。

【0 9 8 8】

(表 1 4 2)

【0 9 8 9】

【化 4 5 2】

20

実施例	R	異性体 2 データ
3264		MH ⁺ 514

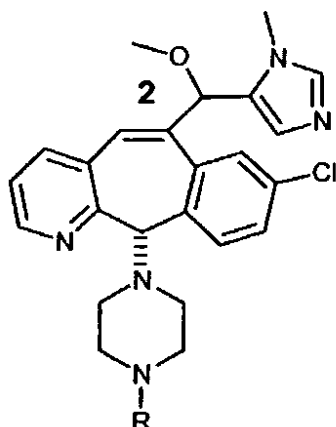
(実施例 3 2 6 5 ~ 3 2 6 7)

実施例 3 2 5 7 から得た異性体 1 0 2 0 b を、室温で、窒素下にて、 CH_2Cl_2 に溶解し、続いて、TEA を加えた。次いで、反応物を対応するクロロホルメート（これは、調製実施例 7 4 に従って、対応するアルコールから製造した）で処理し、そして室温で、TLC により反応の完結が示されるまで、攪拌した。反応をブラインでクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

30

【0 9 9 0】

【化 4 5 3】



40

50

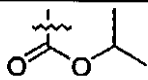
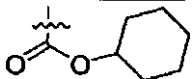
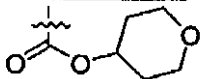
ここで、Rは、表142で定義されており、そして番号2は、異性体2を表わす。

【0991】

(表142)

【0992】

【化454】

実施例	R	異性体2 データ
3265		MH ⁺ 522
3266		MH ⁺ 562
3267		MH ⁺ 564

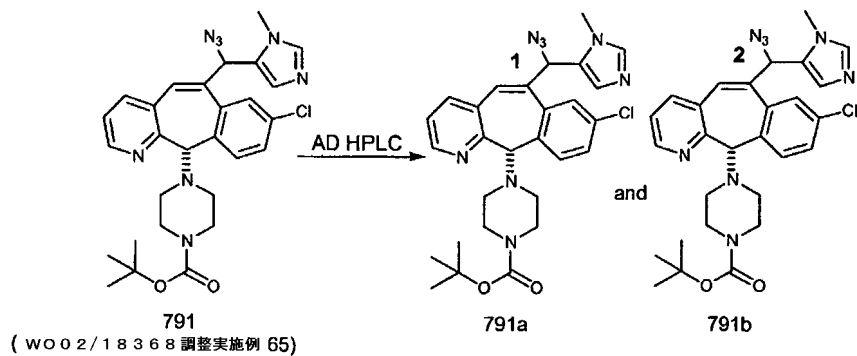
10

(実施例3268)

20

【0993】

【化455】



30

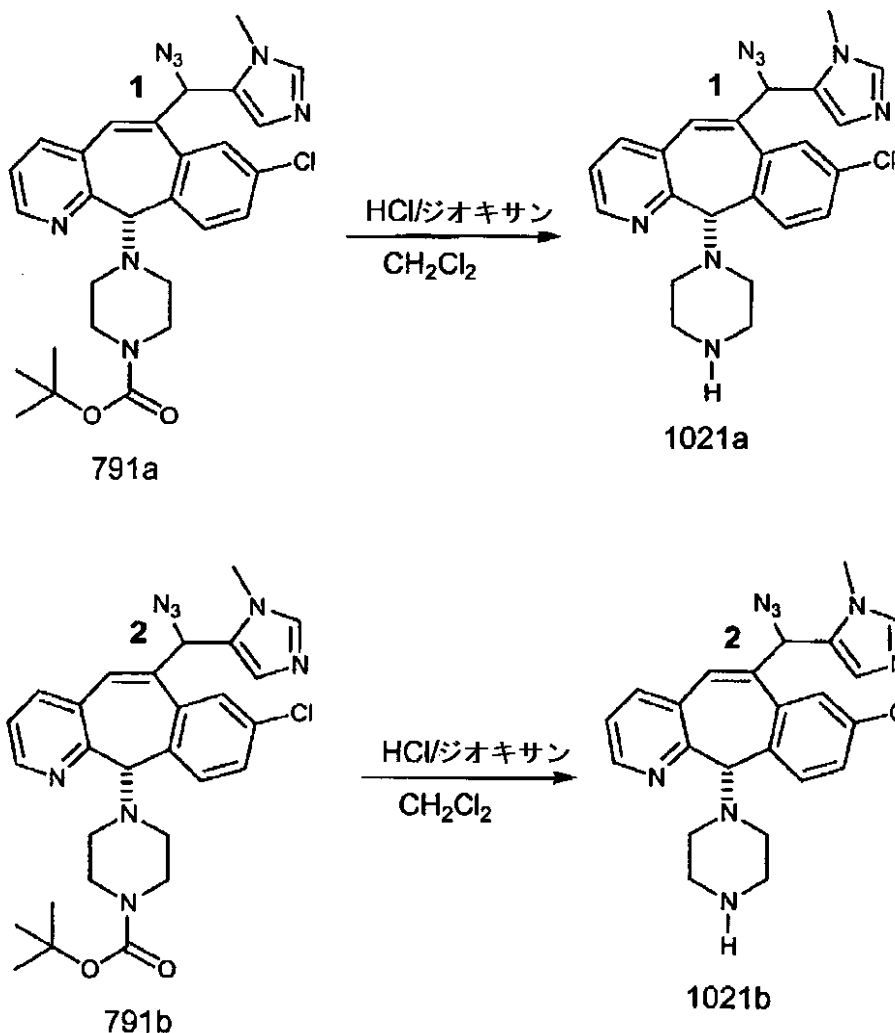
化合物791をAD HPLCカラム（これは、15%～30% IPA／ヘキサン／0.2% DEAで溶出する）で分離して、純粋異性体791a（異性体1、MH⁺ = 547.1）および791b（異性体2、MH⁺ = 547.1）を得た。

【0994】

(実施例3269)

【0995】

【化 4 5 6】



10

20

化合物 791b (異性体 2) を、室温で、 N_2 下にて、一晩にわたって、20% の 4 M HCl (ジオキサン) / CH_2Cl_2 と反応させることにより、1021b に変換した。

30

【0996】

同じ手順を使用して、791a から 1021a (異性体 1) を調製した。

【0997】

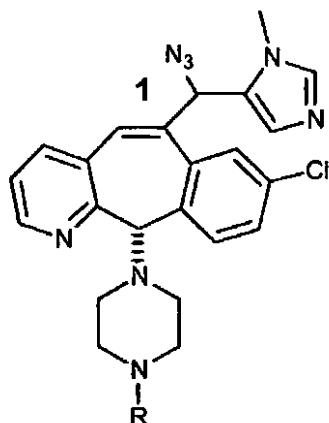
(実施例 3270)

実施例 3269 から得た各異性体 1021a および 1021b を CH_2Cl_2 に溶解した。PH > 8 になるまで、TEA を加え、続いて、対応するイソシアネートを加えた。一旦、TLC により、出発物質が完全に消費されたことが示されると、溶媒を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、次式の化合物を得た：

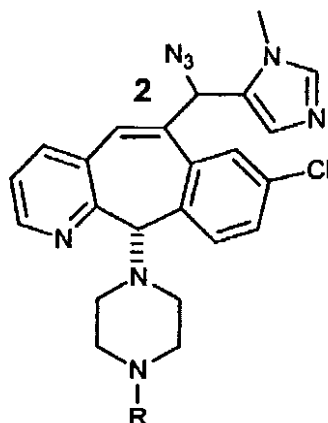
40

【0998】

【化 4 5 7】



および



10

ここで、Rは、表144で定義されており、そして番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

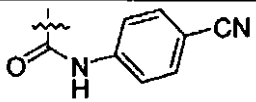
【0999】

(表144)

【1000】

【化458】

20

実施例	R	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3270		MH ⁺ 591	MH ⁺ 591

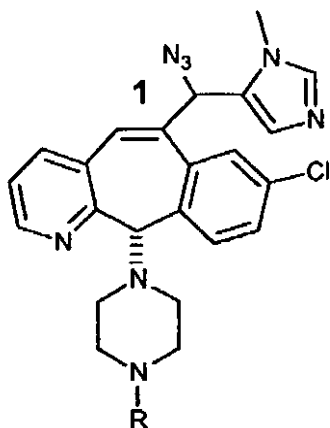
(実施例3271)

実施例3269から得た各異性体1021aおよび1021bを、室温で、窒素下にて、CH₂Cl₂に溶解し、続いて、対応するカルボン酸および以下の適当な試薬を加えた：EDC、HOBTおよびNMM。次いで、反応物を一晩攪拌し、そしてpH=2になるまで、1N HClを加えた。5分間攪拌した後、次いで、それを飽和NaHCO₃で塩基化し、続いて、CH₂Cl₂で抽出した。真空中で有機溶媒を濃縮し、次いで、その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

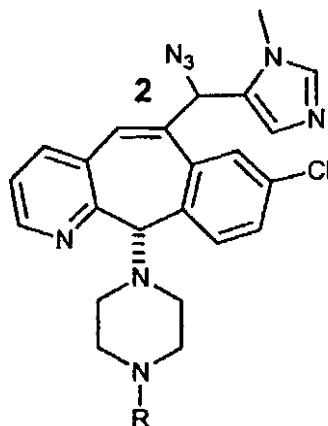
30

【1001】

【化459】



および



40

ここで、Rは、表145で定義されており、そして番号1および2は、それぞれ、異性

50

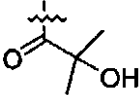
体 1 および 2 を表わす。

【1002】

(表 145)

【1003】

【化 460】

実施例	R	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3271		MH ⁺ 533	MH ⁺ 533

10

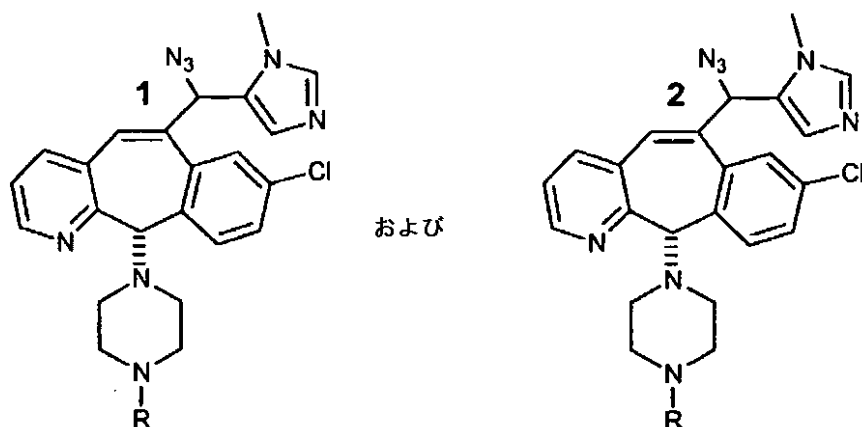
(実施例 3272)

実施例 3269 から得た各異性体 1021a および 1021b を、室温で、窒素下にて、CH₂Cl₂ に溶解し、続いて、ジイソプロピルエチルアミンを加えて pH > 8 にした。次いで、反応物を対応する塩化スルホニルで処理し、そして室温で、TLC により反応の完結が示されるまで、攪拌した。反応をブラインでクエンチし、そして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

20

【1004】

【化 461】



30

ここで、R は、表 146 で定義されており、そして番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす。

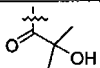
【1005】

(表 146)

【1006】

【化 462】

40

実施例	R	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3271		MH ⁺ 533	MH ⁺ 533

(実施例 3273)

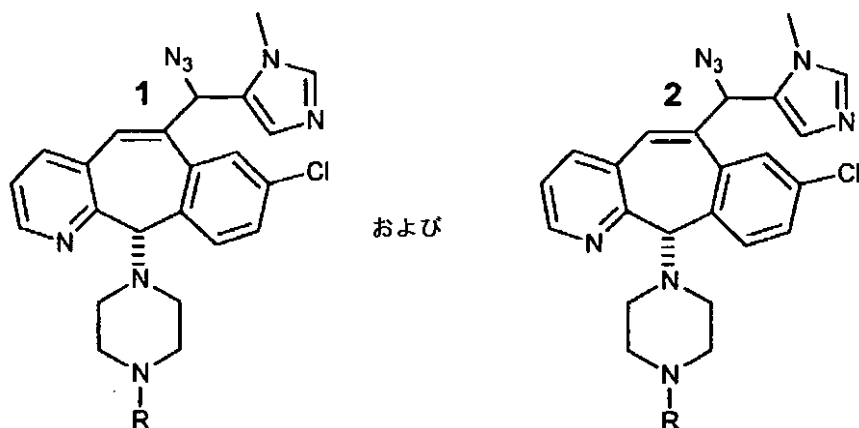
実施例 3269 から得た異性体 1021a および 1021b を、室温で、窒素下にて、CH₂Cl₂ に溶解し、続いて、TEA を加えた。次いで、反応物を対応するクロロホル

50

メート（これは、調製実施例 74 に従って、対応するアルコールから製造した）で処理し、そして室温で、TLC により反応の完結が示されるまで、攪拌した。反応をブラインでクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

【1007】

【化463】



ここで、Rは、表147で定義されており、そして番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

【1008】

(表147)

【1009】

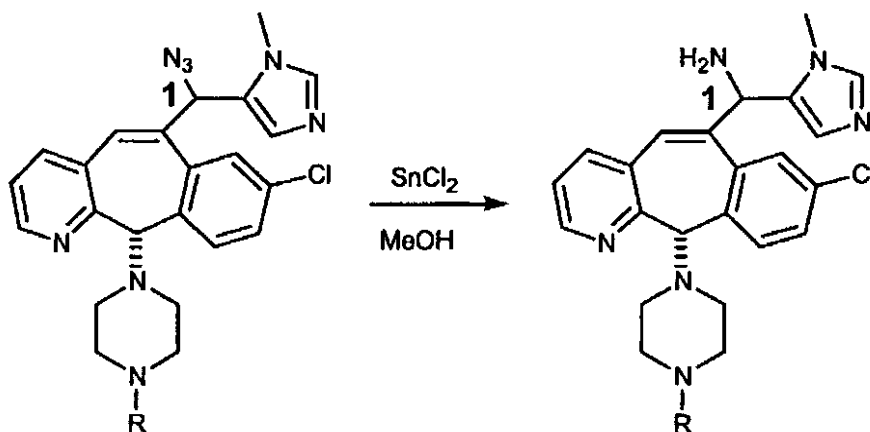
【化464】

実施例	R	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3273		MH ⁺ 533	MH ⁺ 533

(実施例 3274 ~ 3277)

【1010】

【化465】



10

20

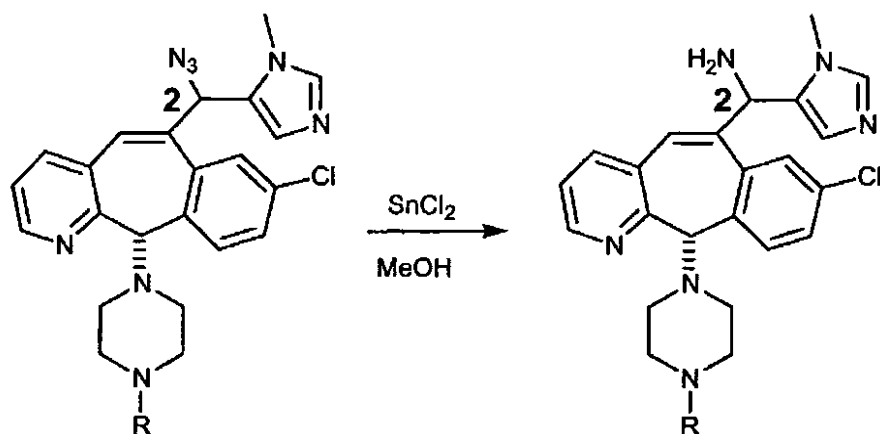
30

40

50

【1011】

【化466】



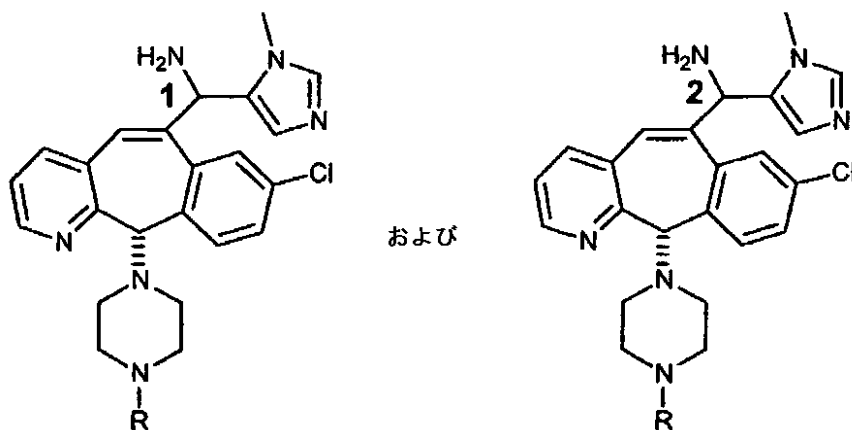
10

実施例3268および3270～3273から得た各異性体を、室温で、窒素下にて、MeOHに溶解し、続いて、過剰の SnCl_2 を加えた。反応物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を、1N NaOHおよび酢酸エチルの混合物中にて、30分間攪拌した。酢酸エチルで数回抽出し、その有機層をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その粗製物をシリカゲルカラムで精製して、次式の化合物を得た：

20

【1012】

【化467】



30

ここで、Rは、表148で定義されており、そして番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。

【1013】

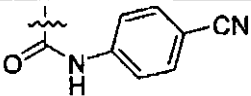
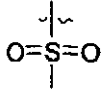
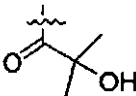
(表148)

【1014】

【化468】

40

実施例	R	異性体1 データ	異性体2 データ
3274		MH ⁺ 521	MH ⁺ 521

3275		MH ⁺ 565	MH ⁺ 565
3276		MH ⁺ 499	MH ⁺ 499
3277		—*	MH ⁺ 507

10

* 実施例 3 2 7 7 の異性体 1 は、製造しなかった。

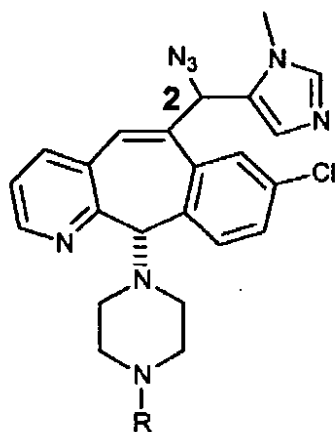
【1 0 1 5】

(実施例 3 2 7 8 ~ 3 2 7 9)

実施例 3 2 7 0 の手順と類似の手順に従って、アジド化合物

【1 0 1 6】

【化 4 6 9】

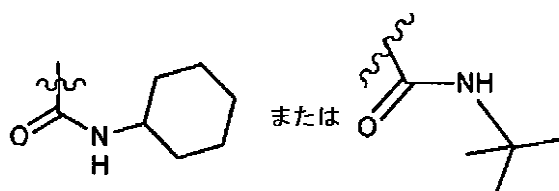


20

を調製するが、ここで、R は、

【1 0 1 7】

【化 4 7 0】



30

であり、この式の番号 2 は、異性体 2 を表わす。

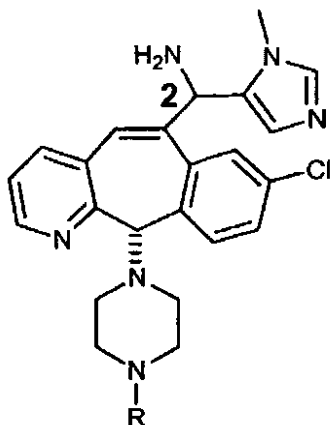
【1 0 1 8】

40

次いで、実施例 3 2 7 4 ~ 3 2 7 8 の手順と類似の手順に従って、このアジド化合物から次式のアミノ化合物を調製する：

【1 0 1 9】

【化 4 7 1】



10

ここで、Rは、表149で定義されており、そして式中の番号2は、異性体2を表わす。

【1020】

(表149)

【1021】

【化 4 7 2】

20

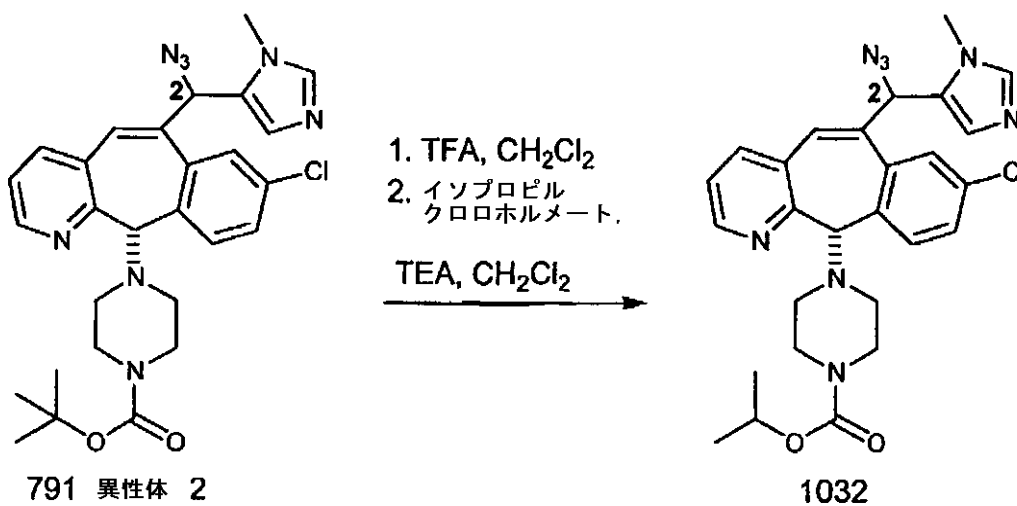
実施例	R	異性体2 データ
3278		MH+ 547
3279		MH+ 521

30

(実施例3280)

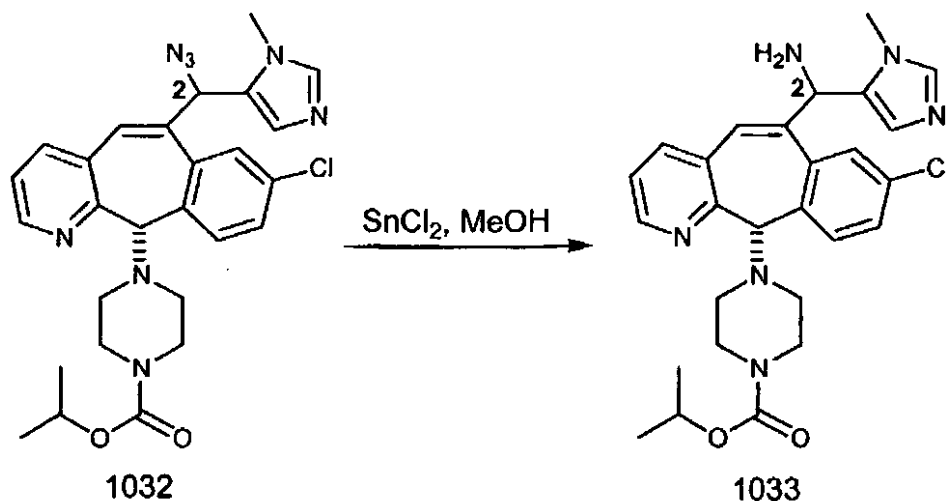
【1022】

【化 4 7 3】



40

50



10

化合物 791 (70 mg、0.13 mmol) の異性体 2 を、室温で、 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解した。TFA (1 mL) を加えた。その反応混合物を、 N_2 下にて、1 時間攪拌した後、 CH_3Ph と共に、乾燥状態まで蒸発させた。その残留物を CH_2Cl_2 (5 mL) に再吸収し、その溶液を、トリエチルアミン (約 0.2 mL) を加えることにより、 $\text{pH} > 8$ にした。次いで、クロロギ酸イソプロピル (0.13 mL、 CH_3Ph 中で 1.0 M) を滴下した。1 時間攪拌した後、この反応を水でクエンチし、その混合物を CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。その有機層を乾燥し、そして濃縮した。その粗製物を分取 TLC プレート (これは、10% メタノール (2 M NH_3) / CH_2Cl_2 を使用する) で精製して、淡黄色固形物 (50 mg) として、化合物 1032 を得た。MS $M+1$ 533。

20

【1023】

化合物 1032 (160 mg、0.3 mmol) を、室温で、MeOH (5 mL) に溶解し、そして SnCl_2 (150 mg、0.79 mmol) を加えた。3 時間後、真空中で、溶媒の大部分を除去した。その残留物に、1 N NaOH (30 mL) および酢酸エチル 20 mL を加えた。その濁った溶液は、20 分間攪拌した後、透明になった。水槽を酢酸エチルで 1 回抽出した。水層は合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮した。その粗製物を分取 TLC プレート (これは、10% メタノール (2 M NH_3) / CH_2Cl_2 を使用する) で精製して、淡黄色固形物 (90.0 mg) として、化合物 1033 を得た。M. P. 132–135 °C。MS $M+1$ 507。

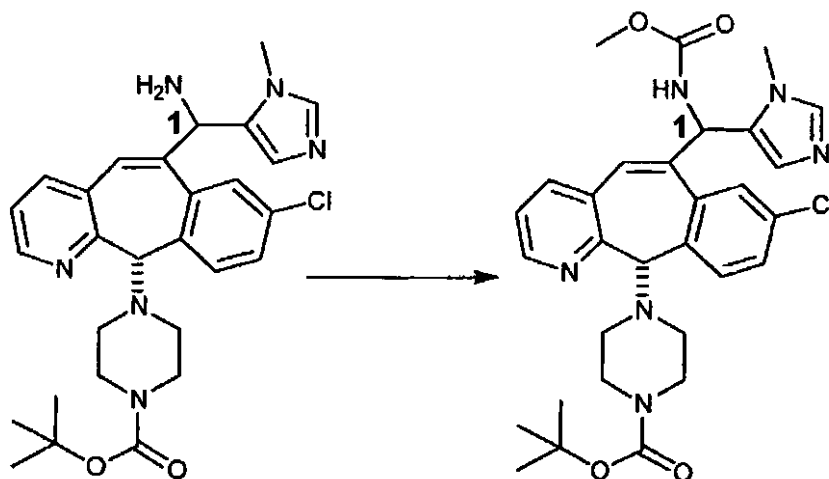
30

【1024】

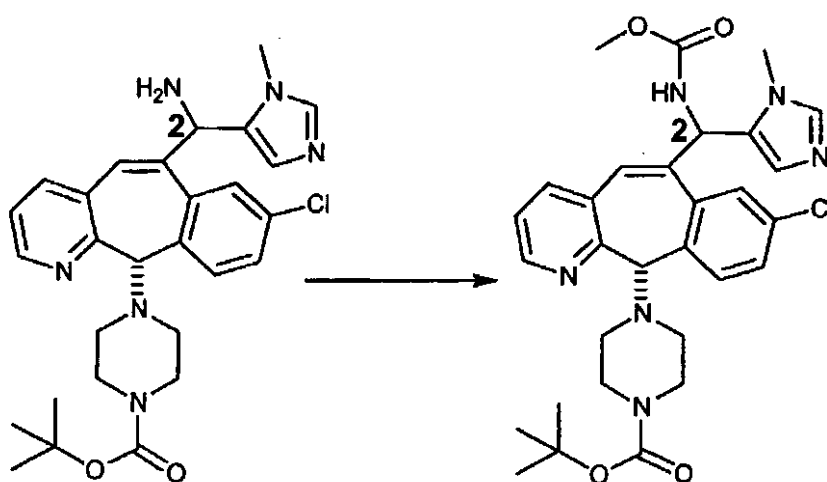
(実施例 3281)

【1025】

【化 4 7 4】



10



20

化合物 792 (WO02/18368 の実施例 486) (0.052 gm、0.1 mmole) の無水ジクロロメタン 5 mL 溶液に、トリエチルアミン 0.02 gm およびクロロギ酸メチル 0.01 g を加えた。無水窒素下にて 2 時間後、その反応混合物をブラインで洗浄し、その有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粗混合物を得た。この粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶離液として、10% メタノール/ジクロロメタンを使用する) にかけて、0.019 gm の最終生成物を得た。MH+ 579 (異性体 1) および MH+ 579 (異性体 2)。

30

【1026】

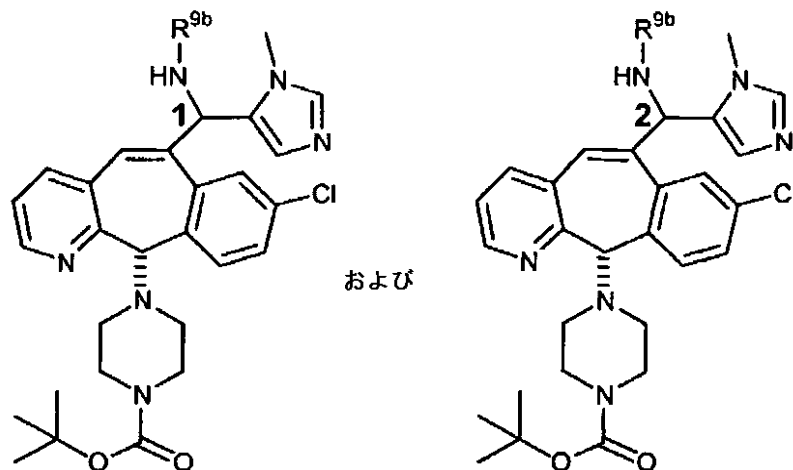
(実施例 3282 ~ 3287 f)

R^{9b} 置換基の対応する塩化スルホニル、イソシアネート、クロロホルメートまたは酸塩化物を使用して、実施例 3281 の手順と類似の手順に従って、次式の化合物を調製した：

40

【1027】

【化 4 7 5】



10

ここで、 R^{9b} は、表 150 で定義されており、そして番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす。

【1028】

(表 150)

【1029】

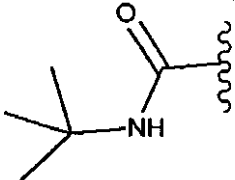
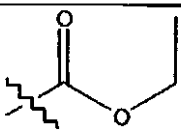
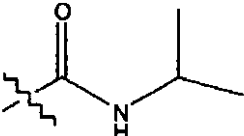
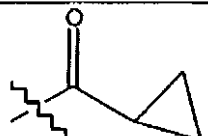
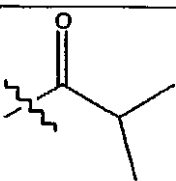
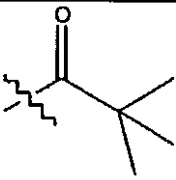
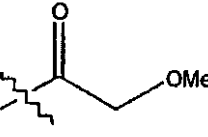
【化 4 7 6】

20

実施例	R^{9b}	異性体 1 データ	異性体 2 データ
3282		MH+ 563	MH+ 563
3283		MH+ 564	MH+ 564
3284		MH+ 592	MH+ 592
3285		MH+ 599	MH+ 599
3286		MH+ 607	MH+ 607

30

40

3287		MH+ 620	MH+ 620
3287a		-----	MH+ 593.1
3287b			MH+ 606.1
3287c			MH+ 589.1
3287d			MH+ 591.3
3287e			MH+ 605.1
3287f			MH+ 593.3

10

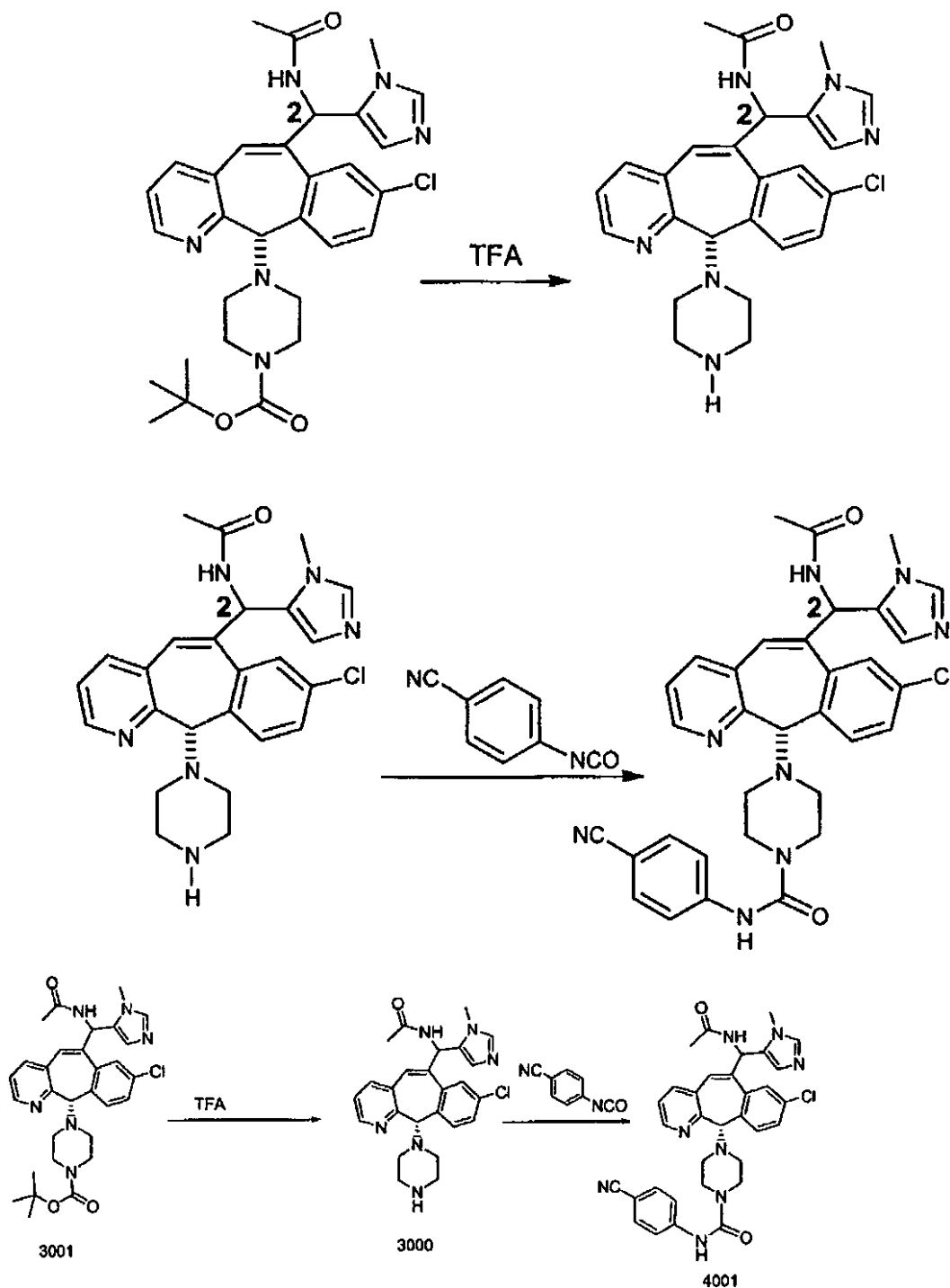
20

30

(実施例 3 2 8 8)

【 1 0 3 0 】

【化 4 7 7】



実施例 3282 の化合物（異性体 2）（150 mg）の溶液に、ジクロロメタン 10 ml およびトリフルオロ酢酸 2 ml を加えた。その混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。この混合物をジクロロメタンと共に 2 回共沸蒸留し、そしてジクロロメタン 15 ml およびトリエチルアミン 0.5 ml に再溶解した。得られた化合物 0.08 mmol に、イソシアネ酸 4-シアノフェニル 15 mg を加えた。その反応物を 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、10% メタノール／ジクロロメタンを使用する）にかけて、0.033 gm の生成物を得た。MH+607（異性体 2）。

【1031】

（実施例 3289～3291）

置換基 R について、対応するクロロホルメートまたはイソシアネートを使用して、実施例 3288 の手順と類似の手順に従って、次式の化合物を調製した：

10

20

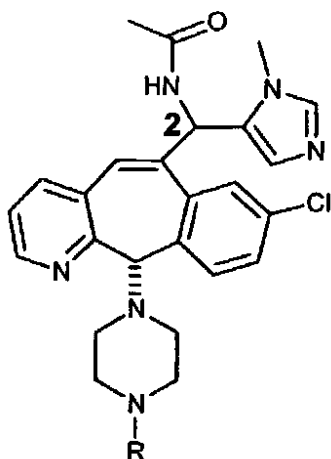
30

40

50

【1032】

【化478】



10

ここで、Rは、表151で定義されており、そして番号2は、異性体2を表わす。

【1033】

(表151)

【1034】

20

【化479】

実施例	R	異性体2 データ
3289		MH+ 549
3290		MH+ 562
3291		MH+ 591

30

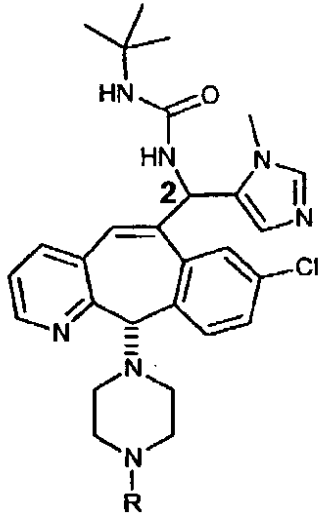
(実施例3292～3297)

実施例3287（異性体2）の化合物を使用して、実施例3288の手順と類似の手順に従って、置換基Rについて、対応するイソシアネート、塩化スルホニルまたはクロロホルメートを使用して、次式の化合物を調製した：

40

【1035】

【化 4 8 0】



10

ここで、Rは、表152で定義されており、そして番号2は、異性体2を表わす。

【1036】

(表152)

【1037】

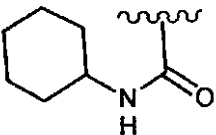
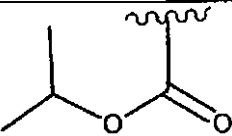
【化 4 8 1】

20

実施例	R	異性体2 データ
3292		MH+ 664
3293		MH+598
3294		MH+648
3295		MH+619

30

40

3296		MH+645
3297		MH+606

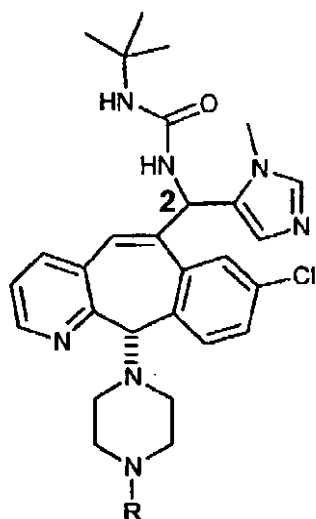
10

(実施例 3298～3302)

実施例 3285 (異性体 2) の化合物を使用して、実施例 3288 の手順と類似の手順に従って、置換基 R について、対応するイソシアネート、塩化スルホニルまたはクロロホルメートを使用して、次式の化合物を調製した：

【1038】

【化482】



20

30

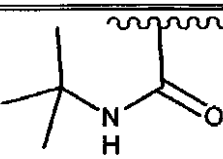
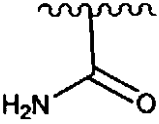
ここで、R は、表 153 で定義されており、そして番号 2 は、異性体 2 を表わす。

【1039】

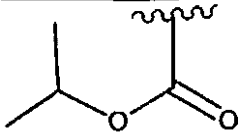
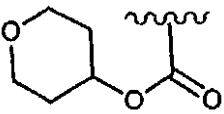
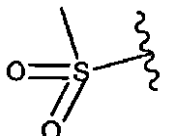
(表 153)

【1040】

【化483】

実施例	R	異性体 2 データ
3298		MH+ 598
3299		MH+ 542

40

3300		MH+ 585
3301		MH+ 627
3302		MH+ 577

10

(実施例 514 ~ 3255)

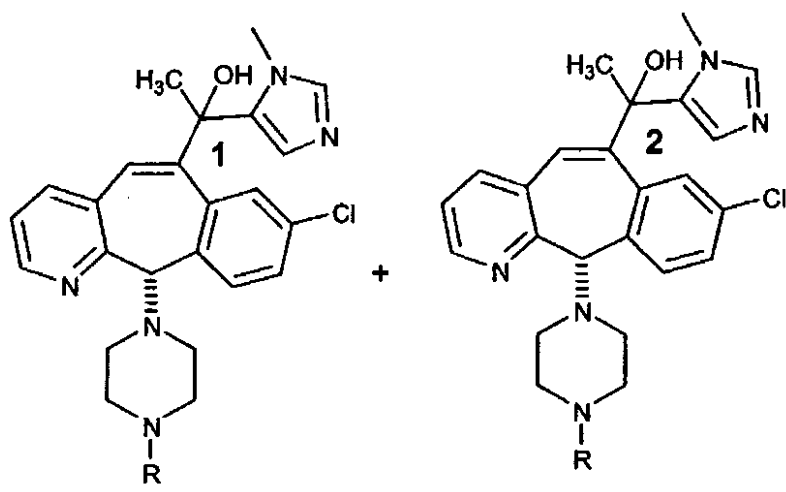
もし、実施例 511 ~ 513、または 536、または 566 ~ 567 または 590 ~ 603 の手順と類似の手順に従うべきなら、下記の式の化合物が得られ、ここで、R は、表 153A で定義されており、そして番号 1 および 2 は、それぞれ、異性体 1 および 2 を表わす：

(1) 実施例 514 ~ 535、537 ~ 544、546 ~ 565、568、570 ~ 573、575 ~ 589、および 604 ~ 614 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

20

【1041】

【化 484】



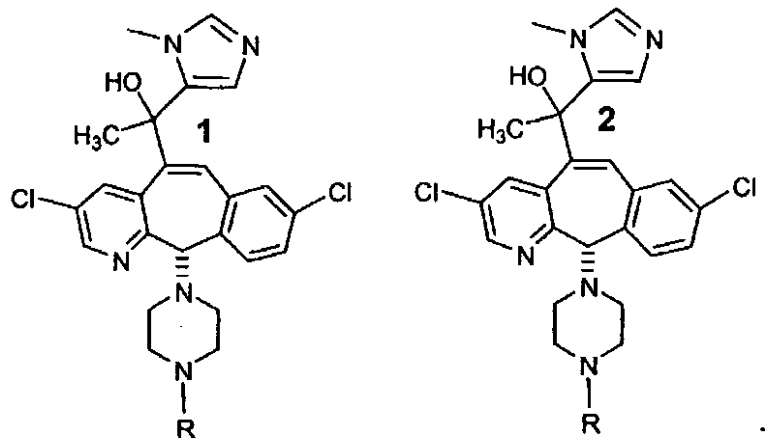
30

(2) 異性体 897a および 897b から：実施例 615 ~ 639、715 ~ 732 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、787 ~ 814、899、900、902 ~ 905、907 ~ 913、および 915 ~ 922 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

40

【1042】

【化 4 8 5】



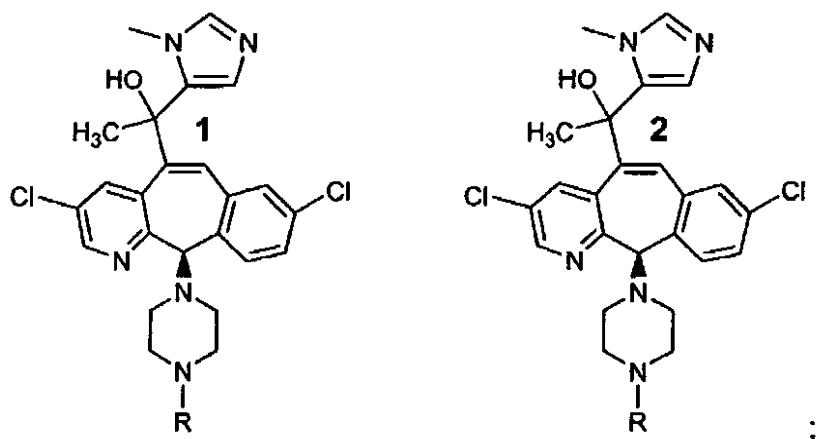
10

(3) 異性体 898 a および 898 b から：実施例 640～664、733～750 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、815～842、923、924、926～929、931～937、および 939～94 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1043】

【化 4 8 6】

20

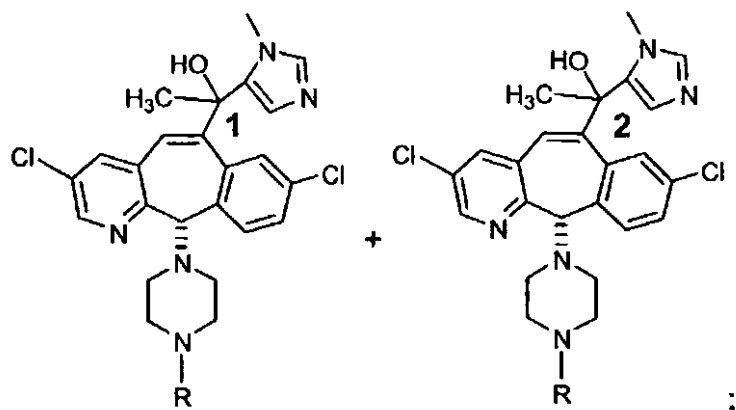


30

(4) 異性体 899 a および 899 b から：実施例 665～689、751～768 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、843～870、947、948、950～953、955～961、および 963～では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1044】

【化 4 8 7】



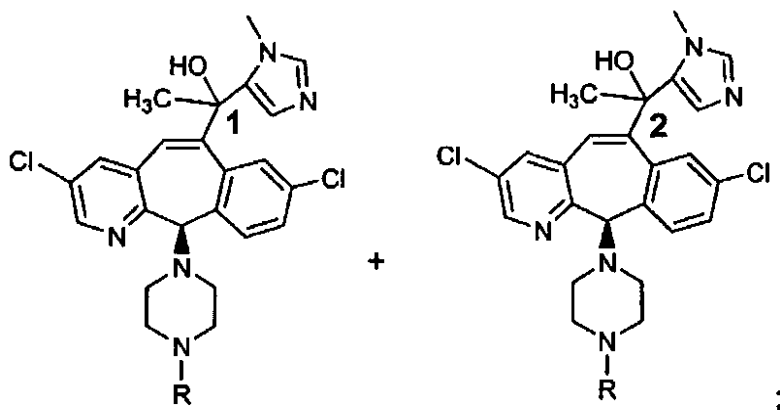
10

(5) 異性体 900 a および 900 b から：実施例 690～714、769～786 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、871～898、971、973～977、979～985、987、および 989～995 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1045】

【化 4 8 8】

20

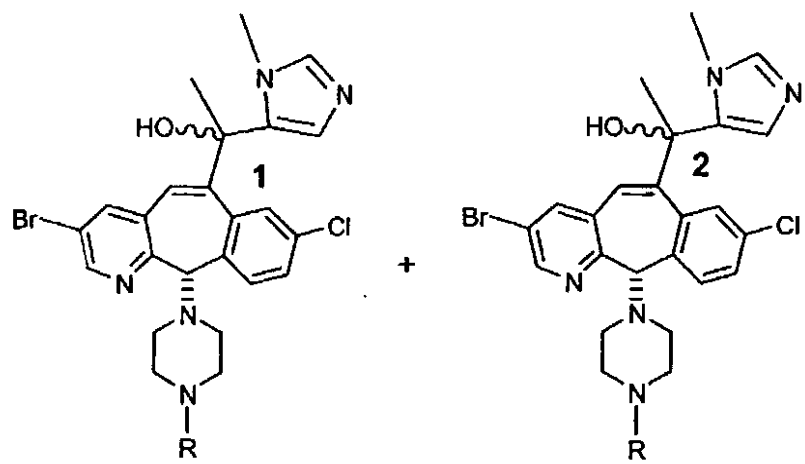


30

(6) 異性体 919 a および 919 b から：実施例 996～1020、1046～1073、1103～1121 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、1140、1141、1143、1144～1146、1148～1154、および 1156～1163 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1046】

【化 4 8 9】

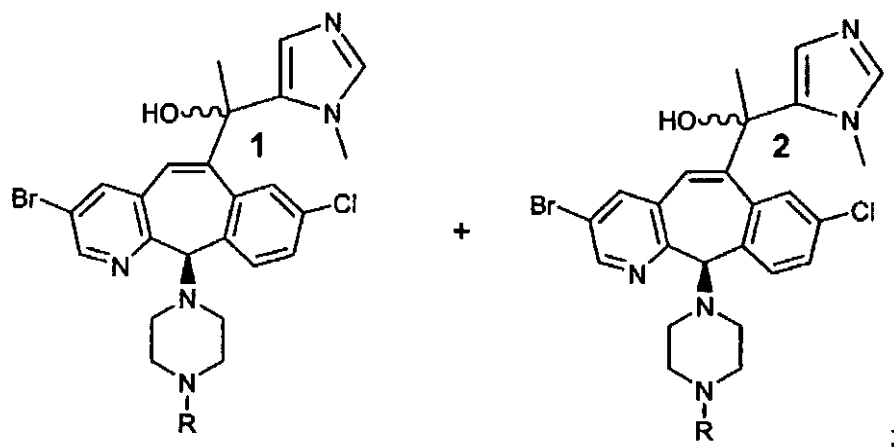


10

(7) 異性体 920 a および 920 b から：実施例 1021～1045、1075～1102、1122～1139（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）、1164～1165、1167～1170、1172～1178、および 1180～1187 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1047】

【化 490】



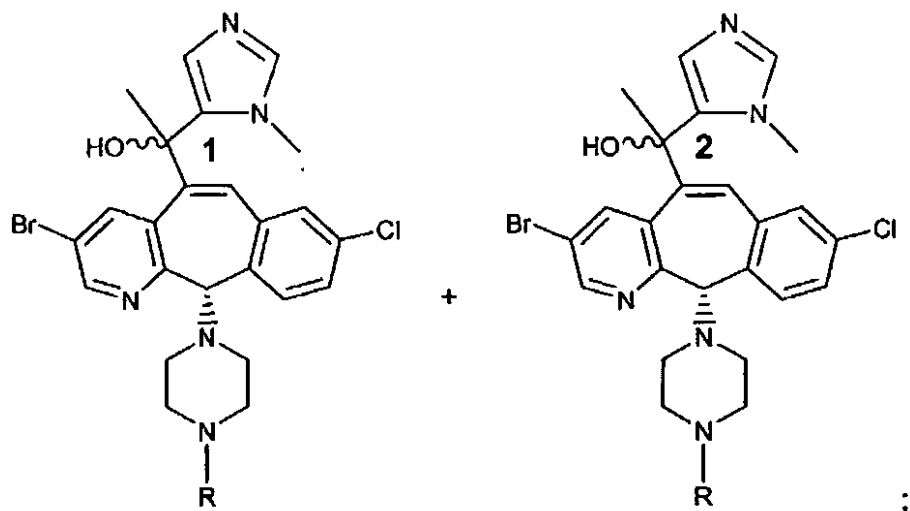
20

30

(8) 異性体 924 a および 924 b から：実施例 1188～1212、1239～1266、1296～1313（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）、1333～1334、1336～1339、1341～1347、および 1349～1356 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1048】

【化 4 9 1】



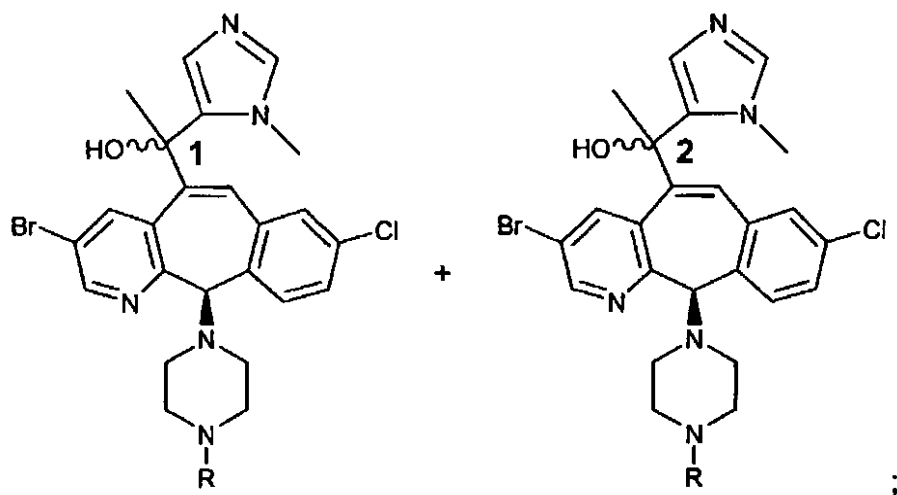
10

(9) 異性体 925a および 925b から：実施例 1213～1221、1223～1238、1267～1294、1315～1332 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、1357～1358、1360～1363、1365～1371、および 1373～1380 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

20

【1049】

【化 4 9 2】



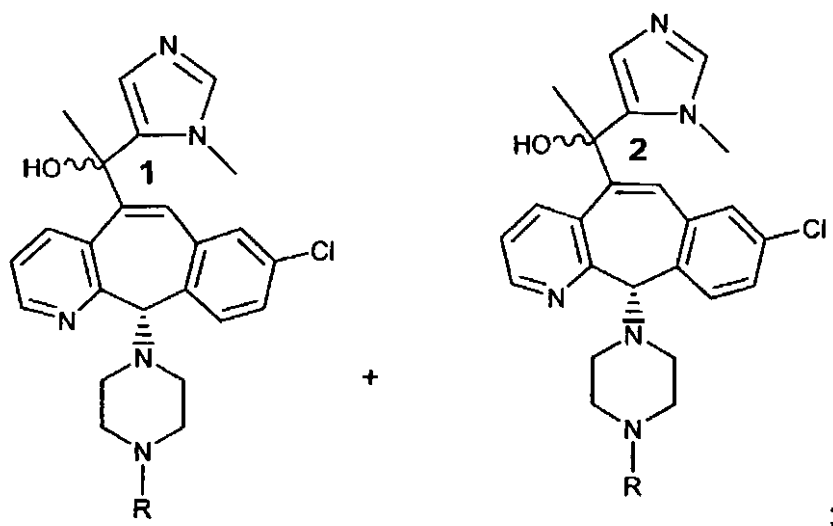
30

(10) 異性体 928a および 928b から：実施例 1381～1405、1432～1459、1432～1459、1488～1505 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、1525～1529、1531、1533～1539、および 1541～1548 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

40

【1050】

【化 4 9 3】



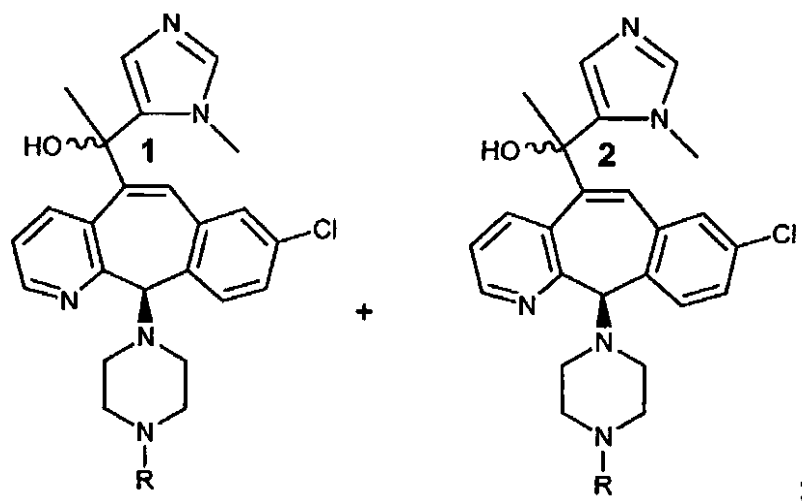
10

(11) 異性体 929a および 929b から：実施例 1406～1409、および 1411～1431、1460～1487、1506～1524 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照)、1549～1550、1552～1555、1557～1563、および 1565～1572 では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

20

【1051】

【化 4 9 4】



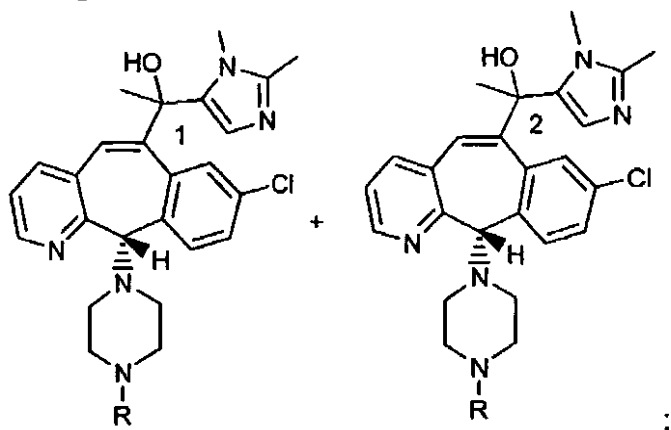
30

(12) 異性体 1004a および 1004b から：実施例 1595～1619、1620～1647、1648、1650～1654、1656～1660、1662～1671、および 1672～1690 (クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照) では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

40

【1052】

【化 4 9 5】

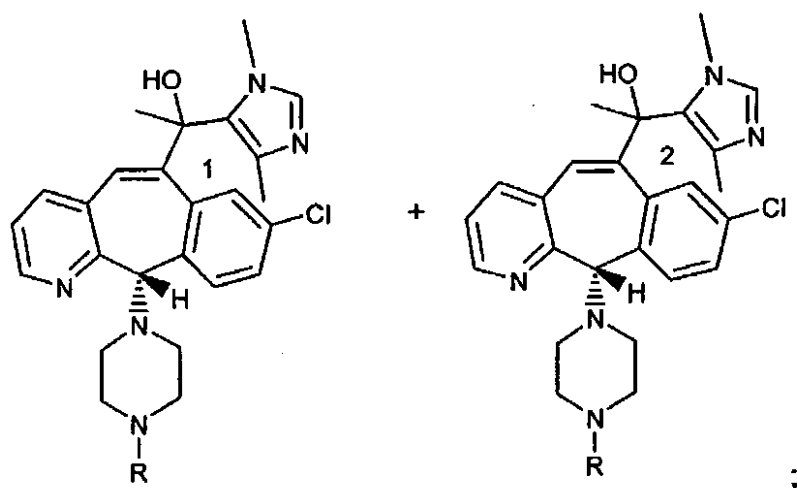


10

(13) 異性体 1005a および 1005b から：実施例 1691～1715、1716～1743、1744～1745、1747～1750、1752～1758、1760～1767、および 1768～1786（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1053】

【化 4 9 6】



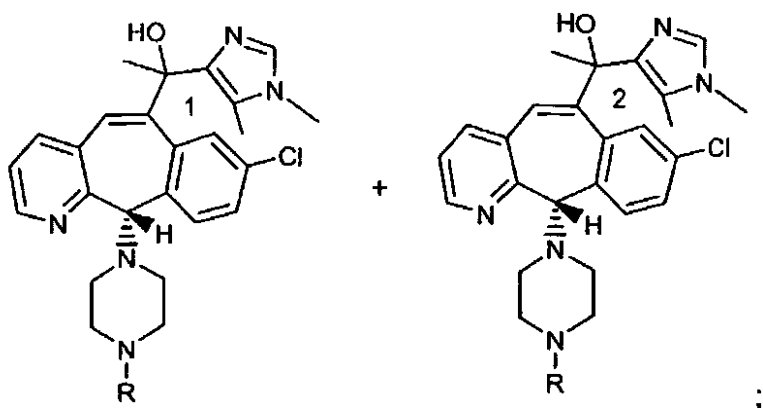
20

30

(14) 異性体 1006a および 1006b から：実施例 1787、および 1788～1811、1812～1839、1840～1845、1847～1861、および 1862～1880（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1054】

【化 4 9 7】

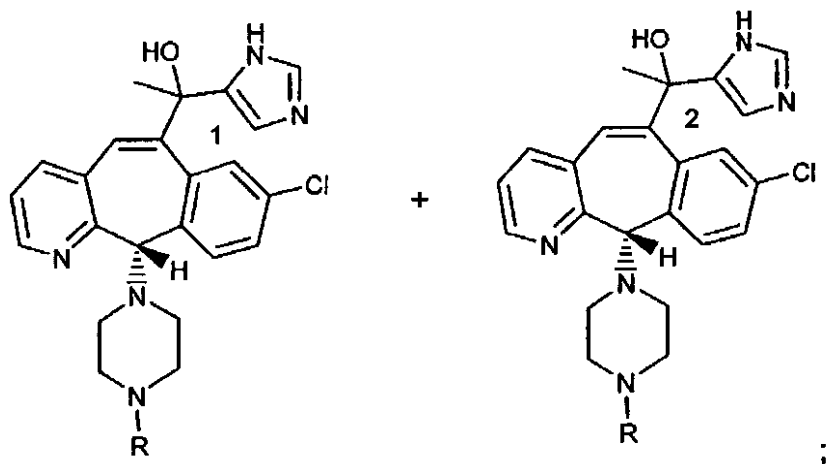


10

(15) 異性体 1007a および 1007b から：実施例 1881～1905、1906～1933、1935～1940、1942～1956、および 1957～1975（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1055】

【化 4 9 8】



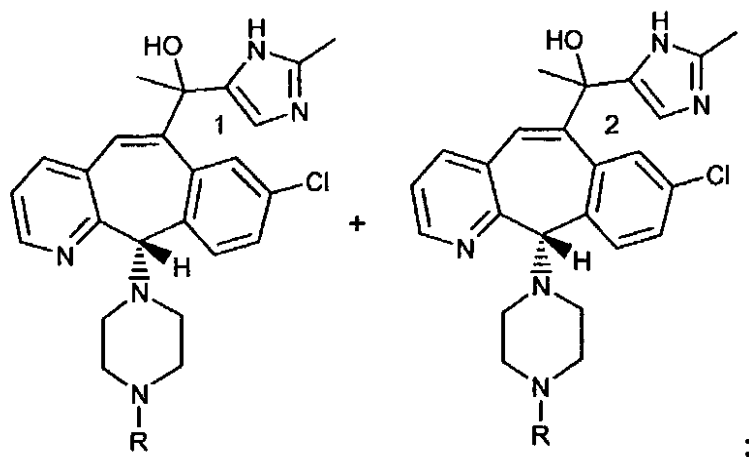
20

30

(16) 異性体 1009a および 1009b から：実施例 1976～2000、2001～2028、2028a、2029～2033、2035～2049、および 2050～2068（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1056】

【化 4 9 9】



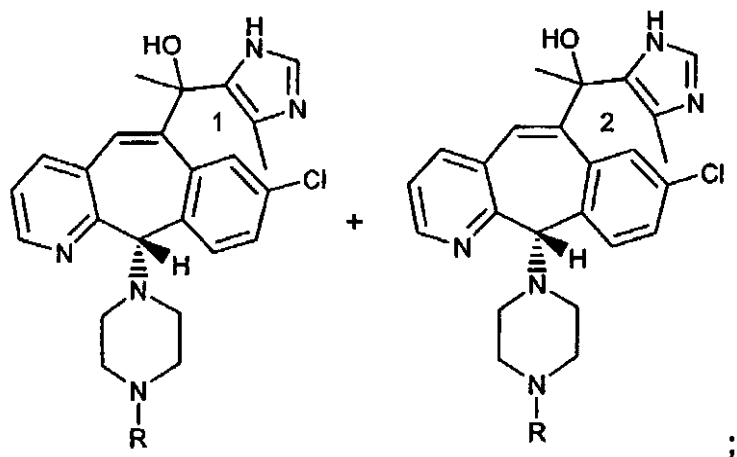
10

(17) 異性体 1010a および 1010b から：実施例 2069～2093、2094～2099、3000～3021、3022～3027、3029～3043、および 3044～3062（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1057】

【化 500】

20

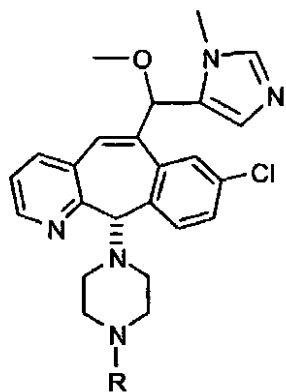


30

(18) 化合物 1008 から：実施例 3063～3087、3088～3115、3116～3121、3123～3137、3138～3156（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1058】

【化 5 0 1】



;および

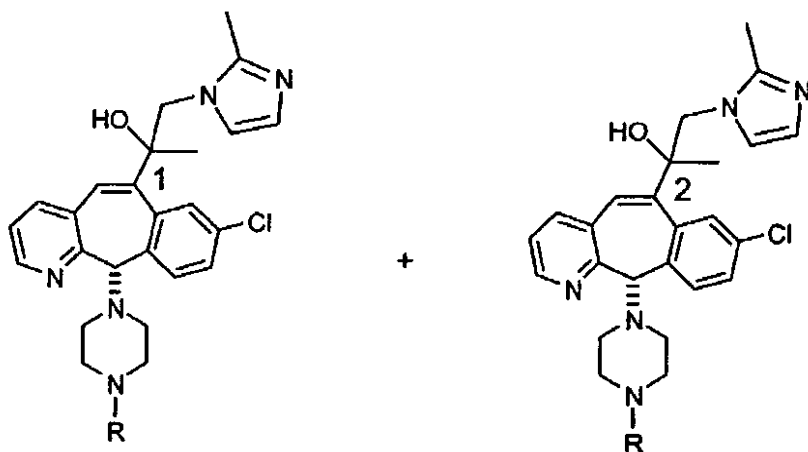
10

(19) 化合物 1013 および 1015 から：実施例 3169～3187、3188～3215、3216～3221、3223～3237、3237a、および 3238～3255（クロロホルメートの調製については、調製実施例 74 を参照）では、これらの実施例の化合物は、次式を有する：

【1059】

【化 5 0 2】

20



30

(表 1 5 3 A)

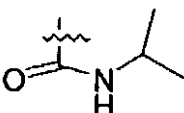
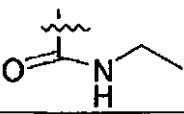
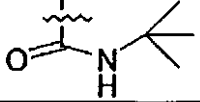
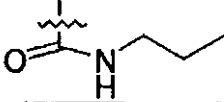
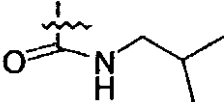
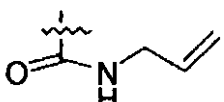
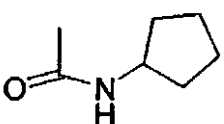
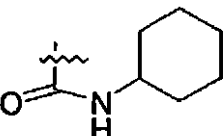
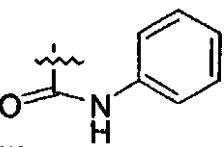
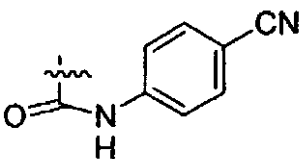
【1060】

【化 5 0 3】

実施例	R 異性体 1 および異性体 2
514, 615, 640, 665, 690, 996, 1021, 1188, 1213, 1381, 1406, 1595, 1691, 1787, 1881, 1976, 2069, 3063,	
515, 616, 641, 666, 691, 997, 1022, 1189, 1214, 1382, 1407, 1596, 1692, 1788, 1882, 1977, 2070, 3064, 3169	

40

50

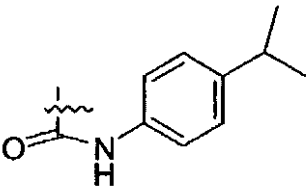
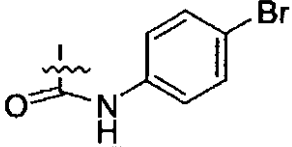
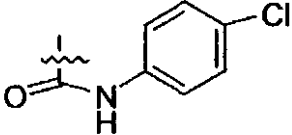
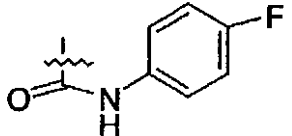
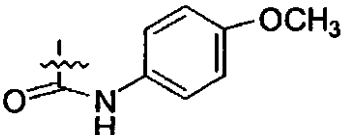
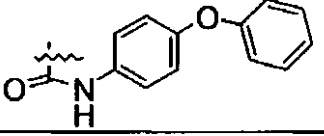
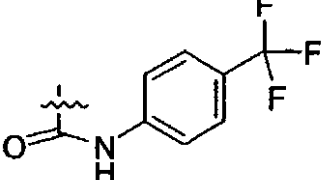
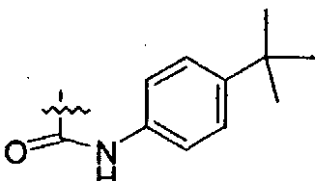
516, 617, 642, 667, 692, 998, 1023, 1190, 1215, 1383, 1408, 1597, 1693, 1789, 1883, 1978, 2071, 3065, 3170	
517, 618, 643, 668, 693, 999, 1024, 1191, 1216, 1384, 1409, 1598, 1694, 1790, 1884, 1979, 2072, 3066, 3171	
619, 644, 669, 694, 1000, 1025, 1192, 1217, 1385, 1411, 1599, 1695, 1791, 1885, 1980, 2073, 3067	
518, 620, 645, 670, 695, 1001, 1026, 1193, 1218, 1386, 1412, 1600, 1696, 1792, 1886, 1981, 2074, 3068, 3172	
519, 621, 646, 671, 696, 1002, 1027, 1194, 1219, 1387, 1413, 1601, 1697, 1793, 1887, 1982, 2075, 3069, 3173	
520, 622, 647, 672, 697, 1003, 1028, 1195, 1220, 1388, 1414, 1602, 1698, 1794, 1888, 1983, 2076, 3070, 3174	
521, 623, 648, 673, 698, 1004, 1029, 1196, 1221, 1389, 1415, 1603, 1699, 1795, 1889, 1984, 2077, 3071, 3175	
624, 649, 674, 699, 1005, 1030, 1197, 1223, 1390, 1416, 1604, 1700, 1796, 1890, 1985, 2078, 3072	
522, 625, 650, 675, 700, 1006, 1031, 1198, 1224, 1391, 1417, 1605, 1701, 1797, 1891, 1986, 2079, 3073, 3176	
626, 651, 676, 701, 1007, 1032, 1199, 1225, 1392, 1418, 1606, 1702, 1798, 1892, 1987, 2080, 3074	

10

20

30

40

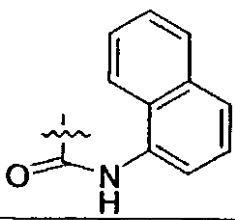
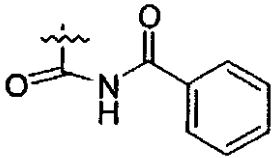
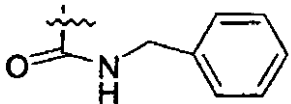
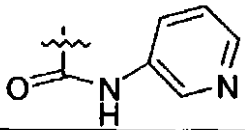
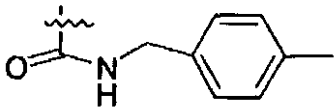
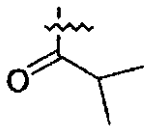
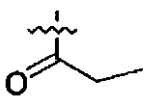
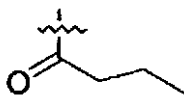
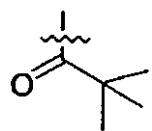
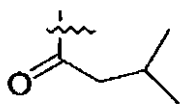
523, 627, 652, 677, 702, 1008, 1033, 1200, 1226, 1393, 1419, 1607, 1703, 1799, 1893, 1988, 2081, 3075	 <chem>CC(C)c1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
524, 628, 653, 678, 703, 1009, 1034, 1201, 1227, 1394, 1420, 1608, 1704, 1800, 1894, 1989, 2082, 3076, 3177	 <chem>Brc1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
525, 629, 654, 679, 704, 1010, 1035, 1202, 1228, 1395, 1421, 1609, 1705, 1801, 1895, 1990, 2083, 3077, 3178	 <chem>Clc1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
526, 630, 655, 680, 705, 1011, 1036, 1203, 1229, 1396, 1422, 1610, 1706, 1802, 1896, 1991, 2084, 3078, 3179	 <chem>Fc1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
527, 631, 656, 681, 706, 1012, 1037, 1204, 1230, 1397, 1423, 1611, 1707, 1803, 1897, 1992, 2085, 3079, 3180	 <chem>COc1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
528, 632, 657, 682, 707, 1013, 1038, 1205, 1231, 1398, 1424, 1612, 1708, 1804, 1898, 1993, 2086, 3080, 3181	 <chem>c1ccc(cc1)Oc2ccc(NC(C)=O)cc2</chem>
529, 633, 658, 683, 708, 1014, 1039, 1206, 1232, 1399, 1425, 1613, 1709, 1805, 1899, 1994, 2087, 3081	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>
530, 634, 659, 684, 709, 1015, 1040, 1207, 1233, 1400, 1426, 1614, 1710, 1806, 1900, 1995, 2088, 3082, 3182	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(C)=O)cc1</chem>

10

20

30

40

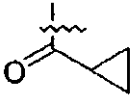
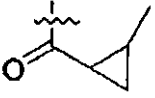
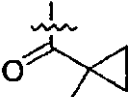
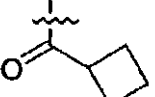
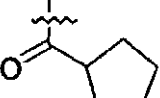
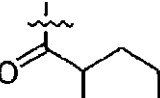
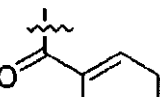
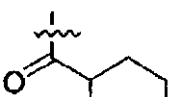
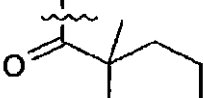
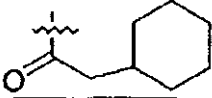
531, 635, 660, 685, 710, 1016, 1041, 1208, 1234, 1401, 1427, 1615, 1711, 1807, 1901, 1996, 2089, 3083, 3183	
532, 636, 661, 686, 711, 1017, 1042, 1209, 1235, 1402, 1428, 1616, 1712, 1808, 1902, 1997, 2090, 3084, 3184	
533, 637, 662, 687, 712, 1018, 1043, 1210, 1236, 1403, 1429, 1617, 1713, 1809, 1903, 1998, 2091, 3085, 3185	
534, 638, 663, 688, 713, 1019, 1044, 1211, 1237, 1404, 1430, 1618, 1714, 1810, 1904, 1999, 2092, 3086, 3186	
535, 639, 664, 689, 714, 1020, 1045, 1212, 1238, 1405, 1431, 1619, 1715, 1811, 1905, 2000, 2093, 3087, 3187	
537, 787, 815, 843, 871, 1046, 1075, 1239, 1267, 1432, 1460, 1620, 1716, 1812, 1906, 2001, 2094, 3088, 3188	
538, 788, 816, 844, 872, 1047, 1076, 1240, 1268, 1433, 1461, 1621, 1717, 1813, 1907, 2002, 2095, 3089, 3189	
539, 789, 817, 845, 873, 1048, 1077, 1241, 1269, 1434, 1462, 1622, 1718, 1814, 1908, 2003, 2096, 3090, 3190	
540, 790, 818, 846, 874, 1049, 1078, 1242, 1270, 1435, 1463, 1623, 1719, 1815, 1909, 2004, 2097, 3091, 3191	
541, 791, 819, 847, 875, 1050, 1079, 1243, 1271, 1436, 1464, 1624, 1720, 1816, 1910, 2005, 2098, 3092, 3192	

10

20

30

40

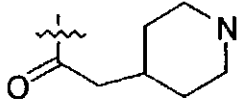
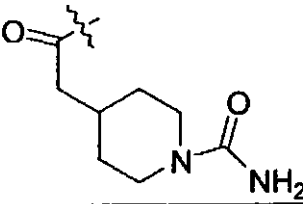
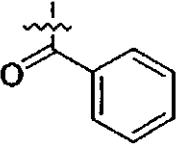
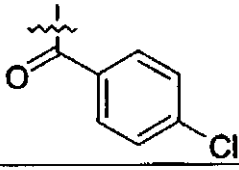
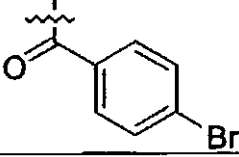
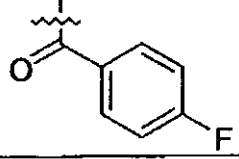
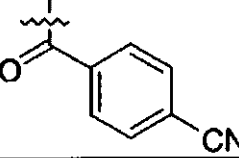
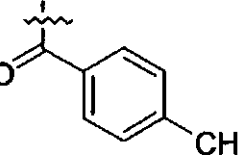
542, 792, 820, 848, 876, 1051, 1080, 1244, 1272, 1437, 1465, 1625, 1721, 1817, 1911, 2006, 2099, 3093, 3193	
543, 793, 821, 849, 877, 1052, 1081, 1245, 1273, 1438, 1466, 1626, 1722, 1818, 1912, 2007, 3000, 3094, 3194	
544, 794, 822, 850, 878, 1053, 1082, 1246, 1274, 1439, 1467, 1627, 1723, 1819, 1913, 2008, 3001, 3095, 3195	
546, 795, 823, 851, 879, 1054, 1083, 1247, 1275, 1440, 1468, 1628, 1724, 1820, 1914, 2009, 3002, 3096, 3196	
547, 796, 824, 852, 880, 1055, 1084, 1248, 1276, 1441, 1469, 1629, 1725, 1821, 1915, 2010, 3003, 3097, 3197	
548, 797, 825, 853, 881, 1056, 1085, 1249, 1277, 1442, 1470, 1630, 1726, 1822, 1916, 2011, 3004, 3098, 3198	
549, 798, 826, 854, 882, 1057, 1086, 1250, 1278, 1443, 1471, 1631, 1727, 1823, 1917, 2012, 3005, 3099, 3199	
550, 799, 827, 855, 883, 1058, 1087, 1251, 1279, 1444, 1472, 1632, 1728, 1824, 1918, 2013, 3006, 3100, 3200	
551, 800, 828, 856, 884, 1059, 1088, 1252, 1280, 1445, 1473, 1633, 1729, 1825, 1919, 2014, 3007, 3101, 3201	
552, 801, 829, 857, 885, 1060, 1089, 1253, 1281, 1446, 1474, 1634, 1730, 1826, 1920, 2015, 3008, 3102, 3202	

10

20

30

40

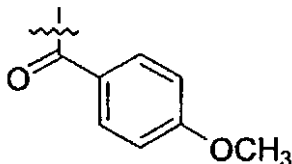
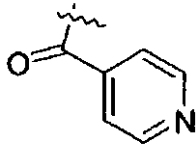
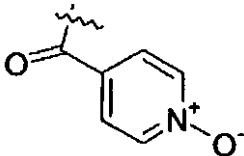
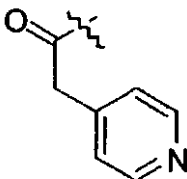
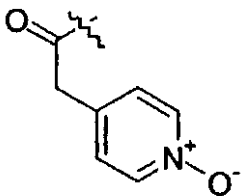
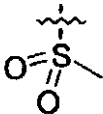
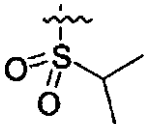
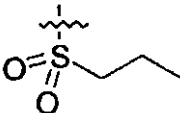
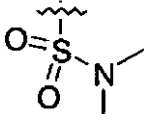
553, 802, 830, 858, 886, 1061, 1090, 1254, 1282, 1447, 1475, 1635, 1731, 1827, 1921, 2016, 3009, 3103, 3203	
554, 803, 831, 859, 887, 1062, 1091, 1255, 1283, 1448, 1476, 1636, 1732, 1828, 1922, 2017, 3010, 3104, 3204	
555, 804, 832, 860, 888, 1063, 1092, 1256, 1284, 1449, 1477, 1637, 1733, 1829, 1923, 2018, 3011, 3105, 3205	
556, 805, 833, 861, 889, 1064, 1093, 1257, 1285, 1450, 1478, 1638, 1734, 1830, 1924, 2019, 3012, 3106, 3206	
557, 806, 834, 862, 890, 1065, 1094, 1258, 1286, 1451, 1479, 1639, 1735, 1831, 1925, 2020, 3013, 3107, 3207	
558, 807, 835, 863, 891, 1066, 1095, 1259, 1287, 1452, 1480, 1640, 1736, 1832, 1926, 2021, 3014, 3108, 3208	
559, 808, 836, 864, 892, 1067, 1096, 1260, 1288, 1453, 1481, 1641, 1737, 1833, 1927, 2022, 3015, 3109, 3209	
560, 809, 837, 865, 893, 1068, 1097, 1261, 1289, 1454, 1482, 1642, 1738, 1834, 1928, 2023, 3016, 3110, 3210	

10

20

30

40

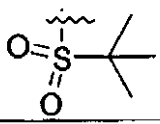
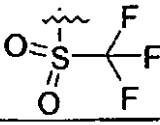
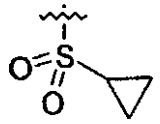
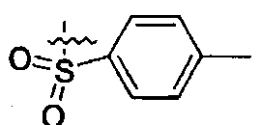
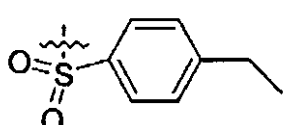
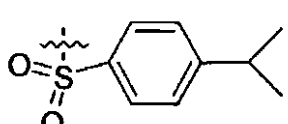
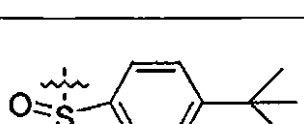
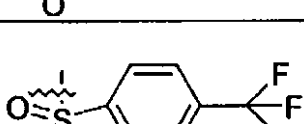
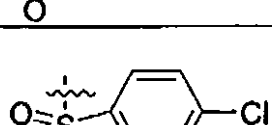
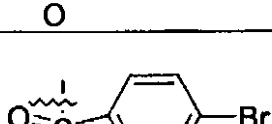
561, 810, 838, 866, 894, 1069, 1098, 1262, 1290, 1455, 1483, 1643, 1739, 1835, 1929, 2024, 3017, 3111, 3211	
562, 811, 839, 867, 895, 1070, 1099, 1263, 1291, 1456, 1484, 1644, 1740, 1836, 1930, 2025, 3018, 3112, 3212	
563, 812, 840, 868, 896, 1071, 1100, 1264, 1292, 1457, 1485, 1645, 1741, 1837, 1931, 2026, 3019, 3113, 3213	
564, 813, 841, 869, 897, 1072, 1101, 1265, 1293, 1458, 1486, 1646, 1742, 1838, 1932, 2027, 3020, 3114, 3214	
565, 814, 842, 870, 898, 1073, 1102, 1266, 1294, 1459, 1487, 1647, 1743, 1839, 1933, 2028, 3021, 3115, 3215	
899, 923, 947, 971, 1140, 1164, 1333, 1357, 1525, 1549, 1648, 1744, 1840, 1935, 2028a, 3022, 3116, 3216	
568, 900, 924, 948, 973, 1141, 1165, 1334, 1358, 1526, 1550, 1650, 1745, 1841, 1936, 2029, 3023, 3117, 3217	
570, 902, 926, 950, 974, 1143, 1167, 1360, 1528, 1552, 1651, 1747, 1842, 1937, 2030, 3024, 3118, 3218	
571, 903, 927, 951, 975, 1144, 1168, 1336, 1337, 1361, 1529, 1553, 1652, 1748, 1843, 1938, 2031, 3025, 3119, 3219	

10

20

30

40

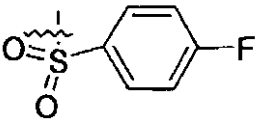
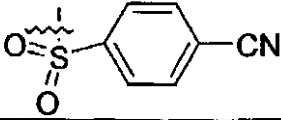
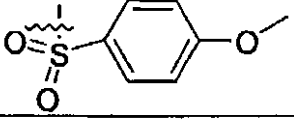
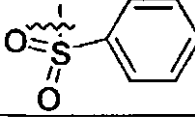
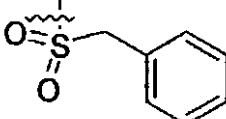
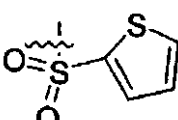
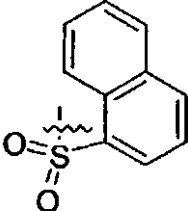
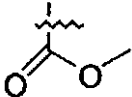
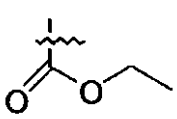
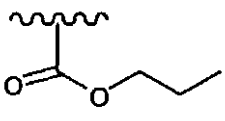
572, 904, 928, 952, 976, 1145, 1169, 1338, 1362, 1527, 1554, 1653, 1749, 1844, 1939, 2032, 3026, 3120, 3220	
573, 905, 929, 953, 977, 1146, 1170, 1339, 1363, 1531, 1555, 1654, 1750, 1845, 1940, 2033, 3027, 3121, 3221	
575, 907, 931, 955, 978, 1148, 1172, 1341, 1365, 1533, 1557, 1656, 1752, 1847, 1942, 2035, 3029, 3123, 3223	
576, 908, 932, 956, 980, 1149, 1173, 1342, 1366, 1534, 1558, 1657, 1753, 1848, 1943, 2036, 3030, 3124, 3224	
577, 909, 933, 957, 981, 1150, 1174, 1343, 1367, 1535, 1559, 1658, 1754, 1849, 1944, 2037, 3031, 3125, 3225	
578, 910, 934, 958, 982, 1151, 1175, 1344, 1368, 1536, 1560, 1659, 1755, 1850, 1945, 2038, 3032, 3126, 3226	
579, 911, 935, 959, 983, 1152, 1176, 1345, 1369, 1537, 1561, 1660, 1756, 1851, 1946, 2039, 3033, 3127, 3227	
580, 913, 937, 961, 985, 1154, 1178, 1346, 1371, 1539, 1563, 1662, 1758, 1852, 1947, 2040, 3034, 3128, 3228	
581, 912, 936, 960, 984, 1153, 1177, 1347, 1370, 1538, 1562, 1663, 1757, 1853, 1948, 2041, 3035, 3129, 3229	
582, 915, 939, 963, 987, 1156, 1180, 1349, 1373, 1541, 1565, 1664, 1760, 1854, 1949, 2042, 3036, 3130, 3230	

10

20

30

40

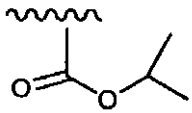
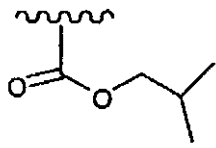
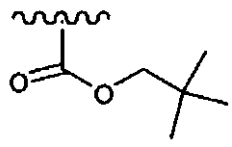
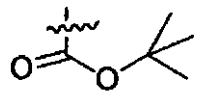
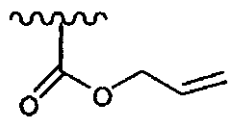
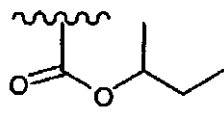
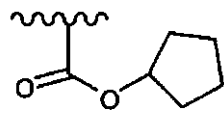
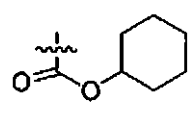
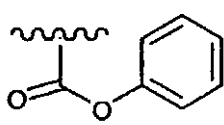
583, 916, 940, 964, 989, 1157, 1181, 1350, 1374, 1542, 1566, 1665, 1761, 1855, 1950, 2043, 3037, 3131, 3231	
584, 917, 941, 965, 990, 1158, 1182, 1351, 1375, 1543, 1567, 1666, 1762, 1856, 1951, 2044, 3038, 3132, 3232	
585, 918, 942, 966, 991, 1159, 1183, 1352, 1376, 1544, 1568, 1667, 1763, 1857, 1952, 2045, 3039, 3133, 3233	
586, 919, 943, 967, 992, 1160, 1184, 1353, 1377, 1545, 1569, 1668, 1764, 1858, 1953, 2046, 3040, 3134, 3234	
587, 920, 944, 968, 993, 1161, 1185, 1354, 1378, 1546, 1570, 1669, 1765, 1859, 1954, 2047, 3041, 3135, 3235	
588, 921, 945, 969, 994, 1162, 1186, 1355, 1379, 1547, 1571, 1670, 1766, 1860, 1955, 2048, 3042, 3136, 3236	
589, 922, 946, 970, 995, 1163, 1187, 1356, 1380, 1548, 1572, 1671, 1767, 1861, 1956, 2049, 3043, 3137, 3237	
604, 715, 733, 751, 769, 1103, 1122, 1296, 1315, 1488, 1506, 1673, 1769, 1863, 1958, 2051, 3045, 3139, 3238	
716, 734, 752, 770, 1104, 1123, 1297, 1316, 1489, 1507, 1674, 1770, 1864, 1959, 2052, 3046, 3140, 3239	
605, 717, 735, 753, 771, 1105, 1124, 1298, 1317, 1490, 1508, 1675, 1771, 1865, 1960, 2053, 3047, 3141, 3240	

10

20

30

40

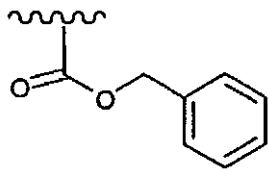
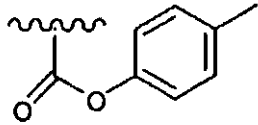
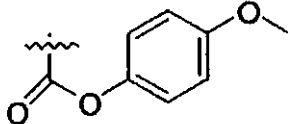
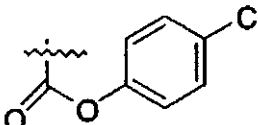
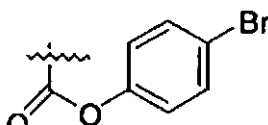
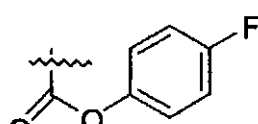
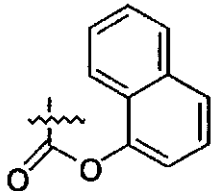
718, 736, 754, 772, 1106, 1125, 1299, 1318, 1491, 1509, 1676, 1772, 1866, 1961, 2054, 3048, 3142, 3241	
719, 737, 755, 773, 1107, 1126, 1300, 1319, 1492, 1511, 1677, 1773, 1867, 1962, 2055, 3049, 3143, 3242	
720, 738, 756, 774, 1108, 1127, 1301, 1320, 1493, 1512, 1678, 1774, 1868, 1963, 2056, 3050, 3144, 3243	
1109, 1510, 1672, 1768, 1862, 1957, 2050, 3044, 3138, 3237a	
721, 739, 757, 775, 1111, 1128, 1303, 1321, 1494, 1513, 1679, 1775, 1869, 1964, 2057, 3051, 3145, 3244	
606, 722, 740, 758, 776, 1110, 1129, 1302, 1322, 1495, 1514, 1680, 1776, 1870, 1965, 2058, 3052, 3146, 3245	
723, 741, 759, 777, 1112, 1130, 1304, 1323, 1496, 1515, 1681, 1777, 1871, 1966, 2059, 3053, 3147, 3246	
724, 742, 760, 778, 1113, 1131, 1305, 1324, 1497, 1516, 1682, 1778, 1872, 1967, 2060, 3054, 3148, 3247	
607, 725, 743, 761, 779, 1120, 1132, 1306, 1331, 1498, 1517, 1683, 1779, 1873, 1968, 2061, 3055, 3149, 3248	

10

20

30

40

608, 726, 744, 762, 780, 1114, 1133, 1307, 1325, 1499, 1518, 1684, 1780, 1874, 1969, 2062, 3056, 3150, 3249	
609, 727, 745, 763, 781, 1115, 1134, 1308, 1326, 1500, 1519, 1685, 1781, 1875, 1970, 2063, 3057, 3151, 3250	
610, 728, 746, 764, 782, 1116, 1135, 1309, 1327, 1501, 1520, 1686, 1782, 1876, 1971, 2064, 3058, 3152, 3251	
611, 729, 747, 766, 783, 1117, 1136, 1310, 1328, 1502, 1521, 1687, 1783, 1877, 1972, 2065, 3059, 3153, 3252	
612, 730, 749, 765, 784, 1119, 1137, 1311, 1329, 1503, 1522, 1688, 1784, 1878, 1973, 2066, 3060, 3154, 3253	
613, 731, 748, 767, 785, 1118, 1138, 1312, 1330, 1504, 1523, 1689, 1785, 1879, 1974, 2067, 3061, 3155, 3254	
614, 732, 750, 768, 786, 1121, 1139, 1313, 1332, 1505, 1524, 1690, 1786, 1880, 1975, 2068, 3062, 3156, 3255	

10

20

30

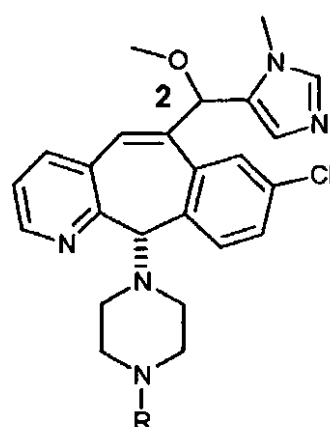
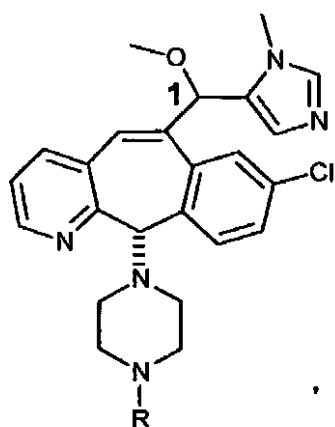
(実施例 3303 ~ 4618)

もし、表 154 で定義した置換基 R の対応するイソシアネート、酸塩化物、塩化スルホンルまたはクロホルメートを使用して、実施例 3258 ~ 3267、3270 ~ 3302 の手順に従うなら、次式の化合物が得られる：

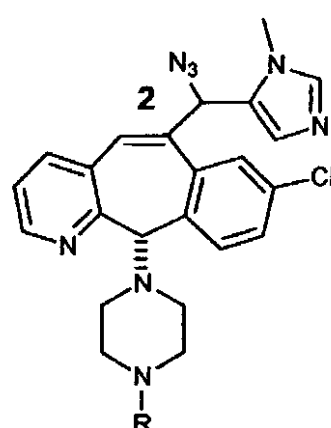
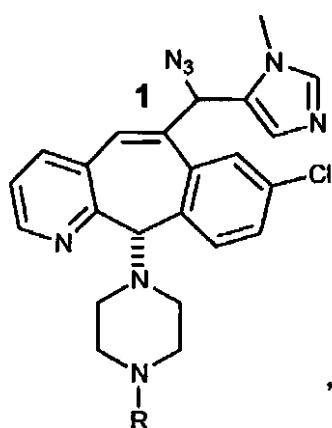
【1061】

40

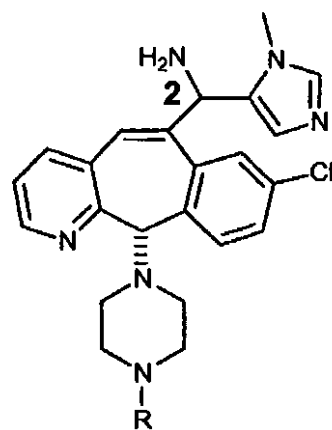
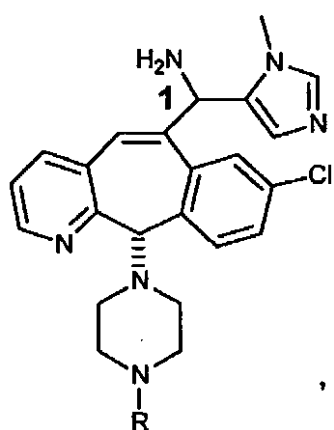
【化 5 0 4】



10

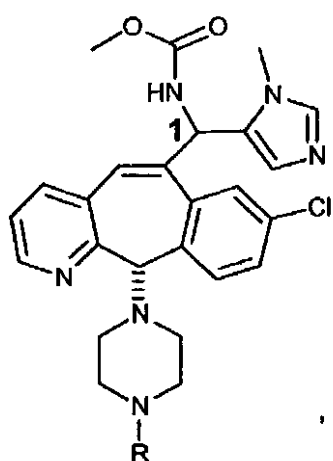


20

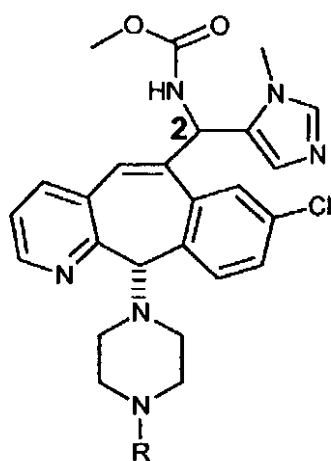


30

40

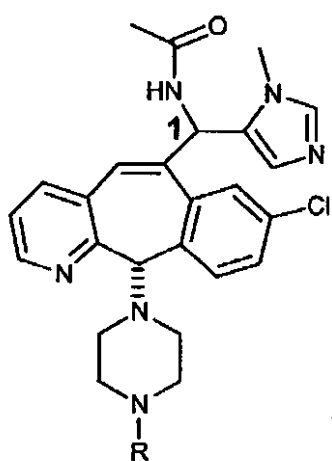


1025a

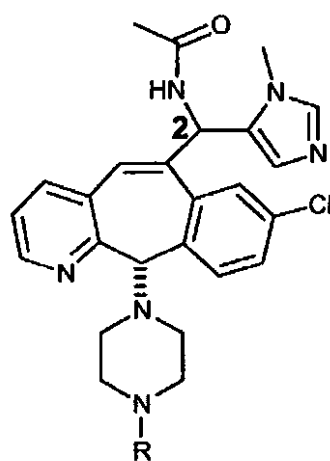


1025b

10

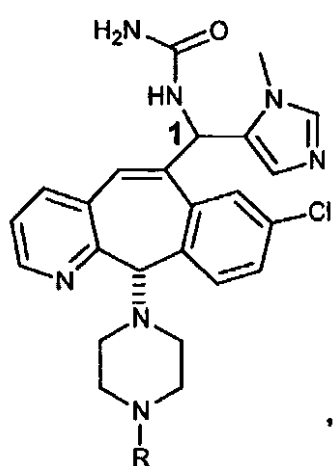


1026a

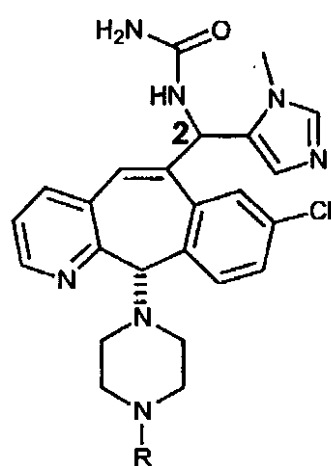


1026b

20



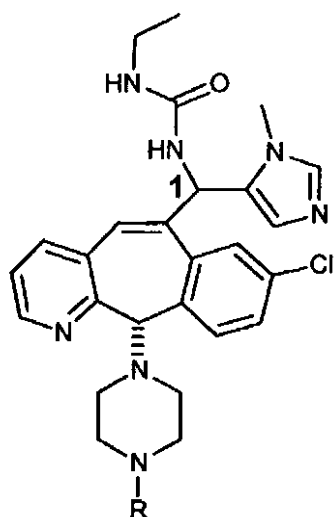
1027a



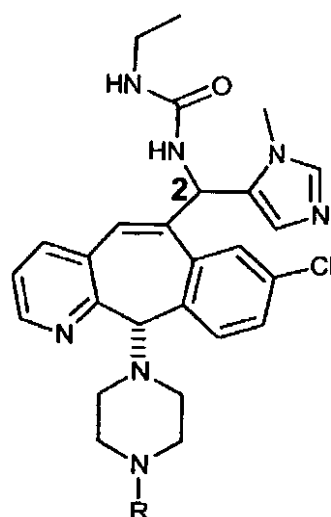
1027b

30

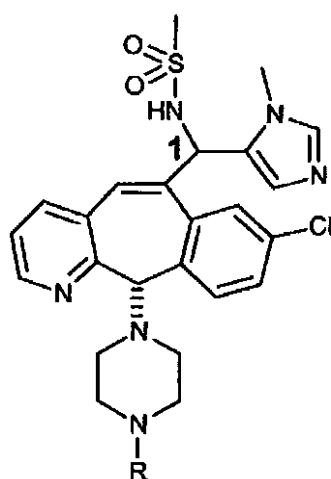
40



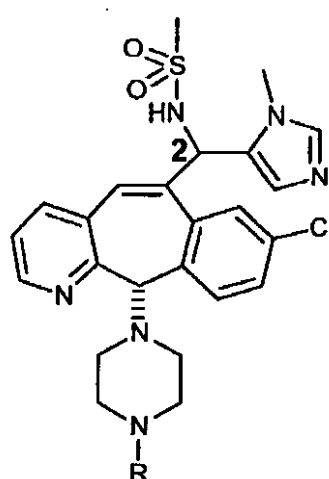
1028a



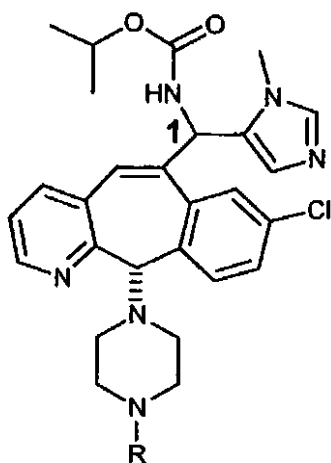
1028b



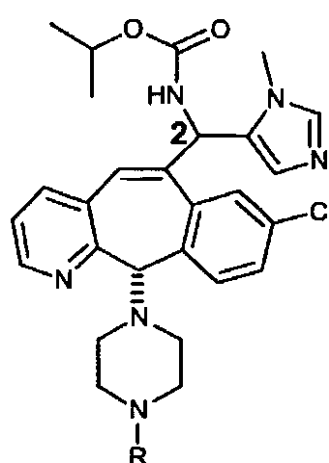
1029a



1029b



1030a



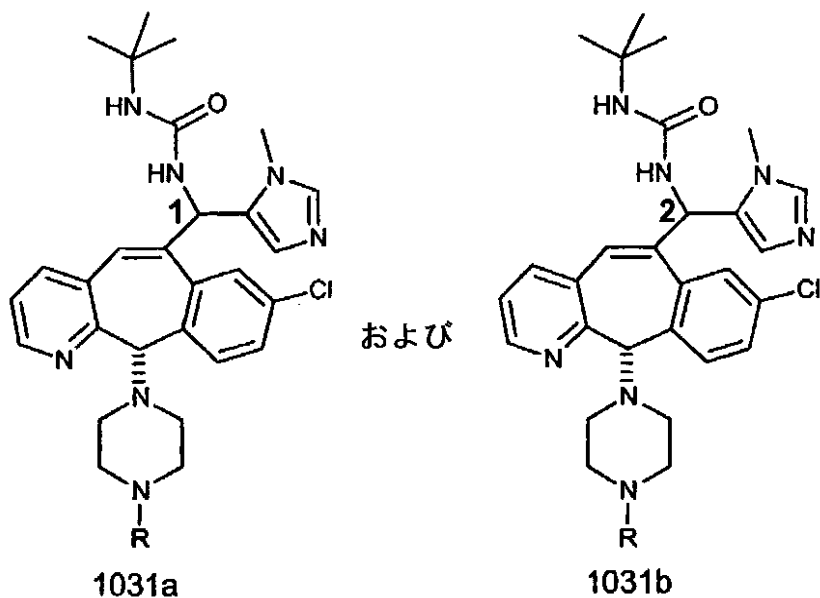
1030b

10

20

30

40



10

ここで、Rは、表154で定義されており、そして番号1および2は、それぞれ、異性体1および2を表わす。この表では、「Ex」は、「実施例」を表わし、そして「Compound」は、「化合物」を表わす。

20

【1062】

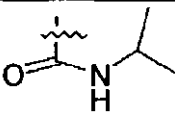
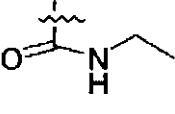
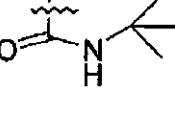
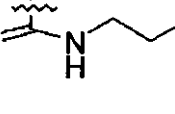
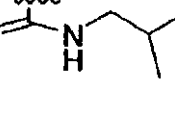
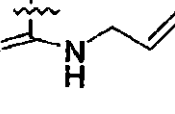
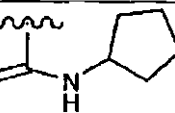
(表154)

【1063】

【化505】

実施例	化合物	実施例	化合物	実施例	化合物	R
3303	1022a	3309	1025a	3316	1028b	
3304	1022b	3310	1025b	3317	1029a	
3305	1023a	3311	1026a	3318	1030a	
3306	1023b	3312	1026b	3319	1030b	
3307	1024a	3313	1027a	3320	1031a	
3308	1024b	3314	1027b	3321	1031b	
		3315	1028a			
3322	1022a	3328	1025a	3335	1028b	
3323	1022b	3329	1025b	3336	1029a	
3324	1023a	3330	1026a	3337	1029b	
3325	1023b	3331	1026b	3338	1030a	
3326	1024a	3332	1027a	3339	1030b	
3327	1024b	3333	1027b	3340	1031a	
		3334	1028a	3341	1031b	

30

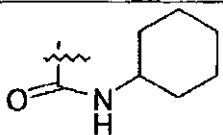
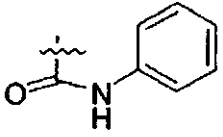
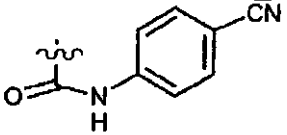
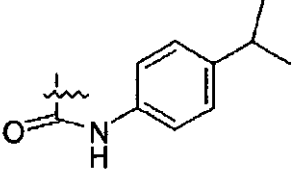
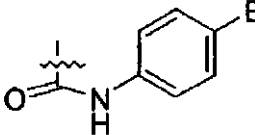
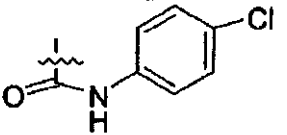
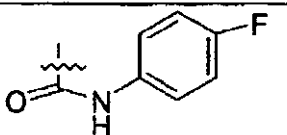
3342	1022a	3348	1025a	3355	1028b	
3343	1022b	3349	1025b	3356	1029a	
3344	1023a	3350	1026a	3357	1029b	
3345	1023b	3351	1026b	3358	1030a	
3346	1024a	3352	1027a	3359	1030b	
3347	1024b	3353	1027b	3360	1031a	
		3354	1028a	3361	1031b	
3362	1022a	3368	1025a	3375	1028b	
3363	1022b	3369	1025b	3376	1029a	
3364	1023a	3370	1026a	3377	1029b	
3365	1023b	3371	1026b	3378	1030a	
3366	1024a	3372	1027a	3379	1030b	
3367	1024b	3373	1027b	3380	1031a	
		3374	1028a	3381	1031b	
3382	1023a	3386	1026a	3391	1028b	
3383	1023b	3387	1027a	3392	1029a	
3384	1025a	3388	1027b	3393	1030a	
3385	1025b	3389	1028a	3394	1030b	
		3390	1028b	3395	1031a	
					1031b	
3396	1022a	3402	1025a	3409	1028b	
3397	1022b	3403	1025b	3410	1029a	
3398	1023a	3404	1026a	3411	1029b	
3399	1023b	3405	1026b	3412	1030a	
3400	1024a	3406	1027a	3413	1030b	
3401	1024b	3407	1027b	3414	1031a	
		3408	1028a	3415	1031b	
3416	1022a	3422	1025a	3429	1028b	
3417	1022b	3423	1025b	3430	1029a	
3418	1023a	3424	1026a	3431	1029b	
3419	1023b	3425	1026b	3432	1030a	
3420	1024a	3426	1027a	3433	1030b	
3421	1024b	3427	1027b	3434	1031a	
		3428	1028a	3435	1031b	
3436	1022a	3442	1025a	3449	1028b	
3437	1022b	3443	1025b	3450	1029a	
3438	1023a	3444	1026a	3451	1029b	
3439	1023b	3445	1026b	3452	1030a	
3440	1024a	3446	1027a	3453	1030b	
3441	1024b	3447	1027b	3454	1031a	
		3448	1028a	3455	1031b	
3456	1022a	3462	1025a	3469	1028b	
3457	1022b	3463	1025b	3470	1029a	
3458	1023a	3464	1026a	3471	1029b	
3459	1023b	3465	1026b	3472	1030a	
3460	1024a	3466	1027a	3473	1030b	
3461	1024b	3467	1027b	3474	1031a	
		3468	1028a	3475	1031b	

10

20

30

40

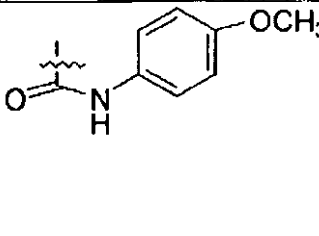
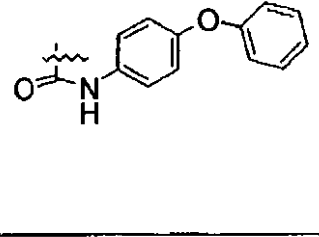
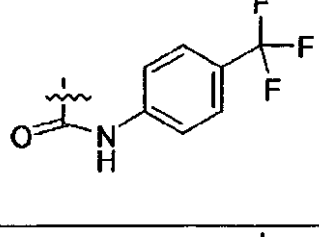
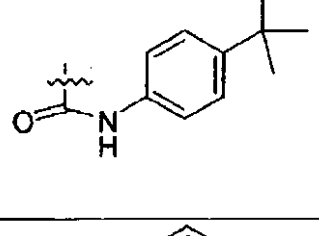
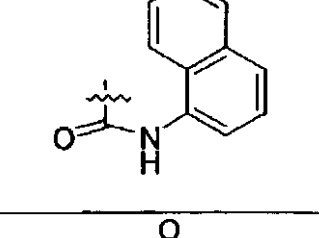
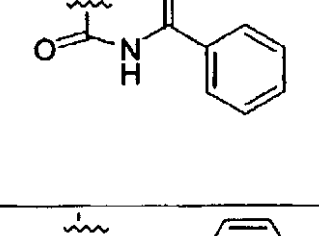
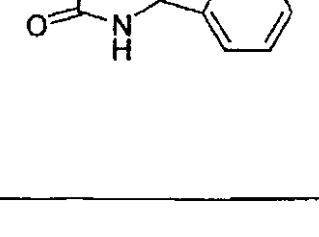
3476	1022a	3482	1025a	3489	1028b	
3477	1022b	3483	1025b	3490	1029a	
3478	1023a	3484	1026a	3491	1029b	
3479	1023b	3485	1026b	3492	1030a	
3480	1024a	3486	1027a	3493	1030b	
3481	1024b	3487	1027b	3494	1031a	
		3488	1028a			
3495	1022a	3501	1025a	3508	1028b	
3496	1022b	3502	1025b	3509	1029a	
3497	1023a	3503	1026a	3510	1029b	
3498	1023b	3504	1026b	3511	1030a	
3499	1024a	3505	1027a	3512	1030b	
3500	1024b	3506	1027b	3513	1031a	
		3507	1028a	3514	1031b	
3515	1022a	3521	1025a	3527	1028b	
3516	1022b	3522	1025b	3528	1029a	
3517	1023a	3523	1026a	3529	1029b	
3518	1023b	3524	1027a	3530	1030a	
3519	1024a	3525	1027b	3531	1030b	
3520	1024b	3526	1028a	3532	1031a	
3533	1022a	3539	1025a	3546	1028b	
3534	1022b	3540	1025b	3547a	1029a	
3535	1023a	3541	1026a	3547	1029b	
3536	1023b	3542	1026b	3548	1030a	
3537	1024a	3543	1027a	3549	1030b	
3538	1024b	3544	1027b	3550	1031a	
		3545	1028a	3551	1031b	
3552	1022a	3558	1025a	3565	1028b	
3553	1022b	3559	1025b	3566	1029a	
3554	1023a	3560	1026a	3567	1029b	
3555	1023b	3561	1026b	3568	1030a	
3556	1024a	3562	1027a	3569	1030b	
3557	1024b	3563	1027b	3570	1031a	
		3664	1028a	3571	1031b	
3572	1022a	3578	1025a	3585	1028b	
3573	1022b	3579	1025b	3586	1029a	
3574	1023a	3580	1026a	3587	1029b	
3575	1023b	3581	1026b	3588	1030a	
3576	1024a	3582	1027a	3589	1030b	
3577	1024b	3583	1027b	3590	1031a	
		3584	1028a	3591	1031b	
3592	1022a	3598	1025a	3605	1028b	
3593	1022b	3599	1025b	3606	1029a	
3594	1023a	3600	1026a	3607	1029b	
3595	1023b	3601	1026b	3608	1030a	
3596	1024a	3602	1027a	3609	1030b	
3597	1024b	3603	1027b	3610	1031a	
		3604	1028a	3611	1031b	

10

20

30

40

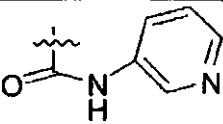
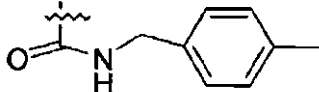
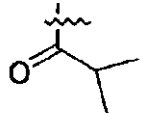
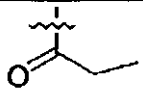
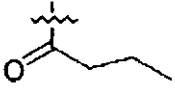
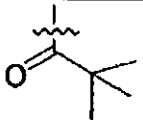
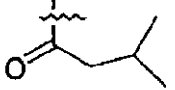
3612	1022a	3618	1025a	3625	1028b	
3613	1022b	3619	1025b	3626	1029a	
3614	1023a	3620	1026a	3627	1029b	
3615	1023b	3621	1026b	3628	1030a	
3616	1024a	3622	1027a	3629	1030b	
3617	1024b	3623	1027b	3630	1031a	
		3624	1028a	3631	1031b	
3632	1022a	3638	1025a	3645	1028b	
3633	1022b	3639	1025b	3646	1029a	
3634	1023a	3640	1026a	3647	1029b	
3635	1023b	3641	1026b	3648	1030a	
3636	1024a	3642	1027a	3649	1030b	
3637	1024b	3643	1027b	3650	1031a	
		3644	1028a	3651	1031b	
3652	1022a	3658	1025a	3665	1028b	
3653	1022b	3659	1025b	3666	1029a	
3654	1023a	3660	1026a	3667	1029b	
3655	1023b	3661	1026b	3668	1030a	
3656	1024a	3662	1027a	3669	1030b	
3657	1024b	3663	1027b	3670	1031a	
		3664	1028a	3671	1031b	
3672	1022a	3678	1025a	3685	1028b	
3673	1022b	3679	1025b	3686	1029a	
3674	1023a	3680	1026a	3687	1029b	
3675	1023b	3681	1026b	3688	1030a	
3676	1024a	3682	1027a	3689	1030b	
3677	1024b	3683	1027b	3690	1031a	
		3684	1028a	3691	1031b	
3692	1022a	3698	1025a	3705	1028b	
3693	1022b	3699	1025b	3706	1029a	
3694	1023a	3700	1026a	3707	1029b	
3695	1023b	3701	1026b	3708	1030a	
3696	1024a	3702	1027a	3709	1030b	
3697	1024b	3703	1027b	3710	1031a	
		3704	1028a	3711	1031b	
3712	1022a	3718	1025a	3725	1028b	
3713	1022b	3719	1025b	3726	1029a	
3714	1023a	3720	1026a	3727	1029b	
3715	1023b	3721	1026b	3728	1030a	
3716	1024a	3722	1027a	3729	1030b	
3717	1024b	3723	1027b	3730	1031a	
		3724	1028a	3731	1031b	
3732	1022a	3738	1025a	3745	1028b	
3733	1022b	3739	1025b	3746	1029a	
3734	1023a	3740	1026a	3747	1029b	
3735	1023b	3741	1026b	3748	1030a	
3736	1024a	3742	1027a	3749	1030b	
3737	1024b	3743	1027b	3750	1031a	
		3744	1028a	3751	1031b	

10

20

30

40

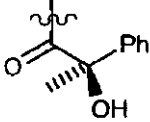
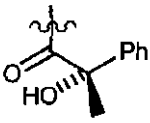
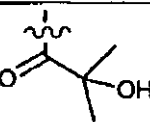
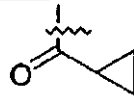
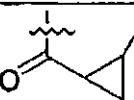
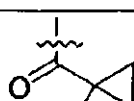
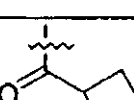
3752	1022a	3758	1025a	3765	1028b	
3753	1022b	3759	1025b	3766	1029a	
3754	1023a	3760	1026a	3767	1029b	
3755	1023b	3761	1026b	3768	1030a	
3756	1024a	3762	1027a	3769	1030b	
3757	1024b	3763	1027b	3770	1031a	
		3764	1028a	3771	1031b	
3772	1022a	3778	1025a	3785	1028b	
3773	1022b	3779	1025b	3786	1029a	
3774	1023a	3780	1026a	3787	1029b	
3775	1023b	3781	1026b	3788	1030a	
3776	1024a	3782	1027a	3789	1030b	
3777	1024b	3783	1027b	3790	1031a	
		3784	1028a	3791	1031b	
3792	1022a	3798	1025a	3805	1028b	
3793	1022b	3799	1025b	3806	1029a	
3794	1023a	3800	1026a	3807	1029b	
3795	1023b	3801	1026b	3808	1030a	
3796	1024a	3802	1027a	3809	1030b	
3797	1024b	3803	1027b	3810	1031a	
		3804	1028a	3811	1031b	
3812	1022a	3818	1025a	3825	1028b	
3813	1022b	3819	1025b	3826	1029a	
3814	1023a	3820	1026a	3827	1029b	
3815	1023b	3821	1026b	3828	1030a	
3816	1024a	3822	1027a	3829	1030b	
3817	1024b	3823	1027b	3830	1031a	
		3824	1028a	3831	1031b	
3832	1022a	3838	1025a	3845	1028b	
3833	1022b	3839	1025b	3846	1029a	
3834	1023a	3840	1026a	3847	1029b	
3835	1023b	3841	1026b	3848	1030a	
3836	1024a	3842	1027a	3849	1030b	
3837	1024b	3843	1027b	3850	1031a	
		3844	1028a	3851	1031b	
3852	1022a	3858	1025a	3865	1028b	
3853	1022b	3859	1025b	3866	1029a	
3854	1023a	3860	1026a	3867	1029b	
3855	1023b	3861	1026b	3868	1030a	
3856	1024a	3862	1027a	3869	1030b	
3857	1024b	3863	1027b	3870	1031a	
		3864	1028a	3871	1031b	
3872	1022a	3878	1025a	3885	1028b	
3873	1022b	3879	1025b	3886	1029a	
3874	1023a	3880	1026a	3887	1029b	
3875	1023b	3881	1026b	3888	1030a	
3876	1024a	3882	1027a	3889	1030b	
3877	1024b	3883	1027b	3890	1031a	
		3884	1028a	3891	1031b	

10

20

30

40

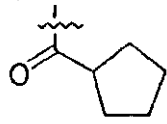
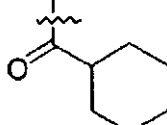
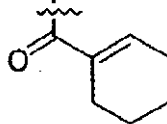
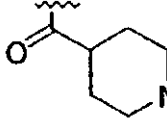
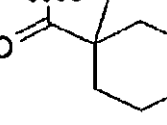
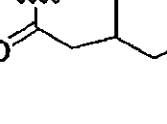
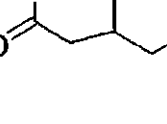
3892	1022b	3897	1025a	3904	1028b	
3893	1023a	3898	1025b	3905	1029a	
3894	1023b	3899	1026a	3906	1029b	
3895	1024a	3900	1026b	3907	1030a	
3896	1024b	3901	1027a	3908	1030b	
		3902	1027b	3909	1031a	
		3903	1028a	3910	1031b	
3911	1022b	3916	1025a	3923	1028b	
3912	1023a	3917	1025b	3924	1029a	
3913	1023b	3918	1026a	3925	1029b	
3914	1024a	3919	1026b	3926	1030a	
3915	1024b	3920	1027a	3927	1030b	
		3921	1027b	3928	1031a	
		3922	1028a	3929	1031b	
3930	1022b	3935	1026b	3941	1029a	
3931	1024a	3936	1027a	3942	1029b	
3932	1025a	3937	1027b	3943	1030a	
3933	1025b	3938	1028a	3944	1030b	
3934	1026a	3940	1028b	3945	1031a	
					1031b	
3946	1022a	3952	1025a	3959	1028b	
3947	1022b	3953	1025b	3960	1029a	
3948	1023a	3954	1026a	3961	1029b	
3949	1023b	3955	1026b	3962	1030a	
3950	1024a	3956	1027a	3963	1030b	
3951	1024b	3957	1027b	3964	1031a	
		3958	1028a	3965	1031b	
3966	1022a	3972	1025a	3979	1028b	
3967	1022b	3973	1025b	3980	1029a	
3968	1023a	3974	1026a	3981	1029b	
3969	1023b	3975	1026b	3982	1030a	
3970	1024a	3976	1027a	3983	1030b	
3971	1024b	3977	1027b	3984	1031a	
		3978	1028a	3985	1031b	
3986	1022a	3992	1025a	3999	1028b	
3987	1022b	3993	1025b	3400.1	1029a	
3988	1023a	3994	1026a	3401.1	1029b	
3989	1023b	3995	1026b	3402.1	1030a	
3990	1024a	3996	1027a	3403.1	1030b	
3991	1024b	3997	1027b	3404.1	1031a	
		3998	1028a	3405.1	1031b	
3406.1	1022a	3412.1	1025a	3419.1	1028b	
3407.1	1022b	3413.1	1025b	3420.1	1029a	
3408.1	1023a	3414.1	1026a	3421.1	1029b	
3409.1	1023b	3415.1	1026b	3422.1	1030a	
3410.1	1024a	3416.1	1027a	3423.1	1030b	
3411.1	1024b	3417.1	1027b	3424.1	1031a	
		3418.1	1028a	3425.1	1031b	

10

20

30

40

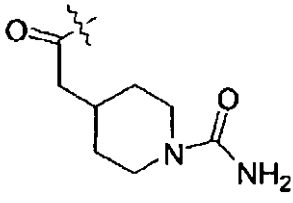
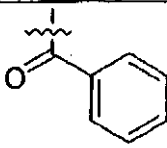
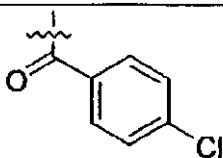
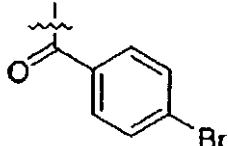
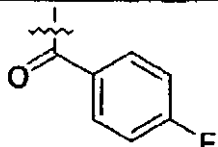
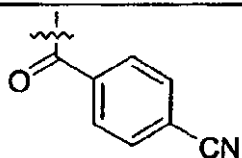
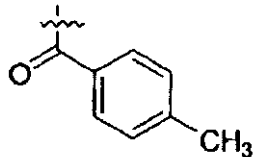
3426.1	1022a	3432.1	1025a	3439.1	1028b	
3427.1	1022b	3433.1	1025b	3440.1	1029a	
3428.1	1023a	3434.1	1026a	3441.1	1029b	
3429.1	1023b	3435.1	1026b	3442.1	1030a	
3430.1	1024a	3436.1	1027a	3443.1	1030b	
3431.1	1024b	3437.1	1027b	3444.1	1031a	
		3438.1	1028a	3445.1	1031b	
3446.1	1022a	3452.1	1025a	3459.1	1028b	
3447.1	1022b	3453.1	1025b	3460.1	1029a	
3448.1	1023a	3454.1	1026a	3461.1	1029b	
3449.1	1023b	3455.1	1026b	3462.1	1030a	
3450.1	1024a	3456.1	1027a	3463.1	1030b	
3451.1	1024b	3457.1	1027b	3464.1	1031a	
		3458.1	1028a	3465.1	1031b	
3466.1	1022a	3472.1	1025a	3479.1	1028b	
3467.1	1022b	3473.1	1025b	3480.1	1029a	
3468.1	1023a	3474.1	1026a	3481.1	1029b	
3469.1	1023b	3475.1	1026b	3482.1	1030a	
3470.1	1024a	3476.1	1027a	3483.1	1030b	
3471.1	1024b	3477.1	1027b	3484.1	1031a	
		3478.1	1028a	3485.1	1031b	
3486.1	1022a	3492.1	1025a	3499.1	1028b	
3487.1	1022b	3493.1	1025b	3500.1	1029a	
3488.1	1023a	3494.1	1026a	3501.1	1029b	
3489.1	1023b	3495.1	1026b	3502.1	1030a	
3490.1	1024a	3496.1	1027a	3503.1	1030b	
3491.1	1024b	3497.1	1027b	3504.1	1031a	
		3498.1	1028a	3505.1	1031b	
3506.1	1022a	3512.1	1025a	3519.1	1028b	
3507.1	1022b	3513.1	1025b	3520.1	1029a	
3508.1	1023a	3514.1	1026a	3521.1	1029b	
3509.1	1023b	3515.1	1026b	3522.1	1030a	
3510.1	1024a	3516.1	1027a	3523.1	1030b	
3511.1	1024b	3517.1	1027b	3524.1	1031a	
		3518.1	1028a	3525.1	1031b	
3526.1	1022a	3532.1	1025a	3539.1	1028b	
3527.1	1022b	3533.1	1025b	3540.1	1029a	
3528.1	1023a	3534.1	1026a	3541.1	1029b	
3529.1	1023b	3535.1	1026b	3542.1	1030a	
3530.1	1024a	3536.1	1027a	3543.1	1030b	
3531.1	1024b	3537.1	1027b	3544.1	1031a	
		3538.1	1028a	3545.1	1031b	
3546.1	1022a	3552.1	1025a	3559.1	1028b	
3547.1	1022b	3553.1	1025b	3560.1	1029a	
3548.1	1023a	3554.1	1026a	3561.1	1029b	
3549.1	1023b	3555.1	1026b	3562.1	1030a	
3550.1	1024a	3556.1	1027a	3563.1	1030b	
3551.1	1024b	3557.1	1027b	3564.1	1031a	
		3558.1	1028a	3565.1	1031b	

10

20

30

40

3566.1	1022a	3572.1	1025a	3579.1	1028b	
3567.1	1022b	3573.1	1025b	3580.1	1029a	
3568.1	1023a	3574.1	1026a	3581.1	1029b	
3569.1	1023b	3575.1	1026b	3582.1	1030a	
3570.1	1024a	3576.1	1027a	3583.1	1030b	
3571.1	1024b	3577.1	1027b	3584.1	1031a	
		3578.1	1028a	3585.1	1031b	
3586.1	1022a	3592.1	1025a	3599.1	1028b	
3587.1	1022b	3593.1	1025b	3600.1	1029a	
3588.1	1023a	3594.1	1026a	3601.1	1029b	
3589.1	1023b	3595.1	1026b	3602.1	1030a	
3590.1	1024a	3596.1	1027a	3603.1	1030b	
3591.1	1024b	3597.1	1027b	3604.1	1031a	
		3598.1	1028a	3605.1	1031b	
3606.1	1022a	3612.1	1025a	3619.1	1028b	
3607.1	1022b	3613.1	1025b	3620.1	1029a	
3608.1	1023a	3614.1	1026a	3621.1	1029b	
3609.1	1023b	3615.1	1026b	3622.1	1030a	
3610.1	1024a	3616.1	1027a	3623.1	1030b	
3611.1	1024b	3617.1	1027b	3624.1	1031a	
		3618.1	1028a	3625.1	1031b	
3626.1	1022a	3632.1	1025a	3639.1	1028b	
3627.1	1022b	3633.1	1025b	3640.1	1029a	
3628.1	1023a	3634.1	1026a	3641.1	1029b	
3629.1	1023b	3635.1	1026b	3642.1	1030a	
3630.1	1024a	3636.1	1027a	3643.1	1030b	
3631.1	1024b	3637.1	1027b	3644.1	1031a	
		3638.1	1028a	3645.1	1031b	
3646.1	1022a	3652.1	1025a	3659.1	1028b	
3647.1	1022b	3653.1	1025b	3660.1	1029a	
3648.1	1023a	3654.1	1026a	3661.1	1029b	
3649.1	1023b	3655.1	1026b	3662.1	1030a	
3650.1	1024a	3656.1	1027a	3663.1	1030b	
3651.1	1024b	3657.1	1027b	3664.1	1031a	
		3658.1	1028a	3665.1	1031b	
3666.1	1022a	3672.1	1025a	3679.1	1028b	
3667.1	1022b	3673.1	1025b	3680.1	1029a	
3668.1	1023a	3674.1	1026a	3681.1	1029b	
3669.1	1023b	3675.1	1026b	3682.1	1030a	
3670.1	1024a	3676.1	1027a	3683.1	1030b	
3671.1	1024b	3677.1	1027b	3684.1	1031a	
		3678.1	1028a	3685.1	1031b	
3686.1	1022a	3692.1	1025a	3699.1	1028b	
3687.1	1022b	3693.1	1025b	3700.1	1029a	
3688.1	1023a	3694.1	1026a	3701.1	1029b	
3689.1	1023b	3695.1	1026b	3702.1	1030a	
3690.1	1024a	3696.1	1027a	3703.1	1030b	
3691.1	1024b	3697.1	1027b	3704.1	1031a	
		3698.1	1028a	3705.1	1031b	

10

20

30

40

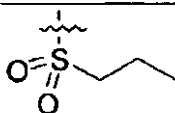
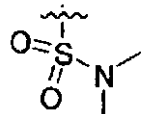
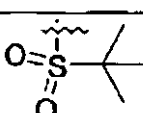
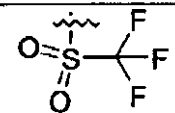
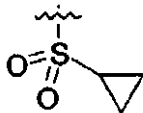
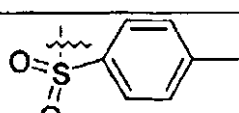
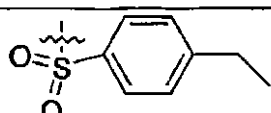
3706.1	1022a	3712.1	1025a	3719.1	1028b	
3707.1	1022b	3713.1	1025b	3720.1	1029a	
3708.1	1023a	3714.1	1026a	3721.1	1029b	
3709.1	1023b	3715.1	1026b	3722.1	1030a	
3710.1	1024a	3716.1	1027a	3723.1	1030b	
3711.1	1024b	3717.1	1027b	3724.1	1031a	
		3718.1	1028a	3725.1	1031b	
3726.1	1022a	3732.1	1025a	3739.1	1028b	
3727.1	1022b	3733.1	1025b	3740.1	1029a	
3728.1	1023a	3734.1	1026a	3741.1	1029b	
3729.1	1023b	3735.1	1026b	3742.1	1030a	
3730.1	1024a	3736.1	1027a	3743.1	1030b	
3731.1	1024b	3737.1	1027b	3744.1	1031a	
		3738.1	1028a	3745.1	1031b	
3746.1	1022a	3752.1	1025a	3759.1	1028b	
3747.1	1022b	3753.1	1025b	3760.1	1029a	
3748.1	1023a	3754.1	1026a	3761.1	1029b	
3749.1	1023b	3755.1	1026b	3762.1	1030a	
3750.1	1024a	3756.1	1027a	3763.1	1030b	
3751.1	1024b	3757.1	1027b	3764.1	1031a	
		3758.1	1028a	3765.1	1031b	
3766.1	1022a	3772.1	1025a	3779.1	1028b	
3767.1	1022b	3773.1	1025b	3780.1	1029a	
3768.1	1023a	3774.1	1026a	3781.1	1029b	
3769.1	1023b	3775.1	1026b	3782.1	1030a	
3770.1	1024a	3776.1	1027a	3783.1	1030b	
3771.1	1024b	3777.1	1027b	3784.1	1031a	
		3778.1	1028a	3785.1	1031b	
3786.1	1022a	3792.1	1025a	3799.1	1028b	
3787.1	1022b	3793.1	1025b	3800.1	1029a	
3788.1	1023a	3794.1	1026a	3801.1	1029b	
3789.1	1023b	3795.1	1026b	3802.1	1030a	
3790.1	1024a	3796.1	1027a	3803.1	1030b	
3791.1	1024b	3797.1	1027b	3804.1	1031a	
		3798.1	1028a	3805.1	1031b	
3806.1	1022a	3812.1	1025a	3818.1	1028a	
3807.1	1022b	3813.1	1025b	3819.1	1028b	
3808.1	1023a	3814.1	1026a	3820.1	1029a	
3809.1	1023b	3815.1	1026b	3821.1	1030a	
3810.1	1024a	3816.1	1027a	3822.1	1030b	
3811.1	1024b	3817.1	1027b	3823.1	1031a	
3824.1	1022a	3830.1	1025a	3837.1	1028b	
3825.1	1022b	3831.1	1025b	3838.1	1029a	
3826.1	1023a	3832.1	1026a	3839.1	1029b	
3827.1	1023b	3833.1	1026b	3840.1	1030a	
3828.1	1024a	3834.1	1027a	3841.1	1030b	
3829.1	1024b	3835.1	1027b	3842.1	1031a	
		3836.1	1028a	3843.1	1031b	

10

20

30

40

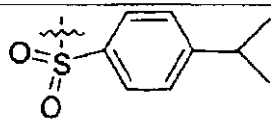
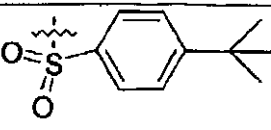
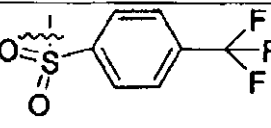
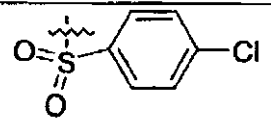
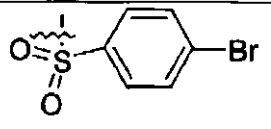
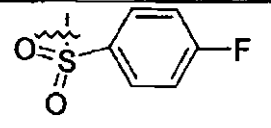
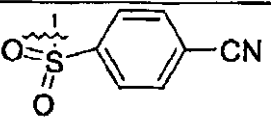
3844.1	1022a	3850.1	1025a	3857.1	1028b	
3845.1	1022b	3851.1	1025b	3858.1	1029a	
3846.1	1023a	3852.1	1026a	3859.1	1029b	
3847.1	1023b	3853.1	1026b	3860.1	1030a	
3848.1	1024a	3854.1	1027a	3861.1	1030b	
3849.1	1024b	3855.1	1027b	3862.1	1031a	
		3856.1	1028a	3863.1	1031b	
3864.1	1022a	3870.1	1025a	3877.1	1028b	
3865.1	1022b	3871.1	1025b	3878.1	1029a	
3866.1	1023a	3872.1	1026a	3879.1	1029b	
3867.1	1023b	3873.1	1026b	3880.1	1030a	
3868.1	1024a	3874.1	1027a	3881.1	1030b	
3869.1	1024b	3875.1	1027b	3882.1	1031a	
		3876.1	1028a	3883.1	1031b	
3884.1	1022a	3890.1	1025a	3897.1	1028b	
3885.1	1022b	3891.1	1025b	3898.1	1029a	
3886.1	1023a	3892.1	1026a	3899.1	1029b	
3887.1	1023b	3893.1	1026b	3900.1	1030a	
3888.1	1024a	3894.1	1027a	3901.1	1030b	
3889.1	1024b	3895.1	1027b	3902.1	1031a	
		3896.1	1028a	3903.1	1031b	
3904.1	1022a	3910.1	1025a	3917.1	1028b	
3905.1	1022b	3911.1	1025b	3918.1	1029a	
3906.1	1023a	3912.1	1026a	3919.1	1029b	
3907.1	1023b	3913.1	1026b	3920.1	1030a	
3908.1	1024a	3914.1	1027a	3921.1	1030b	
3909.1	1024b	3915.1	1027b	3922.1	1031a	
		3916.1	1028a	3923.1	1031b	
3944.1	1022a	3950.1	1025a	3957.1	1028b	
3945.1	1022b	3951.1	1025b	3958.1	1029a	
3946.1	1023a	3952.1	1026a	3959.1	1029b	
3947.1	1023b	3953.1	1026b	3960.1	1030a	
3948.1	1024a	3954.1	1027a	3961.1	1030b	
3949.1	1024b	3955.1	1027b	3962.1	1031a	
		3956.1	1028a	3963.1	1031b	
3964.1	1022a	3970.1	1025a	3977.1	1028b	
3965.1	1022b	3971.1	1025b	3978.1	1029a	
3966.1	1023a	3972.1	1026a	3979.1	1029b	
3967.1	1023b	3973.1	1026b	3980.1	1030a	
3968.1	1024a	3974.1	1027a	3981.1	1030b	
3969.1	1024b	3975.1	1027b	3982.1	1031a	
		3976.1	1028a	3983.1	1031b	
3984.1	1022a	3990.1	1025a	3997.1	1028b	
3985.1	1022b	3991.1	1025b	3998.1	1029a	
3986.1	1023a	3992.1	1026a	3999.1	1029b	
3987.1	1023b	3993.1	1026b	4000	1030a	
3988.1	1024a	3994.1	1027a	4001	1030b	
3989.1	1024b	3995.1	1027b	4002	1031a	
		3996.1	1028a	4003	1031b	

10

20

30

40

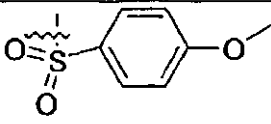
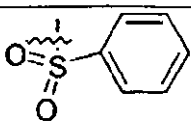
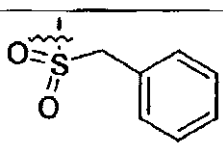
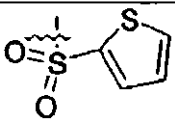
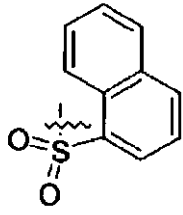
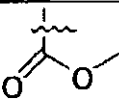
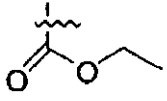
4004	1022a	4010	1025a	4017	1028b	
4005	1022b	4011	1025b	4018	1029a	
4006	1023a	4012	1026a	4019	1029b	
4007	1023b	4013	1026b	4020	1030a	
4008	1024a	4014	1027a	4021	1030b	
4009	1024b	4015	1027b	4022	1031a	
		4016	1028a	4023	1031b	
4024	1022a	4030	1025a	4037	1028b	
4025	1022b	4031	1025b	4038	1029a	
4026	1023a	4032	1026a	4039	1029b	
4027	1023b	4033	1026b	4040	1030a	
4028	1024a	4034	1027a	4041	1030b	
4029	1024b	4035	1027b	4042	1031a	
		4036	1028a	4043	1031b	
4044	1022a	4050	1025a	4057	1028b	
4045	1022b	4051	1025b	4058	1029a	
4046	1023a	4052	1026a	4059	1029b	
4047	1023b	4053	1026b	4060	1030a	
4048	1024a	4054	1027a	4061	1030b	
4049	1024b	4055	1027b	4062	1031a	
		4056	1028a	4063	1031b	
4064	1022a	4070	1025a	4077	1028b	
4065	1022b	4071	1025b	4078	1029a	
4066	1023a	4072	1026a	4079	1029b	
4067	1023b	4073	1026b	4080	1030a	
4068	1024a	4074	1027a	4081	1030b	
4069	1024b	4075	1027b	4082	1031a	
		4076	1028a	4083	1031b	
4084	1022a	4090	1025a	4097	1028b	
4085	1022b	4091	1025b	4098	1029a	
4086	1023a	4092	1026a	4099	1029b	
4087	1023b	4093	1026b	4100	1030a	
4088	1024a	4094	1027a	4101	1030b	
4089	1024b	4095	1027b	4102	1031a	
		4096	1028a	4103	1031b	
4104	1022a	4110	1025a	4117	1028b	
4105	1022b	4111	1025b	4118	1029a	
4106	1023a	4112	1026a	4119	1029b	
4107	1023b	4113	1026b	4120	1030a	
4108	1024a	4114	1027a	4121	1030b	
4109	1024b	4115	1027b	4122	1031a	
		4116	1028a	4123	1031b	
4124	1022a	4130	1025a	4137	1028b	
4125	1022b	4131	1025b	4138	1029a	
4126	1023a	4132	1026a	4139	1029b	
4127	1023b	4133	1026b	4140	1030a	
4128	1024a	4134	1027a	4141	1030b	
4129	1024b	4135	1027b	4142	1031a	
		4136	1028a	4143	1031b	

10

20

30

40

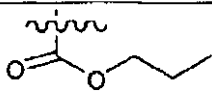
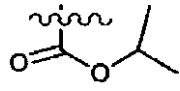
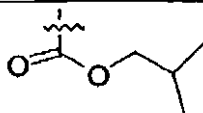
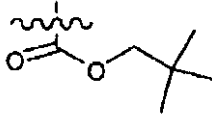
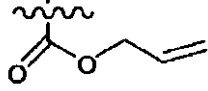
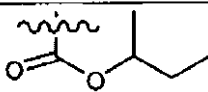
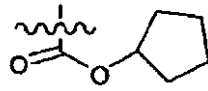
4144	1022a	4150	1025a	4157	1028b	
4145	1022b	4151	1025b	4158	1029a	
4146	1023a	4152	1026a	4159	1029b	
4147	1023b	4153	1026b	4160	1030a	
4148	1024a	4154	1027a	4161	1030b	
4149	1024b	4155	1027b	4162	1031a	
		4156	1028a	4163	1031b	
4164	1022a	4170	1025a	4177	1028b	
4165	1022b	4171	1025b	4178	1029a	
4166	1023a	4172	1026a	4179	1029b	
4167	1023b	4173	1026b	4180	1030a	
4168	1024a	4174	1027a	4181	1030b	
4169	1024b	4175	1027b	4182	1031a	
		4176	1028a	4183	1031b	
4184	1022a	4190	1025a	4197	1028b	
4185	1022b	4191	1025b	4198	1029a	
4186	1023a	4192	1026a	4199	1029b	
4187	1023b	4193	1026b	4200	1030a	
4188	1024a	4194	1027a	4201	1030b	
4189	1024b	4195	1027b	4202	1031a	
		4196	1028a	4203	1031b	
4204	1022a	4210	1025a	4217	1028b	
4205	1022b	4211	1025b	4218	1029a	
4206	1023a	4212	1026a	4219	1029b	
4207	1023b	4213	1026b	4220	1030a	
4208	1024a	4214	1027a	4221	1030b	
4209	1024b	4215	1027b	4222	1031a	
		4216	1028a	4223	1031b	
4224	1022a	4230	1025a	4237	1028b	
4225	1022b	4231	1025b	4238	1029a	
4226	1023a	4232	1026a	4239	1029b	
4227	1023b	4233	1026b	4240	1030a	
4228	1024a	4234	1027a	4241	1030b	
4229	1024b	4235	1027b	4242	1031a	
		4236	1028a	4243	1031b	
4244	1022a	4250	1025a	4257	1028b	
4245	1022b	4251	1025b	4258	1029a	
4246	1023a	4252	1026a	4259	1029b	
4247	1023b	4253	1026b	4260	1030a	
4248	1024a	4254	1027a	4261	1030b	
4249	1024b	4255	1027b	4262	1031a	
		4256	1028a	4263	1031b	
4264	1022a	4270	1025a	4277	1028b	
4265	1022b	4271	1025b	4278	1029a	
4266	1023a	4272	1026a	4279	1029b	
4267	1023b	4273	1026b	4280	1030a	
4268	1024a	4274	1027a	4281	1030b	
4269	1024b	4275	1027b	4282	1031a	
		4276	1028a	4283	1031b	

10

20

30

40

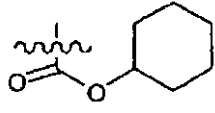
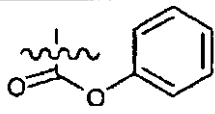
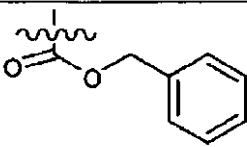
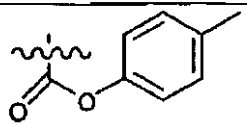
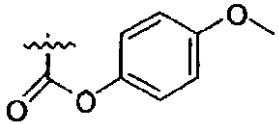
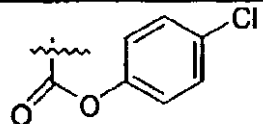
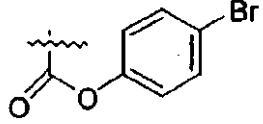
4284	1022a	4290	1025a	4297	1028b	
4285	1022b	4291	1025b	4298	1029a	
4286	1023a	4292	1026a	4299	1029b	
4287	1023b	4293	1026b	4300	1030a	
4288	1024a	4294	1027a	4301	1030b	
4289	1024b	4295	1027b	4302	1031a	
		4296	1028a	4303	1031b	
4304	1022a	4310	1025a	4316	1028b	
4305	1022b	4311	1025b	4317	1029a	
4306	1023a	4312	1026a	4317a	1030a	
4307	1023b	4313	1027a	4320	1031a	
4308	1024a	4314	1027b			
4309	1024b	4315	1028a			
4321	1022a	4327	1025a	4334	1028b	
4322	1022b	4328	1025b	4335	1029a	
4323	1023a	4329	1026a	4336	1029b	
4324	1023b	4330	1026b	4337	1030a	
4325	1024a	4331	1027a	4338	1030b	
4326	1024b	4332	1027b	4339	1031a	
		4333	1028a	4340	1031b	
4341	1022a	4347	1025a	4354	1028b	
4342	1022b	4348	1025b	4355	1029a	
4343	1023a	4349	1026a	4356	1029b	
4344	1023b	4350	1026b	4357	1030a	
4345	1024a	4351	1027a	4358	1030b	
4346	1024b	4352	1027b	4359	1031a	
		4353	1028a	4360	1031b	
4361	1022a	4367	1025a	4374	1028b	
4362	1022b	4368	1025b	4375	1029a	
4363	1023a	4369	1026a	4376	1029b	
4364	1023b	4370	1026b	4377	1030a	
4365	1024a	4371	1027a	4378	1030b	
4366	1024b	4372	1027b	4379	1031a	
		4373	1028a	4380	1031b	
4381	1022a	4387	1025a	4394	1028b	
4382	1022b	4388	1025b	4395	1029a	
4383	1023a	4389	1026a	4396	1029b	
4384	1023b	4390	1026b	4397	1030a	
4385	1024a	4391	1027a	4398	1030b	
4386	1024b	4392	1027b	4399	1031a	
		4393	1028a	4400	1031b	
4401	1022a	4407	1025a	4414	1028b	
4402	1022b	4408	1025b	4415	1029a	
4403	1023a	4409	1026a	4416	1029b	
4404	1023b	4410	1026b	4417	1030a	
4405	1024a	4411	1027a	4418	1030b	
4406	1024b	4412	1027b	4419	1031a	
		4413	1028a	4420	1031b	

10

20

30

40

4421	1022a	4427	1025a	4434	1028b	
4422	1022b	4428	1025b	4435	1029a	
4423	1023a	4429	1026a	4436	1029b	
4424	1023b	4430	1026b	4437	1030a	
4425	1024a	4431	1027a	4438	1030b	
4426	1024b	4432	1027b	4439	1031a	
		4433	1028a	4440	1031b	
4441	1022a	4447	1025a	4454	1028b	
4442	1022b	4448	1025b	4455	1029a	
4443	1023a	4449	1026a	4456	1029b	
4444	1023b	4450	1026b	4457	1030a	
4445	1024a	4451	1027a	4458	1030b	
4446	1024b	4452	1027b	4459	1031a	
		4453	1028a	4460	1031b	
4461	1022a	4467	1025a	4474	1028b	
4462	1022b	4468	1025b	4475	1029a	
4463	1023a	4469	1026a	4476	1029b	
4464	1023b	4470	1026b	4477	1030a	
4465	1024a	4471	1027a	4478	1030b	
4466	1024b	4472	1027b	4479	1031a	
		4473	1028a	4480	1031b	
4481	1022a	4487	1025a	4494	1028b	
4482	1022b	4488	1025b	4495	1029a	
4483	1023a	4489	1026a	4496	1029b	
4484	1023b	4490	1026b	4497	1030a	
4485	1024a	4491	1027a	4498	1030b	
4486	1024b	4492	1027b	4499	1031a	
		4493	1028a	4500	1031b	
4501	1022a	4507	1025a	4514	1028b	
4502	1022b	4508	1025b	4515	1029a	
4503	1023a	4509	1026a	4516	1029b	
4504	1023b	4510	1026b	4517	1030a	
4505	1024a	4511	1027a	4518	1030b	
4506	1024b	4512	1027b	4519	1031a	
		4513	1028a	4520	1031b	
4521	1022a	4527	1025a	4534	1028b	
4522	1022b	4528	1025b	4535	1029a	
4523	1023a	4529	1026a	4536	1029b	
4524	1023b	4530	1026b	4537	1030a	
4525	1024a	4531	1027a	4538	1030b	
4526	1024b	4532	1027b	4539	1031a	
		4533	1028a	4540	1031b	
4541	1022a	4547	1025a	4554	1028b	
4542	1022b	4548	1025b	4555	1029a	
4543	1023a	4549	1026a	4556	1029b	
4544	1023b	4550	1026b	4557	1030a	
4545	1024a	4551	1027a	4558	1030b	
4546	1024b	4552	1027b	4559	1031a	
		4553	1028a	4560	1031b	

10

20

30

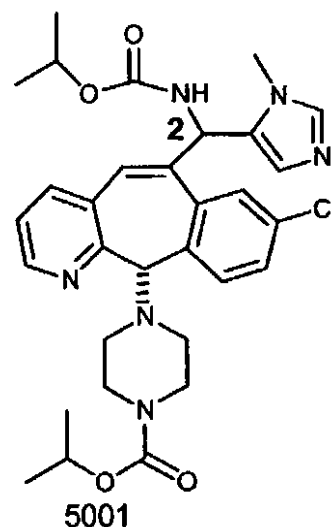
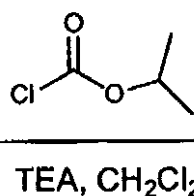
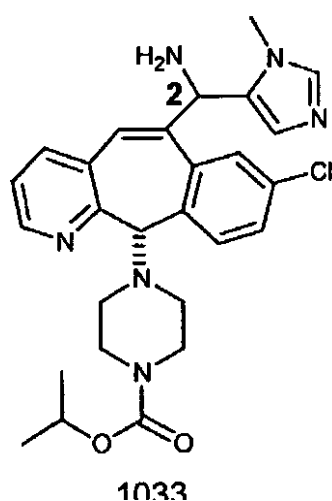
40

4561	1022a	4567	1025a	4574	1028b	
4562	1022b	4568	1025b	4575	1029a	
4563	1023a	4569	1026a	4576	1029b	
4564	1023b	4570	1026b	4577	1030a	
4565	1024a	4571	1027a	4578	1030b	
4566	1024b	4572	1027b	4579	1031a	
		4573	1028a	4580	1031b	
4581	1022a	4587	1025a	4594	1028b	
4582	1022b	4588	1025b	4595	1029a	
4583	1023a	4589	1026a	4596	1029b	
4584	1023b	4590	1026b	4597	1030a	
4585	1024a	4591	1027a	4598	1030b	
4586	1024b	4592	1027b	4599	1031a	
		4593	1028a	4600	1031b	
4601	1022a	4607	1025a	4613	1028b	
4602	1022b	4608	1025b	4614	1029a	
4603	1023a	4609	1026a	4615	1030a	
4604	1023b	4610	1027a	4616	1030b	
4605	1024a	4611	1027b	4617	1031a	
4606	1024b	4612	1028a	4618	1031b	

(実施例 4619)

【1064】

【化506】



化合物 1033 (実施例 3280) (35 mg、0.07 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン 0.03 mL を加え、続いて、クロロギ酸イソプロピル (0.084 mL、CH₃Ph 中で 1.0 M、0.084 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、N₂ 下にて、1 時間攪拌した。それを、次いで、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、そして CH₂Cl₂ で数回抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、そして乾燥状態まで蒸発させた。その残留物を分取 TLC プレート (これは、10% メタノール (2 M NH₃) / CH₂Cl₂ を使用する) で精製して、灰白色固形物 (15.0 mg) として、化合物 5001 を得た。M. P. 152–155 °C。MS M+1593

(アッセイ)

[³H] ピロリン酸ファルネシルからビオチン化ペプチド (これは、H-ras (ビオチン-CVLS) から誘導した) への [³H] フィルネシルの移動を測定することにより、FPT の活性を決定した。その反応混合物は、以下を含有している: 50 mM Tris pH 7.7, 5 mM MgCl₂, 5 μM Zn⁺⁺, 5 mM DTT, 0.1% Triton-X, 0.05 μM ペプチド, 0.03 nM 精製ヒトファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ, 0.180 μM [³H] ピロリン酸ファルネシル、+ 指定濃度の三環式化合物またはビヒクル対照 (100 μl の全容量)。この反応物を、Vortemp

振盪インキュベータ中にて、37℃、45RPMで、60分間インキュベートし、そして150μlの0.25M EDTA（これは、0.5%BSAおよび1.3mg/ml Streptavidin SPAビーズを含有する）で停止した。Wallach 1450 Microbeta液状シンチレーションカウンタにて、放射能を測定した。阻害パーセントは、ビヒクル対照と比較して、算出した。

【1065】

COS Cell IC₅₀ (Cell-Based Assay) は、WO95/10516（これは、1995年4月20日に公開された）で記述されたアッセイ手順に従って、決定した。GGPT IC₅₀（ゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼの阻害）、Cell Mat Biochemicalアッセイおよび抗腫瘍活性（インビボ抗腫瘍研究）は、WO95/10516で記述された手順により、決定できる。WO95/10516の開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

10

【1066】

5～6週齢の胸腺欠損nu/nu雌マウスの脇腹に、種々の腫瘍細胞（ $5 \times 10^5 \sim 8 \times 10^6$ ）を皮下接種した。3個の腫瘍細胞モデルを使用した：H-Rasで形質変換したマウス線維芽細胞；HTB-177ヒト非小細胞肺癌細胞またはLOXヒト黒色腫細胞。動物を、1週間（×1）、2週間（×2）または3週間（×3）にわたって、1週間に7日、1日2回（BID）または1日1回（QD）、βシクロデキストリンビヒクルのみまたはビヒクル中の化合物で処理した。腫瘍の測定により、ビヒクル対照に対する腫瘍成長の阻害パーセントを決定した。これらの結果を、表155で報告する。

20

【1067】

（表155）

【1068】

【化 5 0 7】

化合物番号	腫瘍	用量 (MPK)	経路および スケジュール	腫瘍阻害の平均 %
(372)	H-Ras 線維芽細胞	40	po, BID, x2	92
"	H-Ras 線維芽細胞	10	po, BID, x2	70
"	H-Ras 線維芽細胞	80	po, QD, x2	91
"	H-Ras 線維芽細胞	20	po, QD, x2	55
"	H-Ras 線維芽細胞	60	po, BID, x2	98
"	H-Ras 線維芽細胞	20	po, BID, x2	59
"	H-Ras 線維芽細胞	6.6	po, BID, x2	19
"	HTB-177	60	po, BID, x3	87
"	HTB-177	20	po, BID, x3	43
"	HTB-177	120	po, QD, x3	54
"	HTB-177	40	po, QD, x3	11
"	HTB-177	80	po, BID, x3	96
"	HTB-177	40	po, BID, x3	79
"	HTB-177	20	po, BID, x3	47
"	LOX	15	po, BID, x1	20.9
"	LOX	30	po, BID, x1	54.8
"	LOX	60	po, BID, x1	90.3

10

20

(スケジュールの「po、BID、×3」は、例えば、経口、1日2回、7日間(1週間に14回)で、3週間を意味する)。

30

【1069】

(軟寒天アッセイ)

足場非依存性成長は、腫瘍形成性細胞系の特徴である。ヒト腫瘍細胞は、成長培地(これは、0.3%アガロースおよび指定濃度のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を含有する)に懸濁できる。その溶液を成長培地(これは、頂層として、同じ濃度のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を含有する0.6%アガロースで固化した)の上に覆うことができる。この頂層が固化した後、プレートを、37℃で、5%CO₂下にて、10~16日間インキュベートして、コロニーを成長させることができる。インキュベーション後、これらのコロニーは、その寒天をMTT(3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド、チアゾリルブルー)(PBS中で1mg/mL)の溶液で覆うことにより、染色できる。コロニーを数え、そのIC₅₀を決定できる。

40

【1070】

本発明の化合物は、0.05nM~100nMの範囲のFPT IC₅₀および<0.5nM~50nMの範囲のSoft Agar IC₅₀を有する。

【1071】

実施例4916の化合物は、1.2nMのFPT IC₅₀および<0.5nMのSoft Agar IC₅₀を有していた。

【1072】

50

本発明で記述した化合物から医薬組成物を調製するためには、不活性で薬学的に受容可能な担体は、固体または液体のいずれかであり得る。固形製剤には、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシュ剤および座剤が挙げられる。これらの粉末および錠剤は、約5%～約95%の活性成分から構成され得る。適当な固体担体は、当該技術分野で公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトースがある。錠剤、粉末、カシュ剤およびカプセル剤は、経口投与に適当な固体投薬形状として使用できる。薬学的に受容可能な担体の例および種々の組成物の製造方法は、A. Gennaro (編), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20版(2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDで見られる。

10

【1073】

液状製剤には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。一例としては、非経口注入用に、水または水-プロピレングリコール溶液が言及され得、また、経口溶液、懸濁液および乳濁液用に、甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液状製剤には、また、鼻腔内投与用の溶液が挙げられ得る。

【1074】

吸入に適当なエアロゾル製剤には、溶液および粉末形状固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能な担体（例えば、不活性圧縮気体（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。

【1075】

また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状製剤に転化するように意図された固形製剤も含まれる。このような液体形状には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

20

【1076】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。これらの経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳濁液の形状をとり得、この目的のために当該技術分野で通常のマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【1077】

好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【1078】

好ましくは、この製薬製剤は、単位投薬形状である。このような形状では、この製剤は、適当な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する適当なサイズの単位用量に細分される。

30

【1079】

単位用量の製剤中の活性化合物の量は、特定の用途に従って、約0.01mg～約1000mg、好ましくは、約0.01mg～約750mg、さらに好ましくは、約0.01mg～約500mg、最も好ましくは、約0.01mg～約250mgで変えられるか調整され得る。

【1080】

使用する実際の投薬量は、患者の要件および治療する病気の重症度に依存して、変わり得る。特定の状況に適当な投薬量の決定は、当該技術の範囲内である。便宜上、全毎日投薬量は、必要に応じて、その日に、分割して少しずつ投与され得る。

40

【1081】

本発明の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態および体格だけでなく治療する症状の重症度のような要因を考慮して、担当医の判断に従って、調節される。経口投与に典型的な推奨毎日投薬レジメンは、2回～4回の分割用量で、約0.04mg/日～約4000mg/日の範囲であり得る。

【1082】

この化学療法薬および／または放射線療法は、the Physicians Desk Reference (PDR) だけでなく、当該技術分野で周知の治療プロトコルに

50

て、認可された薬剤の製品情報シートで列挙された投薬および投与スケジュールに従って、本発明の化合物と共に投与できる。投薬量および投薬レジメンは、本発明の実施形態で例示されている。本発明で有用な化学療法薬の投薬量および投薬レジメンの追加例は、表 156 で示す。

【1083】

(表 156)

(代表的な化学療法薬の投薬量および投薬レジメン)

【1084】

【化508】

10

シスプラチン:

4週間ごとに 50 - 100 mg/m² (IV)*

カルボプラチン:

4週間ごとに 300 - 360 mg/m² (IV)

Taxotere:

3週間ごとに 60 - 100 mg/m² (IV)

20

* (IV) - 静脈内

この化学療法薬および／または放射線療法の投与は、治療する疾患およびその疾患に対する化学療法薬および／または放射線療法の公知の効果に依存して、変えることができることは、当業者に明らかである。また、熟練した臨床医の知見に従って、これらの治療プロトコル（例えば、投薬量および投与時間）は、投与した化学療法薬（すなわち、抗悪性腫瘍薬または放射線）の患者に対する観察された効果を考慮して、そして、投与した治療薬に対する疾患の観察された応答を考慮して、変えることができる。

30

【1085】

膵臓癌の治療における併用療法の一例では、本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）は、抗悪性腫瘍薬であるゲミシタビン（これは、治療過程において、4週間のうち3週間にわたって、750～1350 mg/m² の投薬量で投与される）と共に、50～400 mg/日の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

【1086】

肺癌の治療における併用療法の一例では、本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）は、抗悪性腫瘍薬であるパクリタキセル（これは、3週間に1回、65～175 mg/m² の投薬量で投与される）と共に、50～400 mg/日の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

40

【1087】

神経膠腫の治療における併用療法の一例では、本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）は、抗悪性腫瘍薬であるテモゾロマイド（これは、100～250 mg/m² の投薬量で投与される）と共に、50～400 mg/日の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

【1088】

癌の治療における併用療法の他の例では、本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）は、抗悪性腫瘍薬であるシスプラチン（これは

50

、4週間に1回、 $50 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の範囲で静脈内に投与される）と共に、 $50 \sim 400 \text{ mg/日}$ の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

【1089】

癌の治療における併用療法の他の例では、本発明のFPT阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式（1.0）の化合物）は、抗悪性腫瘍薬であるカルボプラチン（これは、4週間に1回、 $300 \sim 360 \text{ mg/m}^2$ の範囲で静脈内に投与される）と共に、 $50 \sim 400 \text{ mg/日}$ の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

【1090】

癌の治療における併用療法の他の例では、本発明のFPT阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式（1.0）の化合物）は、化学療法薬であるカルボプラチン（これは、4週間に1回、 $300 \sim 360 \text{ mg/m}^2$ の範囲で静脈内に投与される）および化学療法薬であるパクリタキセル（これは、3週間に1回、 $65 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ の投薬量で投与される）と共に、 $50 \sim 400 \text{ mg/日}$ の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

10

【1091】

癌の治療における併用療法の他の例では、本発明のFPT阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式（1.0）の化合物）は、化学療法薬であるシスプラチン（これは、4週間に1回、 $50 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の範囲で静脈内に投与される）および化学療法薬であるゲミシタビン（これは、3週間に1回、 $65 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ の投薬量で投与される）と共に、 $50 \sim 400 \text{ mg/日}$ の範囲で、2回に分割した用量で、経口投与される。

20

【1092】

このシグナル伝達阻害療法は、the Physicians Desk Reference（PDR）だけでなく、当該技術分野で周知の治療プロトコルにて、認可された薬剤の製品情報シートで列挙された投薬および投与スケジュールに従って、投与できる。一部のシグナル伝達阻害剤の投薬量および投薬レジメンの範囲の例は、表157で示す。

【1093】

（表157）

（代表的なシグナル伝達阻害剤の投薬量および投薬レジメン）

【1094】

30

【化 5 0 9】

Iressa (ZD1839) - EGF 受容体キナーゼ阻害剤: 150 - 700 mg/日 (経口)

OSI-774 - EGF 受容体キナーゼ阻害剤: 100 - 1000 mg/日 (経口)

10

Herceptin - HER-2/neu 抗体: 100 - 250 mg/m²/週 (IV)*

C225 - EGF 受容体抗体: 200 - 500 mg/m²/週 (IV)

ABX-EGF - EGF 受容体抗体: 2 週ごとに 0.2 - 2 mg/kg (IV)

Gleevec (STI-571) - bcr/abl キナーゼ阻害剤: 300 - 1000 mg / 日 (経口)

20

* (IV) - 静脈内

このシグナル伝達阻害剤の投与は、治療する疾患およびその疾患に対するシグナル伝達阻害剤の公知の効果に依存して、変えることができることは、当業者に明らかである。また、熟練した臨床医の知見に従って、これらの治療プロトコル（例えば、投薬量および投与時間）は、投与したシグナル伝達阻害剤の患者に対する観察された効果を考慮して、そして、投与した治療薬に対する疾患の観察された応答を考慮して、変えることができる。 30

【1095】

癌の治療における併用療法の他の例では、本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）は、シグナル伝達阻害剤である E G F 受容体キナーゼ阻害剤である *I r e s s a* (Z D 1 8 3 9)（これは、150～700 mg / 日の範囲で経口投与される）と共に、50～400 mg / 日の範囲で、2 回に分割した用量で、経口投与される。

【1096】

本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）、この化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および／または放射線は、異なる経路で投与できる。例えば、この F P T 阻害剤は、経口投与できるのに対して、この化学療法薬は、静脈内投与され得る。その初期投与は、当該技術分野で公知の確立したプロトコルに従って行うことができ、次いで、観察された効果、投薬量、投与様式および投与時間に基づいて、熟練した臨床医により修正できる。 40

【1097】

本発明の F P T 阻害剤と共に使用する化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および／または放射線は、特定の選択は、担当医の診断および彼らによる患者の健康状態の判断および適当な治療プロトコルに依存している。

【1098】

本発明の F P T 阻害剤（すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1.0) の化合物）、化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および／または放射線は、同時的に（例えば、同時、 50

直前または直後、または同じ治療プロトコル内) または逐次に投与され得る。投与順序は、熟練した臨床医により、決定できる。熟練した臨床医が治療プロトコルを決定するのに使用できる一部の要因には、増殖疾患の性質、患者の健康状態、および F P T 阻害剤と併用して (すなわち、単一治療プロトコル内で) 投与される化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および/または放射線の実際の選択がある。

【1099】

もし、本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1. 0) の化合物)、化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および/または放射線が同時に投与されないなら、この F P T 阻害剤がまず投与され得、続いて、この化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および/または放射線が投与されるか、または化学療法薬、シグナル伝達阻害剤および/または放射線がまず投与でき、続いて、F P T 阻害剤が投与される。この交互投与は、その治療プロトコルが完結するまで、単一治療プロトコル中にて、繰り返され得る。治療プロトコル中にて、投与順序および各治療剤の投与反復数の決定は、治療する疾患および患者の健康状態を評価した後、熟練した医師の知見に入る。

10

【1100】

それゆえ、経験および知見に従って、特定の医師は、その治療が進むにつれて、個々の患者の要求に従う、その治療の要素 (治療薬—すなわち、本発明の F P T 阻害剤 (すなわち、本発明の化合物、例えば、式 (1. 0) の化合物)、化学療法薬、シグナル伝達阻害剤または放射線) の投与に対する各プロトコルを変更できる。

【1101】

20

担当医は、投与した投薬量で治療が有効かどうかを判断して、具体的な徴候 (例えば、疾患に関連した症状の軽減、腫瘍の成長の阻止、腫瘍の実際の縮小、または転移の阻止) だけでなく、患者の一般的な健康も考慮する。腫瘍の大きさは、標準的な方法 (例えば、放射線医学的な研究 (例えば、C A T 走査または M R I 走査)) により測定でき、そして、腫瘍の成長が遅延または逆抗したかどうかを判断するには、継続的な測定が使用できる。疾患に関連した症状 (例えば、苦痛) の軽減、および全体的な健康状態の改善もまた、治療の有効性の判断を助けるために、使用できる。

【1102】

本発明の実施形態を治療する追加医薬品および方法は、以下で示す。

【1103】

30

本発明の 1 実施形態は、薬学的に受容可能な担体と組み合わせて有効量の本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。

【1104】

本発明の 1 実施形態は、薬学的に受容可能な担体と組み合わせて有効量の式 1. 0 の化合物を含有する医薬組成物に関する。

【1105】

本発明の 1 実施形態は、薬学的に受容可能な担体と組み合わせて有効量の式 1. 4 の化合物を含有する医薬組成物に関する。

【1106】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の異常な細胞成長を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物 (例えば、式 1. 0 の化合物) を投与する工程を包含する。

40

【1107】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物 (例えば、式 1. 0 の化合物) を投与する工程を包含する。

【1108】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の活性化 r a s 癌遺伝子を発現する腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物 (例えば、式 1. 0 の化合物) を投与する工程を包含する。

50

【1109】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、ここで、該癌は、膵臓癌、肺癌、骨髓球性白血病、甲状腺濾胞性腫瘍、脊髄形成異常症候群、頭部および頸部の癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠腫、表皮癌および大腸癌からなる群から選択され、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含する。

【1110】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者のラスファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含する。

10

【1111】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、ここで、そのRasタンパク質は、Ras遺伝子以外の遺伝子における発癌性突然変異の結果として活性化され、該方法は、該患者に、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含する。

【1112】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含する。

20

【1113】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該癌は、以下からなる群から選択される：膵臓癌、肺癌、骨髓球性白血病、甲状腺濾胞性腫瘍、脊髄形成異常症候群、頭部および頸部の癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠腫、表皮癌および大腸癌。

【1114】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該癌は、以下からなる群から選択される：肺癌、頭部および頸部の癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌および骨髓球性白血病。

30

【1115】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該化学療法薬は、以下から選択される抗悪性腫瘍薬である：Uracilマスタード、Chlormethine、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Melfhalan、Chlorambucil、Pipobroman、Triethylenemelamine、Triethylenethiophosphoramine、Busulfan、Carmustine、Lomustine、Streptozocin、Dacarbazine、Temozolomide、Methotrexate、5-Fluorouracil、Flouxuridine、Cytarabine、6-Mercaptopurine、6-Thioguanine、Fludarabine phosphate、Pentostatin、Gemcitabine、Vinblastine、Vincristine、Vindesine、Bleomycin、Dactinomycin、Daunorubicin、Doxorubicin、Epirubicin、Idarubicin、Taxol、Taxotere、Mithramycin、Deoxycoformycin

40

50

in、Mitomycin-C、L-Asparaginase、Interferons、Etoposide、Teniposide 17 α -Ethinylestradiol、Diethylstilbestrol、Testosterone、Prednisone、Fluoxymesterone、Dromostanolone propionate、Testolactone、Megestrolacetate、Tamoxifen、Methylprednisolone、Methyltestosterone、Prednisolone、Triamcinolone、Chlortrianiene、Hydroxyprogesterone、Aminoglutethimide、Estramustine、Medroxyprogesterone acetate、Leuprolide、Flutamide、Toremifene、goserelin、Cisplatin、Carboplatin、Hydroxyurea、Amsacrine、Procarbazine、Mitotane、Mitoxantrone、Levamisole、Navelbine、CPT-11、Anastrozole、Letrozole、Capecitabine、Reloxafine、DroloxafineおよびHexamethylmelamine。 10

【1116】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該化学療法薬は、以下から選択される微小管影響剤である：アコルヒチン、Halichondrin B、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドラスタチン10、マイタンシン、リゾキシ、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、Taxotere、チオコルヒチン、トリチルシステイン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、エポチロンA、エポチロン、ディスコデルモリド、エストラムスチン、ノコダゾールおよびMAP4。 20

【1117】

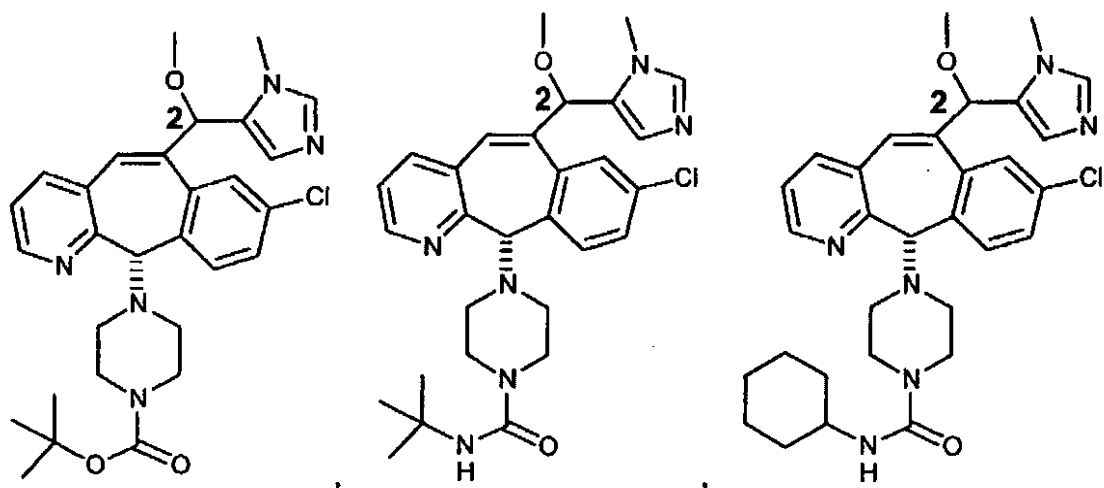
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該化学療法薬は、Gemcitabine、Cisplatin、Carboplatin、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体およびTaxotereから選択される。 30

【1118】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の式1.0の化合物を投与する工程を包含し、ここで、式1.0の化合物は、以下からなる群から選択される：

【1119】

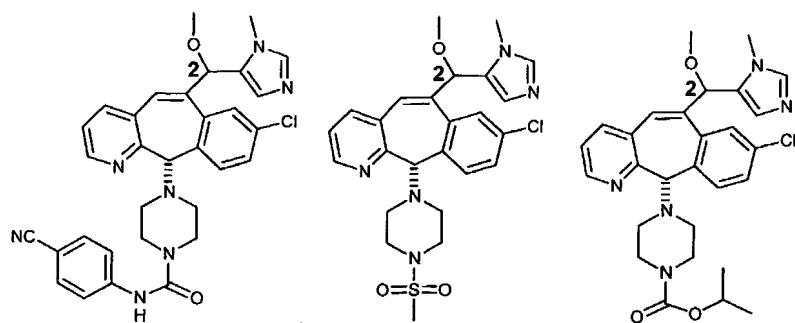
【化 5 1 0 - 1】



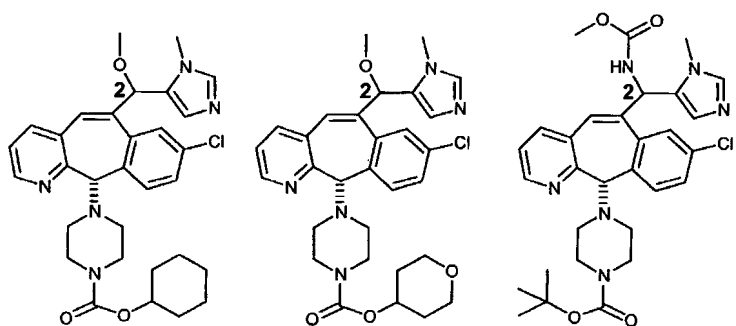
10

【 1 1 2 0】

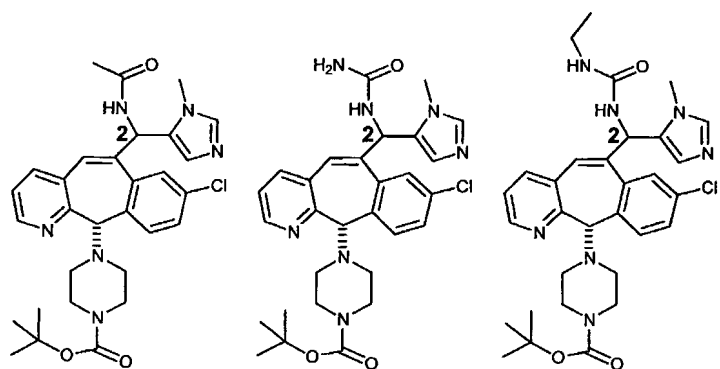
【化 5 1 0 - 2】



20



30

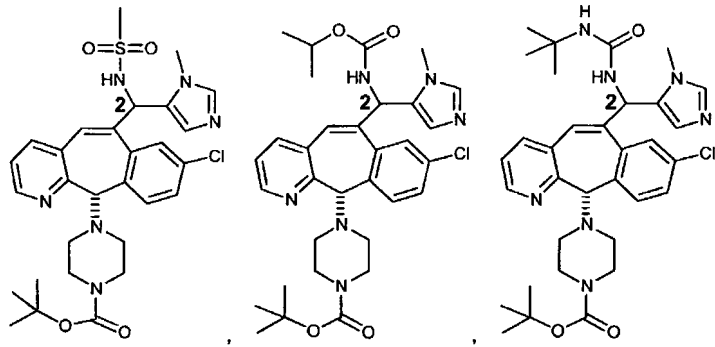


40

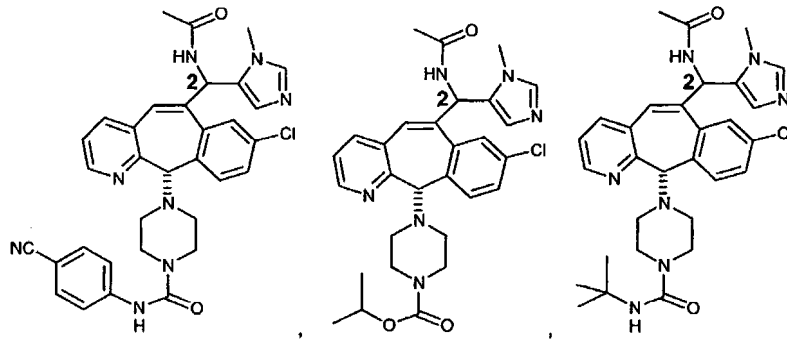
【 1 1 2 1】

50

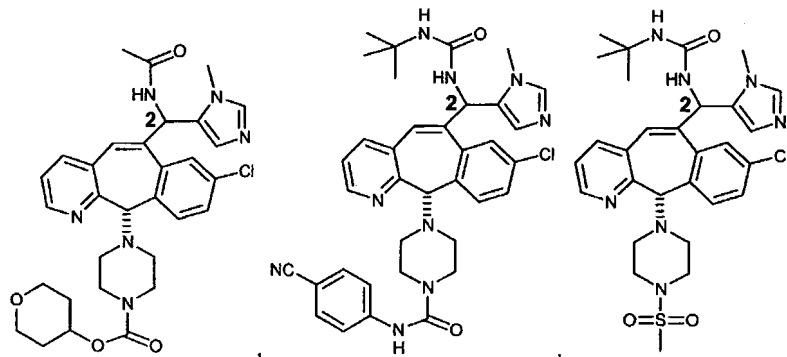
【化 5 1 0 - 3】



10



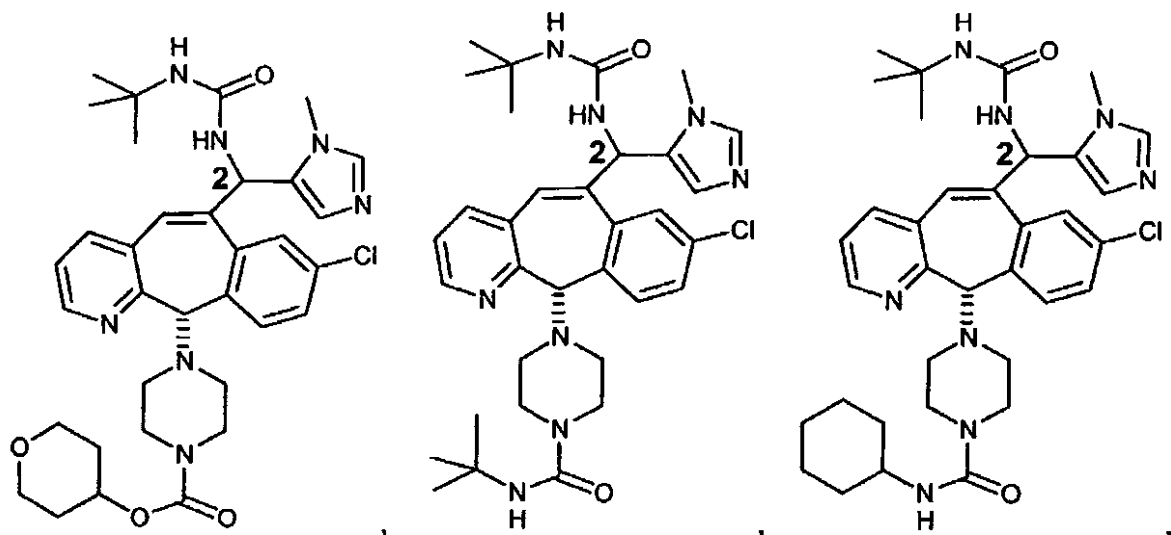
20



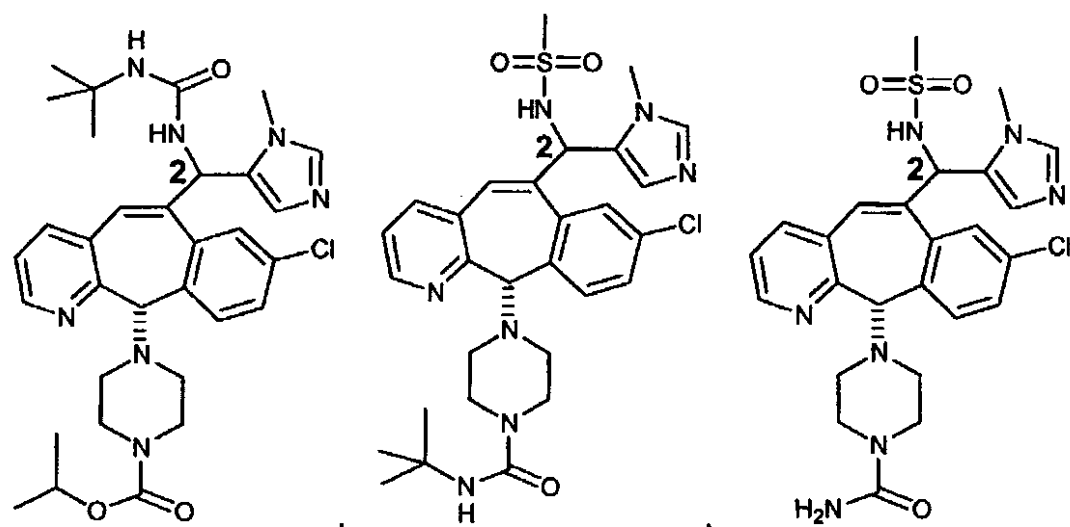
30

【 1 1 2 2 】

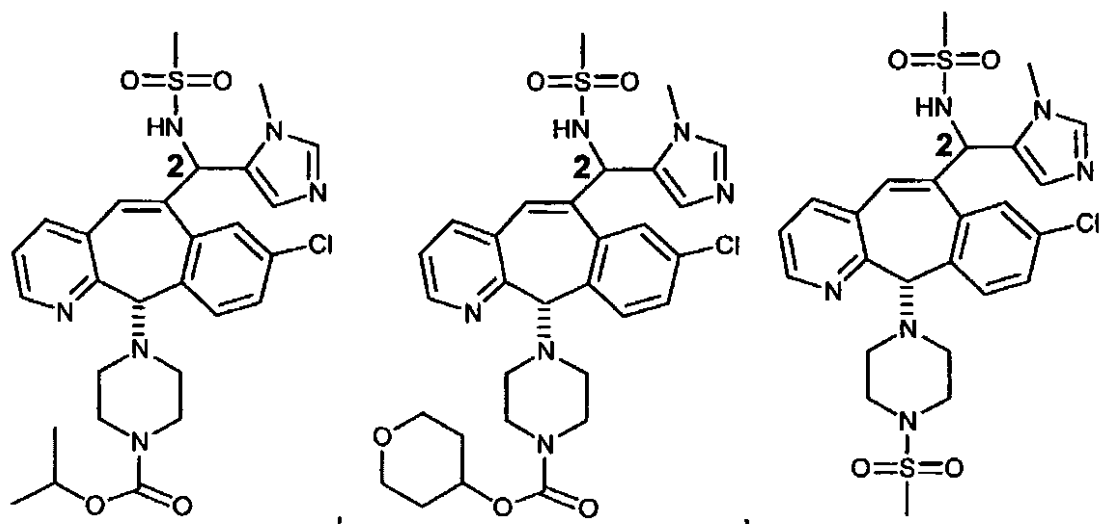
【化 5 1 0 - 4】



10



20

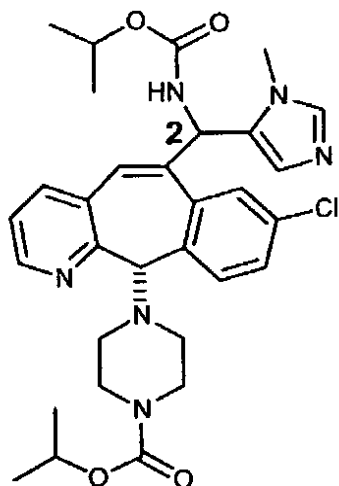


40

, および

【 1 1 2 3 】

【化 5 1 0 - 5】



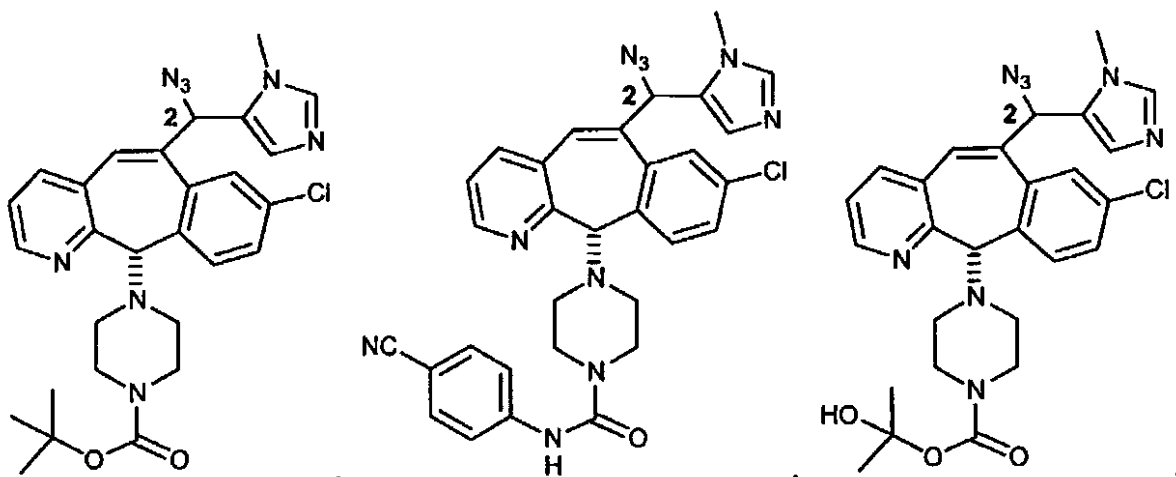
10

【 1 1 2 4】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に
 関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも 1 種の化学療法薬お
 よび／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含し、ここ
 で、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される：

【 1 1 2 5】

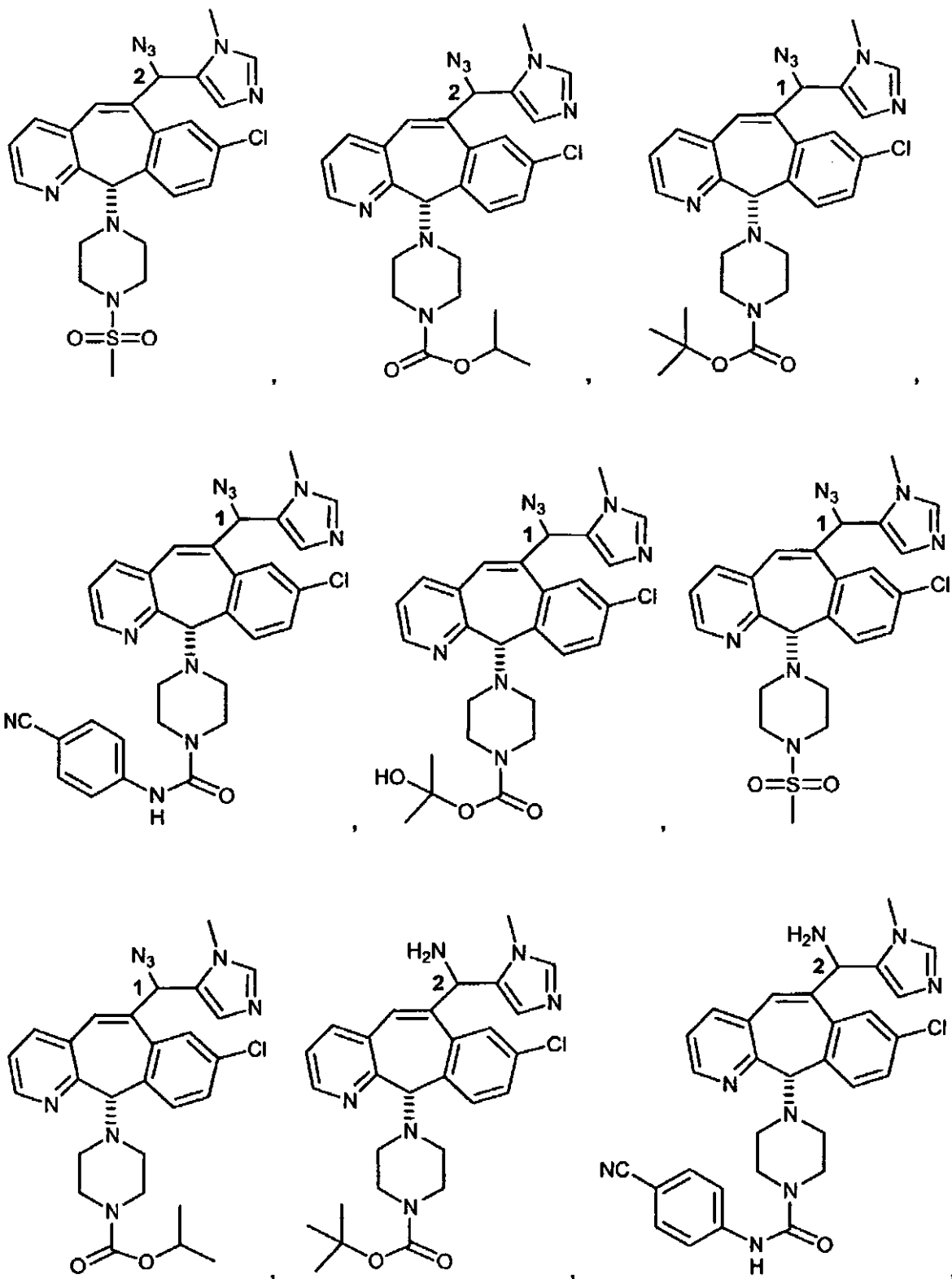
【化 5 1 1 - 1】



30

【 1 1 2 6】

【化 5 1 1 - 2】



10

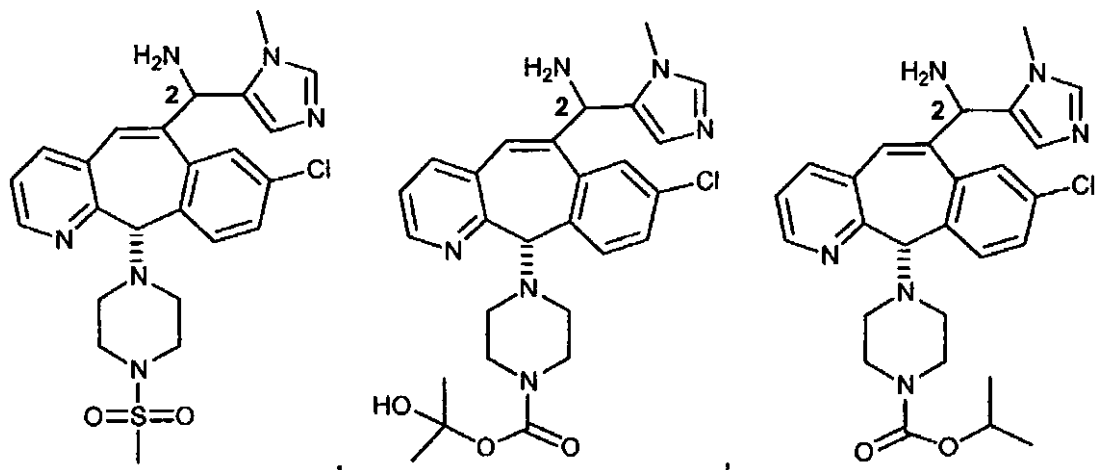
20

30

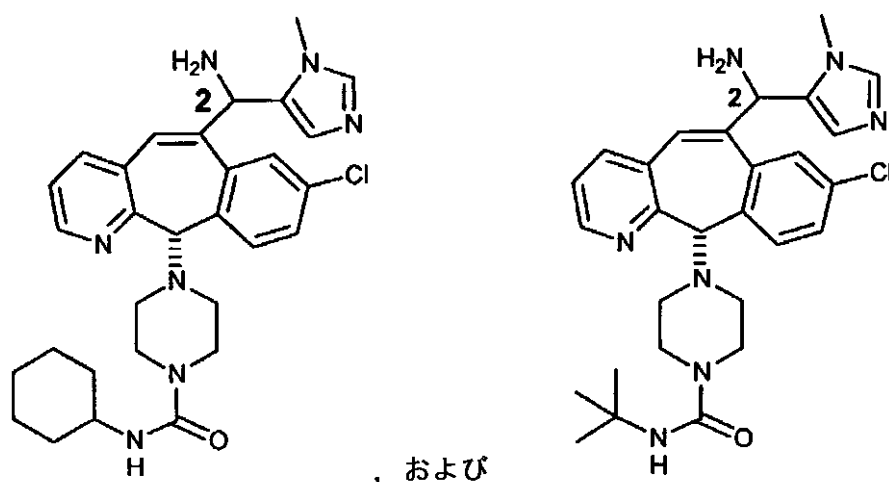
40

【 1 1 2 7 】

【化 5 1 1 - 3】



10



20

。

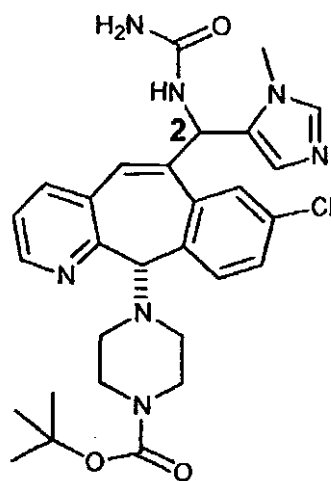
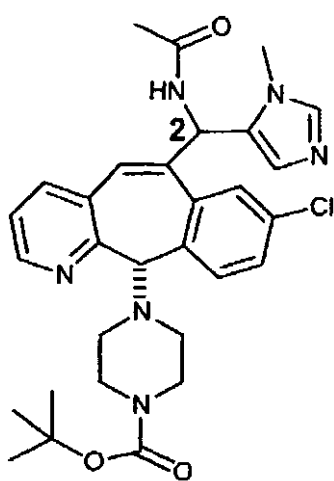
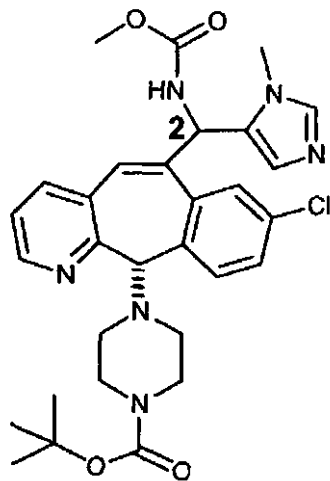
30

【1 1 2 8】

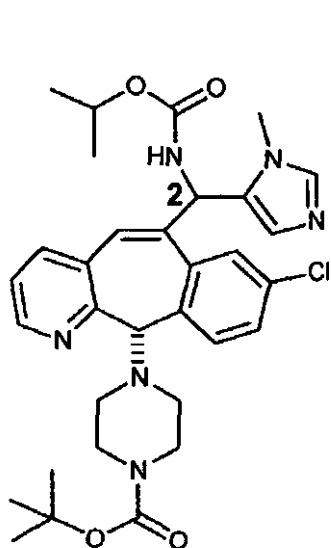
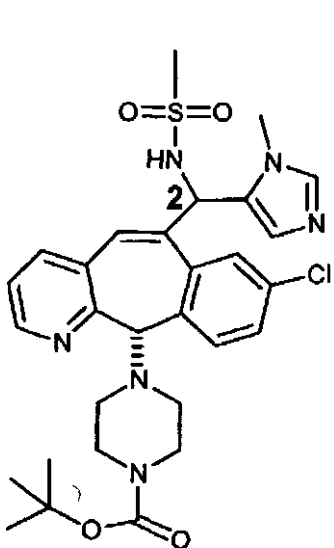
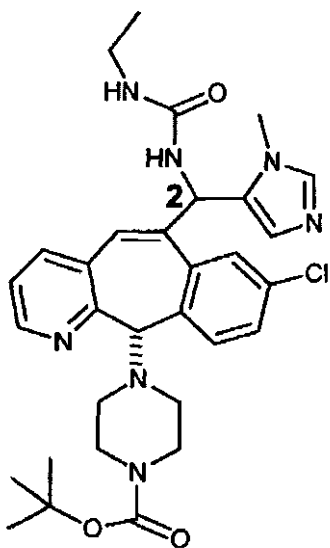
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の式1.0の化合物を投与する工程を包含し、ここで、式1.0の化合物は、以下からなる群から選択される：

【1 1 2 9】

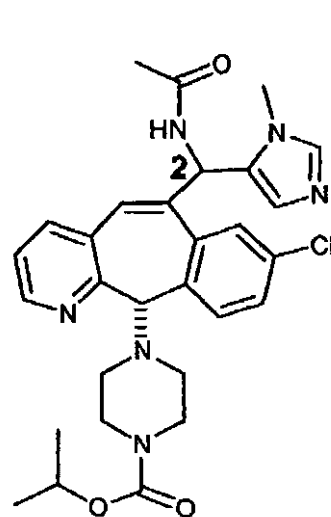
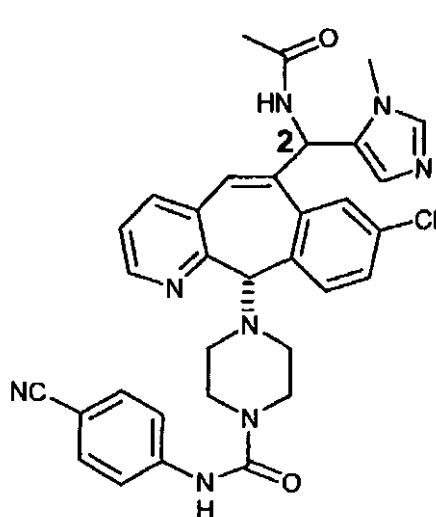
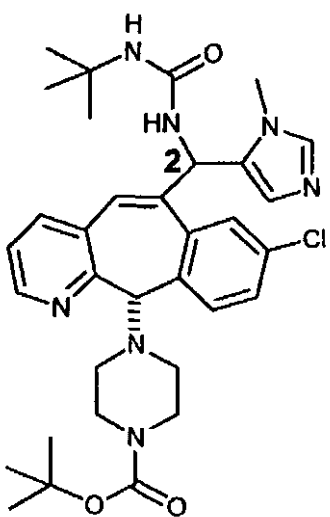
【化 5 1 2 - 1】



10



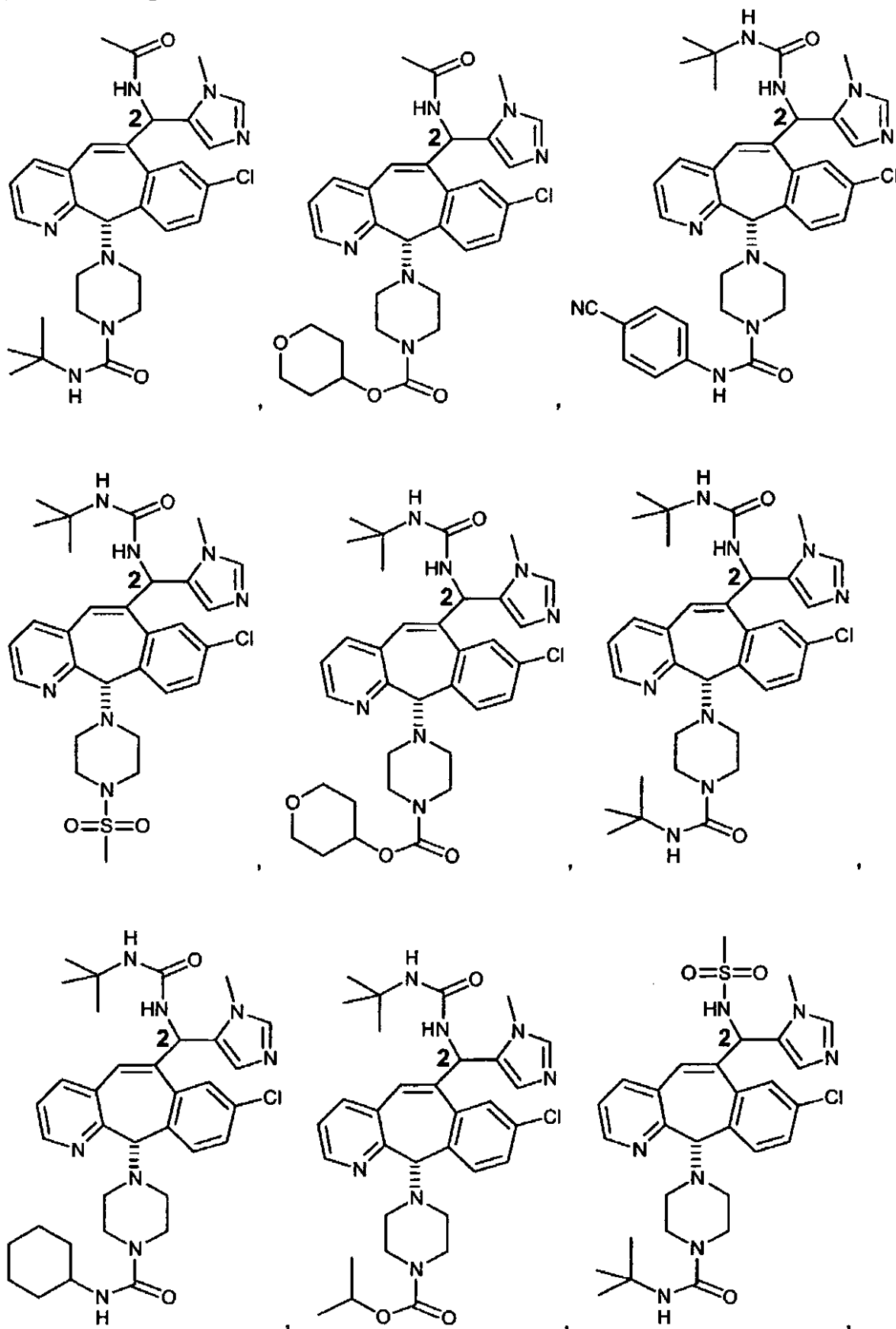
20



40

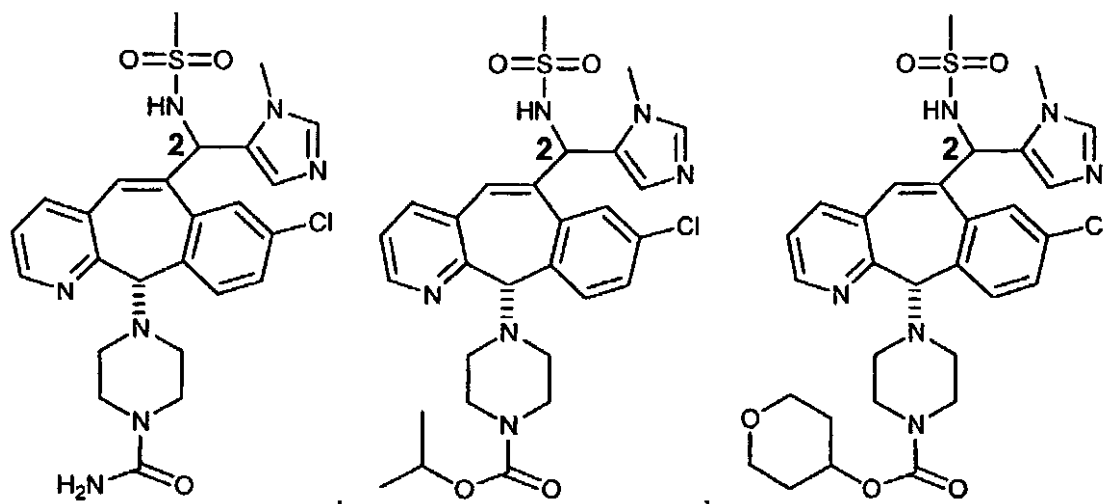
【1 1 3 0】

【化 5 1 2 - 2】

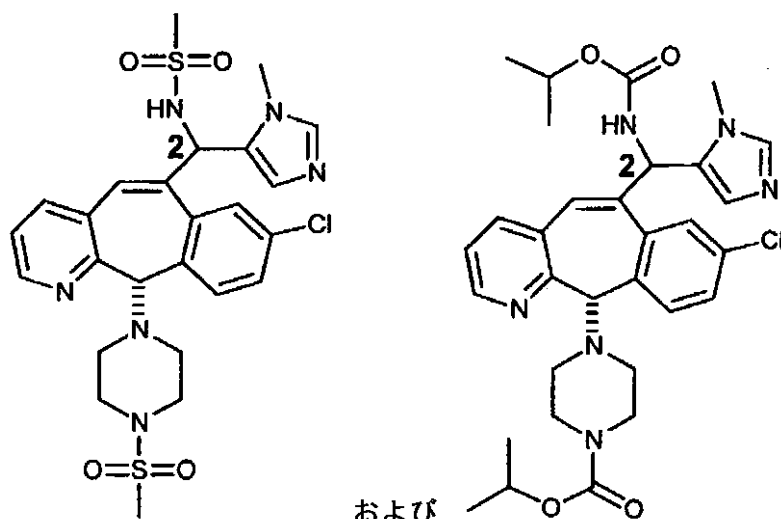


【1131】

【化 5 1 2 - 3】



10



20

および

30

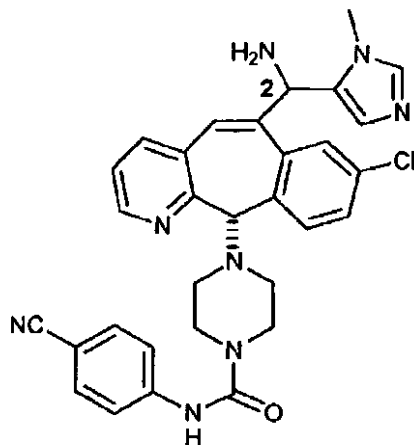
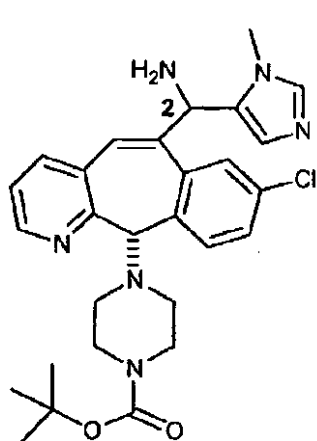
。

【1 1 3 2】

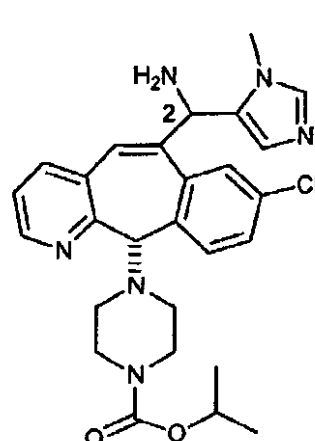
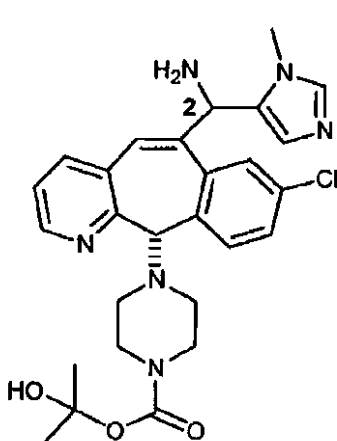
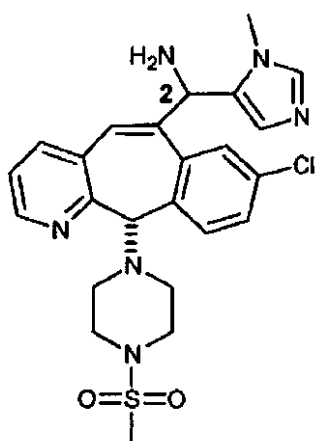
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の式1.0の化合物を投与する工程を包含し、ここで、式1.0の化合物は、以下からなる群から選択される：

【1 1 3 3】

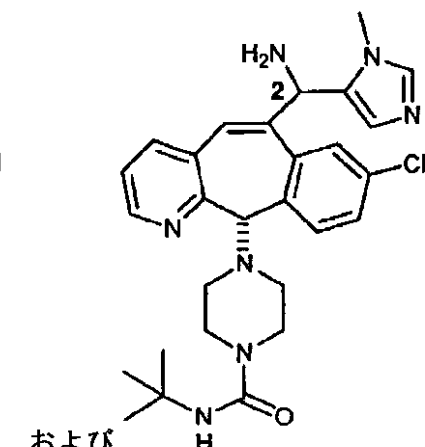
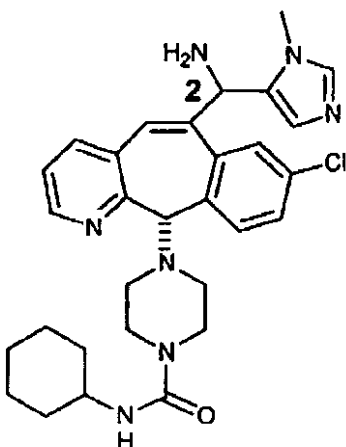
【化 5 1 2 - 4】



10



20



30

, および

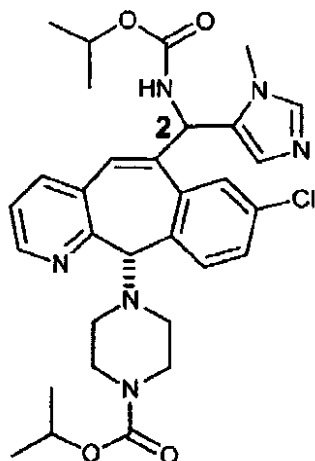
40

【1 1 3 4】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の式1.0の化合物を投与する工程を包含し、ここで、式1.0の化合物は、以下からなる群から選択される：

【1 1 3 5】

【化 5 1 3】



10

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、治療される癌は、以下からなる群から選択される：肺癌、頭部および頸部の癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌および骨髓球性白血病；ここで、該化学療法薬は、以下からなる群から選択される：パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、タキソテール、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、テモゾロマイド、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチンおよびゲミシタビン。

20

【1136】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該化学療法薬は、以下からなる群から選択される：カルボプラチン、タキソールおよびタキソテール。

30

【1137】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種の化学療法薬および／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該化学療法薬は、以下からなる群から選択される：ゲミシタビンおよびシスプラチン。

【1138】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量のタキソールおよび／または放射線と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、治療される癌は、以下からなる群から選択される：肺癌、頭部および頸部の癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌および骨髓球性白血病。

40

【1139】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含する。

【1140】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工

50

程を包含し、ここで、該腫瘍は、以下からなる群から選択される：膀胱癌、肺癌、骨髓球性白血病、甲状腺濾胞性腫瘍、脊髓形成異常症候群、頭部および頸部の癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠腫および大腸癌。

【1141】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該シグナル伝達阻害剤は、以下からなる群から選択される：bcr/a b l キナーゼ阻害剤、上皮成長因子レセプタ阻害剤およびHER-2/neuレセプタ阻害剤。

10

【1142】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、該シグナル伝達阻害剤は、以下からなる群から選択される：Gleevec、Iressa、OSI-774、Imclone C225、Abgenix ABX-EGFおよびHerceptin。

【1143】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、同時または順次に、有効量の少なくとも1種のシグナル伝達阻害剤と併用して、有効量の本発明の化合物（例えば、式1.0の化合物）を投与する工程を包含し、ここで、治療される腫瘍は、以下からなる群から選択される：肺癌、頭部および頸部の癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌および骨髓球性白血病；そして該シグナル伝達阻害剤は、以下からなる群から選択される：Gleevec、Iressa、OSI-774、Imclone C225、Abgenix ABX-EGFおよびHerceptin。

20

【1144】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1.4F（例えば、XがNである式1.4F）のFPT阻害剤および少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、該抗悪性腫瘍薬は、以下からなる群から選択される：

30

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；または
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；
- (18) サリドマイド（または関連したイミド）；および

40

50

(19) Gleevec。

【1145】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤および少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、該抗悪性腫瘍薬は、以下からなる群から選択される：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；または
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；および
- (18) サリドマイド（または関連したイミド）。

10

20

【1146】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤および少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、該抗悪性腫瘍薬は、以下からなる群から選択される：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGF阻害剤；
- (4) 小分子であるEGF阻害剤；
- (5) 抗体であるVEGF阻害剤；
- (6) 小分子であるVEGFキナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカルカロイド；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの阻害剤である抗体；または
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの小分子阻害剤；
- (14) 葉酸塩アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；
- (16) アントラサイクリン；および
- (17) 生物製剤。

30

40

【1147】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関

50

し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および少なくとも 2 種の異なる抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、該抗悪性腫瘍薬は、以下からなる群から選択される：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F 阻害剤；
- (4) 小分子である E G F 阻害剤；
- (5) 抗体である V E G F 阻害剤；
- (6) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤；
- (7) エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポチロン；
- (10) トポイソメラーゼ阻害剤；
- (11) ビンカアルカロイド；
- (12) α V β 3 インテグリンの阻害剤である抗体；および
- (13) α V β 3 インテグリンの小分子阻害剤。

【1148】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物である。

【1149】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルから選択され、そして該白金配位化合物は、カルボプラチンまたはシスプラチンから選択される。

【1150】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、パクリタキセルであり、そして該白金配位化合物は、カルボプラチンである。

【1151】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、パクリタキセルであり、そして該白金配位化合物は、シスプラチンである。

【1152】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、ドセタキセルであり、そして該白金配位化合物は、シスプラチンである。

【1153】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、ドセタキセルであり、そして該白金配位化合物は、カルボプラチンである。

【1154】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、1サイクルあたり3週間に1回、約150 mg/m²～約250 mg/m²の量で投与されるパクリタキセルであり、そして該白金配位化合物は、約5～約8のAUCを生じる量で、1サイクルあたり3週間に1回投与されるカルボプラチンである。

【1155】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、1サイクルあたり3週間に1回、約50 mg/m²～約100 mg/m²の量で投与されるドセタキセルであり、そして該白金配位化合物は、1サイクルあたり3週間に1回、約60 mg/m²～約100 mg/m²の量で投与されるシスプラチンである。

【1156】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約50 mg～約200 mgの量で投与される。

【1157】

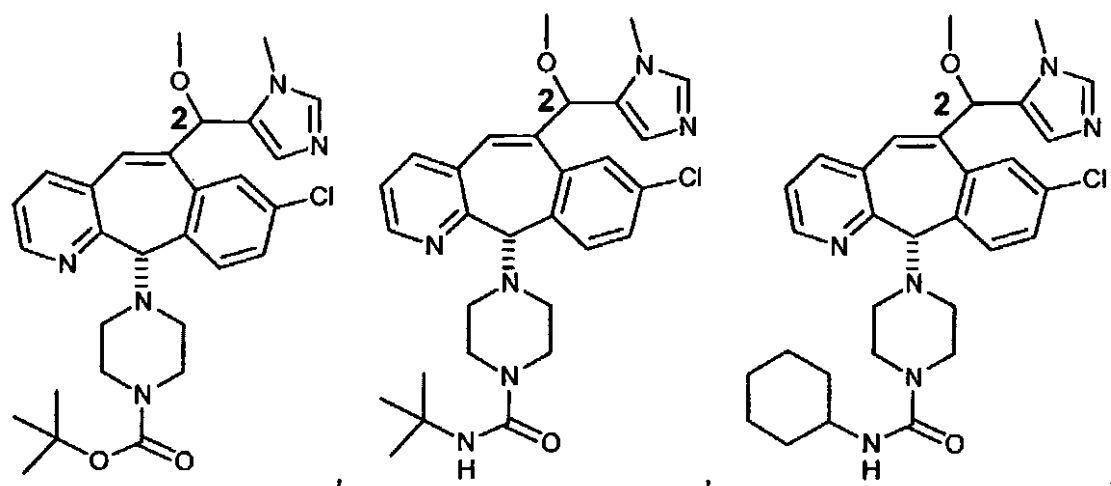
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約75 mg～約125 mgの量で投与される。

【1158】

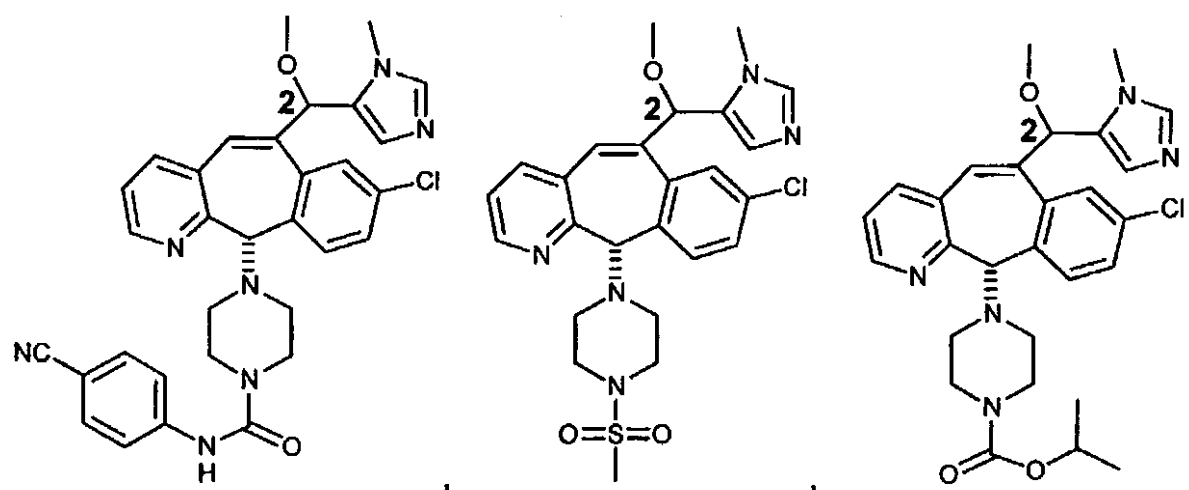
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該F P T阻害剤は、以下からなる群から選択される：

【1159】

【化 5 1 4 - 1】



10

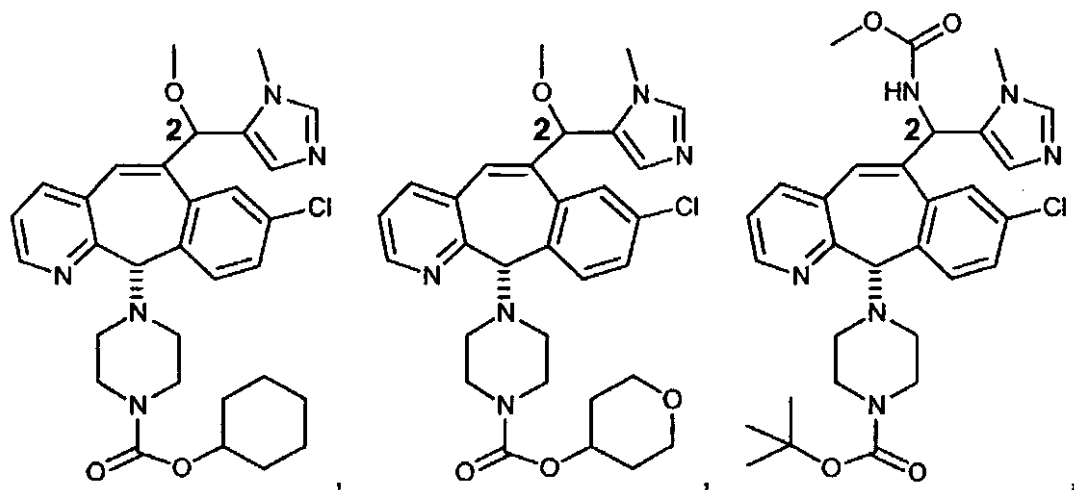


20

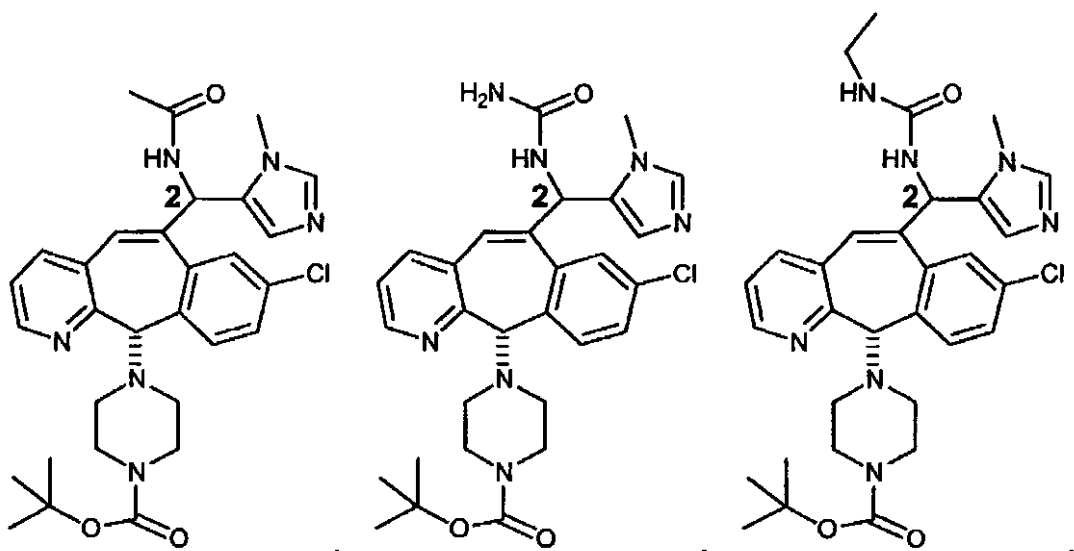
【1 1 6 0】

30

【化 5 1 4 - 2】

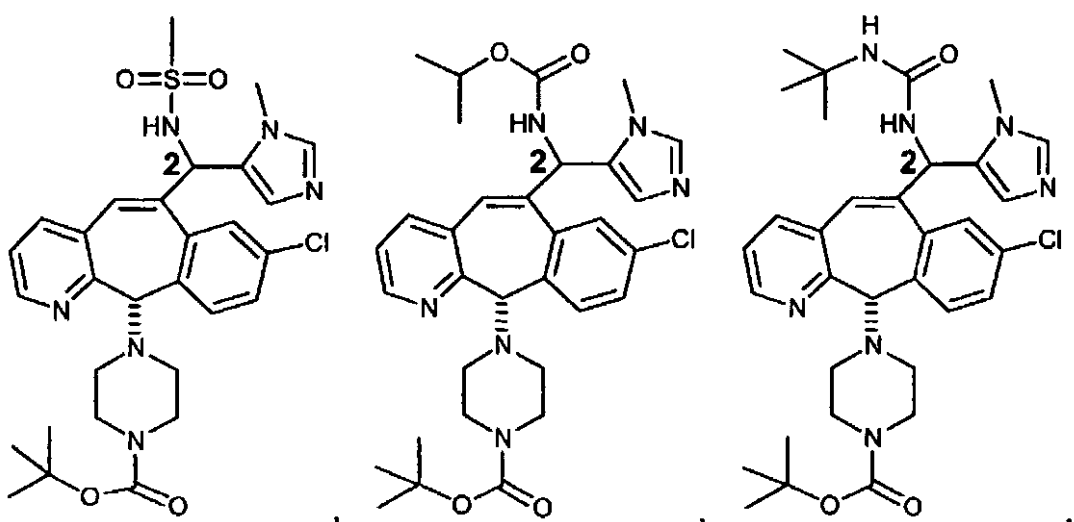


10



20

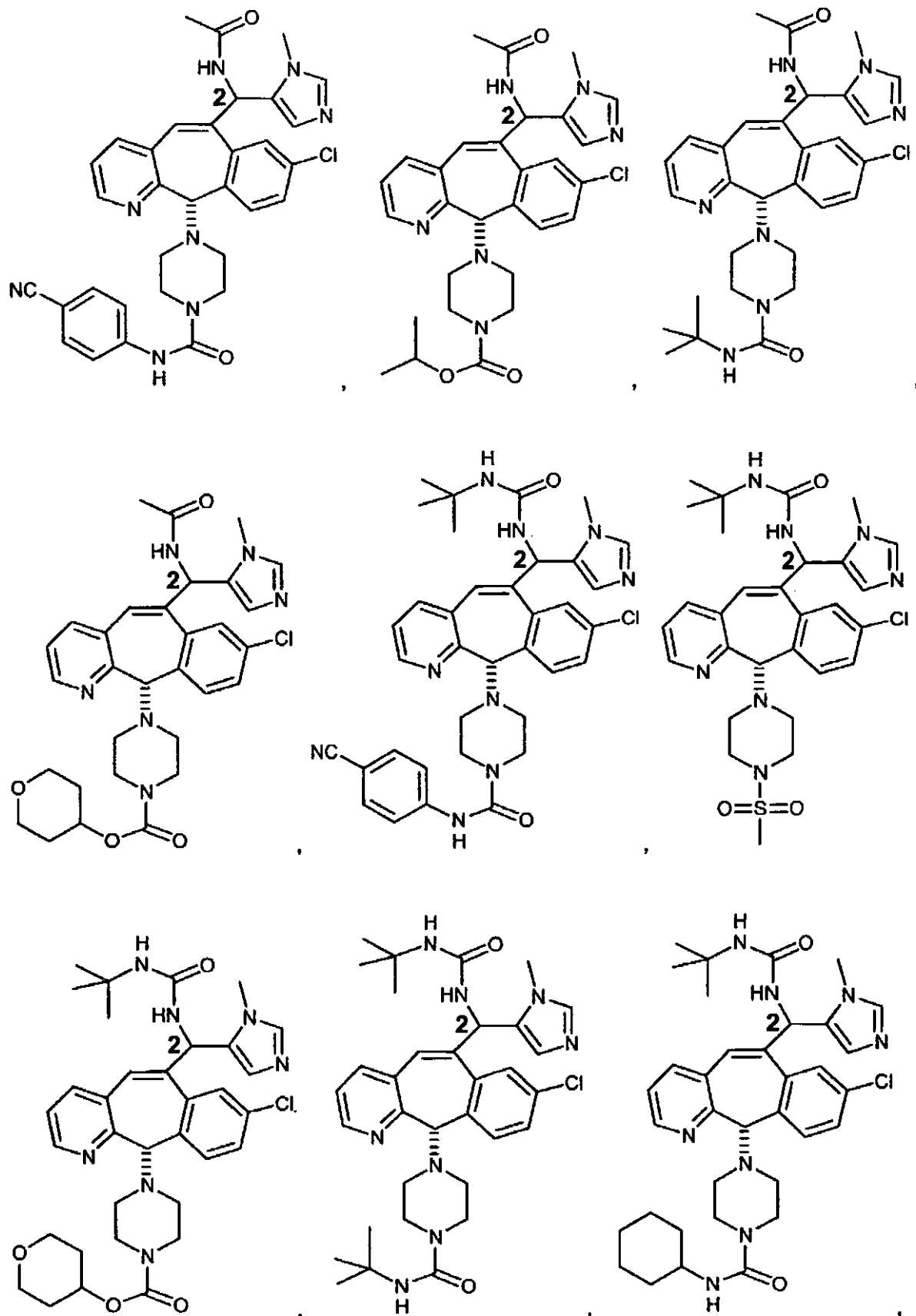
30



40

【1 1 6 1】

【化 5 1 4 - 3】



10

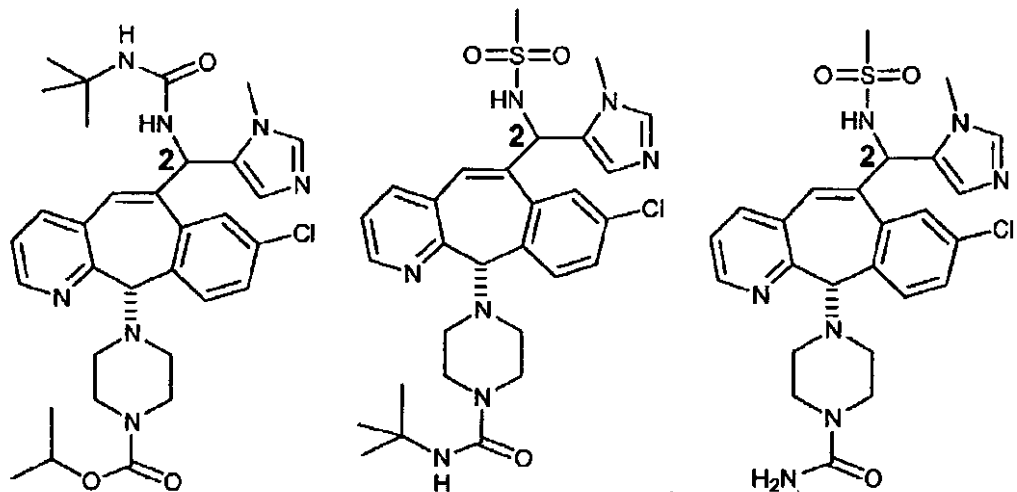
20

30

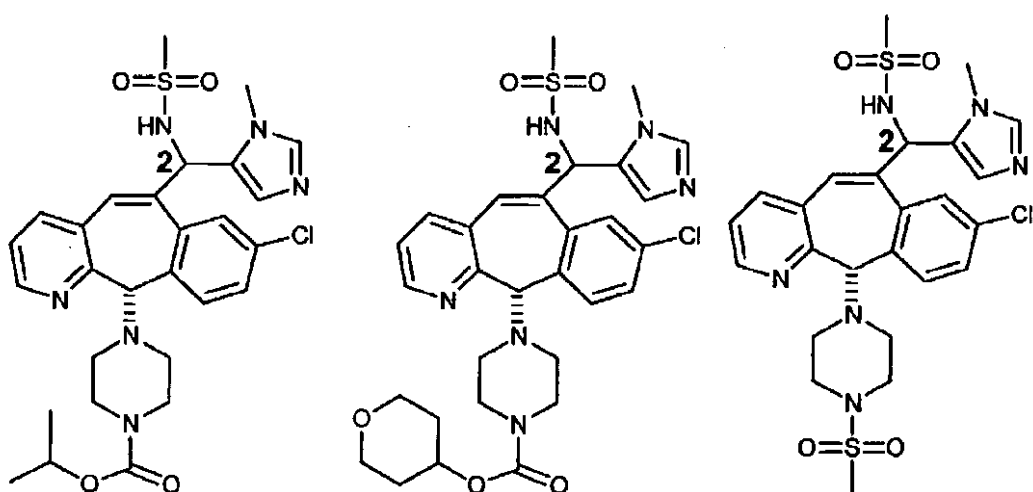
40

【1162】

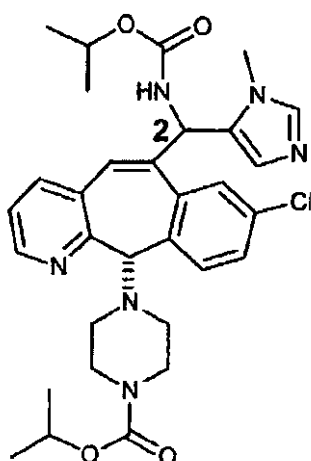
【化 5 1 4 - 4】



10



20



40

および

30

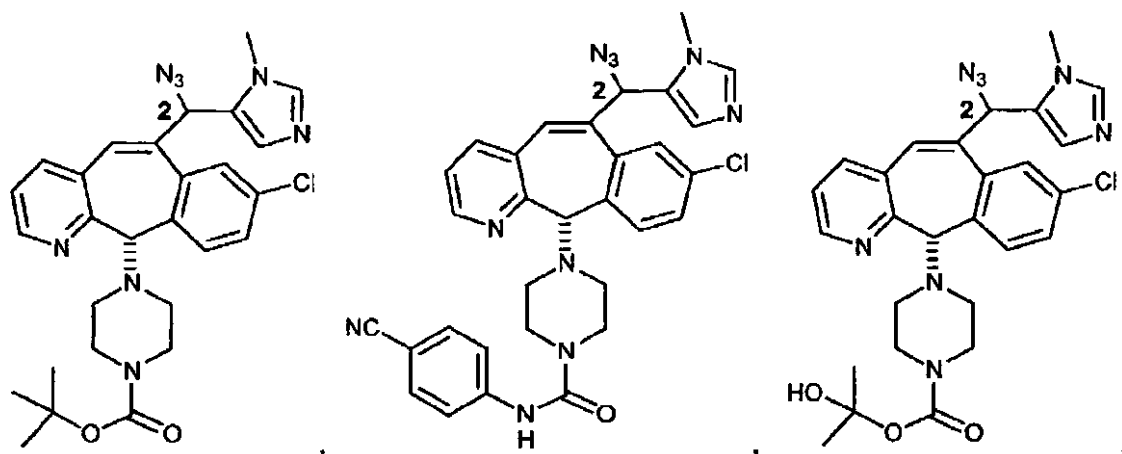
【1163】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の本発明のFPT阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該FPT阻害剤は、以下からなる群から選択される：

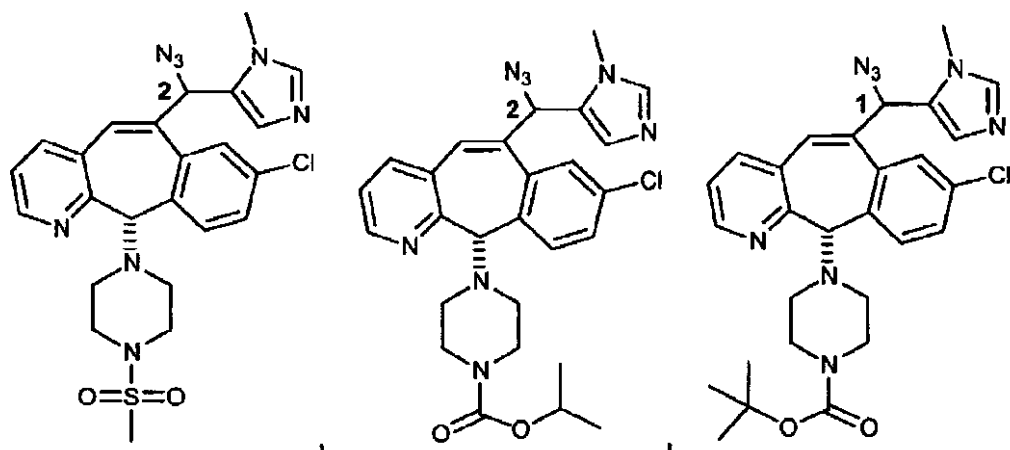
50

【 1 1 6 4 】

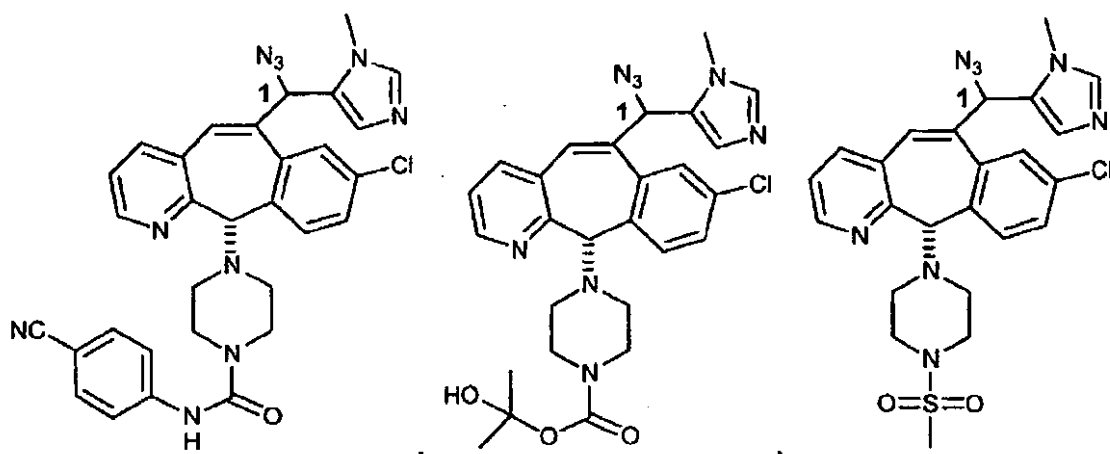
【 化 5 1 5 - 1 】



10



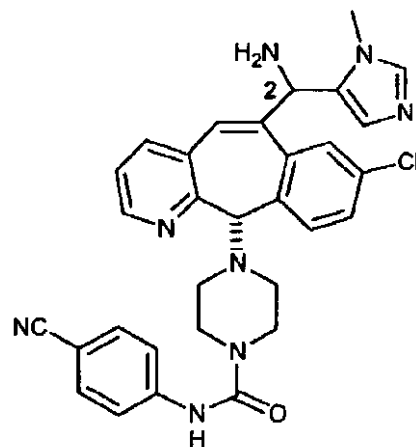
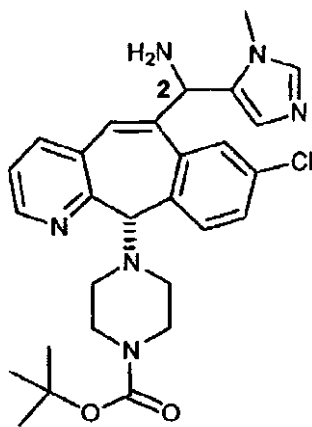
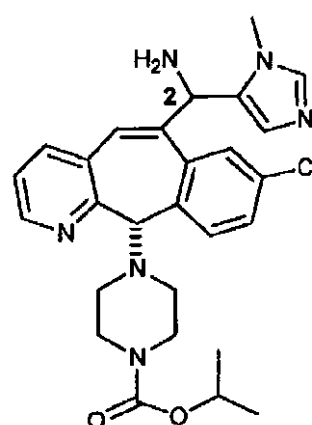
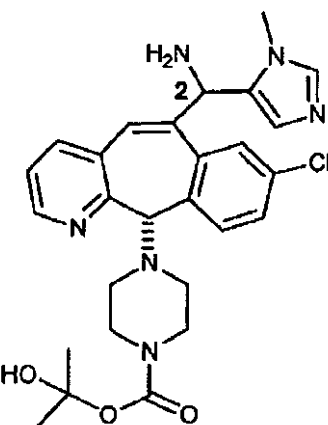
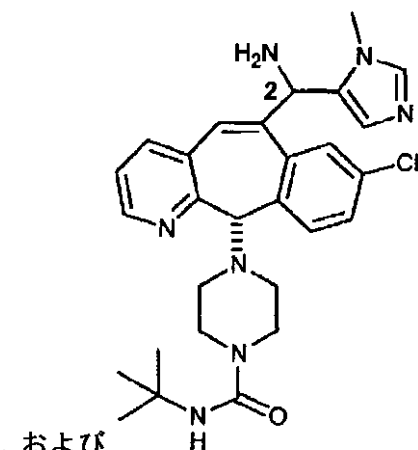
20



30

40

【 1 1 6 5 】

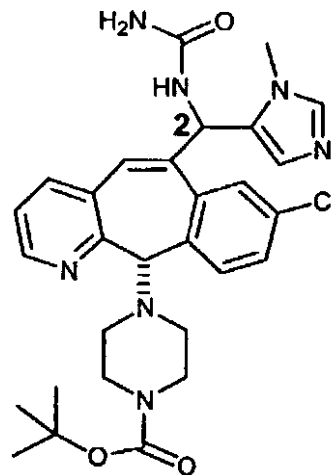
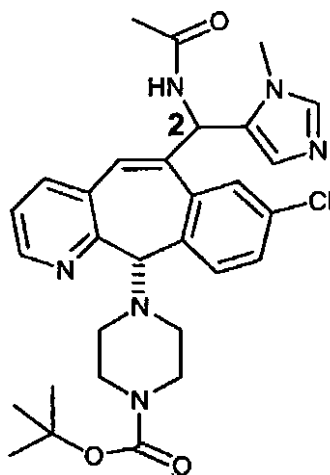
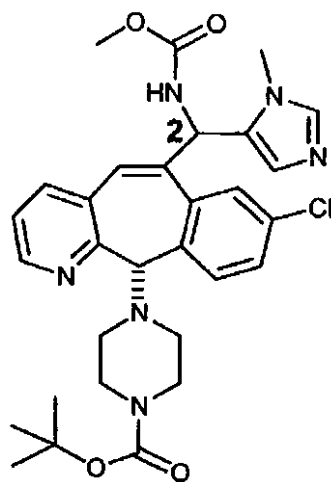
CC(C)OC(=O)N1CCN(CC1)C2=CN3C=CC=C(C=C3C=C2)c4ccccc4C5=C(C=C2)C(=C(C=C5)N3C)N3C=CC=C(C=C3)N3CCN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4N4CCN(CC4)S(=O)(=O)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6Cc1ncnc1[C@H](N)C2=CC=C(C=C2)[C@@H](C3=CC=CC=C3N3)C4=CC=CC=C4N4

40

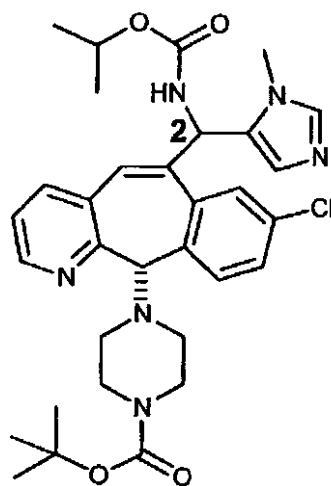
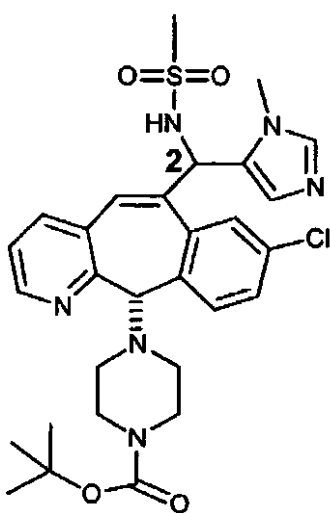
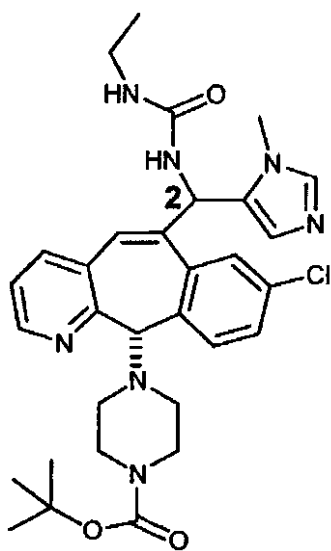
本発明の１実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、XがNである式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および２種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該 F P T 阻害剤は、以下からなる群から選択される：

【 1 1 6 7 】

【化 5 1 6 - 1】



10

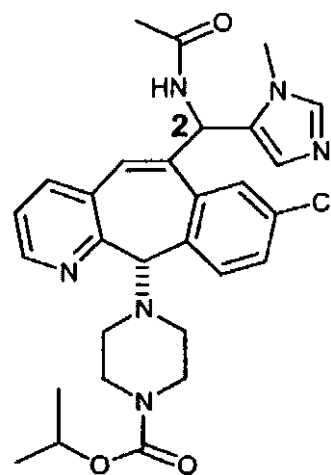
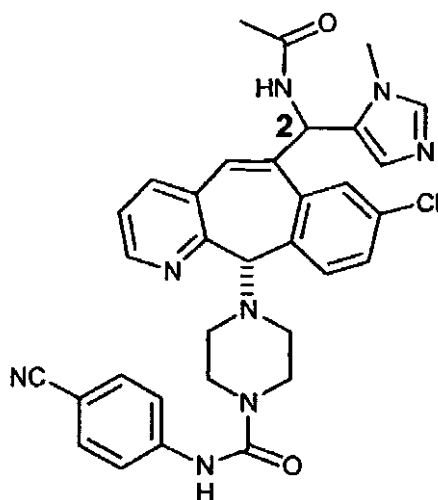
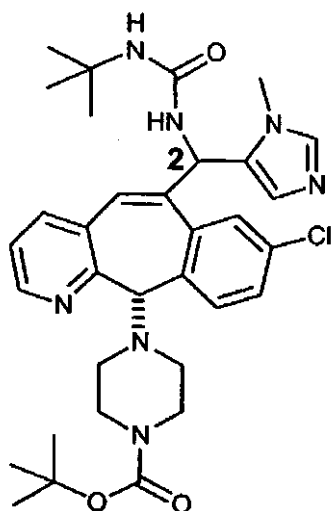


20

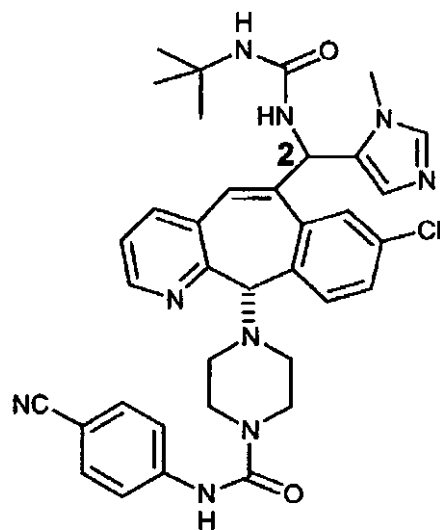
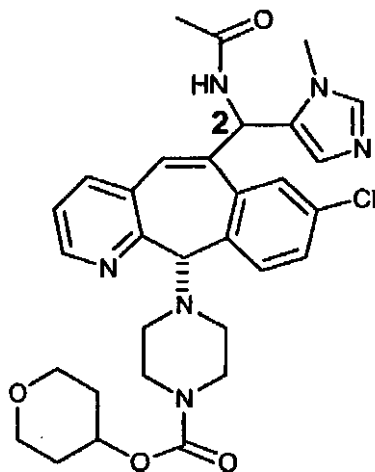
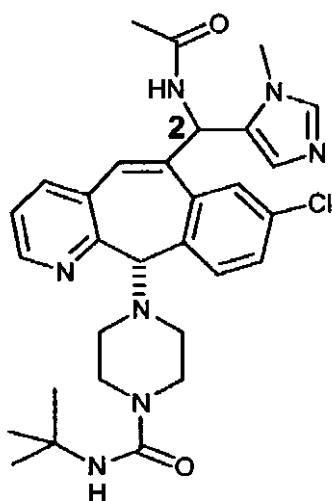
30

【 1 1 6 8 】

【化 5 1 6 - 2】

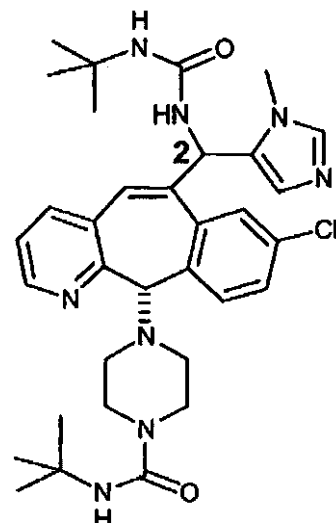
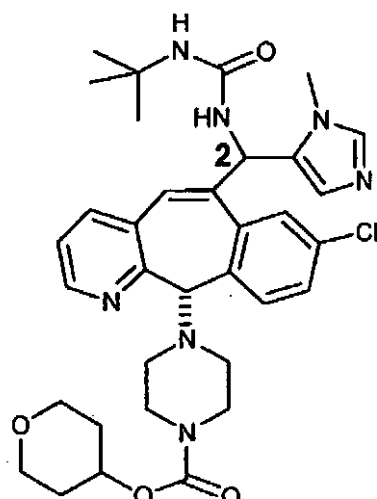
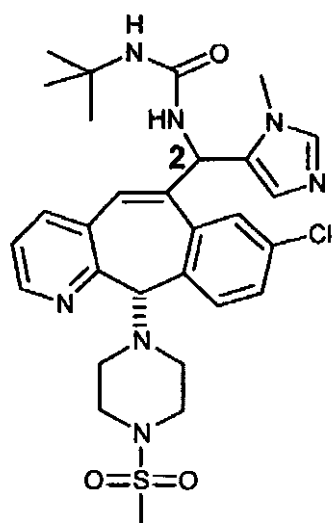


10



20

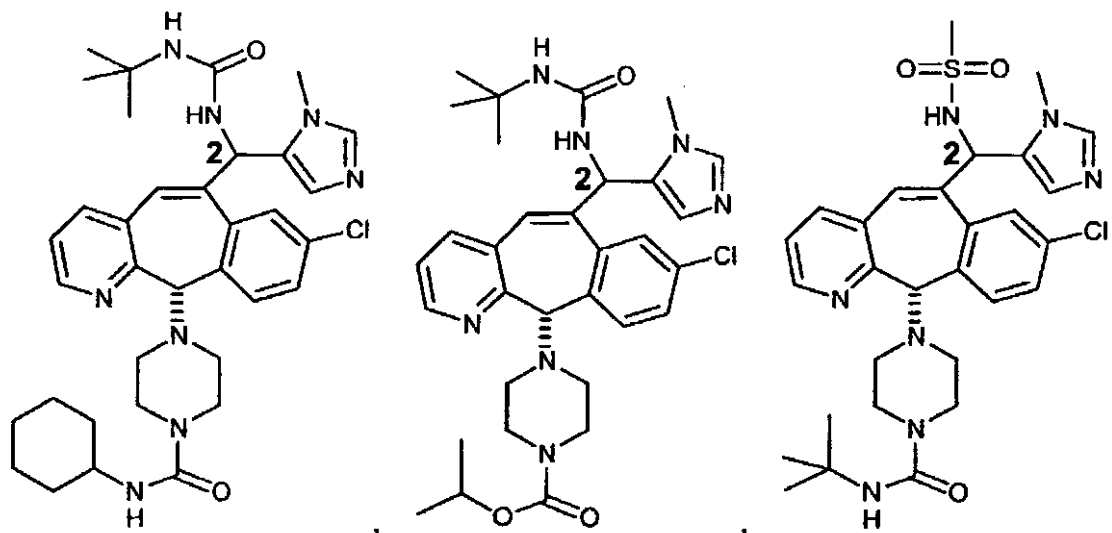
30



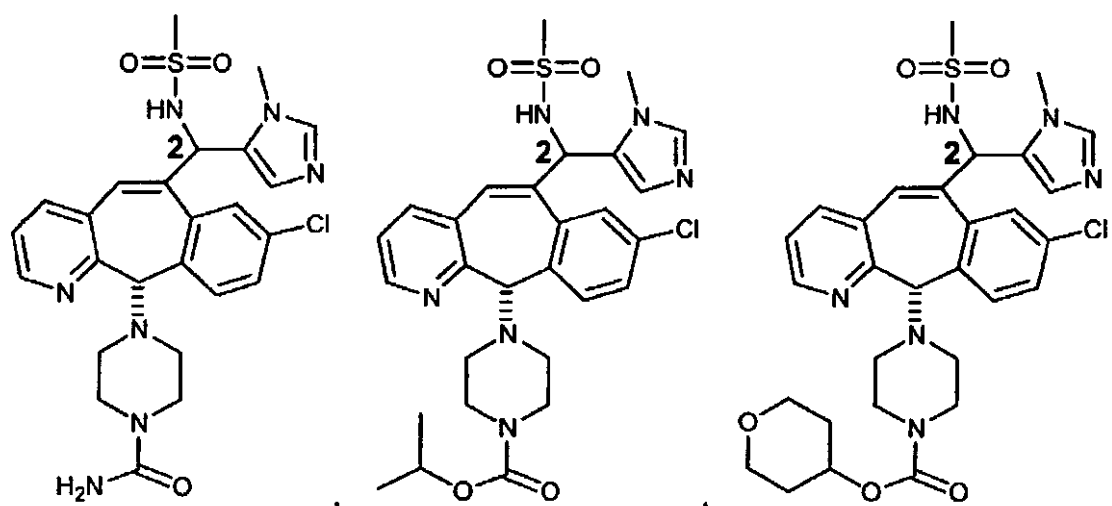
40

【1 1 6 9】

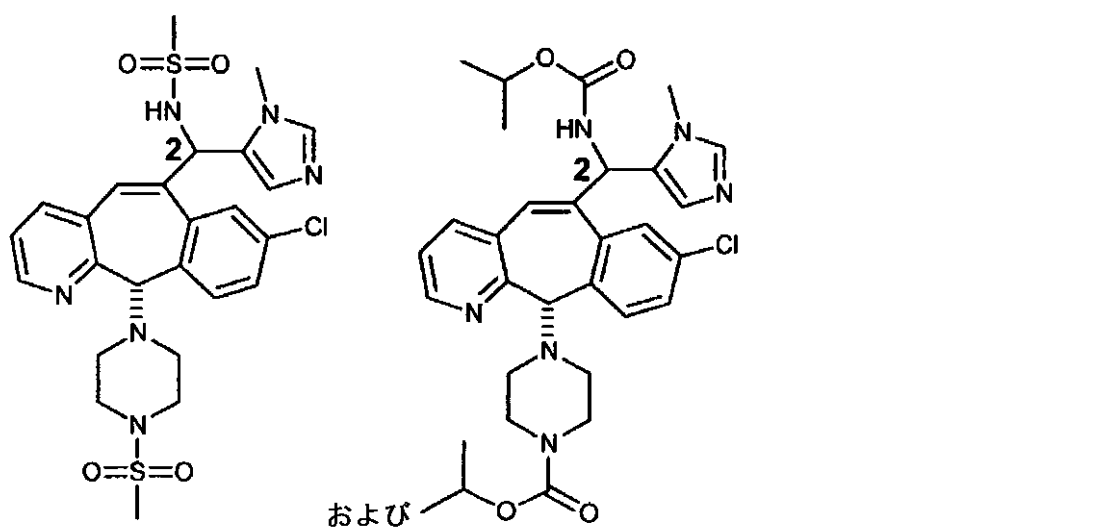
【化 5 1 6 - 3】



10



20



40

【1170】

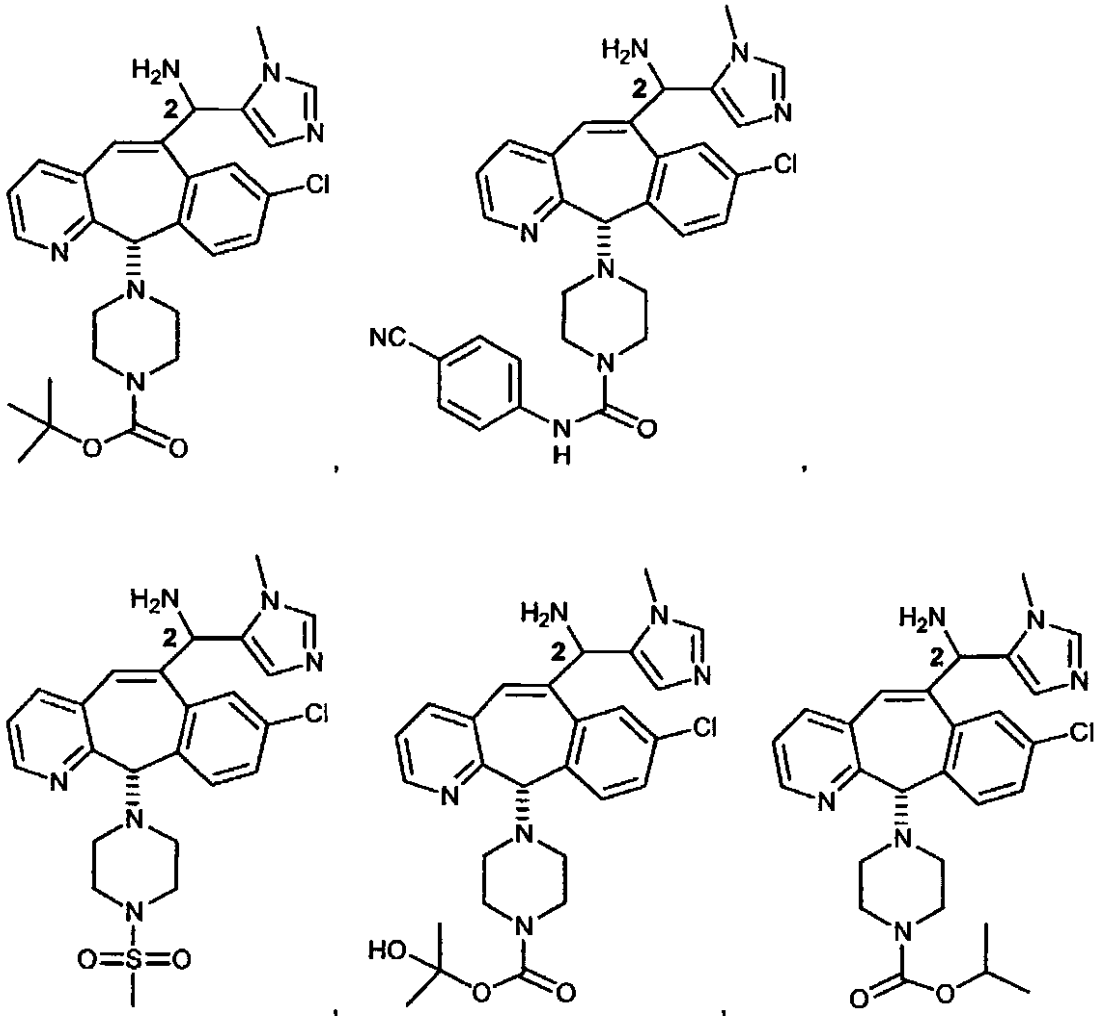
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関

50

し、該方法は、該患者に、有効量の本発明の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該 F P T 阻害剤は、以下からなる群から選択される：

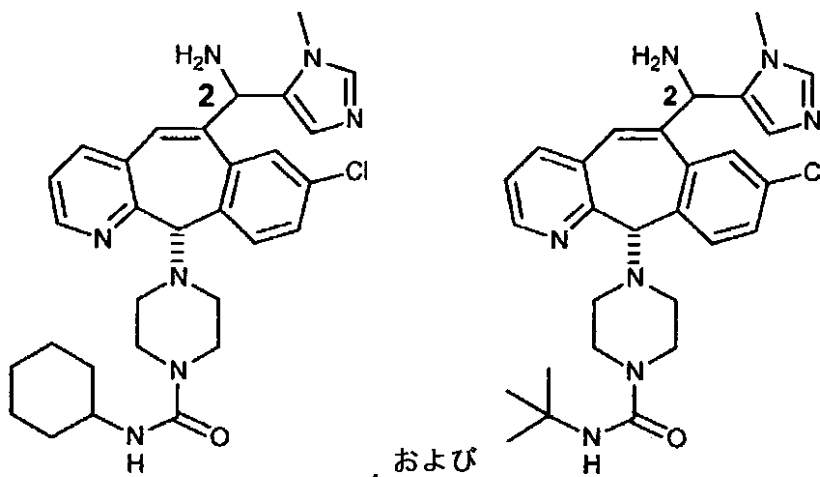
【 1 1 7 1 】

【 化 5 1 7 - 1 】



【 1 1 7 2 】

【 化 5 1 7 - 2 】



、および

10

20

30

40

50

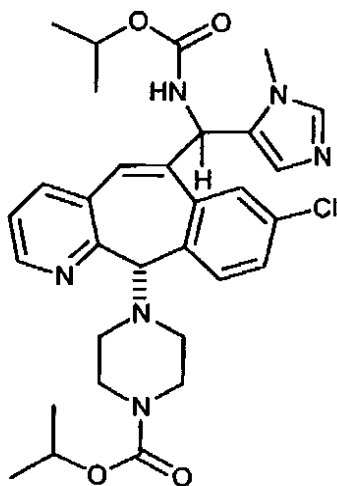
。

【1173】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1.4F（例えば、XがNである式1.4F）のFPT阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該FPT阻害剤は、以下である：

【1174】

【化518】



10

20

。

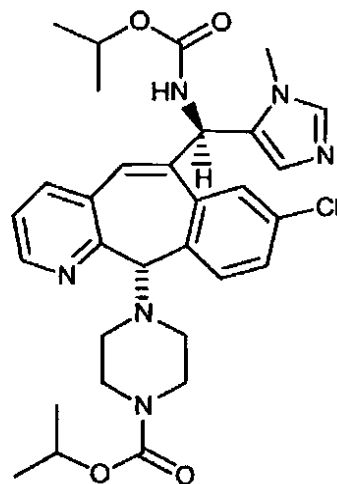
【1175】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1.4F（例えば、XがNである式1.4F）のFPT阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該FPT阻害剤は、以下である：

30

【1176】

【化519】



40

。

【1177】

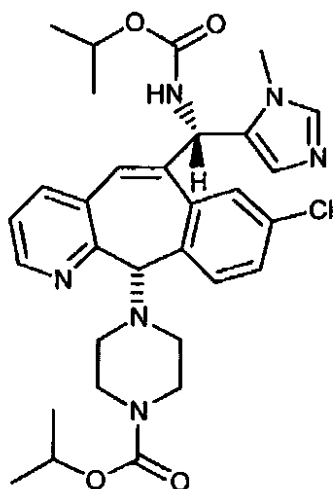
本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関

50

し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該 F P T 阻害剤は、以下である：

【1178】

【化520】



10

20

。

【1179】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1180】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、非小細胞肺癌が治療される。

30

【1181】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、抗体である E G F 阻害剤である。

。

【1182】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、抗体である E G F 阻害剤であり、ここで、該タキサンは、パクリタキセルであり、そして該 E G F 阻害剤は、H e r c e p t i n である。

40

【1183】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 1. 4 F（例えば、X が N である式 1. 4 F）の F P T 阻害剤および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫

50

瘍薬は、抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物である。

【1184】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該抗ヌクレオシド誘導体は、ゲミシタビンであり、そして該白金配位化合物は、シスプラチンである。

【1185】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該抗ヌクレオシド誘導体は、ゲミシタビンであり、そして該白金配位化合物は、カルボプラチンである。

【1186】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル。

【1187】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回投与され、該カルボプラチンは、1サイクルあたり3週間に1回投与され、そして該パクリタキセルは、1サイクルあたり3週間に1回投与され、該治療は、1サイクルあたり1～4週間行われる。

【1188】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約50 mg～約200 mgの量で投与され、該カルボプラチンは、約5～約8のAUCを生じる量で、1サイクルあたり3週間に1回投与され、該パクリタキセルは、約150～約250 mg/m²の量で、1サイクルあたり3週間に1回投与され、ここで、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、そして該治療は、1サイクルあたり1～4週間行われる。

【1189】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約75 mg～約125 mgの量で投与され、該カルボプラチンは、約5～約8のAUCを生じる量で、1サイクルあたり3週間に1回投

10

20

30

40

50

与され、該パクリタキセルは、約 $150 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1190】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 100 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、該パクリタキセルは、約 $150 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、ここで、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。 10

【1191】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 100 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、該パクリタキセルは、約 $175 \sim 225 \text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、ここで、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。 20

【1192】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 100 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 6 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、該パクリタキセルは、約 175 mg/m^2 の量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、ここで、該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは、同日に投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。 30

【1193】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲミシタビン。

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回投与され、該シスプラチンは、1 サイクルあたり 3 週間または 4 週間に 1 回投与され、そして該ゲミシタビンは、1 サイクルあたり 1 週間 40 50

に1回投与され、該治療は、1サイクルあたり1～7週間行われる。

【1195】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F (例えば、XがNである式1. 4 F) のF P T阻害剤；および
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約50mg～約200mgの量で投与され、該シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、1サイクルあたり3週間または4週間に1回投与され、そして該ゲミシタビンは、約750～約1250mg/m²の量で、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして該治療は、1サイクルあたり1～7週間行われる。 10

【1196】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F (例えば、XがNである式1. 4 F) のF P T阻害剤；および
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約75mg～約125mgの量で投与され、該シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、1サイクルあたり3週間または4週間に1回投与され、そして該ゲミシタビンは、約750～約1250mg/m²の量で、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして該治療は、1サイクルあたり1～7週間行われる。 20

【1197】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F (例えば、XがNである式1. 4 F) のF P T阻害剤；および
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回、約100mgの量で投与され、該シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、1サイクルあたり3週間または4週間に1回投与され、該ゲミシタビンは、約750～約1250mg/m²の量で、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして該治療は、1サイクルあたり1～7週間行われる。 30

【1198】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F (例えば、XがNである式1. 4 F) のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲミシタビン。

【1199】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F (例えば、XがNである式1. 4 F) のF P T阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該F P T阻害剤は、1日2回投与され、該カルボプラチンは、1サイクルあたり3週間に1回投与され、そして該ゲミシタビンは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、該治療は、1サイクルあたり1～7週間行われる。 40

【1200】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療す 50

る方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 50 mg ～ 約 200 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、そして該ゲミシタビンは、約 750 ～ 約 1250 mg / m² の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われる。

【1201】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する： 10

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われ、ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 75 mg ～ 約 125 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、そして該ゲミシタビンは、約 750 ～ 約 1250 mg / m² の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われる。

【1202】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する： 20

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；および
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲミシタビン、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 100 mg の量で投与され、該カルボプラチンは、約 5 ～ 約 8 の A U C を生じる量で、1 サイクルあたり 3 週間に 1 回投与され、そして該ゲミシタビンは、約 750 ～ 約 1250 mg / m² の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 7 週間行われる。

【1203】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する： 30

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；
- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤。

【1204】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する： H e r c e p t i n、C e t u x i m a b、T a r c e v a、I r e s s a、b e v a c i z u m a b、I M C - 1 C 1 1、S U 5 4 1 6 および S U 6 6 8 8。 40

【1205】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する：

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；

- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回投与され、該抗体である抗悪性腫瘍薬は、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該小分子である抗悪性腫瘍薬は、毎日投与され、該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1206】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 $1.4F$ （例えば、X が N である式 $1.4F$ ）の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する；

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；
- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 50 mg ～ 約 200 mg の量で投与され、該抗体である抗悪性腫瘍薬は、約 $2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該小分子である抗悪性腫瘍薬は、約 $50 \sim 2400\text{ mg/m}^2$ の量で、毎日投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1207】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 $1.4F$ （例えば、X が N である式 $1.4F$ ）の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する；

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；
- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤、

ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 75 mg ～ 約 125 mg の量で投与され、該抗体である抗悪性腫瘍薬は、約 $2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該小分子である抗悪性腫瘍薬は、約 $50 \sim 2400\text{ mg/m}^2$ の量で、毎日投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1208】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の式 $1.4F$ （例えば、X が N である式 $1.4F$ ）の F P T 阻害剤化合物および以下からなる群から選択される抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含する；

- (1) 抗体である E G F 阻害剤；
- (2) 小分子である E G F 阻害剤；
- (3) 抗体である V E G F 阻害剤；または
- (4) 小分子である V E G F キナーゼ阻害剤、

該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われ、ここで、該 F P T 阻害剤は、1 日 2 回、約 100 mg の量で投与され、該抗体である抗悪性腫瘍薬は、約 $2 \sim 10\text{ mg/m}^2$ の量で、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして該小分子である抗悪性腫瘍薬は、約 $50 \sim 2400\text{ mg/m}^2$ の量で、毎日投与され、そして該治療は、1 サイクルあたり 1 ～ 4 週間行われる。

【1209】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式 $1.4F$ （例えば、X が N である式 $1.4F$ ）の F P T 阻害剤化合物および 2 種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗

悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回、約 150 mg/m^2 ～約 250 mg/m^2 の量で投与されるパクリタキセルであり、そして該白金配位化合物は、約5～約8のAUCを生じる量で、1サイクルあたり1週間に1回投与されるカルボプラチンである。

【1210】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、有効量の式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤化合物および2種の抗悪性腫瘍薬を投与する工程を包含し、ここで、一方の抗悪性腫瘍薬は、タキサンであり、そして他方の抗悪性腫瘍薬は、白金配位化合物であり、ここで、該タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるドセタキセルであり、そして該白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回、約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるシスプラチンである。

10

【1211】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非小細胞肺癌を治療する方法に関し、該方法は、該患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤；および
- (b) カルボプラスチン；および
- (c) ドセタキセル。

20

【1212】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の頭部および頸部の扁平細胞癌を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤；および
- (b) 以下からなる群から選択される1種またはそれ以上の抗悪性腫瘍薬：
 - (1) タキサン；および
 - (2) 白金配位化合物。

【1213】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者の頭部および頸部の扁平細胞癌を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

30

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤；
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗悪性腫瘍薬：
 - (1) タキサン；
 - (2) 白金配位化合物；および
 - (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、5-フルオロウラシル）。

【1214】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者のCMLを治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤；
- (b) Gleevec；および
- (c) インターフェロン（例えば、Intron-A）。

40

【1215】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者のCMLを治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1. 4 F（例えば、XがNである式1. 4 F）のFPT阻害剤；
- (b) Gleevec；および
- (c) ペグ化インターフェロン（例えば、Peg-IntronおよびPegasis）。

【1216】

本発明の1実施形態は、そのような治療を必要としている患者のAMLを治療する方法

50

に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、シタラビン (例えば、A r a - C)) 。

【1217】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の A M L を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
 - (b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、シタラビン (例えば、A r a - C)) ；
- および
- (c) アントラサイクリン。

10

【1218】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) リタキシマブ (R i t u x a n) 。

【1219】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) リタキシマブ (R i t u x a n) ；および
- (c) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、フルダラビン (すなわち、F - a r a - A)) 。

20

【1220】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) G e n a s e n s e (B C L - 2 に対するアンチセンス) 。

【1221】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

30

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) プロテオソーム阻害剤 (例えば、M i l l e n i u m 製の P S - 3 4 1) 。

【1222】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) サリドマイドまたは関連したイミド。

【1223】

本発明の 1 実施形態は、そのような治療を必要としている患者の多発性骨髄腫を治療する方法に関し、該方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

40

- (a) 式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤；
- (b) サリドマイド。

【1224】

本発明の他の実施形態は、式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) の F P T 阻害剤を使用する上記実施形態に関し、ここで、F P T 阻害剤および抗悪性腫瘍薬の投与に加えて、その治療サイクル前、治療サイクル中または治療サイクル後にて、放射線療法もまた、投与される。

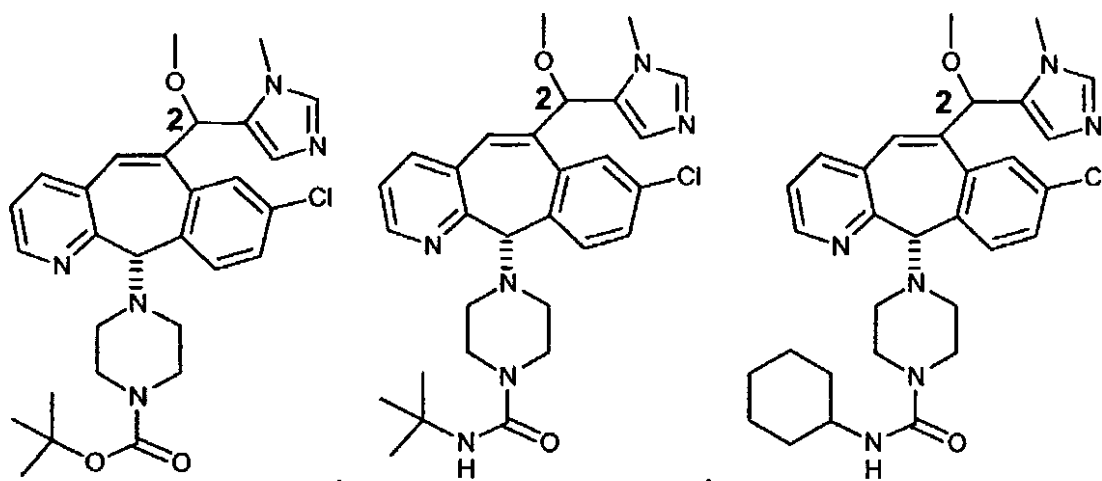
【1225】

式 1. 4 F (例えば、X が N である式 1. 4 F) を使用する本発明の実施形態について、式 1. 4 F の化合物は、好ましくは、以下からなる群から選択される：

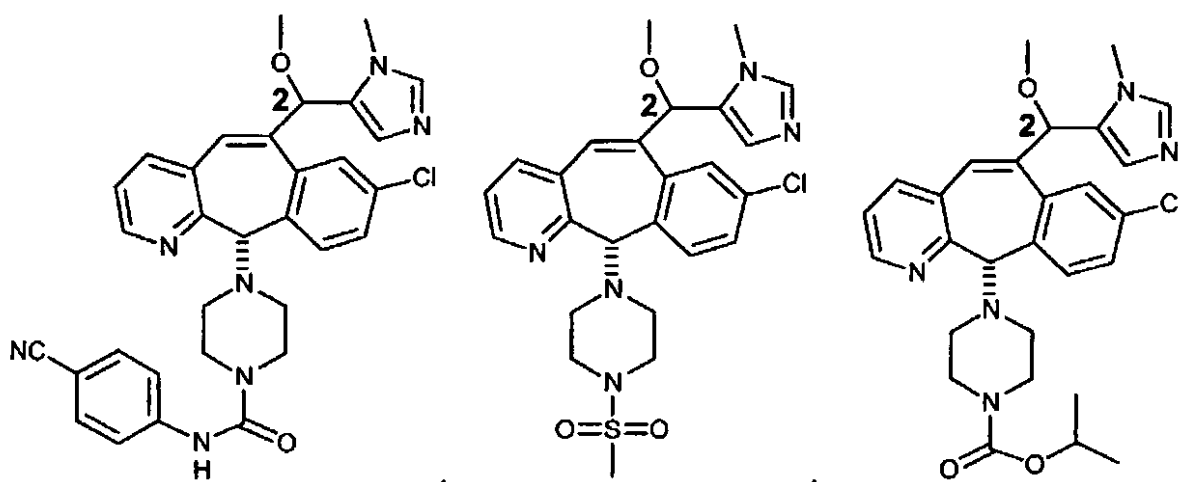
50

【 1 2 2 6 】

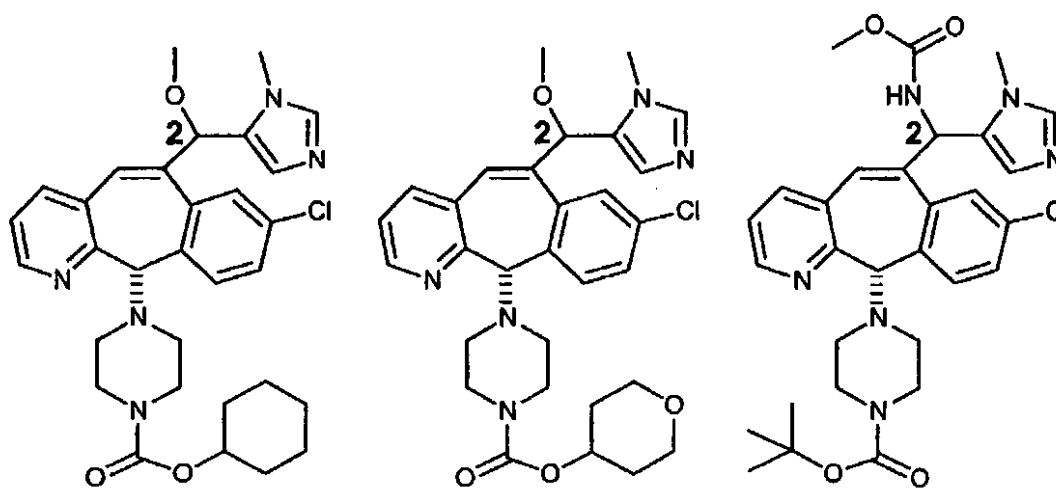
【 化 5 2 1 】



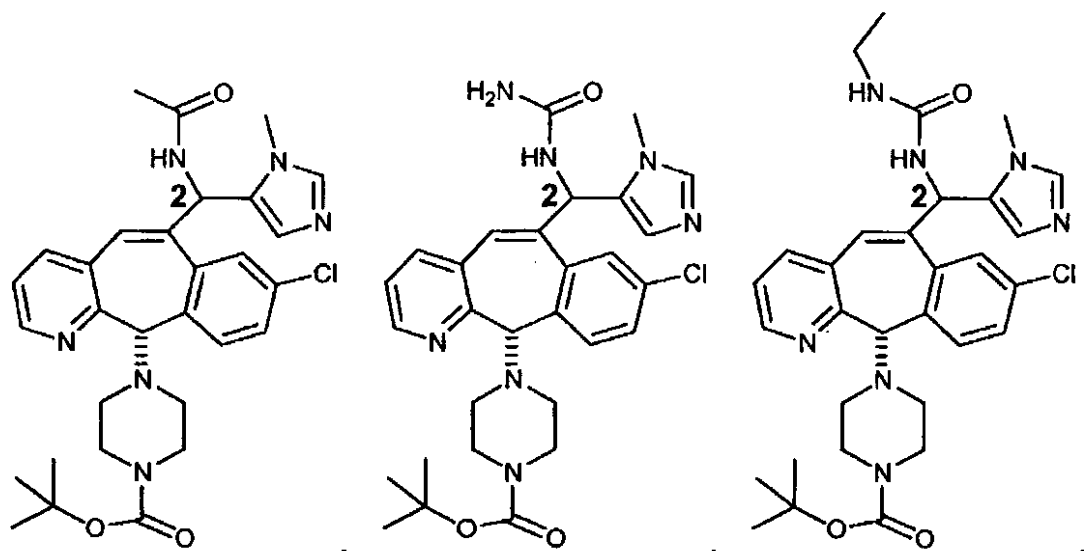
10



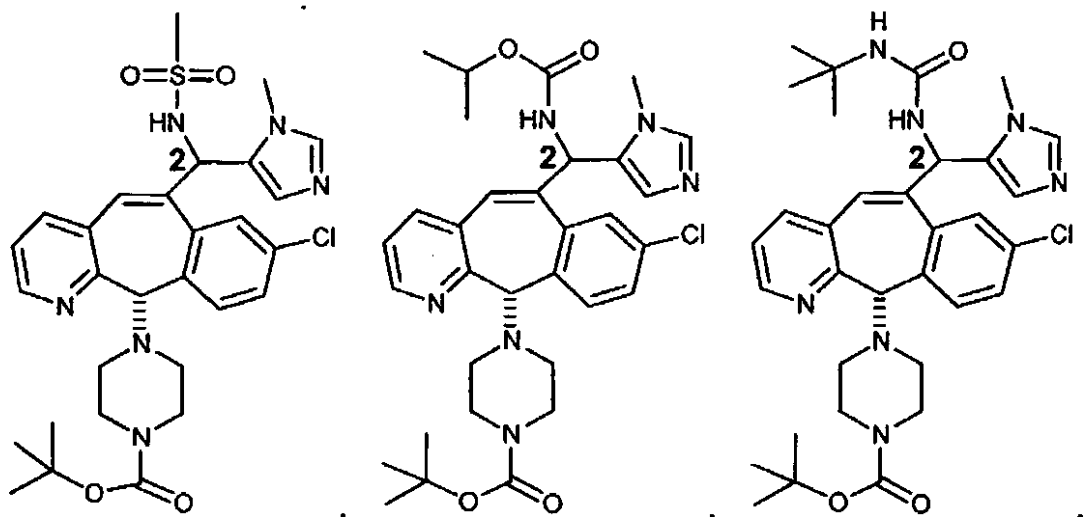
20



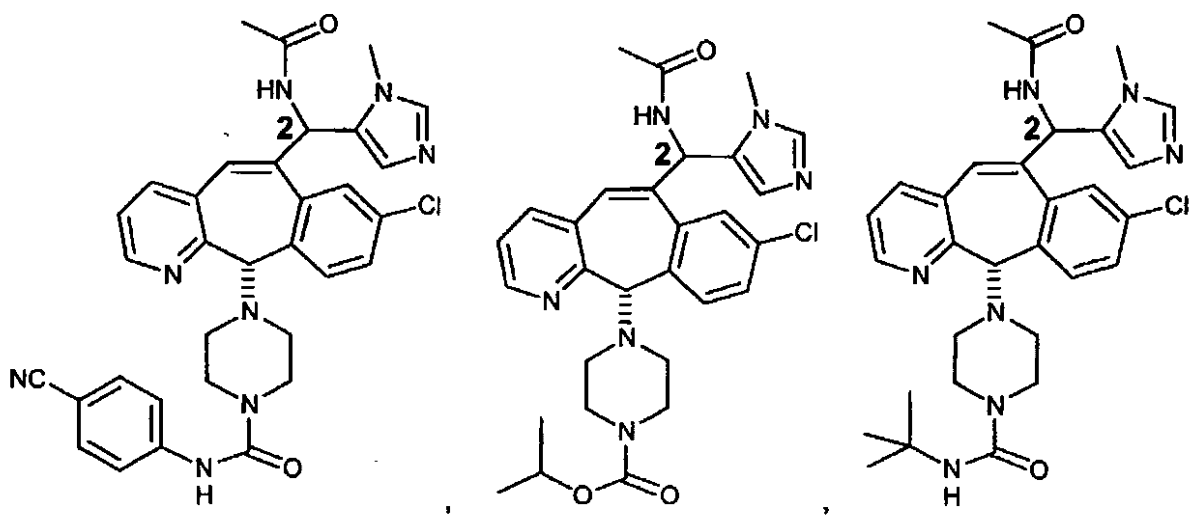
40



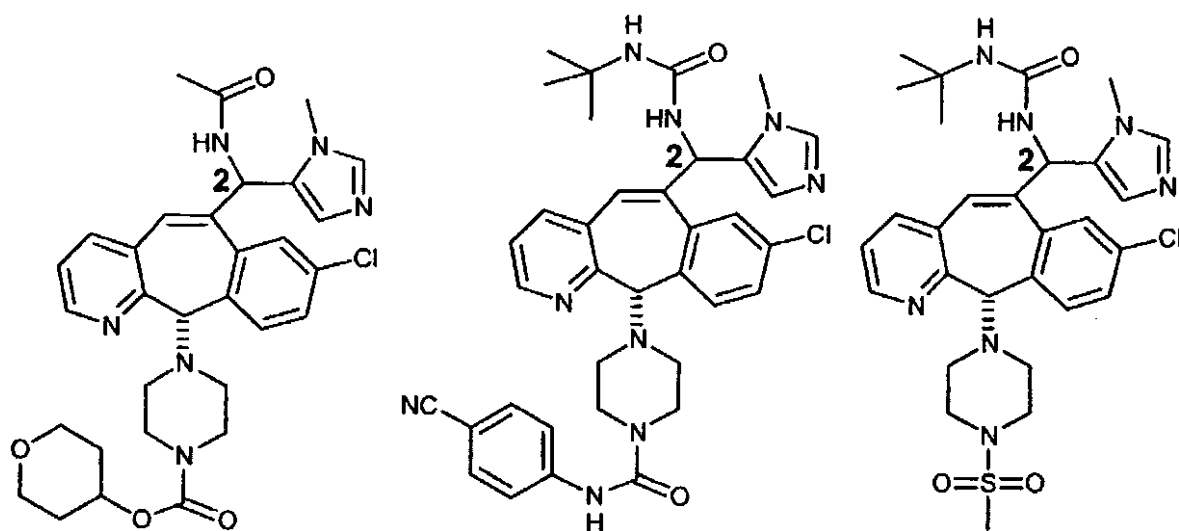
10



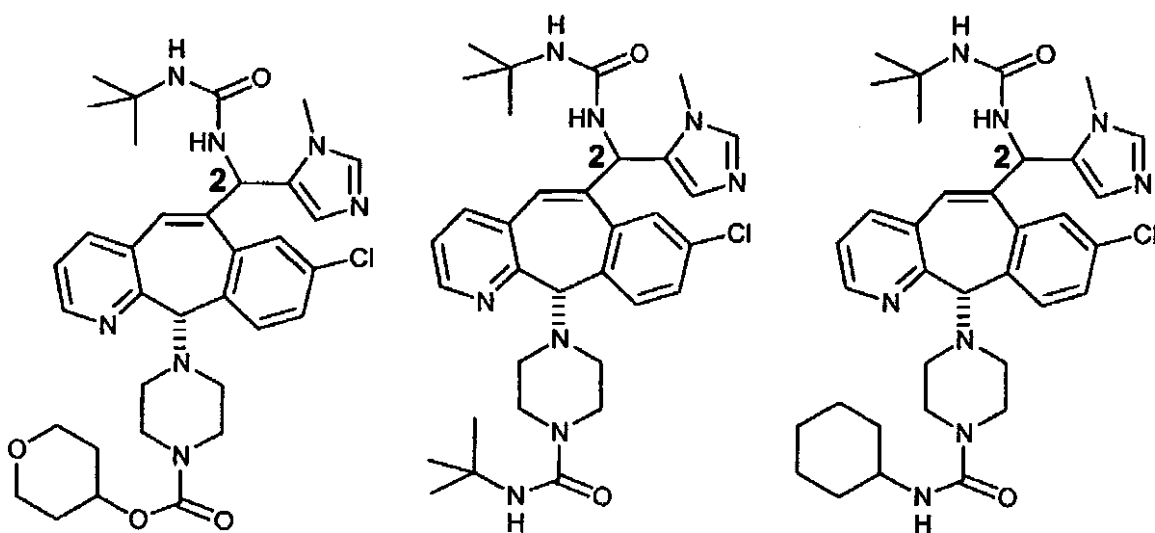
20



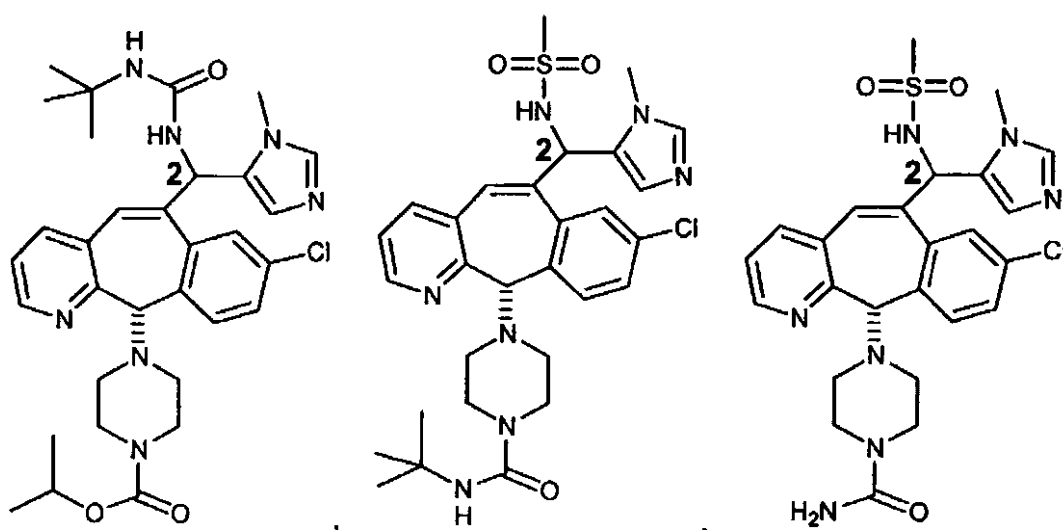
40



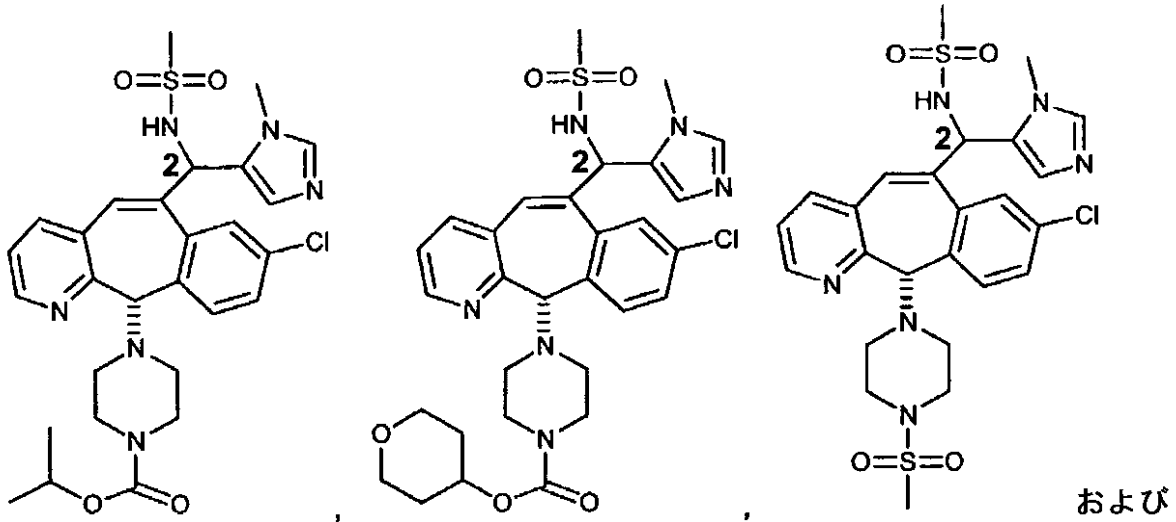
10



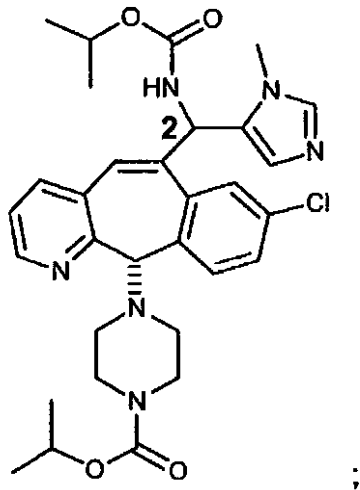
20



40



10



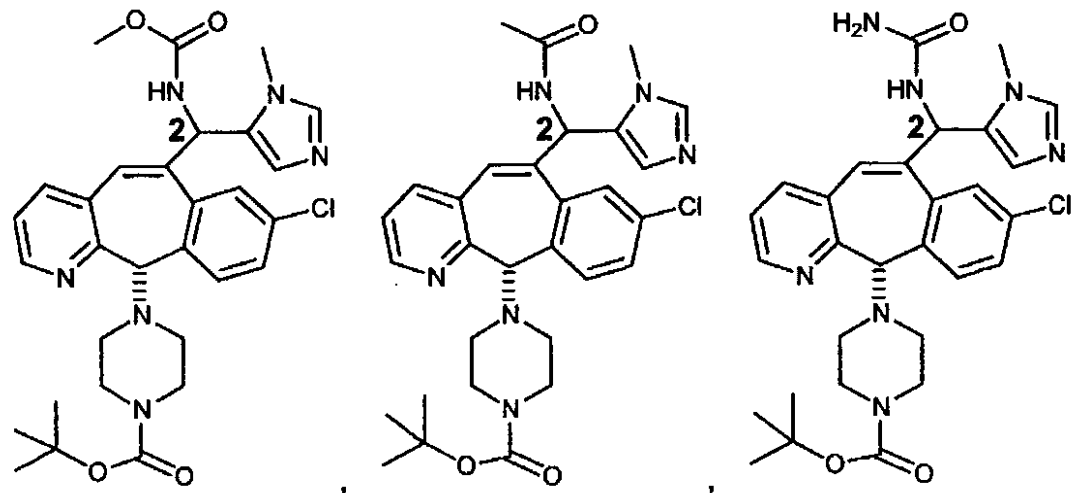
20

さらに好ましくは、以下からなる群から選択される：

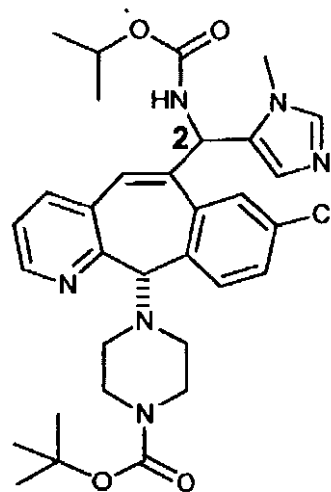
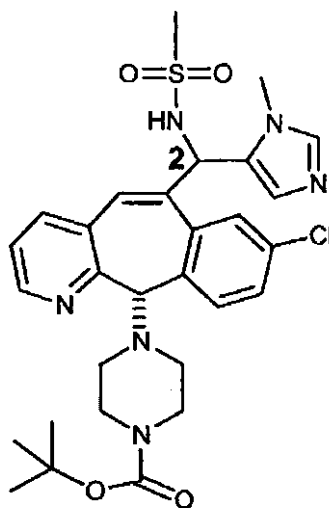
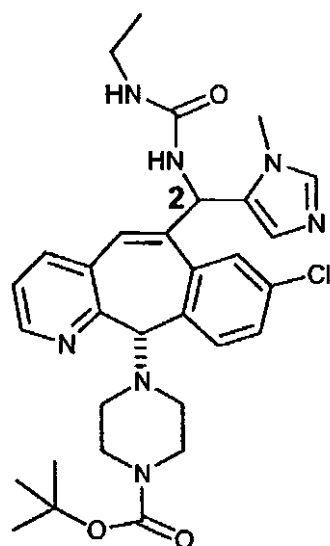
30

【1 2 2 7】

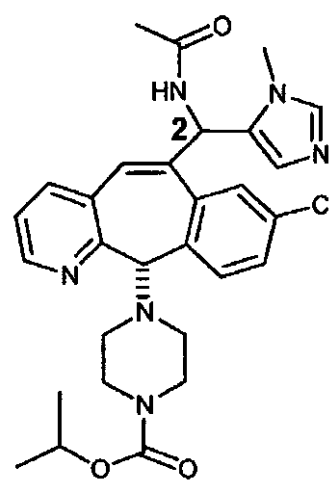
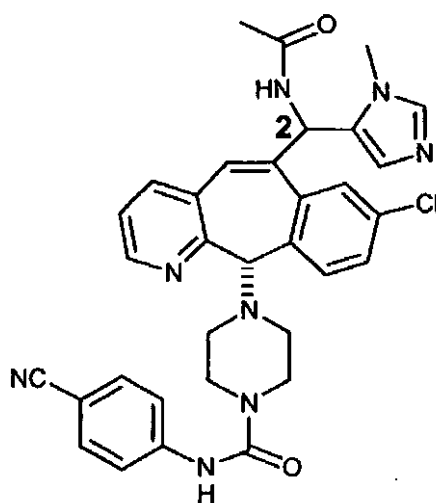
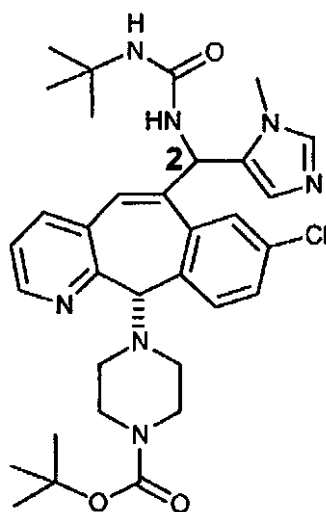
【化 5 2 2】



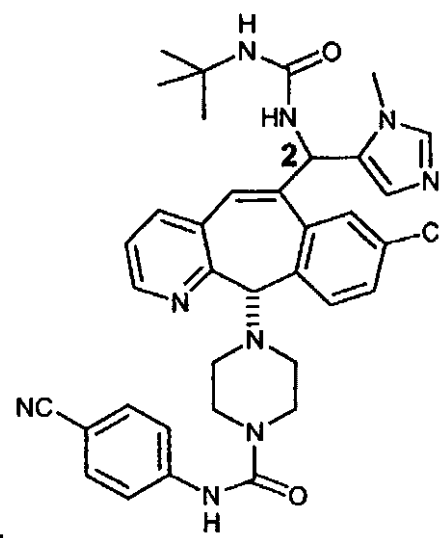
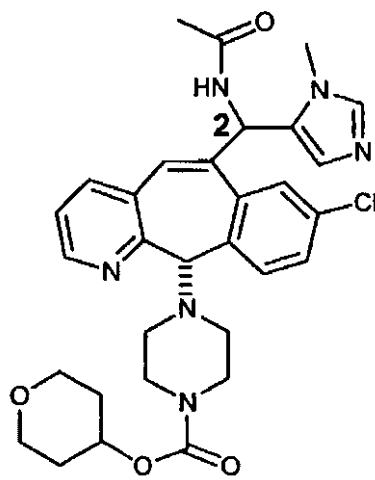
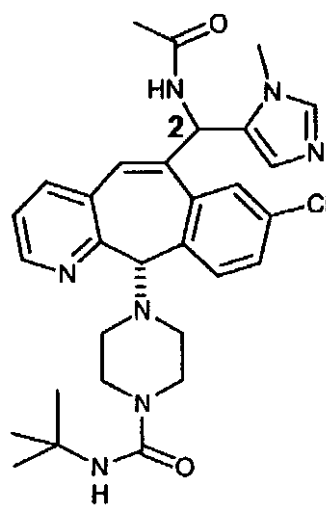
40



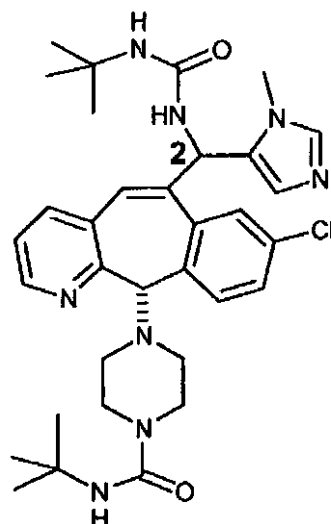
10



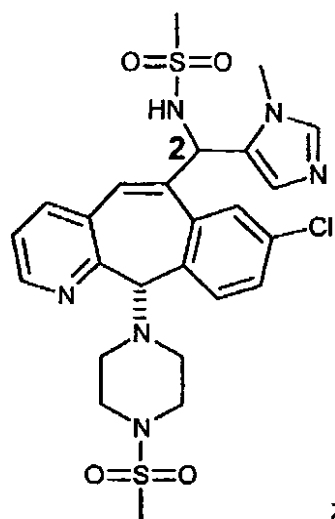
20



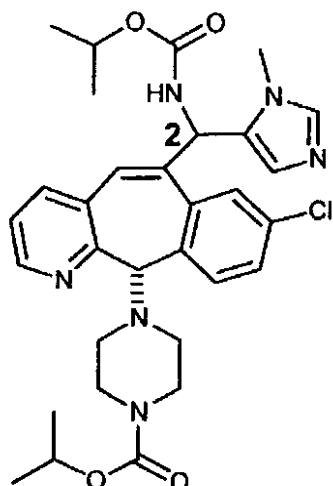
40

CC(C)(C)NC(=O)N1CCN(C1)[C@H]2C=C3C(=C2)C(=C4C(=C3)C(=CC=C4)N)C(=C5C(=CC=C6C(=C5)N=C6S(=O)(=O)N)C7=CN=CN=C7)C8=CC=CC=C8Cl

40



および

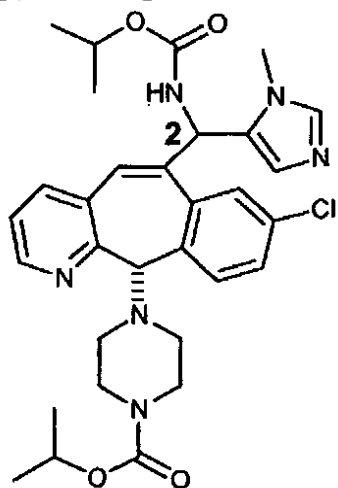


10

最も好ましくは、以下である：

【1228】

【化523】



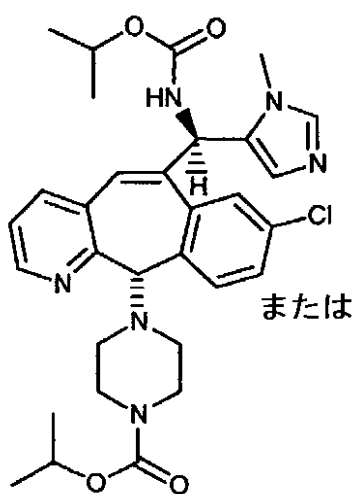
20

30

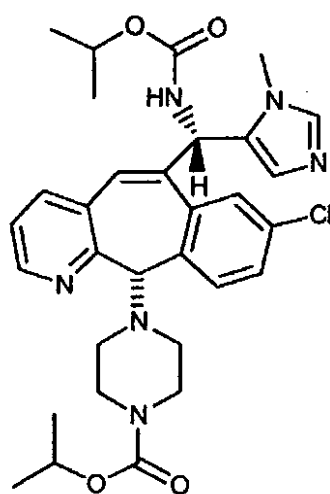
さらにより好ましくは、以下である：

【1229】

【化524】



または

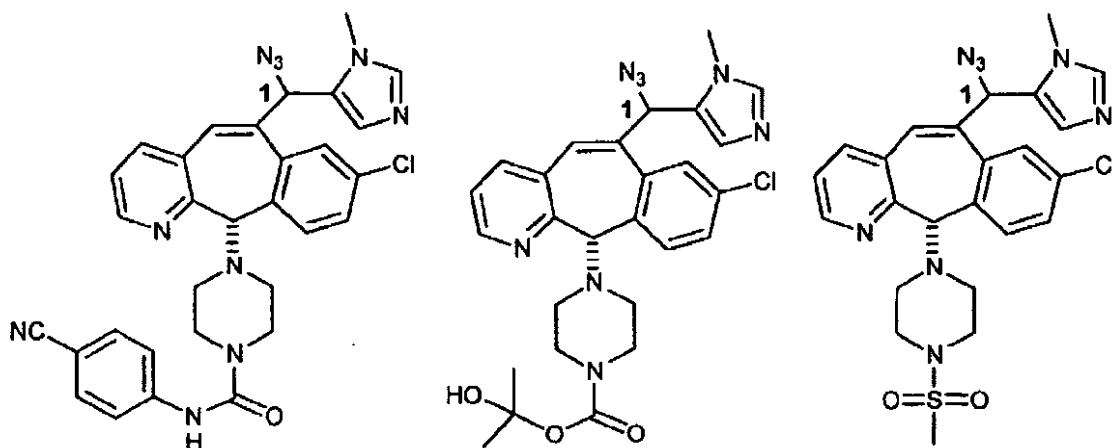
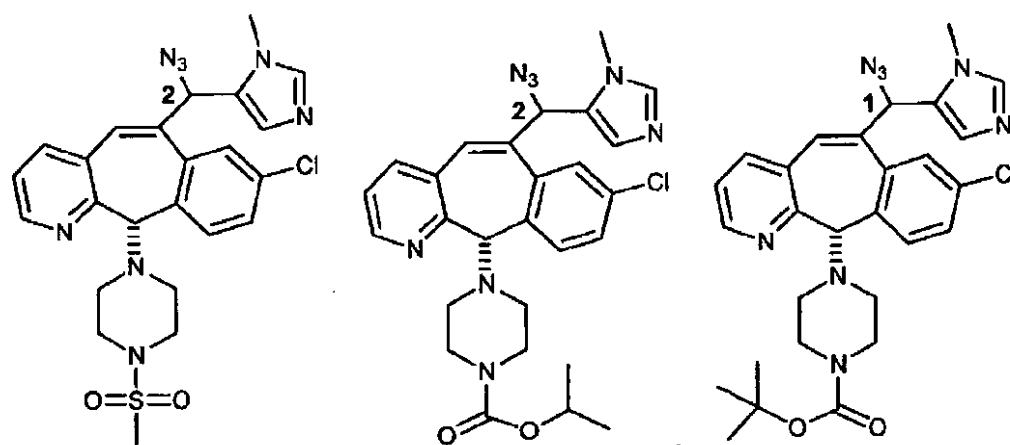
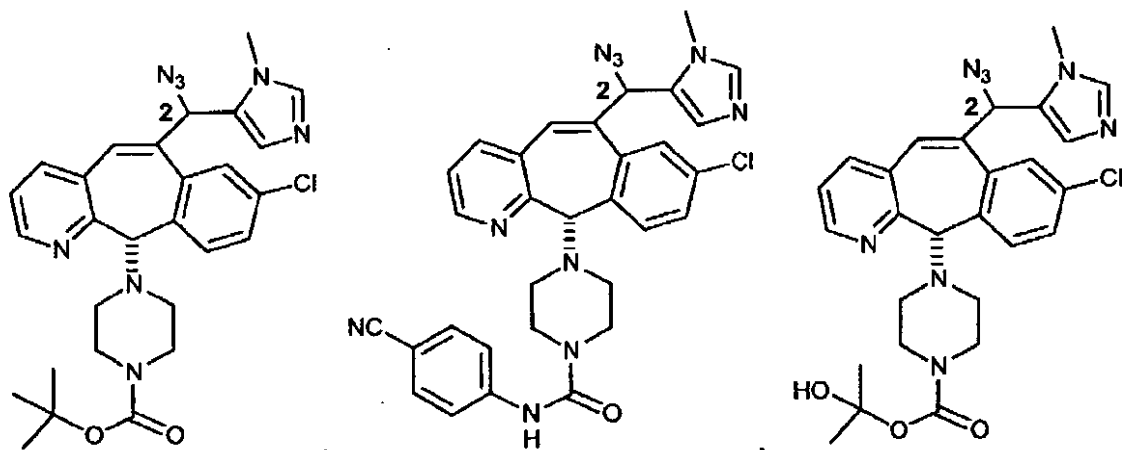


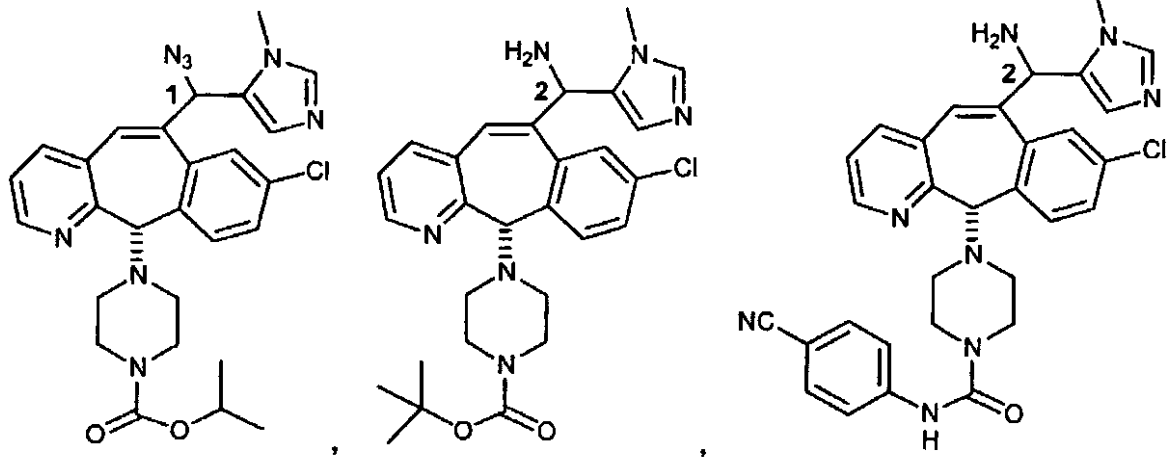
40

の使用について記述した様式と同じ様式で使用され、これらの他の実施形態では、これらの化合物は、好ましくは、以下からなる群から選択される：

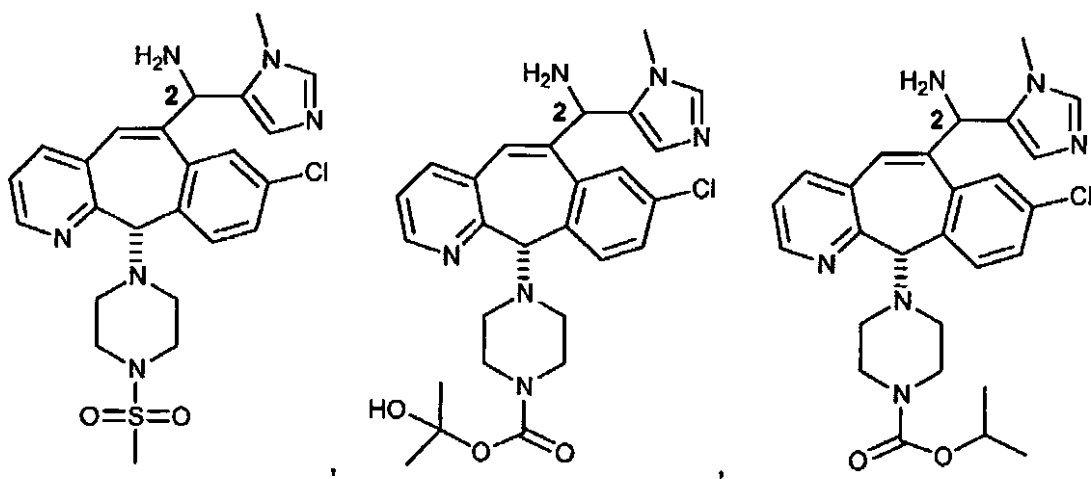
【1230】

【化525】

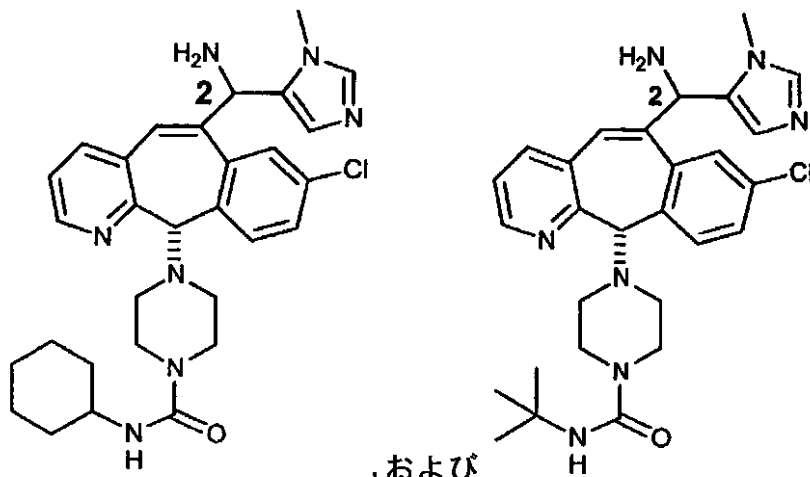




10



20



30

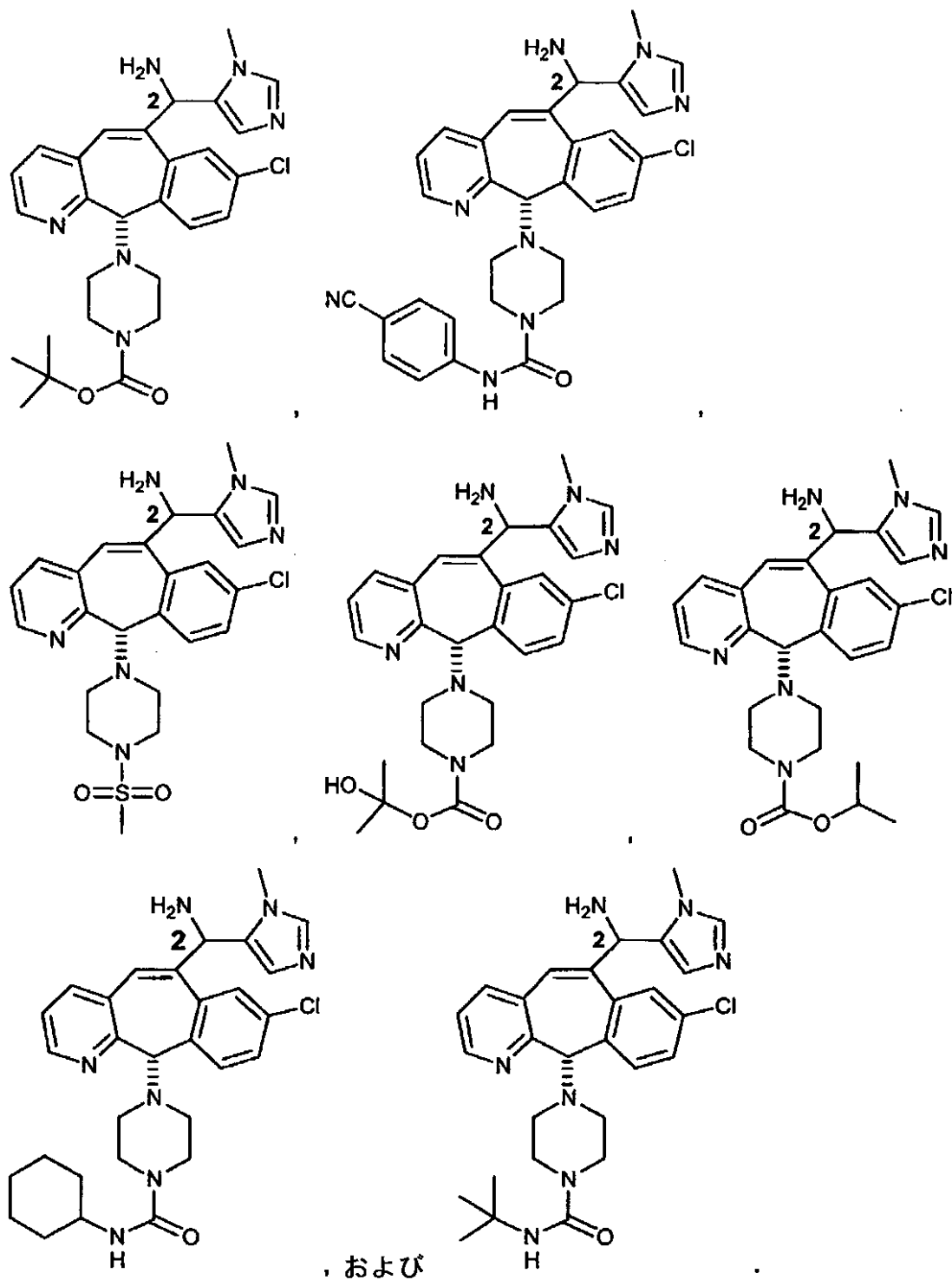
, および ;

40

さらに好ましくは、以下からなる群から選択される：

【 1 2 3 1 】

【化 5 2 6】



, および

本発明は、上で述べた特定の実施形態に関連して記述されているものの、その多くの代替、改良および変更は、当業者に明らかである。このような全ての代替、改良および変更は、本発明の精神および範囲内に入ると解釈される。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/05479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D221/16 C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D405/14
 C07D409/14 C07D417/14 C07D521/00 A61K31/47 A61K31/50
 A61K31/444 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/496 A61K31/505

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)

IPC 7 C07D

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

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

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 10516 A (SCHERING CORP) 20 April 1995 (1995-04-20) cited in the application page 2, line 17 - line 20 page 3, formula (1.0) page 14, line 6 - line 13 Examples	27-135
Y	WO 01 56552 A (PALMER PETER ALBERT ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HORAK IVAN DAV) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application page 26, line 5,6,13,14	27-135

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2003

Date of mailing of the international search report

04. 08. 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/05479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P35/00

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)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2003

Date of mailing of the international search report

04.08.2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

International Application No. PCT/US 03/05479

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-71,136

Present claims 1-71 and 136 relate to an extremely large number of possible compounds.

Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the present claims 72-135.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/05479**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 116-135 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-71,136
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/05479

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9510516	A	20-04-1995	AT 210654 T	15-12-2001
			AU 700246 B2	24-12-1998
			AU 7970394 A	04-05-1995
			AU 735262 B2	05-07-2001
			AU 9239998 A	04-02-1999
			CA 2174104 A1	20-04-1995
			DE 69429441 D1	24-01-2002
			DE 69429441 T2	29-08-2002
			DK 723540 T3	25-03-2002
			EP 1123931 A1	16-08-2001
			EP 0723540 A1	31-07-1996
			ES 2164718 T3	01-03-2002
			HU 76056 A2	30-06-1997
			IL 111235 A	19-03-2001
			JP 2880576 B2	12-04-1999
			JP 8510760 T	12-11-1996
			NZ 275647 A	30-08-1999
			NZ 329374 A	29-07-1999
			PT 723540 T	31-05-2002
			SG 75084 A1	19-09-2000
			US 2003055065 A1	20-03-2003
			WO 9510516 A1	20-04-1995
			US 6365588 B1	02-04-2002
			US 6242458 B1	05-06-2001
			US 5719148 A	17-02-1998
			US 5714609 A	03-02-1998
			US 5696121 A	09-12-1997
			US 5807853 A	15-09-1998
			US 2002068742 A1	06-06-2002
			ZA 9407971 A	12-07-1996
WO 0156552	A	09-08-2001	AU 3372601 A	14-08-2001
			CA 2396865 A1	09-08-2001
			WO 0156552 A2	09-08-2001
			EP 1255537 A2	13-11-2002
			US 2003027839 A1	06-02-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 401/14

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ジュ, ヒュー ワイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレインズ, カウンティーク
ラブ ブールバード 38

(72)発明者 ンジョロジ, エフ. ジョージ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ワレン, ソフトウッド ウェイ 11

(72)発明者 クーパー, アラン ビー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07006, ウェスト カルドウェル, ナタリー ドラ
イブ 23

(72)発明者 グジ, ティモシー ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07928, チャサム, レッド ロード 48

(72)発明者 レーン, ディナナス エフ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07751, モーガンビル, ヘイグランドライ 2

(72)発明者 マイナー, キース ピー.

アメリカ合衆国 テキサス 75249, ダラス, グレンウェイ ドライブ 7916

(72)発明者 ドール, ロナルド ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07960, コンバート ステーション, コンコード
レーン 8

(72)発明者 ガールジャヴァラブハン, ビオール モービル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07054, パーシッパニー, メープルウッド ドライ
ブ 10

(72)発明者 サンサナム, パマ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807, ブリッジウォーター, サマーセット アベ
ニュー 10

(72)発明者 ピント, パトリック エー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07950, モリス プレインズ, バトル リッジ ロ
ード 34

(72)発明者 ヴィバルブハン, バンチャ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07033, ケニルワース, ノース 24ティーエイチ
ストリート 201

(72)発明者 カーティカー, カーティック エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08520, イースト ウィンドソー, コロンビア ア
ベニュー 24

(72)発明者 アルヴァレズ, カルメン エス.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07204, ローゼル パーク, ダルトン ストリート
117

- (72)発明者 バルドウィン, ジョン ジェイ.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19437, グウィネッド バレー, ギブシー ヒル サークル 621
- (72)発明者 リ, ゲ
中国 上海 200135, ルージャージー ガーデン タオリン ロード ナンバー815, ビルディング 7, ルーム 201
- (72)発明者 ファン, チャーユー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536, プレインズボーロ, アッシュフォード ドライブ 52
- (72)発明者 ジェームス, レイ エー.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19007, ブリストル, ラドクリフ ストリート 1036
- (72)発明者 バイショップ, ダブリュー. ロバート
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07444, ポンプトン プレインズ, ホッパー アベニュー 17
- (72)発明者 ワン, ジェームス ジェイ・エス
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, ウナミ テラス 47
- (72)発明者 デサイ, ジャグディッシュ エー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08831, モンロー タウンシップ, フォレスト パーク テラス 3
- Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC25 DD17 EE01
4C084 AA19 AA23 NA05 ZB261 ZB262 ZC202 ZC422
4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 NA14 ZB26

【要約の続き】

れている。この方法において、FPT阻害剤および抗悪性腫瘍薬の投与に加えて、その治療サイクル前、治療サイクル中または治療サイクル後にて、放射線療法もまた、投与される。