(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7028860号
(P7028860)

(45)発行日　令和4年3月2日(2022.3.2)

(24)登録日　令和4年2月21日(2022.2.21)

(51)国際特許分類

C07D 239/48 (2006.01)	C07D	239/48	CSP
A61K 31/505 (2006.01)	A61K	31/505	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/506	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	

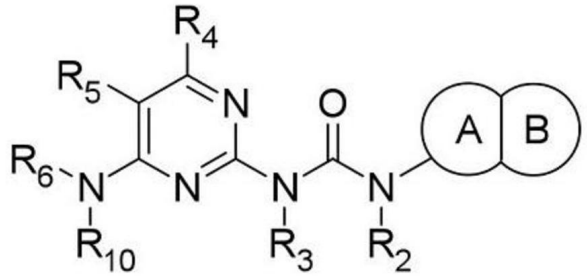
請求項の数　61　（全259頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-511439(P2019-511439)
(86)(22)出願日　平成29年8月25日(2017.8.25)
(65)公表番号　特表2019-526568(P2019-526568A)
(43)公表日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/048716
(87)国際公開番号　WO2018/039621
(87)国際公開日　平成30年3月1日(2018.3.1)
審査請求日　令和2年8月25日(2020.8.25)
(31)優先権主張番号　62/380,281
(32)優先日　平成28年8月26日(2016.8.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517286582
カーテナ ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国 ７８７５６ テキサス州 オースティン マラソン・ブールバード ４２００ スイート ２００
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　ビートン，グラハム
アメリカ合衆国 ９２１２８ カリフォルニア州 サンディエゴ バーナード・トレイルズ・ドライブ １８８５８
(72)発明者　マクハーディ，スタントン エフ．
アメリカ合衆国 ７８０７４ テキサス州 ワーリング ベニット・ロード ３１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＯＬＩＧ２活性の阻害

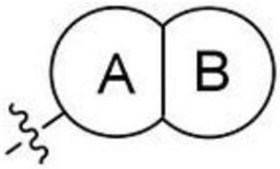
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、
【化１】



式 (I)

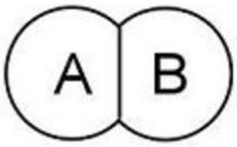
式中、

【化２】



はナフタレンまたは二環式Ｃ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、

【化３】



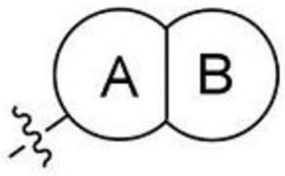
は、非置換であるか、１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、
Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、
Ｒ４とＲ５は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ６は、Ｈ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６、または－ＯＲ２２であり、
Ｒ８はそれぞれ独立して、Ｈあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ９はそれぞれ独立して、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１０はＨ、または非置換のＣ１－Ｃ４アルキルであり、
Ｒ１１はＨ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９、あるいは－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、
Ｒ１２はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１３はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１４とＲ１５はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１６は置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、
Ｒ１７は－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０、－ＣＯ２Ｒ２１、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シク

ロアルキルであり、あるいは、２つのＲ１８は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１９は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２０は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２１はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、あるいは、２つのＲ２１は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ２２は、Ｈ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｍは２－６であり、
および、ｎは１－５である、化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

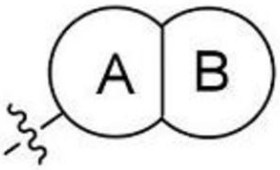
【請求項２】
ＲとＲはそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
ＲとＲはそれぞれＨである、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ６は－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ１２がＨである、請求項１－４のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ１２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－４のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ１２が－ＣＨ３である、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－９のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ１９が－ＣＨ３である、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｒ１１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１３】
Ｒ１１が－ＣＨ３である、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ１１が置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１５】
Ｒ１１が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｒ１１がＨである、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１８】

Ｒ１３がＨである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ１３が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０である、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ２０が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１である、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２である、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ２１がそれぞれ独立して、Ｈまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ１７が置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２７】
ｍが２である、請求項１－２６のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項２８】
ｍが３である、請求項１－２６のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項２９】
ｍが４である、請求項１－２６のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項３１】
ｎが１である、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ１６が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２である、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｒ１８がそれぞれ独立して、Ｈまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－３４のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項３６】
Ｒ１４およびＲ１５がそれぞれＨである、請求項１－３４のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項３７】
Ｒ６が－ＯＲ２２である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ２２がＨである、請求項３７に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ２２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項３７に記載の化合物。

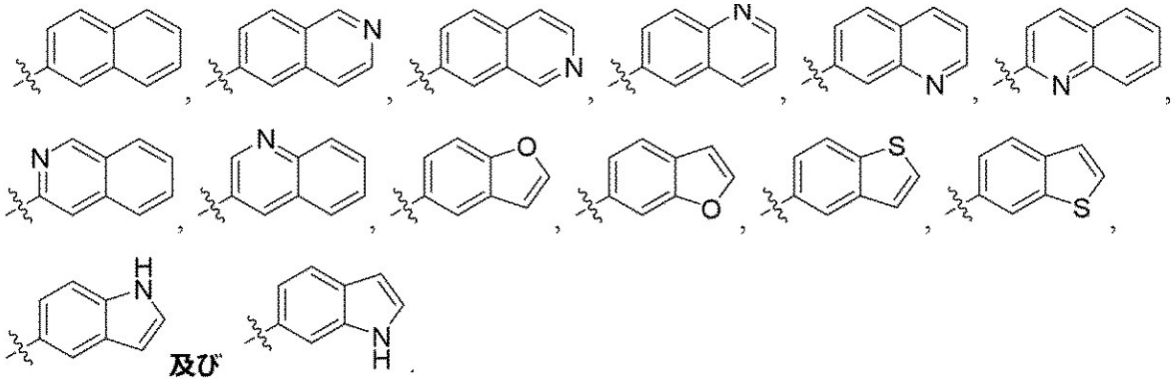
【請求項４０】
Ｒ６がＨである、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４１】
Ｒ６が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ４がＨである、請求項１－４１のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ４が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－４１のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４４】
Ｒ４が－ＣＨ３である、請求項４３に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ４が非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、請求項１－４１のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ５がＨである、請求項１－４５のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ１０がＨである、請求項１－４６のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４８】
【化４】



が非置換のナフタレンあるいは非置換の二環式のＣ５－Ｃ９ヘテロアリールである、請求項１－４７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項４９】
【化５】



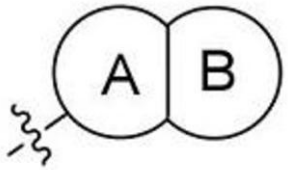
は
【化６】



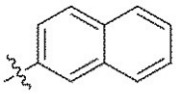
及び

から選択される、請求項１－４８のいずれか１つに記載の化合物。

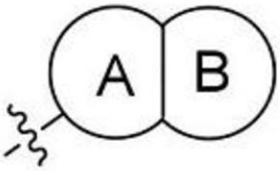
【請求項５０】
【化７】



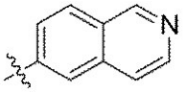
は
【化８】



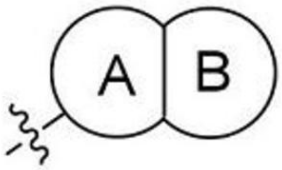
である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項５１】
【化９】



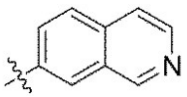
は
【化１０】



である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項５２】
【化１１】

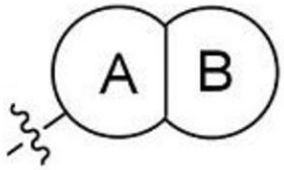


は
【化１２】



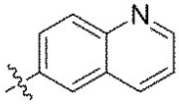
である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項５３】

【化１３】



は

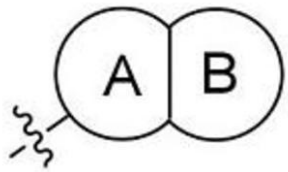
【化１４】



である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。

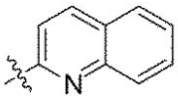
【請求項５４】

【化１５】



は

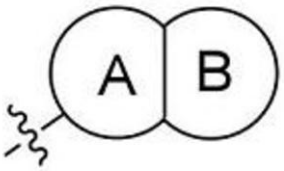
【化１６】



である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。

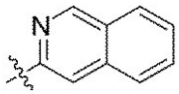
【請求項５５】

【化１７】



は

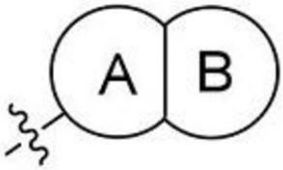
【化１８】



である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。

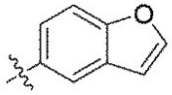
【請求項５６】

【化１９】



は

【化２０】

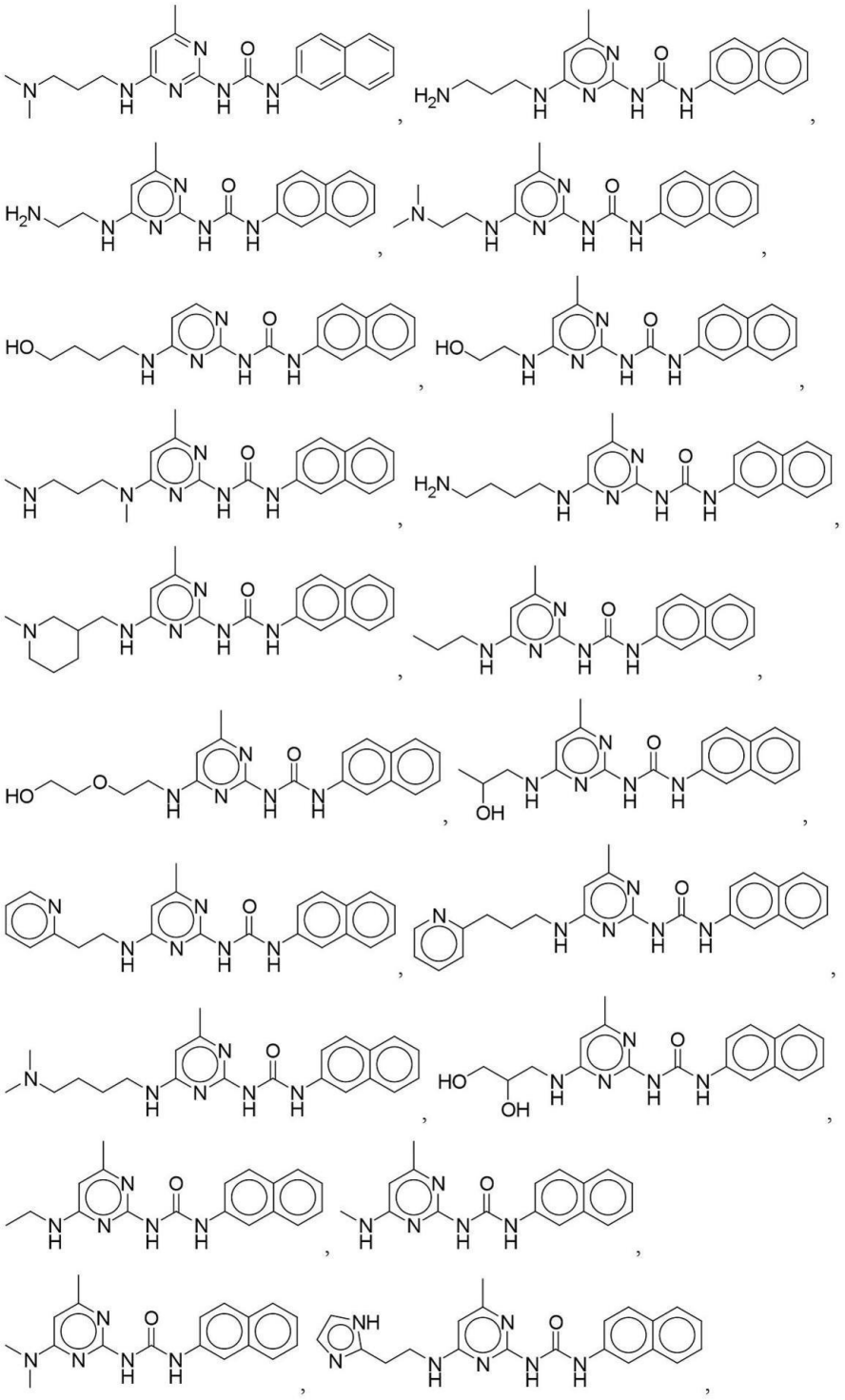


である、請求項１－４９のいずれか１つに記載の化合物。

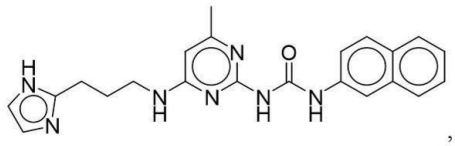
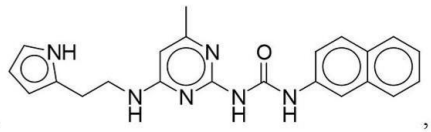
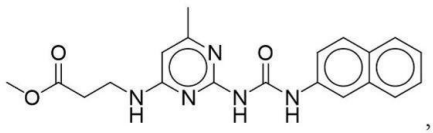
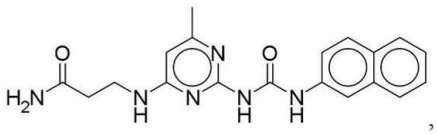
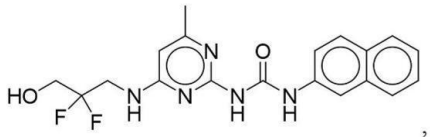
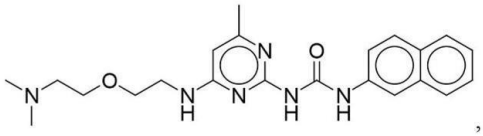
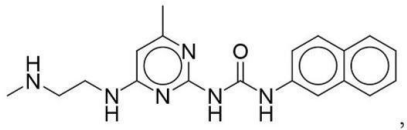
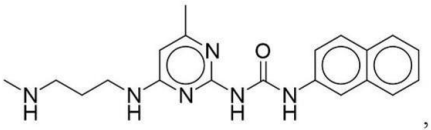
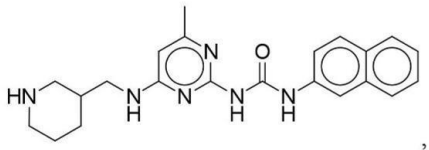
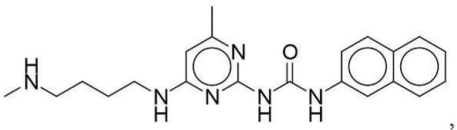
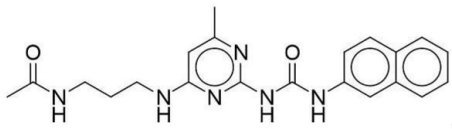
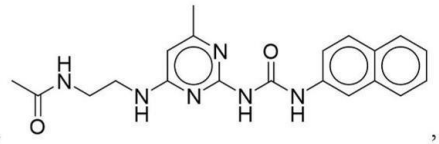
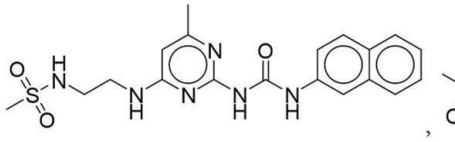
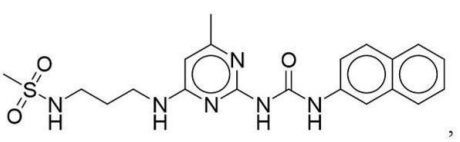
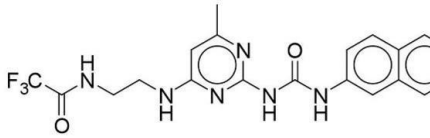
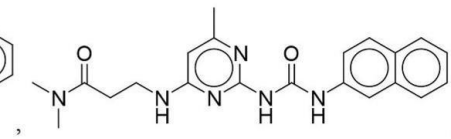
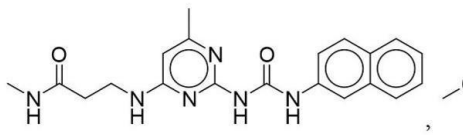
【請求項５７】

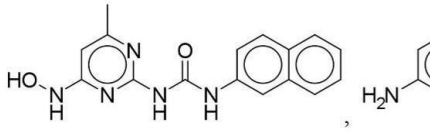
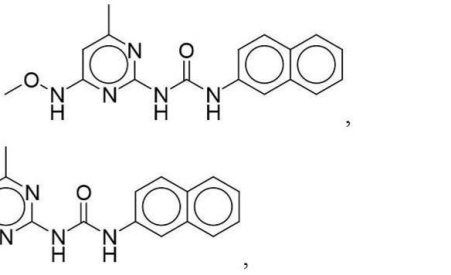
以下から選択された化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化２１】



【化２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

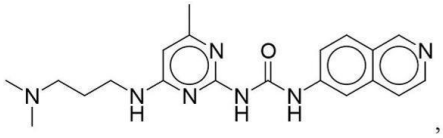
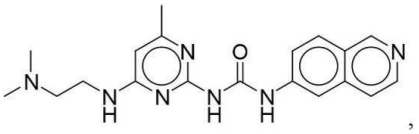
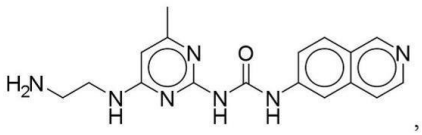
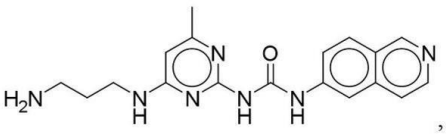
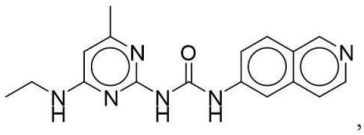
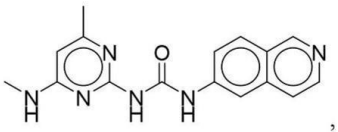
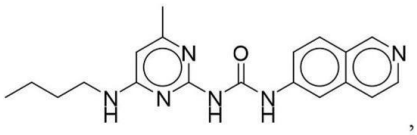
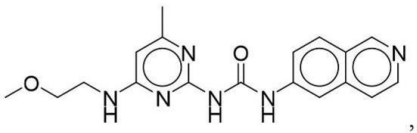
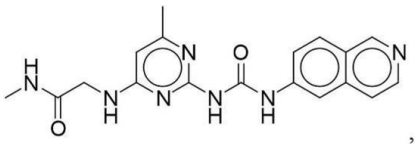
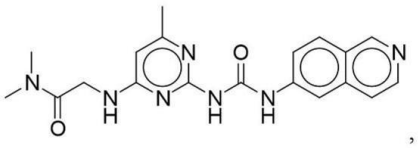
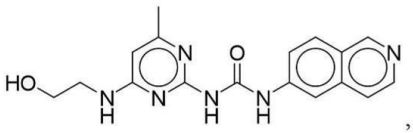
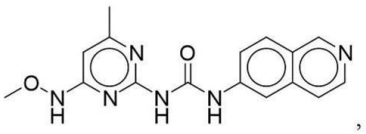
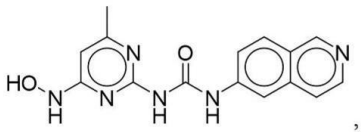
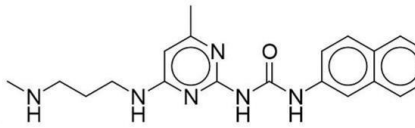
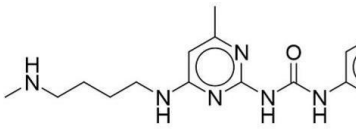
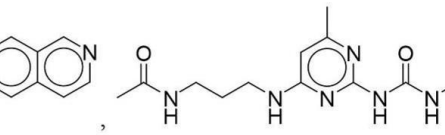
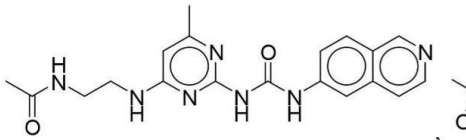
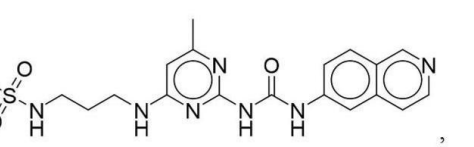
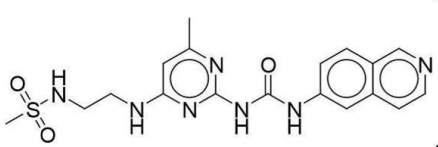
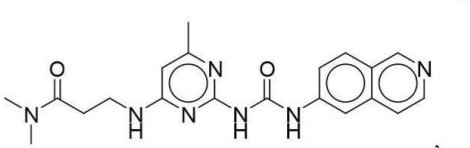
,

,

,

,

【化２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

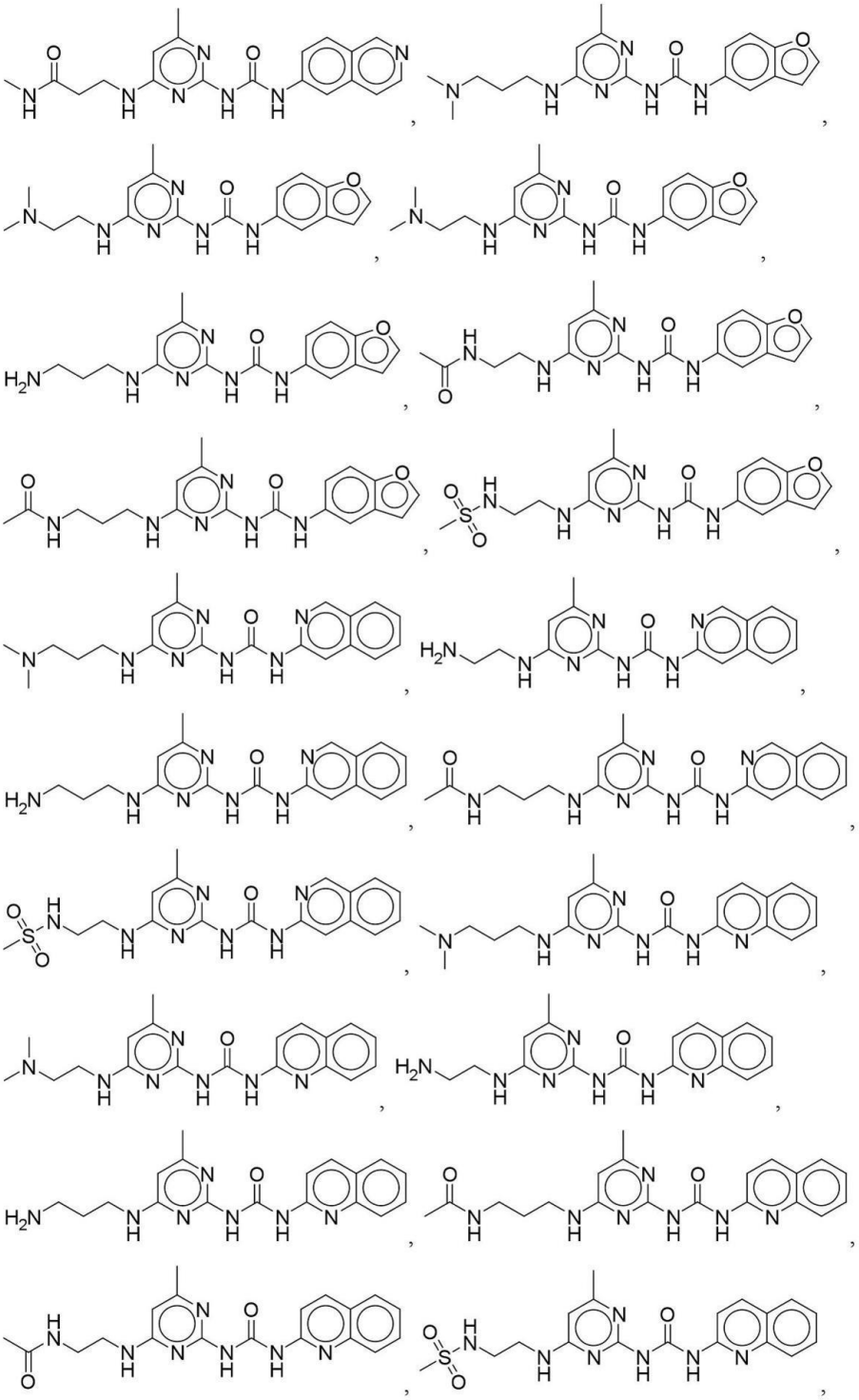
20

30

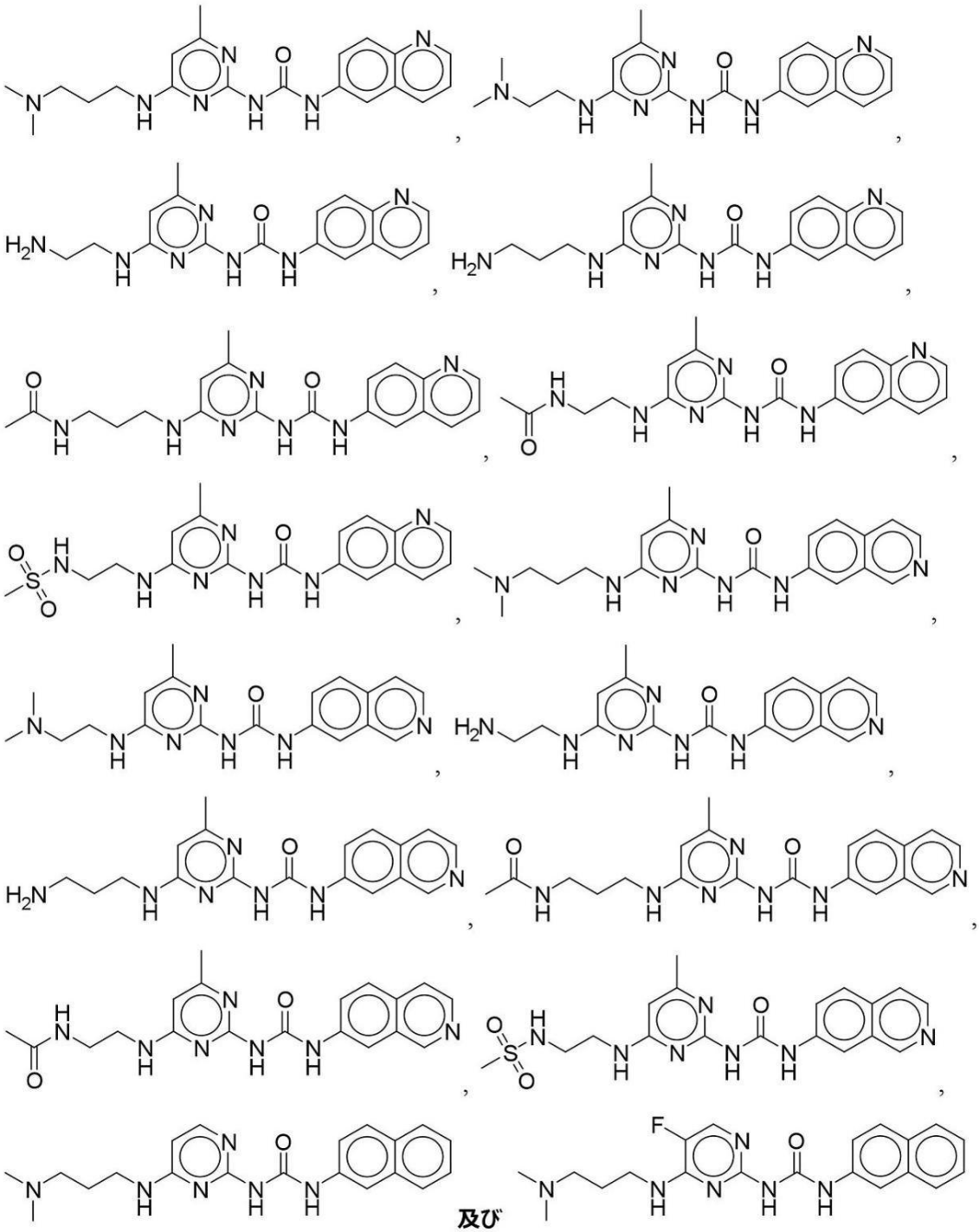
40

50

【化２４】



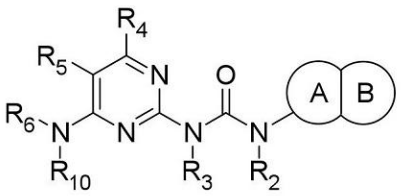
【化２５】



及び

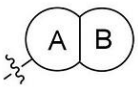
【請求項５８】
請求項１－５７のいずれか１つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項５９】
被験体における癌疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項１－５７のいずれか１つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む組成物の使用。
【請求項６０】
癌が、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である、請求項５９に記載の使用。

【請求項６１】
細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害するための薬剤の製造における、請求項１－５７のいずれか１つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１６年８月２６日に出願された米国仮特許出願第６２／３８０，２８１号の利益を主張するものであり、これはその全体において参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
最新の脳腫瘍治療薬は患者の生存期間中央値を６か月しか延長できず、甚大な全身毒性を引き起こす。この毒性は、認知、内分泌障害、および運動作用の観点から、生き残るわずかな患者の深刻な長期間の病的状態の原因となる。現在、脳腫瘍は、１５か月の生存期間中央値で本質的には不治である。
【発明の概要】
【０００３】
Ｏｌｉｇ２活性の阻害のための、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物（以降、「式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物」）、あるいは、そのような化合物を含む組成物、およびその使用方法が本明細書に記載されている。
【０００４】
１つの態様では、式（Ｉ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが本明細書に記載され、
【０００５】
【化１】

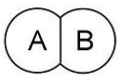


式 (I)

式中、
【０００６】
【化２】



はナフタレンまたは二環式Ｃ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、
【０００７】
【化３】



は、非置換であるか、１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、

Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、
Ｒ４とＲ５は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ６は、Ｈ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６、または－ＯＲ２２であり、
Ｒ８はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ９はそれぞれ独立して置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１０はＨ、または非置換のＣ１－Ｃ４アルキルであり、
Ｒ１１はＨ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９、あるいは－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、
Ｒ１２はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１３はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１４とＲ１５はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１６は置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、
Ｒ１７は－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０、－ＣＯ２Ｒ２１、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルであり、あるいは、２つのＲ１８は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１９は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２０は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２１はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、あるいは、２つのＲ２１は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ２２は、Ｈ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり，
ｍは２－６であり、および、
ｎは１－５である。

【０００８】

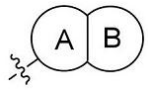
１つの実施形態では、Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１２がＨである、式（Ｉ）

の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１２が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９で、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０であり、Ｒ２０が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１であり、Ｒ２１がＨあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれ独立してＨあるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１７が置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、ｍが２である、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態において、ｍが３である、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態において、ｍが４である、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１６である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、ｎが１である、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態では、Ｒ１６が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ独立してＨあるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の

実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０００９】

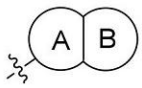
【化４】



が非置換のナフタレンまたは非置換の二環式Ｃ５－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００１０】

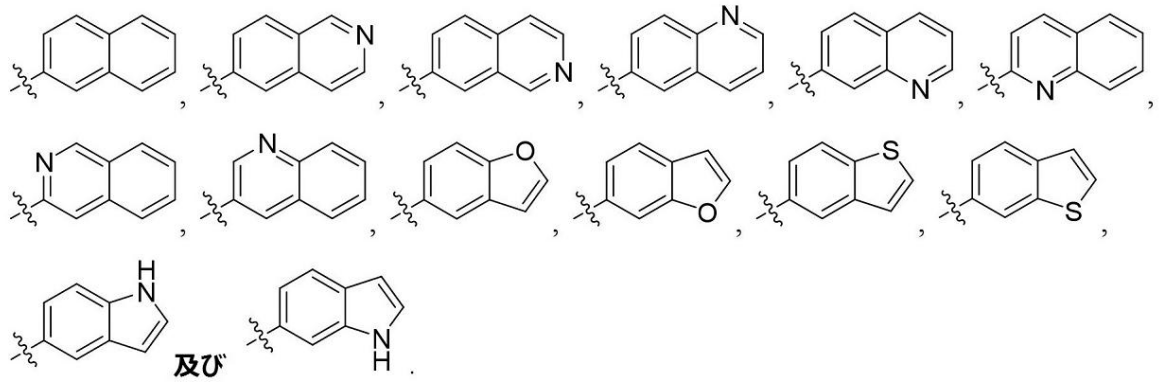
【化５】



が

【００１１】

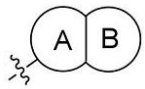
【化６】



から選択される、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００１２】

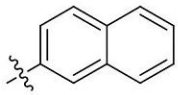
【化７】



が

【００１３】

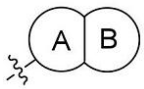
【化８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００１４】

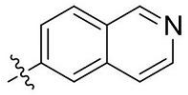
【化９】



が

【００１５】

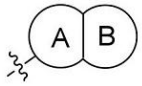
【化１０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００１６】

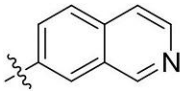
【化１１】



が

【００１７】

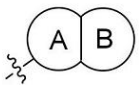
【化１２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００１８】

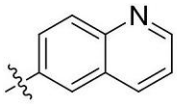
【化１３】



が

【００１９】

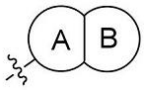
【化１４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００２０】

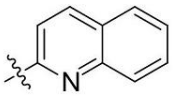
【化１５】



が

【００２１】

【化１６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００２２】

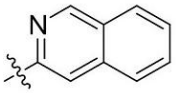
【化１７】



が

【００２３】

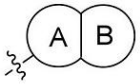
【化１８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【００２４】

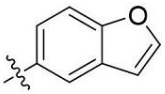
【化１９】



が

【００２５】

【化２０】



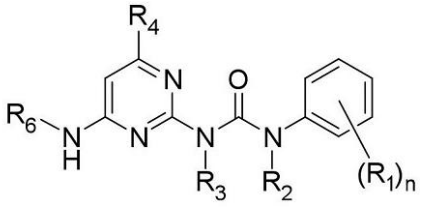
である、式（Ｉ）の化合物がある。

【００２６】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが本明細書に記載され、

【００２７】

【化２１】



式 (II)

式中、

Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のフェノキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ１は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の炭素環を形成し、

Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、
Ｒ４はＨ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールであり、
Ｒ６は－ＯＲ７であり、
Ｒ７はＨあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ８はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ９はそれぞれ独立して、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールであり、および、
ｎは０－５である。

【００２８】

１つの実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ７が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－ＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４がＨである、式（ＩＩ）の化合物が提供される。別の実施形態において、Ｒ４が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩ）の化合物が提供される。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、非置換のフェノキシ、あるいは非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、非置換のフェノキシ、あるいは非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが２である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが０である、式（ＩＩ）の化合物がある。

【００２９】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ、および、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物がある。別の態様では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ、および、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物がある。

【００３０】

別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害するための薬物の製造のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいは薬学的に許容可能なプロドラッグの使用がある。上記方法は細胞をその実施形態を含む式（Ｉ）の化合物に接触させる工程を含む。

【００３１】

別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害するための薬物の製造のための、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいは薬学的に許容可能なプロドラッグの使用がある。上記方法は細胞をその実施形態を含む式（ＩＩ）の化合物に接触させる工程を含む。

【００３２】

さらなる態様では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む

、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。

【００３３】

さらなる態様では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。

【００３４】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体のダウン症候群を処置する方法がある。

【００３５】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体のダウン症候群を処置する方法がある。

【００３６】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法があり、ここで、癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法があり、ここで、癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。

【００３７】

別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグに、細胞を接触させる工程を含む、方法がある。別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法であって、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグに、細胞を接触させる工程を含む、方法がある。

【００３８】

別の態様では、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる疾患、障害、または疾病の処置のための薬物の製造における式（Ｉ）の化合物の使用がある。別の態様では、Ｏｌ

ｉｇ２活性の阻害から利益を得る疾患、障害、または疾病の処置のための薬物の製造における式（ＩＩ）の化合物の使用がある。

【００３９】

他の本明細書に記載されている化合物、組成物、方法、および使用の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明白になる。しかしながら、詳細な記載と特定の例は特定の実施形態を示しているが、ほんの一例として与えられるにすぎず、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾はこの詳細な記載から明白になることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【００４０】

本明細書に記載される化合物は、神経性とＧＢＭ（多形神経膠芽腫）幹細胞転写リプレッサーＯＬＩＧ２（例えば、ＮＭ＿００５８０６、ヒトのためのＮＰ＿００５７９７）のモジュレーターまたは阻害剤である。ＯＬＩＧ２（本明細書ではＯｌｉｇ２とも書かれる）は乏突起膠細胞転写因子２である。このタンパク質はｂＨＬＨ（塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス）ファミリーのメンバーである。ｂＨＬＨファミリーは、ループによって接続される２つのアルファヘリックスを特徴とする構造モチーフを含む転写因子のファミリーである。ｂＨＬＨドメインを含む転写因子は一般に二量体である。一般に、ヘリックスの１つは、ＤＮＡとの結合を促す塩基性アミノ酸残留物を含んでいる。ＯＬＩＧ２は通常、非疾患状態で中枢神経系（ＣＮＳ）に制限され、ここではＯＬＩＧ２は前駆細胞運命の必要不可欠なレギュレーターである。ＯＬＩＧ２はＥ１２またはＥ４７タンパク質でホモ二量体化およびヘテロ二量体化することで、他の効果のなかでもｐ２１遺伝子プロモーターと結合して抑制する。Ｐ２１は幹細胞および腫瘍の抑制遺伝子であり、ＯＬＩＧ２によって直接抑制される。Ｐ２１は腫瘍抑制遺伝子ｐ５３によって活性化される。ｐ５３は原発性のＧＢＭ患者のサンプルのほぼ７０％において無傷の野性型形態で生じる。ＯＬＩＧ２は、すべてのびまん性神経膠腫において高発現し、ＣＤ１３３幹細胞マーカーに対して陽性のＧＢＭ細胞の事実上１００％で見られる。重要なことには、ＯＬＩＧ２は一般に正常な脳では見られず、Ｔ細胞白血病、黒色腫、肺癌、および乳癌のように悪性でない限りＣＮＳの外側の組織でも見られない。他の神経または神経膠マーカー遺伝子も他の転写リプレッサーも乳癌との一貫したつながりを示すものはない。対照的に、膜受容体（ＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲなど）は患者の間で均一には発現せず、膜受容体を標的とすることに対する様々なアプローチはＧＢＭ処置では成功は限られている。

【００４１】

びまん性の神経膠腫におけるＯｌｉｇ２の発現はこれらの腫瘍の形質転換幹細胞由来に起因する。患者のＧＢＭ中に存在する細胞の小コホートがとりわけＣＤ１３３とネスチンを含む神経幹細胞マーカーを発現することが分かった。既存のＧＢＭから単離したＣＤ１３３（＋）細胞は、マウスへ同所移植される際に、高腫瘍形成性である。１つの研究では、患者のＧＢＭから抽出されたわずか１００ほどのＣＤ１３３（＋）細胞は、レシピエントマウスの脳へ移植されると侵襲性の腫瘍を生じさせたが、１００，０００のＣＤ１３３（－）ＧＢＭ細胞は腫瘍を生成することができなかった。こうした発見物と一致しているため、ＧＢＭの著しく高い割合は、脳の中の神経幹細胞の胚領域に近接して生じ、つまり、神経幹細胞は悪性形質転換を経験し、胚領域から一定の距離移動し、ＧＢＭを確立する。

【００４２】

ＧＢＭ癌幹細胞（ＣＳＣ）に関する別の重要な発見は、ＣＤ１３３（＋）細胞が、ＣＤ１３３（－）細胞で構成される腫瘤よりも、ＧＢＭを処置するために使用される放射線や細胞毒性薬に対して著しく強い耐性を有しているということである。これは、従来の放射線／化学療法がＧＢＭ内にＣＳＣを残し、これらの細胞が標的とされなければ、腫瘍は致死作用を伴って常によみがえるということを示唆している。さらに、ＧＢＭを生き残るごくわずかな患者は、認知、内分泌腺の平衡、および他の機能の点で、化学毒性および放射線毒性により生涯を通して病的状態に苛まれる。

【００４３】

Ｏｌｉｇ２は、ＧＢＭ　ＣＳＣ中で高発現するが、正常な脳では低レベルでしか発現せず

、神経系の外側の組織では検知されない。Ｏｌｉｇ２阻害剤では従来の化学療法よりも優れた治療上のマージンが与えられることになる。低い全身毒性は、現在使用される処置のアプローチよりも、ＧＢＭの長期的な臨床管理の方とはるかに適合するであろう。

【００４４】

脳癌を抱える患者の死亡率が高いことから、脳癌は、男性、女性、および子どもにおける癌に関連する死の主要な原因である。原発性の脳腫瘍は実際に小児期の最も一般的な固形腫瘍であり、白血病に次いで癌による死の第２の主要原因である。最新の処置の毒性は、生存するわずかの患者において深刻な生涯続く病的状態をもたらす。小分子、すなわち、脳癌に効果的な低毒性で経口摂取可能な医薬品の開発は重要な進歩を意味することになる。さらに、該化合物は、幹細胞により駆動され、Ｏｌｉｇ２を高発現する他の癌でも効果的なことがある。こうした癌はＴ細胞白血病、皮膚癌、小細胞肺癌、および乳癌を含む。さらに、こうした癌はしばしば脳に転移する。これは世界中で何百万もの患者に関係してくることになる。

【００４５】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、神経膠芽腫や他の脳癌、つまり、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、および希突起神経膠腫の生存と増殖に必要不可欠な転写因子であるＯｌｉｇ２を阻害する小さな分子がある。Ｏｌｉｇ２は主として脳で検知され、一般に神経系の外部では検知されず、神経膠芽腫腫瘍中で高発現する。このことは、Ｏｌｉｇ２の阻害が患者に対する毒性が比較的低いことを意味する。Ｏｌｉｇ２は、黒色腫、肺癌、乳癌、およびＴ細胞白血病で過剰に発現し、したがって、Ｏｌｉｇ２阻害剤はこうした癌の処置にも適用可能なことがある。

【００４６】

Ｏｌｉｇ２と同じくらい脳癌との一貫したつながりを示す転写因子またはマーカーは他になく、したがって、Ｏｌｉｇ２の阻害は神経膠芽腫中の他のシグナル経路阻害剤に比較しても勝るとも劣らないはずである。Ｏｌｉｇ２は、その二量化ループのヒンジ領域がそのクラスの他のタンパク質（塩基性ヘリックス－ループ－ヘリックスタンパク質）と比較して一意的であるという点で、頑強な標的である。

【００４７】

Ｏｌｉｇ２を標的とする本明細書に記載される阻害剤は、有効性と毒性の観点から一意的であると証明されるはずである。

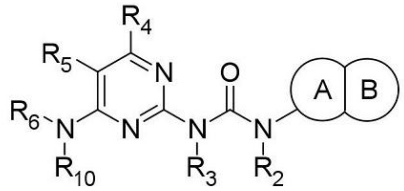
【００４８】

脳癌を処置するために使用される既存の薬剤、治療、および方法は、テモゾロミド（ＴＭＺ－Ｔｅｍｏｄａｒ）、放射線、シクロホスファミド、カルマスティン、カルボプラチン、および時々のアバスチンの補充を含む。これらはすべてごくわずかな効果しかない標準的な脳癌治療薬であり、毒性が非常に強い。脳腫瘍のための脳癌幹細胞阻害剤は現在、存在しない。

【００４９】

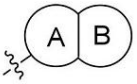
別の態様では、ＯＬＩＧ２の活性を阻害する方法が提供される。上記方法は、本明細書で提供される有効な量の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物）に、Ｏｌｉｇ２タンパク質を接触させる工程を含む。化合物は、本明細書で提供される式の構造（または、上記のその実施形態のいずれか）を有することもある。いくつかの実施形態では、Ｏｌｉｇ２タンパク質を阻害する方法は細胞内で行われる。したがって、ある実施形態では、細胞内のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法が提供される。該方法は、有効な量の本明細書で提供される化合物に細胞を接触させる工程を含む。化合物は、本明細書で提供される式の構造（または、上記のその実施形態のいずれか）を有することもある。いくつかの実施形態では、細胞は前核生物または真核生物である。細胞は、真核生物（例えば原生動物細胞、真菌細胞、植物細胞、または動物細胞）であってもよい。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞、雌ウシ細胞、ブタ細胞、ウマ細胞、イヌ細胞およびネコ細胞、マウス細胞、またはラット細胞などの哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は哺乳動物の細胞である。細胞は、臓器または生物の一部を形成

することがある。ある実施形態では、細胞は、臓器またはは生物の一部を形成しない。
【００５０】
別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法が提供される。方法は、本明細書で提供されるような（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の）化合物に細胞を接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、Ｏｌｉｇ２の二量化ループのヒンジ領域と結合する。いくつかの実施形態では、化合物は、Ｏｌｉｇ２の二量化を阻害する。化合物
【００５１】
本明細書に記載される化合物は、細胞内のＯｌｉｇ２の活性を阻害し、Ｏｌｉｇ２活性の阻害が有益な効果がある疾患あるいは症状の処置で使用されることがある。
【００５２】
１つの態様では、式（Ｉ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが本明細書に記載されており、
【００５３】
【化２２】

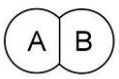


式 (I);

式中、
【００５４】
【化２３】



はナフタレンまたは二環式Ｃ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、
【００５５】
【化２４】



は、非置換であるか、１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、
Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、
Ｒ４とＲ５は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ

１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ６は、Ｈ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６、または－ＯＲ２２であり、
Ｒ８はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ９はそれぞれ独立して置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１０はＨ、または非置換のＣ１－Ｃ４アルキルであり、
Ｒ１１はＨ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９、あるいは－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、
Ｒ１２はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１３はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１４とＲ１５はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１６は置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、
Ｒ１７は－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０、－ＣＯ２Ｒ２１、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルであり、あるいは、２つのＲ１８は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１９は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２０は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２１はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、あるいは、２つのＲ２１は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ２２は、Ｈ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｍは２－６であり、および、
ｎは１－５である。

【００５６】

１つの実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が非置換のＣ１－Ｃ４アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。

【００５７】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が置換はまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が置換はまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の

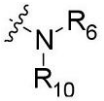
実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが２－４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが５である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが６である、式（Ｉ）の化合物がある。

【００５８】

いくつかの実施形態では、

【００５９】

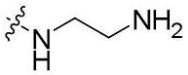
【化２５】



が

【００６０】

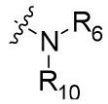
【化２６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００６１】

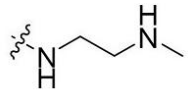
【化２７】



が

【００６２】

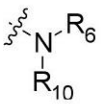
【化２８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００６３】

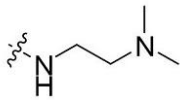
【化２９】



が

【００６４】

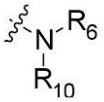
【化３０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００６５】

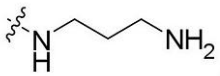
【化３１】



が

【００６６】

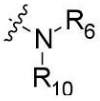
【化３２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００６７】

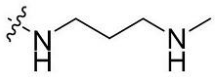
【化３３】



が

【００６８】

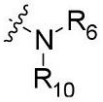
【化３４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００６９】

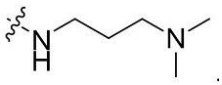
【化３５】



が

【００７０】

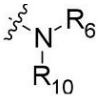
【化３６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００７１】

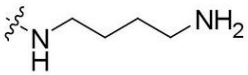
【化３７】



が

【００７２】

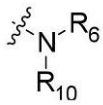
【化３８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００７３】

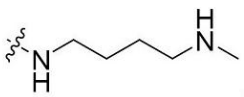
【化３９】



が

【００７４】

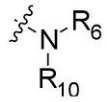
【化４０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００７５】

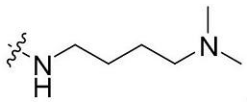
【化４１】



が

【００７６】

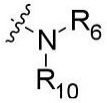
【化４２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００７７】

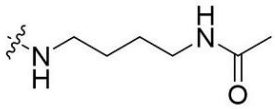
【化４３】



が

【００７８】

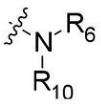
【化４４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００７９】

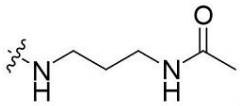
【化４５】



が

【００８０】

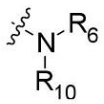
【化４６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００８１】

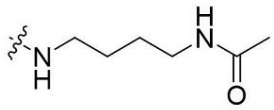
【化４７】



が

【００８２】

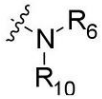
【化４８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００８３】

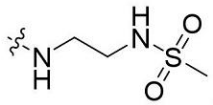
【化４９】



が

【００８４】

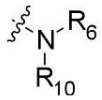
【化５０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００８５】

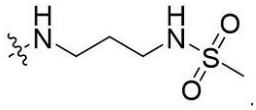
【化５１】



が

【００８６】

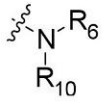
【化５２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００８７】

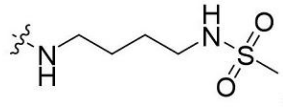
【化５３】



が

【００８８】

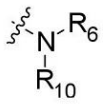
【化５４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００８９】

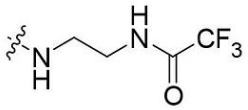
【化５５】



が

【００９０】

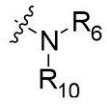
【化５６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００９１】

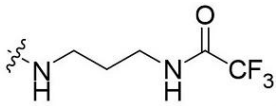
【化５７】



が

【００９２】

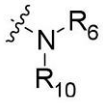
【化５８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【００９３】

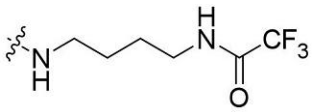
【化５９】



が

【００９４】

【化６０】



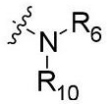
である、式（Ｉ）の化合物がある。

【００９５】

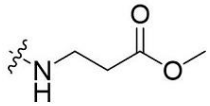
別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０であり、Ｒ２０が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１であり、Ｒ２１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキ

ルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１であり、Ｒ２１が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれ非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれ－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、１つのＲ２１がＨであり、１つのＲ２１が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７がＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピロールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のチオフェンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のフランである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイミダゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のオキサゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイソオキサゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピラゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のチアゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイソチアゾールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピリジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピリミジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピラジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが２－４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが５である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが６である、式（Ｉ）の化合物がある。

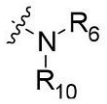
【００９６】
いくつかの実施形態では、
【００９７】
【化６１】



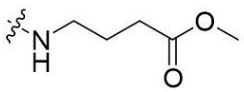
が
【００９８】
【化６２】



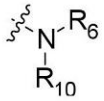
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【００９９】
【化６３】



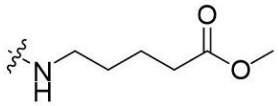
が
【０１００】
【化６４】



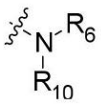
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０１０１】
【化６５】



が
【０１０２】
【化６６】



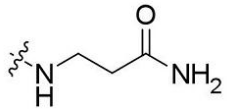
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０１０３】
【化６７】



が

【０１０４】

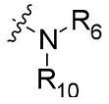
【化６８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１０５】

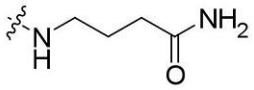
【化６９】



が

【０１０６】

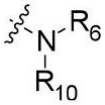
【化７０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１０７】

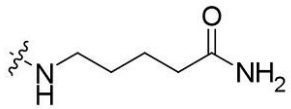
【化７１】



が

【０１０８】

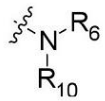
【化７２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１０９】

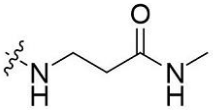
【化７３】



が

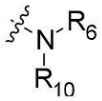
【０１１０】

【化７４】

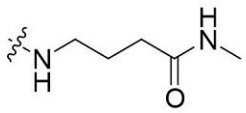


である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

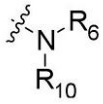
【０１１１】
【化７５】



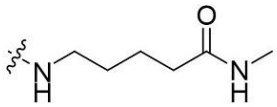
が
【０１１２】
【化７６】



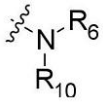
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０１１３】
【化７７】



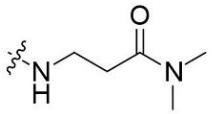
が
【０１１４】
【化７８】



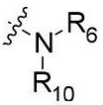
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０１１５】
【化７９】



が
【０１１６】
【化８０】

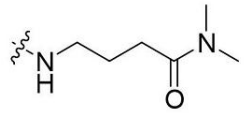


である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０１１７】
【化８１】



が
【０１１８】

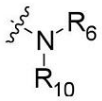
【化８２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１１９】

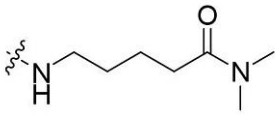
【化８３】



が

【０１２０】

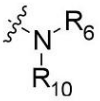
【化８４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１２１】

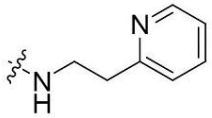
【化８５】



が

【０１２２】

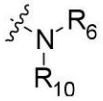
【化８６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１２３】

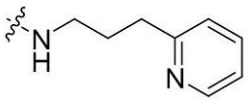
【化８７】



が

【０１２４】

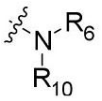
【化８８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１２５】

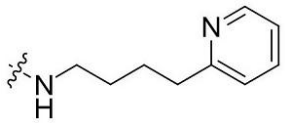
【化８９】



が

【０１２６】

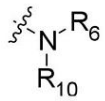
【化９０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１２７】

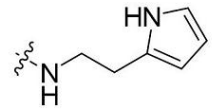
【化９１】



が

【０１２８】

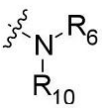
【化９２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１２９】

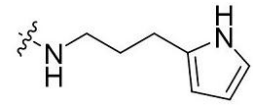
【化９３】



が

【０１３０】

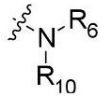
【化９４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１３１】

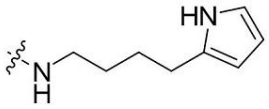
【化９５】



が

【０１３２】

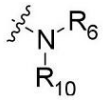
【化９６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１３３】

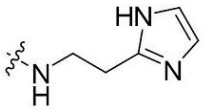
【化９７】



が

【０１３４】

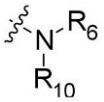
【化９８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１３５】

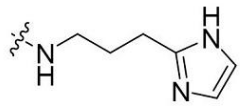
【化９９】



が

【０１３６】

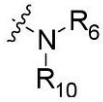
【化１００】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１３７】

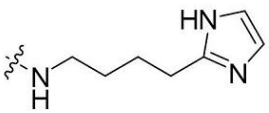
【化１０１】



が

【０１３８】

【化１０２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０１３９】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３である、式（Ｉ）の

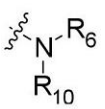
化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、－ＣＮ、アルキン、Ｃ１－Ｃ６アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つの基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３が－ＯＨ、ハロ、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つの基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが２－４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが５である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが６である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、

【０１４１】

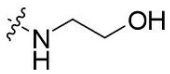
【化１０３】



が

【０１４２】

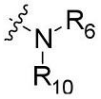
【化１０４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１４３】

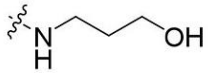
【化１０５】



が

【０１４４】

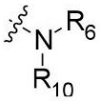
【化１０６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１４５】

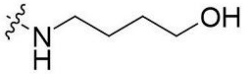
【化１０７】



が

【０１４６】

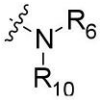
【化１０８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１４７】

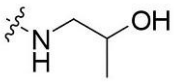
【化１０９】



が

【０１４８】

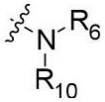
【化１１０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１４９】

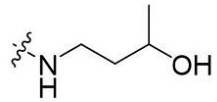
【化１１１】



が

【０１５０】

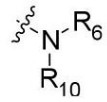
【化１１２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１５１】

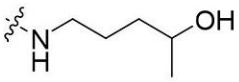
【化１１３】



が

【０１５２】

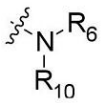
【化１１４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１５３】

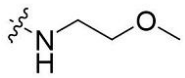
【化１１５】



が

【０１５４】

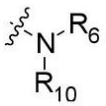
【化１１６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１５５】

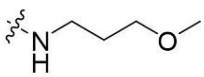
【化１１７】



が

【０１５６】

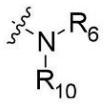
【化１１８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１５７】

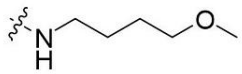
【化１１９】



が

【０１５８】

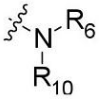
【化１２０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１５９】

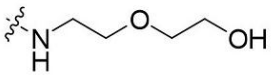
【化１２１】



が

【０１６０】

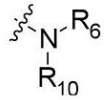
【化１２２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１６１】

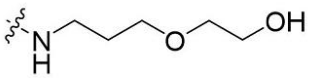
【化１２３】



が

【０１６２】

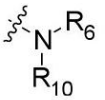
【化１２４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１６３】

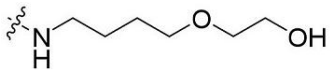
【化１２５】



が

【０１６４】

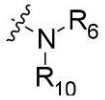
【化１２６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１６５】

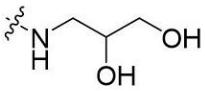
【化１２７】



が

【０１６６】

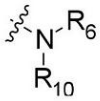
【化１２８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１６７】

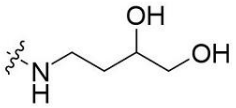
【化１２９】



が

【０１６８】

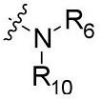
【化１３０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１６９】

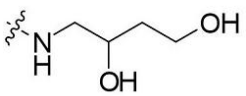
【化１３１】



が

【０１７０】

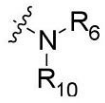
【化１３２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１７１】

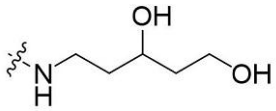
【化１３３】



が

【０１７２】

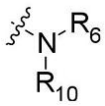
【化１３４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１７３】

【化１３５】



が

【０１７４】

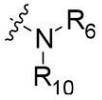
【化１３６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１７５】

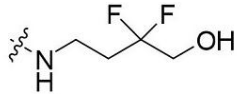
【化１３７】



が

【０１７６】

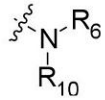
【化１３８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１７７】

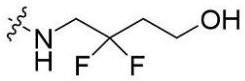
【化１３９】



が

【０１７８】

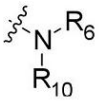
【化１４０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１７９】

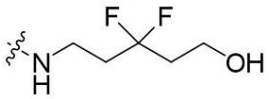
【化１４１】



が

【０１８０】

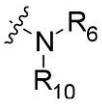
【化１４２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１８１】

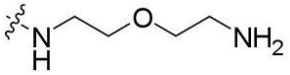
【化１４３】



が

【０１８２】

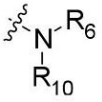
【化１４４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１８３】

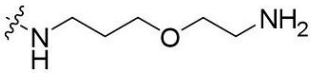
【化１４５】



が

【０１８４】

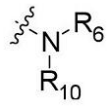
【化１４６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１８５】

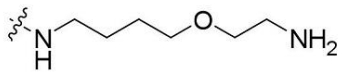
【化１４７】



が

【０１８６】

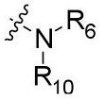
【化１４８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１８７】

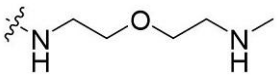
【化１４９】



が

【０１８８】

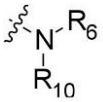
【化１５０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１８９】

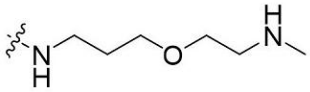
【化１５１】



が

【０１９０】

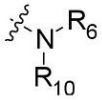
【化１５２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１９１】

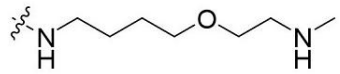
【化１５３】



が

【０１９２】

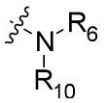
【化１５４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１９３】

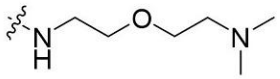
【化１５５】



が

【０１９４】

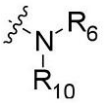
【化１５６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１９５】

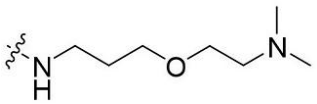
【化１５７】



が

【０１９６】

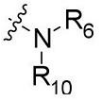
【化１５８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０１９７】

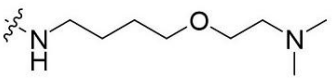
【化１５９】



が

【０１９８】

【化１６０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０１９９】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、

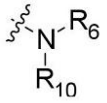
Ｒ１６が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のピペリジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のピペラジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のモルホリンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６がＣ１－Ｃ６アルキルで置換された非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が置換されたピペラジンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ独立してＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、１つのＲ１８がＨであり、１つのＲ１８が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが１である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが４である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが５である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２００】

いくつかの実施形態では、

【０２０１】

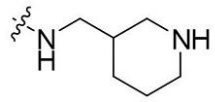
【化１６１】



が

【０２０２】

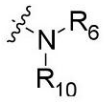
【化１６２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２０３】

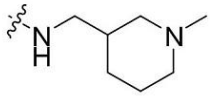
【化１６３】



が

【０２０４】

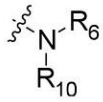
【化１６４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２０５】

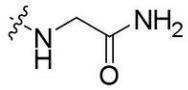
【化１６５】



が

【０２０６】

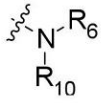
【化１６６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２０７】

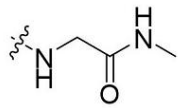
【化１６７】



が

【０２０８】

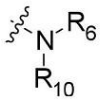
【化１６８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２０９】

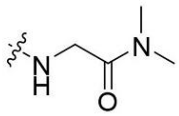
【化１６９】



が

【０２１０】

【化１７０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２１１】

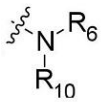
別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、

【０２１３】

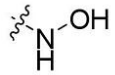
【化１７１】



が

【０２１４】

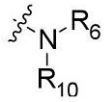
【化１７２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２１５】

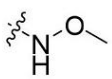
【化１７３】



が

【０２１６】

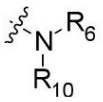
【化１７４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２１７】

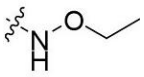
【化１７５】



が

【０２１８】

【化１７６】



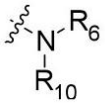
である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２１９】

別の実施形態では、Ｒ６がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２２０】

【化１７７】



が

【０２２１】

【化１７８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２２２】

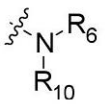
別の実施形態では、Ｒ６が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、

【０２２４】

【化１７９】

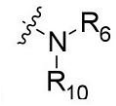


が

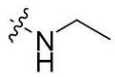
【０２２５】
【化１８０】



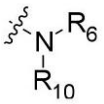
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０２２６】
【化１８１】



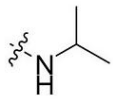
が
【０２２７】
【化１８２】



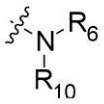
である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０２２８】
【化１８３】



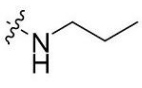
が
【０２２９】
【化１８４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０２３０】
【化１８５】

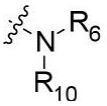


が
【０２３１】
【化１８６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０２３２】

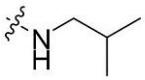
【化１８７】



が

【０２３３】

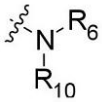
【化１８８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２３４】

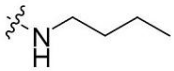
【化１８９】



が

【０２３５】

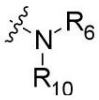
【化１９０】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２３６】

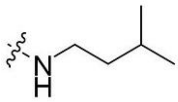
【化１９１】



が

【０２３７】

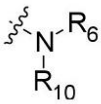
【化１９２】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２３８】

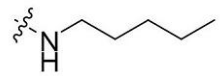
【化１９３】



が

【０２３９】

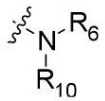
【化１９４】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２４０】

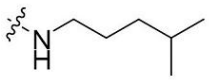
【化１９５】



が

【０２４１】

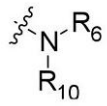
【化１９６】



である、式（Ｉ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０２４２】

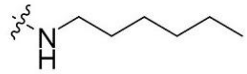
【化１９７】



が

【０２４３】

【化１９８】



である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２４４】

別の実施形態では、Ｒ４がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４がハロゲンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＦ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態において、Ｒ４が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４がシクロプロピルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２４５】

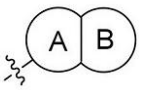
別の実施形態では、Ｒ５がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がハロゲンである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がＦである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がＣｌである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＦ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ５が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ５が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ５が非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ５がシクロプロピルである、式（Ｉ）の化合物が提供される。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２４６】

別の実施形態では、

【０２４７】

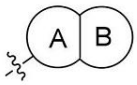
【化１９９】



が非置換のナフタレンまたは非置換の二環式Ｃ５－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２４８】

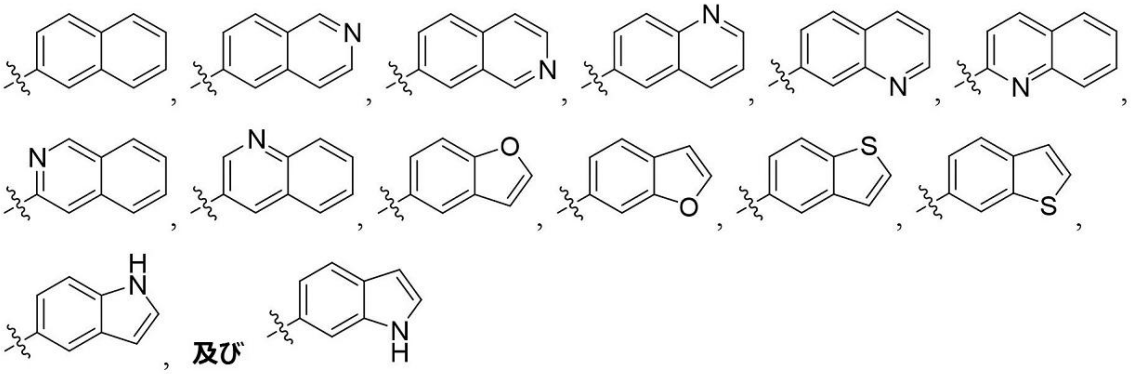
【化２００】



が

【０２４９】

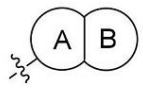
【化２０１】



から選択される、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２５０】

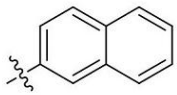
【化２０２】



が

【０２５１】

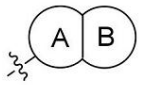
【化２０３】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２５２】

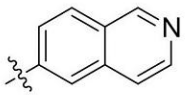
【化２０４】



が

【０２５３】

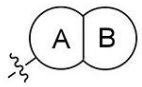
【化２０５】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２５４】

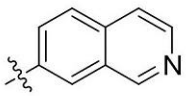
【化２０６】



が

【０２５５】

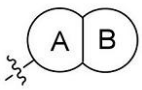
【化２０７】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２５６】

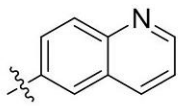
【化２０８】



が

【０２５７】

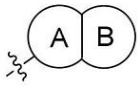
【化２０９】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２５８】

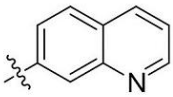
【化２１０】



が

【０２５９】

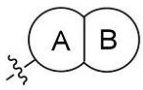
【化２１１】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２６０】

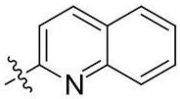
【化２１２】



が

【０２６１】

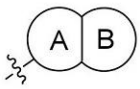
【化２１３】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２６２】

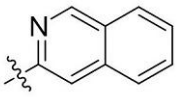
【化２１４】



が

【０２６３】

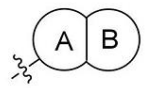
【化２１５】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２６４】

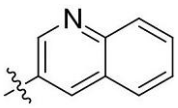
【化２１６】



が

【０２６５】

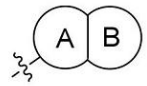
【化２１７】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２６６】

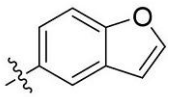
【化２１８】



が

【０２６７】

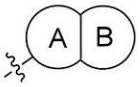
【化２１９】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２６８】

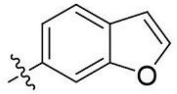
【化２２０】



が

【０２６９】

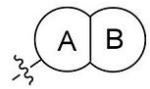
【化２２１】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２７０】

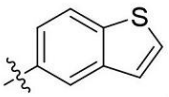
【化２２２】



が

【０２７１】

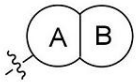
【化２２３】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２７２】

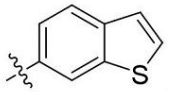
【化２２４】



が

【０２７３】

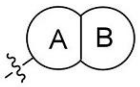
【化２２５】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２７４】

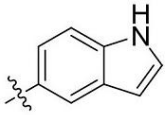
【化２２６】



が

【０２７５】

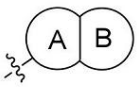
【化２２７】



である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、

【０２７６】

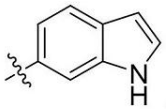
【化２２８】



が

【０２７７】

【化２２９】



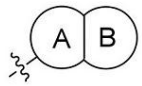
である、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２７８】

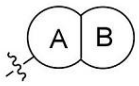
別の実施形態では、

【０２７９】

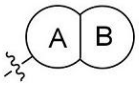
【化２３０】



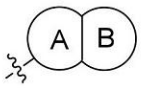
がナフタレンまたは二環式のＣ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、
【０２８０】
【化２３１】



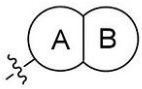
が１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、
【０２８１】
【化２３２】



がナフタレンまたは二環式のＣ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、
【０２８２】
【化２３３】

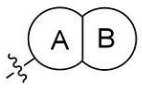


が１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、
【０２８３】
【化２３４】



がナフタレンまたは二環式のＣ５－Ｃ９ヘテロアリールであり、
【０２８４】

【化２３５】



が１つ、２つ、または３つのＲ１基で置換され、および、Ｒ１はそれぞれ独立してハロゲンあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２８５】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立してＨ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物である。

【０２８６】

別の実施形態において、Ｒ２とＲ３がそれぞれＨである、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２８７】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、および、Ｒ２とＲ３の少なくとも１つがＨではない、式（ＩＩＤ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ１－Ｃ４アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ３－Ｃ６シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロプロピルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロペンチルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＣＨ３である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ１－Ｃ４アルキルであり、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロプロピルであり、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロペンチルであり、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２８８】

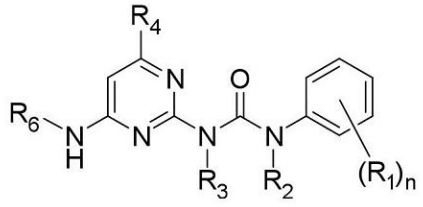
別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５または６員の複素環を形成する、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５員の複素環を形成する、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、６員の複素環を形成する、式（Ｉ）の化合物がある。

【０２８９】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【０２９０】

【化２３６】



式 (II)

式中、

Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）

２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のフェノキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ１は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の炭素環を形成し、

Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、

Ｒ４はＨ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールであり、

Ｒ６は－ＯＲ７であり、

Ｒ７はＨあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ８はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ９はそれぞれ独立して、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールであり、および、

ｎは０－５である。

【０２９１】

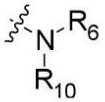
１つの実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が非置換のＣ１－Ｃ４アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が－ＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０２９２】

別の実施形態では、Ｒ７がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ７が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－ＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０２９３】

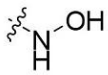
【化２３７】



が

【０２９４】

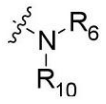
【化２３８】



である、式（ＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０２９５】

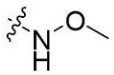
【化２３９】



が

【０２９６】

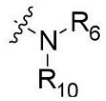
【化２４０】



である、式（ＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０２９７】

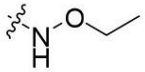
【化２４１】



が

【０２９８】

【化２４２】



である、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０２９９】

別の実施形態では、Ｒ４がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４がハロゲンである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＦ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩ）の化合物が提供される。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態において、Ｒ４が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩ）の化合物である。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ４はシクロプロピルである。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３００】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立してＨ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３０１】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立してＨ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、および、Ｒ２とＲ３の少なくとも１つがＨではない、式（ＩＩＤ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ１－Ｃ４アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の

実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ３－Ｃ６シクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロプロピルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロペンチルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ１－Ｃ４アルキルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロプロピルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロペンチルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３０２】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５または６員の複素環を形成する、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５員の複素環を形成する、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、６員の複素環を形成する、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３０３】

別の実施形態では、ｎが０である、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３０４】

別の実施形態において、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｎが３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｎが２である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが３であり、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲンである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲンである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してＦまたはＣｌである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが２であり、Ｒ１がそれぞれＦである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してＣｌである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１

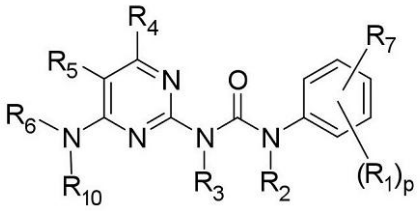
がハロゲンである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１がＦである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１がＣｌである、式（ＩＩ）の化合物である。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１がＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシである、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１が－ＯＣＨ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１が－ＯＣＦ３である、式（ＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｎが１であり、Ｒ１が－ＯＣＦ２Ｈである、式（ＩＩ）の化合物がある。

【０３０５】

別の態様では、式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【０３０６】

【化２４３】



式 (III)

式中、

Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＨ、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、－ＳＲ８、－Ｎ（Ｒ８）Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、－ＣＯ２Ｒ８、－Ｎ（Ｒ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ８）２、－Ｎ（Ｒ８）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールであり、

Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は一体となって、５または６員の複素環を形成し、

Ｒ４とＲ５は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ３、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル、置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリール、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、

Ｒ６はＨ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３、－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６、または－ＯＲ２２であり、

Ｒ７は置換または非置換のフェノキシまたは－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、

Ｒ８はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ９はそれぞれ独立して置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ１０はＨ、または非置換のＣ１－Ｃ４アルキルであり、

Ｒ１１はＨ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９、あるいは－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、

Ｒ１２はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ１３はＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１４とＲ１５はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１６は置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、
Ｒ１７は－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０、－ＣＯ２Ｒ２１、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２、あるいは置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、あるいは、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルであり、あるいは、２つのＲ１８は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１９は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２０は置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２１はそれぞれ独立してＨ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、あるいは、２つのＲ２１は一体となってヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ２２は、Ｈ、あるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２３は置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールであり、
ｍは２－６であり、
ｎは１－５であり、および、
ｐは０－４である。

【０３０７】

１つの実施形態において、Ｒ７が置換または非置換のフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、－ＣＮ、アルキン、Ｃ１－Ｃ６アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、およびアミノから選択された１つ以上の基で置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択された１つ以上の基で置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｐが０であり、Ｒ７が、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択された１つ以上の基で置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｐが１であり、Ｒ７が、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択された１つ以上の基で置換されたフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が非置換のフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｐが０であり、Ｒ７が非置換のフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、ｐが１であり、Ｒ７が非置換のフェノキシである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３０８】

別の実施形態において、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３が置換または非置換のフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３が非置換のフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３が置換されたフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－

ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、－ＣＮ、アルキン、Ｃ１－Ｃ６アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、およびアミノから選択された１つ以上の基で置換されたフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２３であり、Ｒ２３がアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択された１つ以上の基で置換されたフェニルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３０９】

別の実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が非置換のＣ１－Ｃ４アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３１０】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が置換はまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１４とＲ１５がそれ

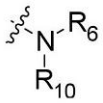
ぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが２－４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが５である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが６である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、

【０３１２】

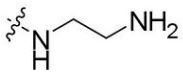
【化２４４】



が

【０３１３】

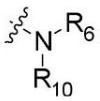
【化２４５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３１４】

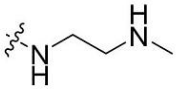
【化２４６】



が

【０３１５】

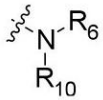
【化２４７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

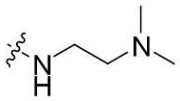
【０３１６】

【化２４８】

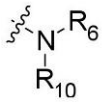


が

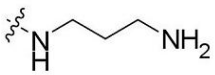
【０３１７】
【化２４９】



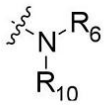
である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０３１８】
【化２５０】



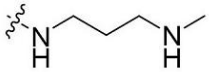
が
【０３１９】
【化２５１】



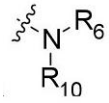
である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０３２０】
【化２５２】



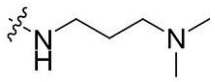
が
【０３２１】
【化２５３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０３２２】
【化２５４】

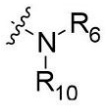


が
【０３２３】
【化２５５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０３２４】

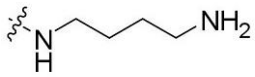
【化２５６】



が

【０３２５】

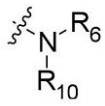
【化２５７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３２６】

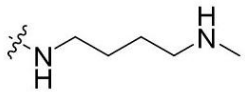
【化２５８】



が

【０３２７】

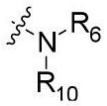
【化２５９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３２８】

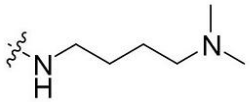
【化２６０】



が

【０３２９】

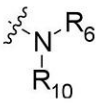
【化２６１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３３０】

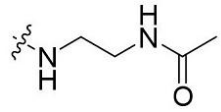
【化２６２】



が

【０３３１】

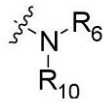
【化２６３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３３２】

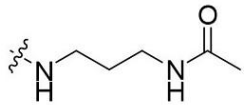
【化２６４】



が

【０３３３】

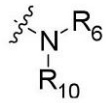
【化２６５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３３４】

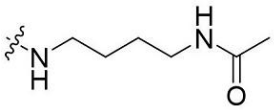
【化２６６】



が

【０３３５】

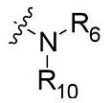
【化２６７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３３６】

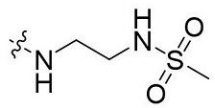
【化２６８】



が

【０３３７】

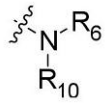
【化２６９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３３８】

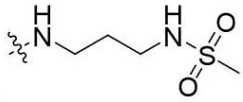
【化２７０】



が

【０３３９】

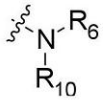
【化２７１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３４０】

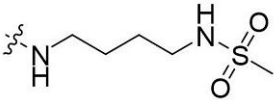
【化２７２】



が

【０３４１】

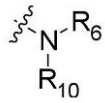
【化２７３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３４２】

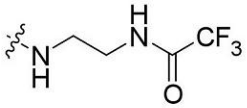
【化２７４】



が

【０３４３】

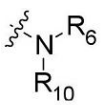
【化２７５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３４４】

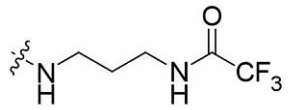
【化２７６】



が

【０３４５】

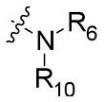
【化２７７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３４６】

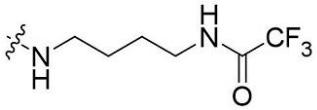
【化２７８】



が

【０３４７】

【化２７９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３４８】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ２０であり、Ｒ２０が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１であり、Ｒ２１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－ＣＯ２Ｒ２１であり、Ｒ２１が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれ非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、Ｒ２１がそれぞれ－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ２１）２であり、１つのＲ２１がＨであり、１つのＲ２１が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が置換または非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７がＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピロールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態

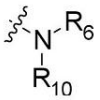
では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のチオフェンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のフランである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイミダゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のオキサゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイソオキサゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピラゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のチアゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のイソチアゾールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピリジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピリミジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１７が非置換のピラジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが２－４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが５である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＲ１７であり、ｍが６である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、

【０３５０】

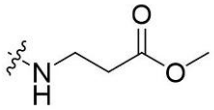
【化２８０】



が

【０３５１】

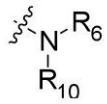
【化２８１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３５２】

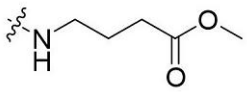
【化２８２】



が

【０３５３】

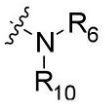
【化２８３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３５４】

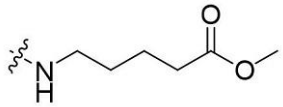
【化２８４】



が

【０３５５】

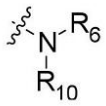
【化２８５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３５６】

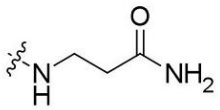
【化２８６】



が

【０３５７】

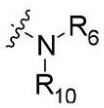
【化２８７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３５８】

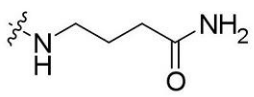
【化２８８】



が

【０３５９】

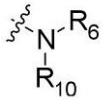
【化２８９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３６０】

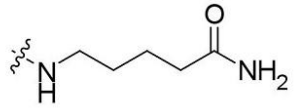
【化２９０】



が

【０３６１】

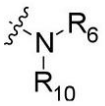
【化２９１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３６２】

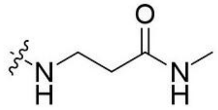
【化２９２】



が

【０３６３】

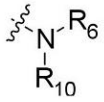
【化２９３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３６４】

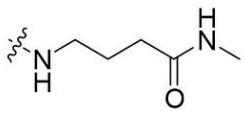
【化２９４】



が

【０３６５】

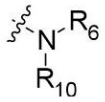
【化２９５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３６６】

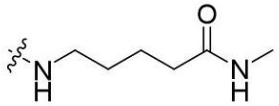
【化２９６】



が

【０３６７】

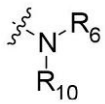
【化２９７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３６８】

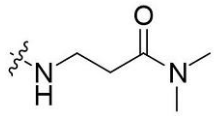
【化２９８】



が

【０３６９】

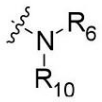
【化２９９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３７０】

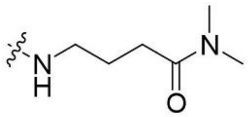
【化３００】



が

【０３７１】

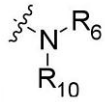
【化３０１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３７２】

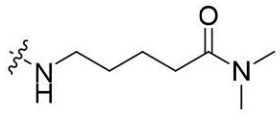
【化３０２】



が

【０３７３】

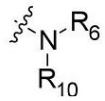
【化３０３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３７４】

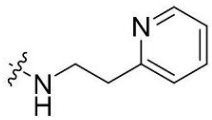
【化３０４】



が

【０３７５】

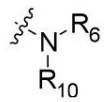
【化３０５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３７６】

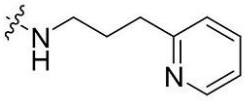
【化３０６】



が

【０３７７】

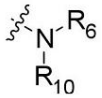
【化３０７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３７８】

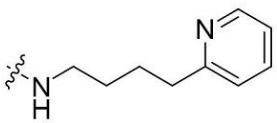
【化３０８】



が

【０３７９】

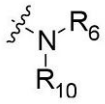
【化３０９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３８０】

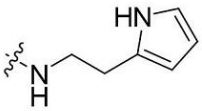
【化３１０】



が

【０３８１】

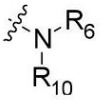
【化３１１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３８２】

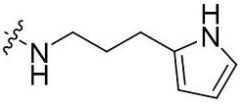
【化３１２】



が

【０３８３】

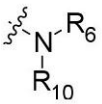
【化３１３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３８４】

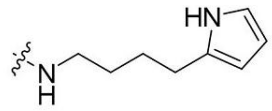
【化３１４】



が

【０３８５】

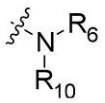
【化３１５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３８６】

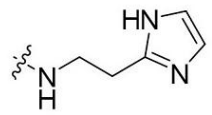
【化３１６】



が

【０３８７】

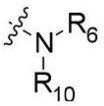
【化３１７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３８８】

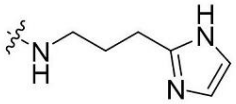
【化３１８】



が

【０３８９】

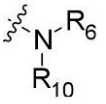
【化３１９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０３９０】

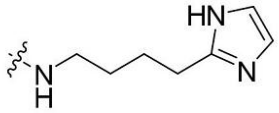
【化３２０】



が

【０３９１】

【化３２１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３９２】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、－ＣＮ、アルキン、Ｃ１－Ｃ６アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、

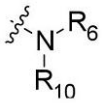
一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つ以上の基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つの基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、およびＲ１３が－ＯＨ、ハロ、および、一置換ならびに二置換アミノを含むアミノから選択された１つの基で置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが２－４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが５である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｍＯＲ１３であり、ｍが６である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、

【０３９４】

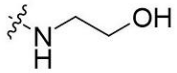
【化３２２】



が

【０３９５】

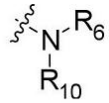
【化３２３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

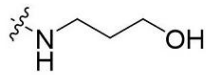
【０３９６】

【化３２４】

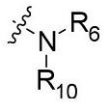


が

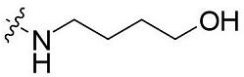
【０３９７】
【化３２５】



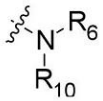
である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０３９８】
【化３２６】



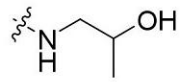
が
【０３９９】
【化３２７】



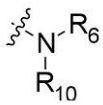
である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０４００】
【化３２８】



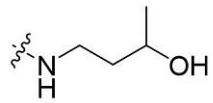
が
【０４０１】
【化３２９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０４０２】
【化３３０】

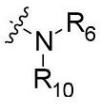


が
【０４０３】
【化３３１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０４０４】

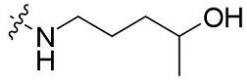
【化３３２】



が

【０４０５】

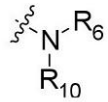
【化３３３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４０６】

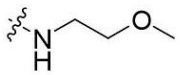
【化３３４】



が

【０４０７】

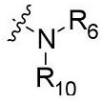
【化３３５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４０８】

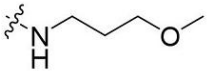
【化３３６】



が

【０４０９】

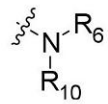
【化３３７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４１０】

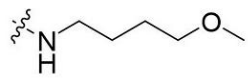
【化３３８】



が

【０４１１】

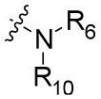
【化３３９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４１２】

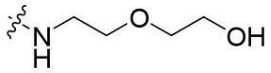
【化３４０】



が

【０４１３】

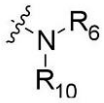
【化３４１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４１４】

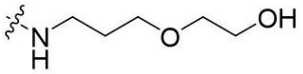
【化３４２】



が

【０４１５】

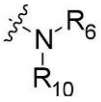
【化３４３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４１６】

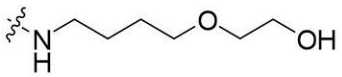
【化３４４】



が

【０４１７】

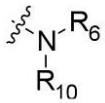
【化３４５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４１８】

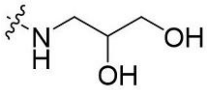
【化３４６】



が

【０４１９】

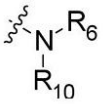
【化３４７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４２０】

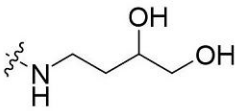
【化３４８】



が

【０４２１】

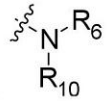
【化３４９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４２２】

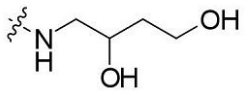
【化３５０】



が

【０４２３】

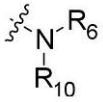
【化３５１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４２４】

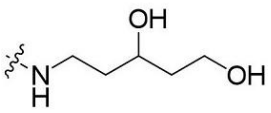
【化３５２】



が

【０４２５】

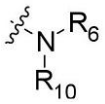
【化３５３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４２６】

【化３５４】



が

【０４２７】

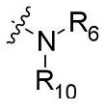
【化３５５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４２８】

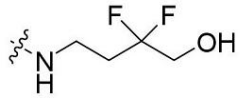
【化３５６】



が

【０４２９】

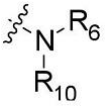
【化３５７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４３０】

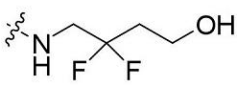
【化３５８】



が

【０４３１】

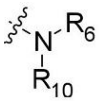
【化３５９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４３２】

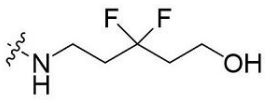
【化３６０】



が

【０４３３】

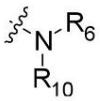
【化３６１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４３４】

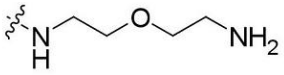
【化３６２】



が

【０４３５】

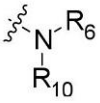
【化３６３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４３６】

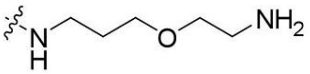
【化３６４】



が

【０４３７】

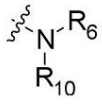
【化３６５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４３８】

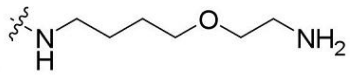
【化３６６】



が

【０４３９】

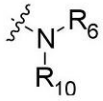
【化３６７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４４０】

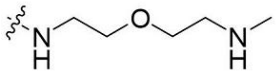
【化３６８】



が

【０４４１】

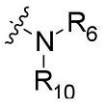
【化３６９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４４２】

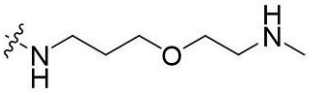
【化３７０】



が

【０４４３】

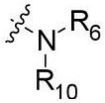
【化３７１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４４４】

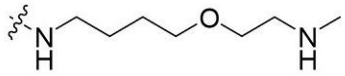
【化３７２】



が

【０４４５】

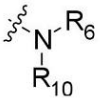
【化３７３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４４６】

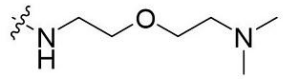
【化３７４】



が

【０４４７】

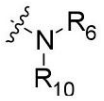
【化３７５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４４８】

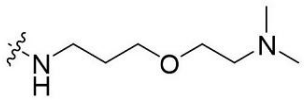
【化３７６】



が

【０４４９】

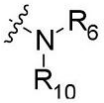
【化３７７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４５０】

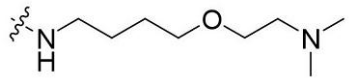
【化３７８】



が

【０４５１】

【化３７９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４５２】

別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のピペリジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のピペラジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が非置換のモルホリンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が置換されたＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６がＣ１－Ｃ６アルキルで置換された非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物

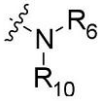
がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が置換されたピペラジンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ独立してＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、Ｒ１８がそれぞれ－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１６が－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１８）２であり、１つのＲ１８がＨであり、１つのＲ１８が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれ独立してＨ、ハロゲン、あるいは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、Ｒ１４とＲ１５がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが１である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが４である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（Ｃ（Ｒ１４）（Ｒ１５））ｎＲ１６であり、ｎが５である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、

【０４５４】

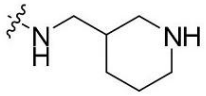
【化３８０】



が

【０４５５】

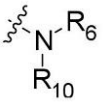
【化３８１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４５６】

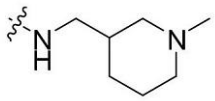
【化３８２】



が

【０４５７】

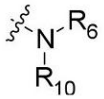
【化３８３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４５８】

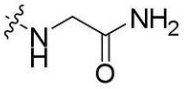
【化３８４】



が

【０４５９】

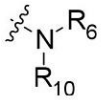
【化３８５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４６０】

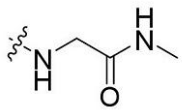
【化３８６】



が

【０４６１】

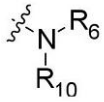
【化３８７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４６２】

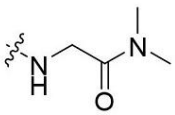
【化３８８】



が

【０４６３】

【化３８９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４６４】

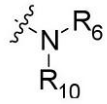
別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＯＲ２２であり、Ｒ２２が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、

【０４６６】

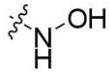
【化３９０】



が

【０４６７】

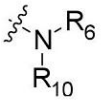
【化３９１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４６８】

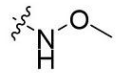
【化３９２】



が

【０４６９】

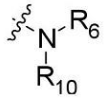
【化３９３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４７０】

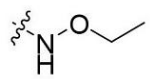
【化３９４】



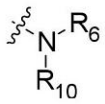
が

【０４７１】

【化３９５】



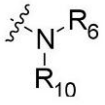
である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。
【０４７２】
別の実施形態では、Ｒ６がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０４７３】
【化３９６】



が
【０４７４】
【化３９７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。
【０４７５】
別の実施形態では、Ｒ６が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。
【０４７６】
いくつかの実施形態では、
【０４７７】
【化３９８】

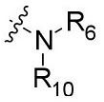


が
【０４７８】
【化３９９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、
【０４７９】

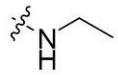
【化４００】



が

【０４８０】

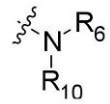
【化４０１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４８１】

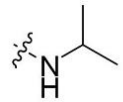
【化４０２】



が

【０４８２】

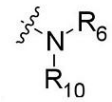
【化４０３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４８３】

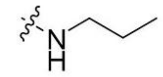
【化４０４】



が

【０４８４】

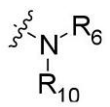
【化４０５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４８５】

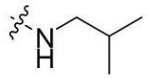
【化４０６】



が

【０４８６】

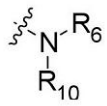
【化４０７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４８７】

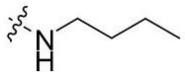
【化４０８】



が

【０４８８】

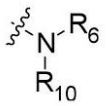
【化４０９】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４８９】

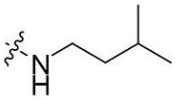
【化４１０】



が

【０４９０】

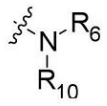
【化４１１】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４９１】

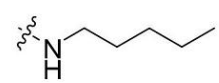
【化４１２】



が

【０４９２】

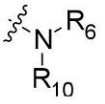
【化４１３】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４９３】

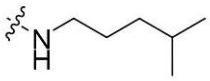
【化４１４】



が

【０４９４】

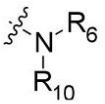
【化４１５】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、

【０４９５】

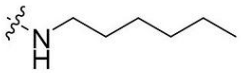
【化４１６】



が

【０４９６】

【化４１７】



である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４９７】

別の実施形態では、Ｒ４がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４がハロゲンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＦ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ４が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４がシクロプロピルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ４が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４９８】

別の実施形態では、Ｒ５がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がハロゲンである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がＦである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＦ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（

ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５がシクロプロピルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ６－Ｃ１０アリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ５が置換または非置換のＣ２－Ｃ７ヘテロアリールである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０４９９】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０５００】

別の実施形態において、Ｒ２とＲ３がそれぞれＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０５０１】

別の実施形態では、Ｒ２とＲ３がそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、あるいはＣ２－Ｃ７ヘテロシクロアルキルであり、および、Ｒ２とＲ３の少なくとも１つがＨではない、式（ＩＩＤ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ１－Ｃ４アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がＣ３－Ｃ６シクロアルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロプロピルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＨであり、Ｒ３がシクロペンチルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＣＨ３である、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ１－Ｃ４アルキルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣＨ３であり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロプロピルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２がシクロペンチルであり、Ｒ３がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０５０２】

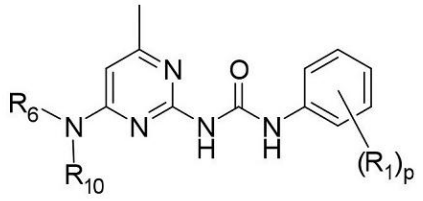
別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５または６員の複素環を形成する、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、５員の複素環を形成する、式（ＩＩＩ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ２とＲ３が一体となって、６員の複素環を形成する、式（ＩＩＩ）の化合物がある。

【０５０３】

別の態様において、本明細書には、式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグが記載され、

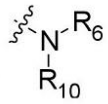
【０５０４】

【化４１８】



式 (IV)

式中、
Ｒ１はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、非置換のフェニル、あるいは非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はＨ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）、あるいは－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、
Ｒ９は非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１０はＨ、または非置換のＣ１－Ｃ４アルキルであり、
Ｒ１１はＨ、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ９、あるいは－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ９であり、
Ｒ１２はＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ１３はＨまたは非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｍは２－４であり、および、
ｐは１－３である。
【０５０５】
１つの実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が非置換のＣ１－Ｃ４アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１０が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。
【０５０６】
別の実施形態では、Ｒ６がＨである、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５０７】
【化４１９】



が
【０５０８】
【化４２０】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。
【０５０９】
別の実施形態では、Ｒ６が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物が提供される。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別

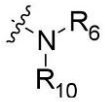
の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ６が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、

【０５１１】

【化４２１】



が

【０５１２】

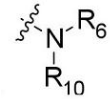
【化４２２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５１３】

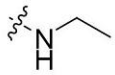
【化４２３】



が

【０５１４】

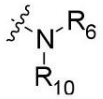
【化４２４】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５１５】

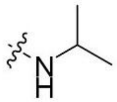
【化４２５】



が

【０５１６】

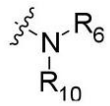
【化４２６】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５１７】

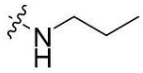
【化４２７】



が

【０５１８】

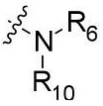
【化４２８】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５１９】

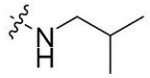
【化４２９】



が

【０５２０】

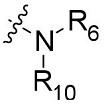
【化４３０】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５２１】

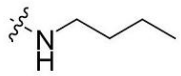
【化４３１】



が

【０５２２】

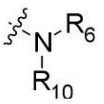
【化４３２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５２３】

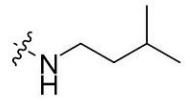
【化４３３】



が

【０５２４】

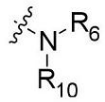
【化４３４】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５２５】

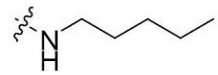
【化４３５】



が

【０５２６】

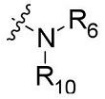
【化４３６】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５２７】

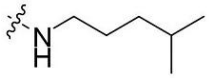
【化４３７】



が

【０５２８】

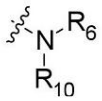
【化４３８】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５２９】

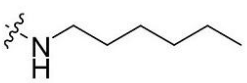
【化４３９】



が

【０５３０】

【化４４０】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。

【０５３１】

別の実施形態において、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ２１）である、式（ＩＶ

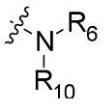
）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２がＨである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１２が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１がＨである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－Ｓ（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、Ｒ１１が－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１９であり、Ｒ１９が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１１）（Ｒ１２）であり、ｍが４である、式（ＩＶ）の化合物がある。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、

【０５３３】

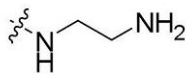
【化４４１】



が

【０５３４】

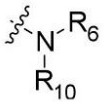
【化４４２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５３５】

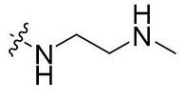
【化４４３】



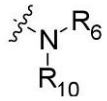
が

【０５３６】

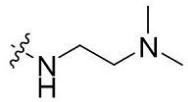
【化４４４】



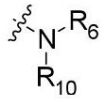
である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５３７】
【化４４５】



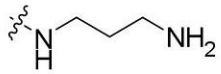
が
【０５３８】
【化４４６】



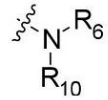
である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５３９】
【化４４７】



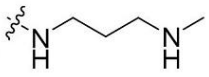
が
【０５４０】
【化４４８】



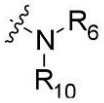
である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５４１】
【化４４９】



が
【０５４２】
【化４５０】

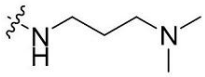


である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５４３】
【化４５１】



が
【０５４４】

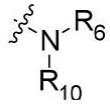
【化４５２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５４５】

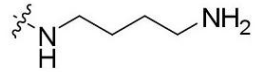
【化４５３】



が

【０５４６】

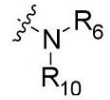
【化４５４】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５４７】

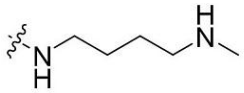
【化４５５】



が

【０５４８】

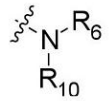
【化４５６】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５４９】

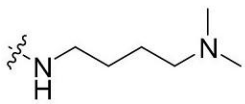
【化４５７】



が

【０５５０】

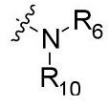
【化４５８】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５５１】

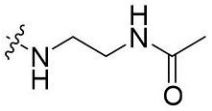
【化４５９】



が

【０５５２】

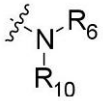
【化４６０】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５５３】

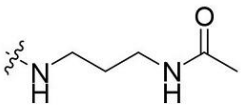
【化４６１】



が

【０５５４】

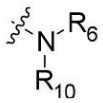
【化４６２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５５５】

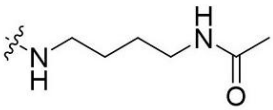
【化４６３】



が

【０５５６】

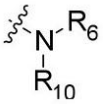
【化４６４】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５５７】

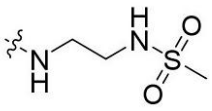
【化４６５】



が

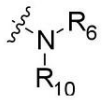
【０５５８】

【化４６６】

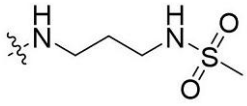


である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

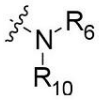
【０５５９】
【化４６７】



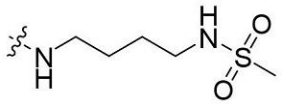
が
【０５６０】
【化４６８】



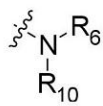
である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、
【０５６１】
【化４６９】



が
【０５６２】
【化４７０】

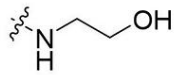


である、式（ＩＶ）の化合物がある。
【０５６３】
別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３がＨである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、Ｒ１３が－ＣＨ２ＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、ｍが２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、ｍが３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ６が－（ＣＨ２）ｍＯＲ１３であり、ｍが４である、式（ＩＶ）の化合物がある。
【０５６４】
いくつかの実施形態では、
【０５６５】
【化４７１】



が
【０５６６】

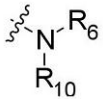
【化４７２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５６７】

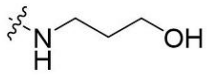
【化４７３】



が

【０５６８】

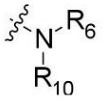
【化４７４】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５６９】

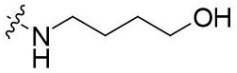
【化４７５】



が

【０５７０】

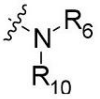
【化４７６】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５７１】

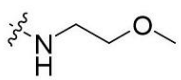
【化４７７】



が

【０５７２】

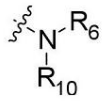
【化４７８】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５７３】

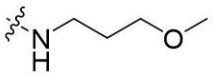
【化４７９】



が

【０５７４】

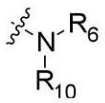
【化４８０】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、

【０５７５】

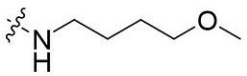
【化４８１】



が

【０５７６】

【化４８２】



である、式（ＩＶ）の化合物がある。

【０５７７】

別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、非置換のフェニル、あるいは非置換のＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、または非置換のフェニルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、または非置換のフェニルであり、ｐが３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、または非置換のフェニルであり、ｐが２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がハロゲン、－ＯＣＦ３、－ＣＦ３、非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、または非置換のフェニルであり、ｐが１である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが３であり、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲンである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲンである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してＦまたはＣｌである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが２であり、Ｒ１がそれぞれＦである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが２であり、Ｒ１がそれぞれ独立してＣｌである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１がハロゲンである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１がＦである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１がＣｌである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であ

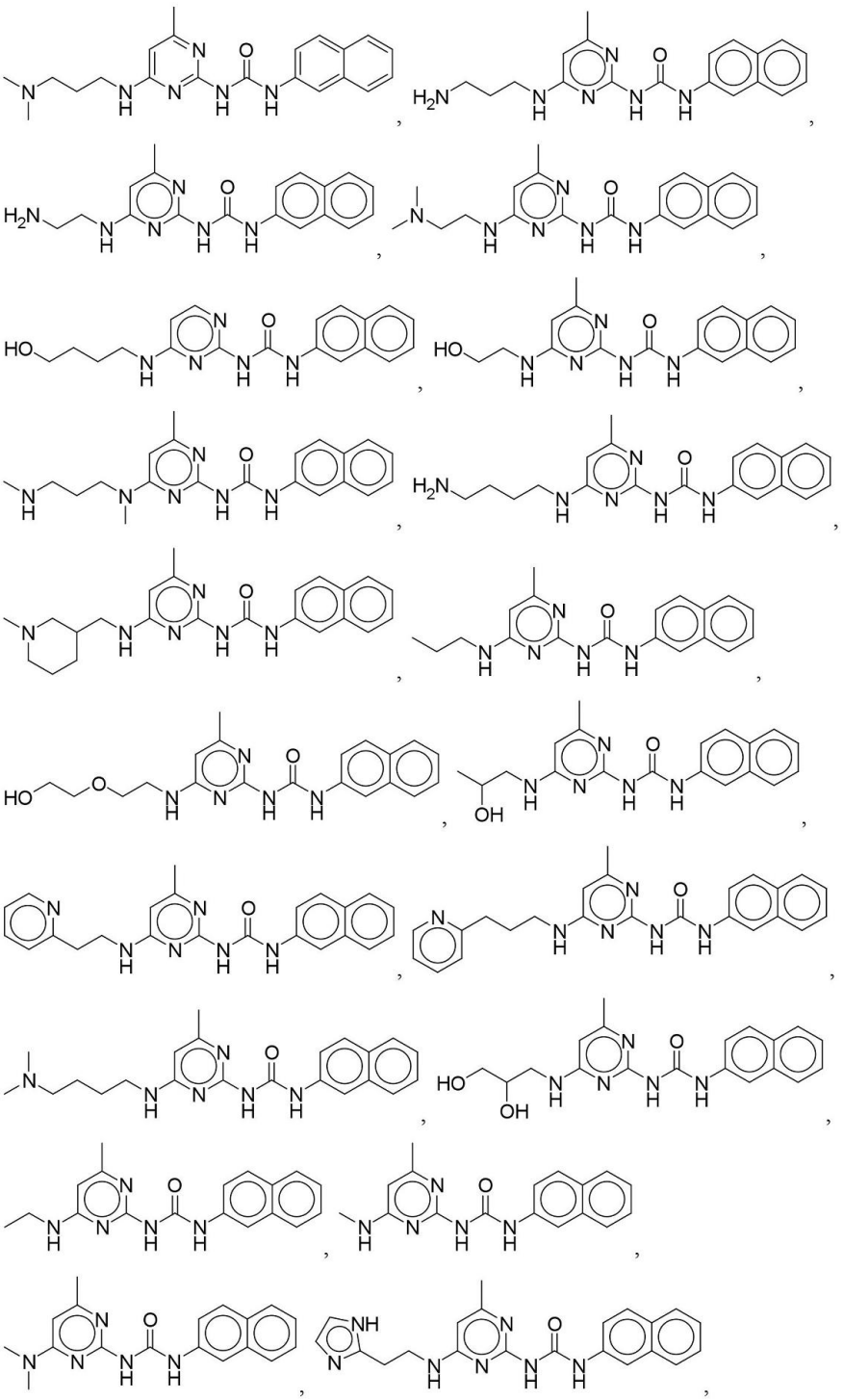
り、Ｒ１が非置換のＣ１－Ｃ６アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１がＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１が非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシである、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１が－ＯＣＨ（ＣＨ３）２である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１が－ＯＣＨ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１が－ＯＣＦ３である、式（ＩＶ）の化合物がある。別の実施形態において、ｐが１であり、Ｒ１が非置換のフェニルである、式（ＩＶ）の化合物がある。

【０５７８】

別の実施形態において、以下から選択される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグがある：

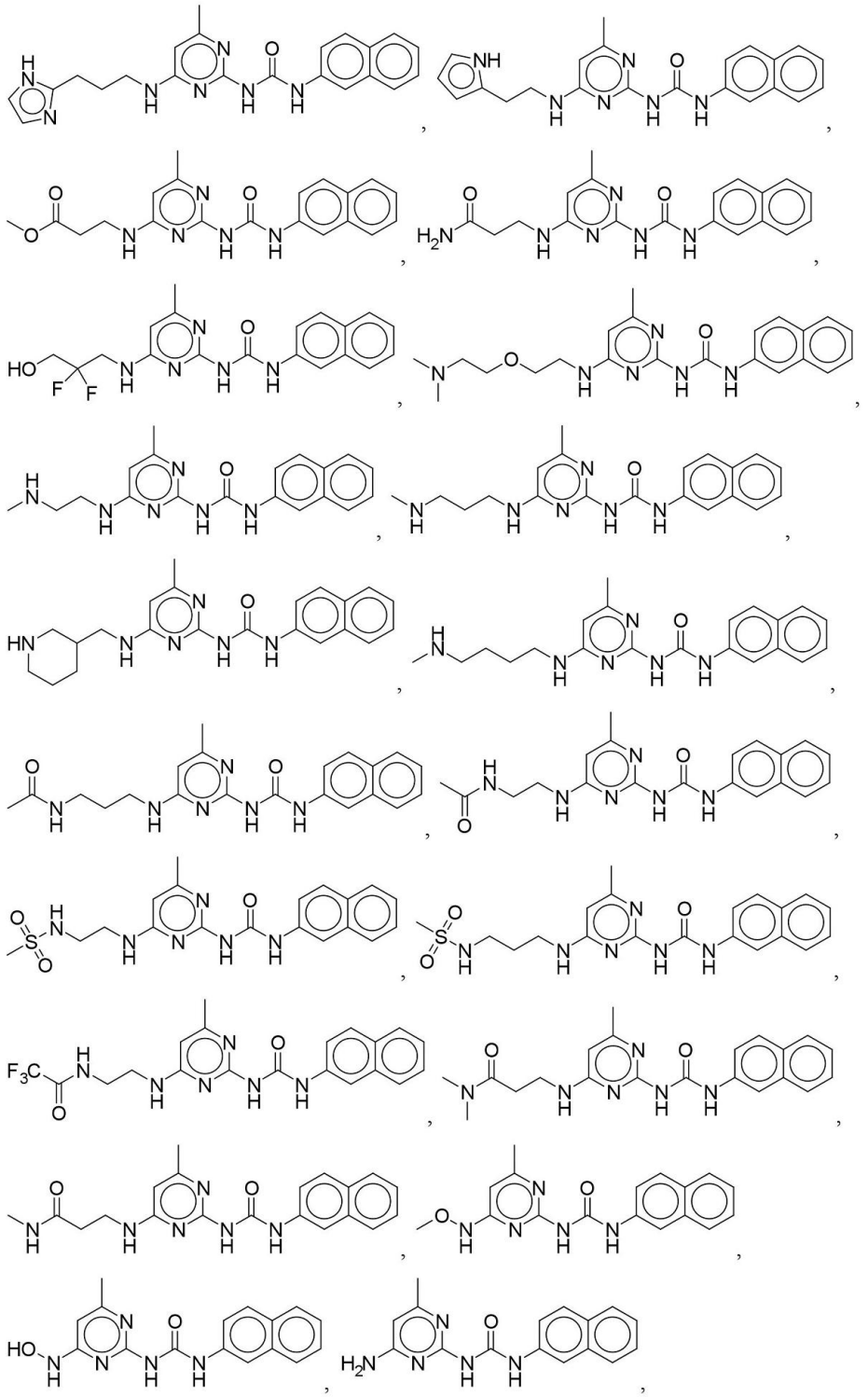
【０５７９】

【化４８３】



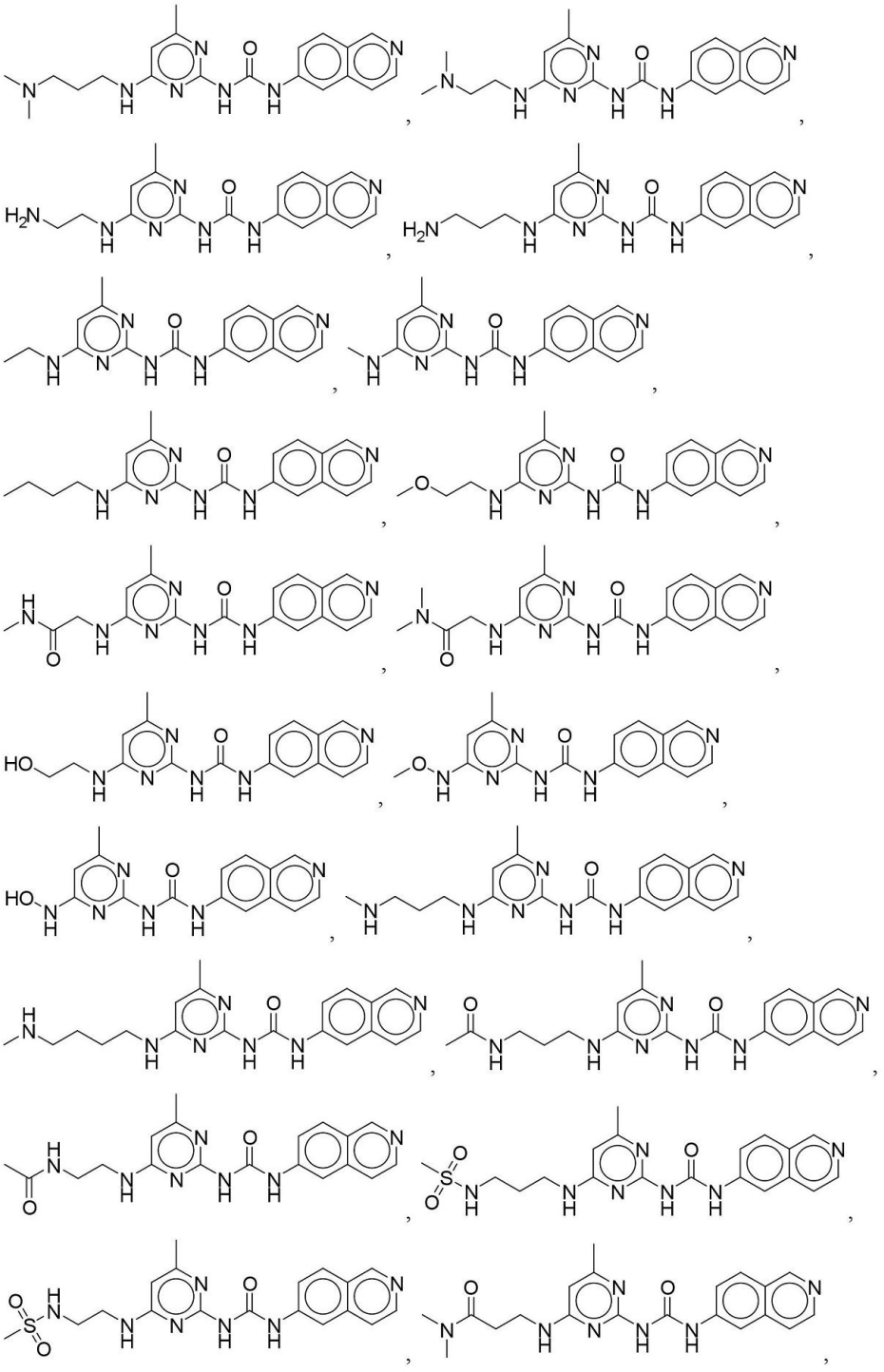
【０５８０】

【化４８４】



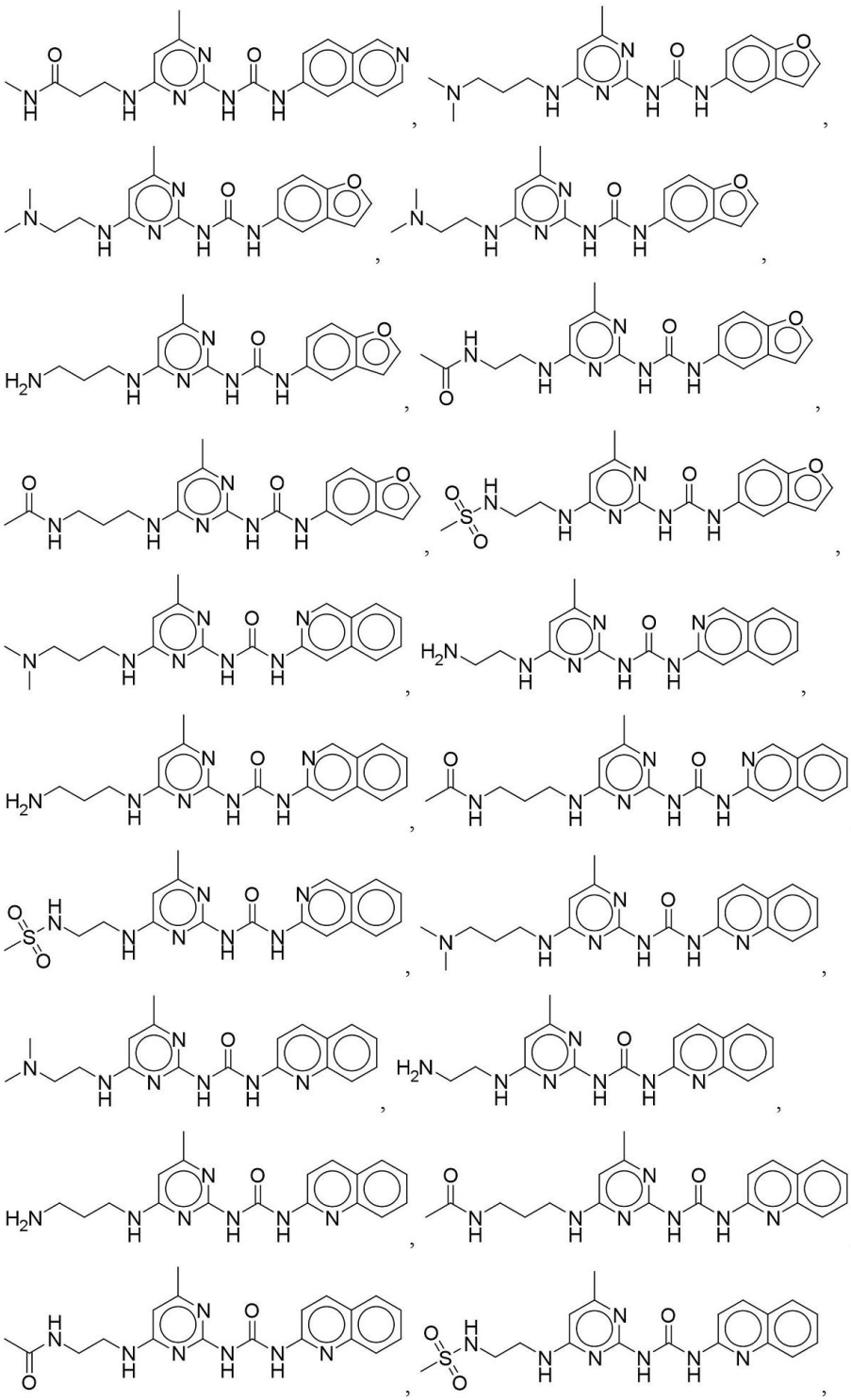
【０５８１】

【化４８５】



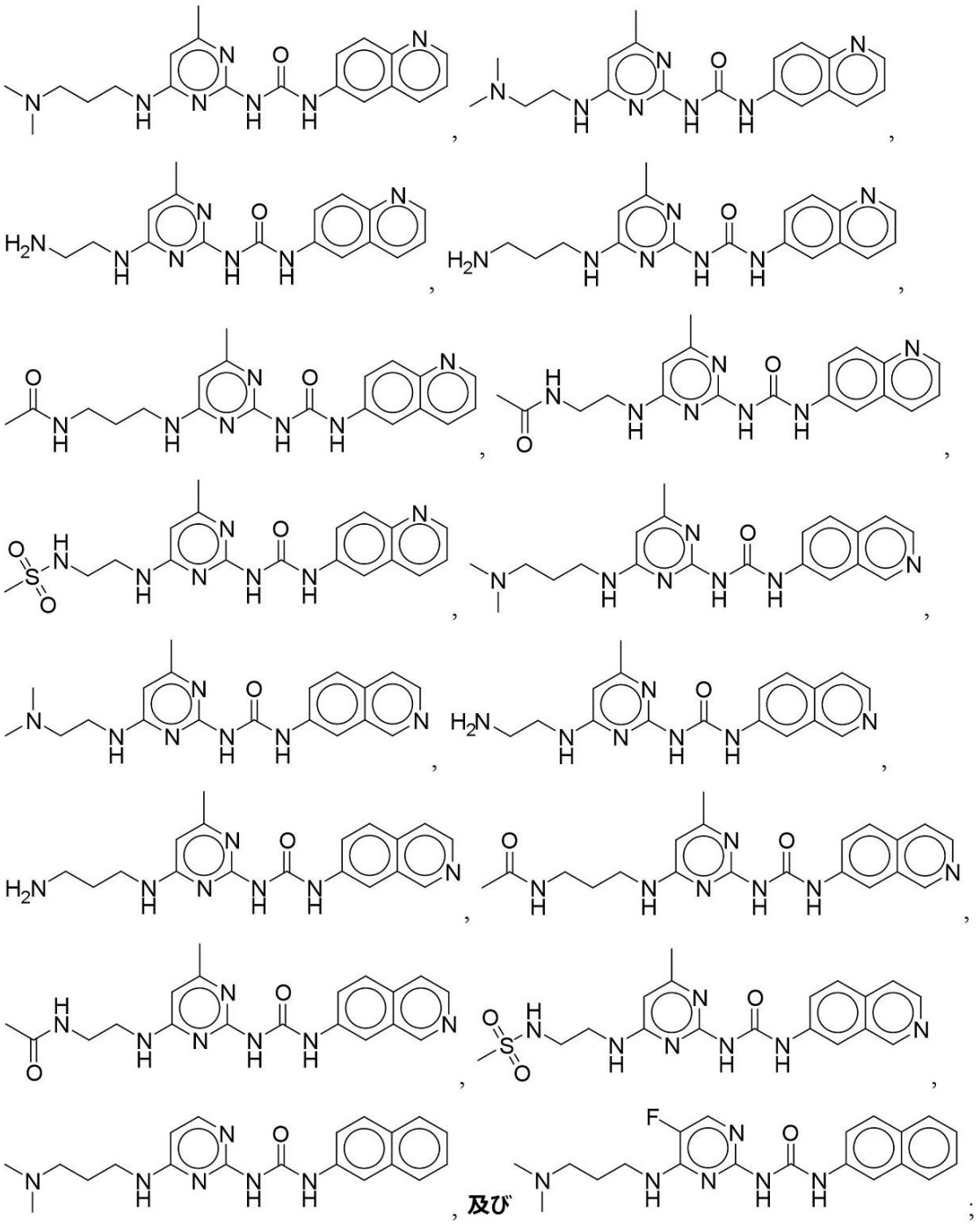
【０５８２】

【化４８６】



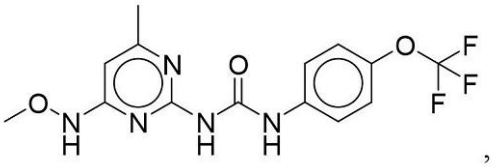
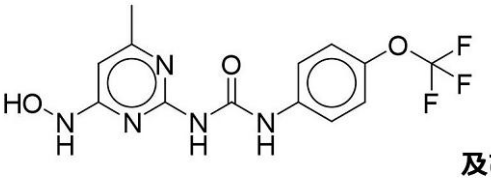
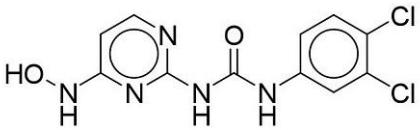
【０５８３】

【化４８７】



【０５８４】
別の実施形態において、以下から選択される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがある：
【０５８５】

【化４８８】

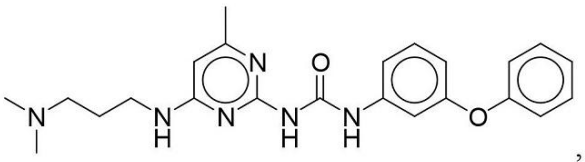
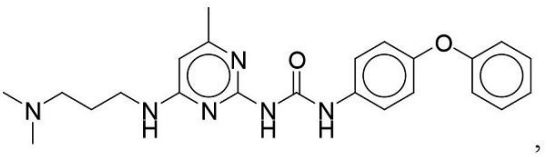
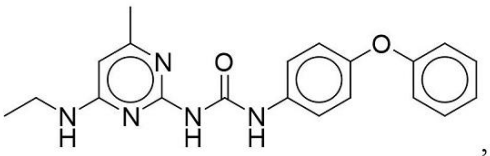
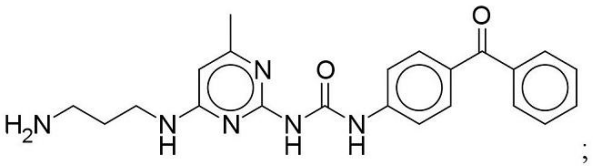

,

及び


【０５８６】

別の実施形態において、以下から選択される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがある：

【０５８７】

【化４８９】

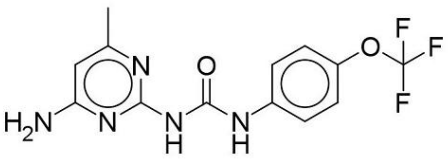

,

,

, 及び

;

【０５８８】

別の実施形態において、以下の構造を有する化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがある：

【０５８９】

【化４９０】

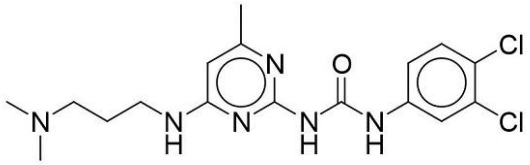


【０５９０】

別の実施形態において、以下の構造を有する化合物あるいはその溶媒和物またはプロドラッグがある：

【０５９１】

【化４９１】

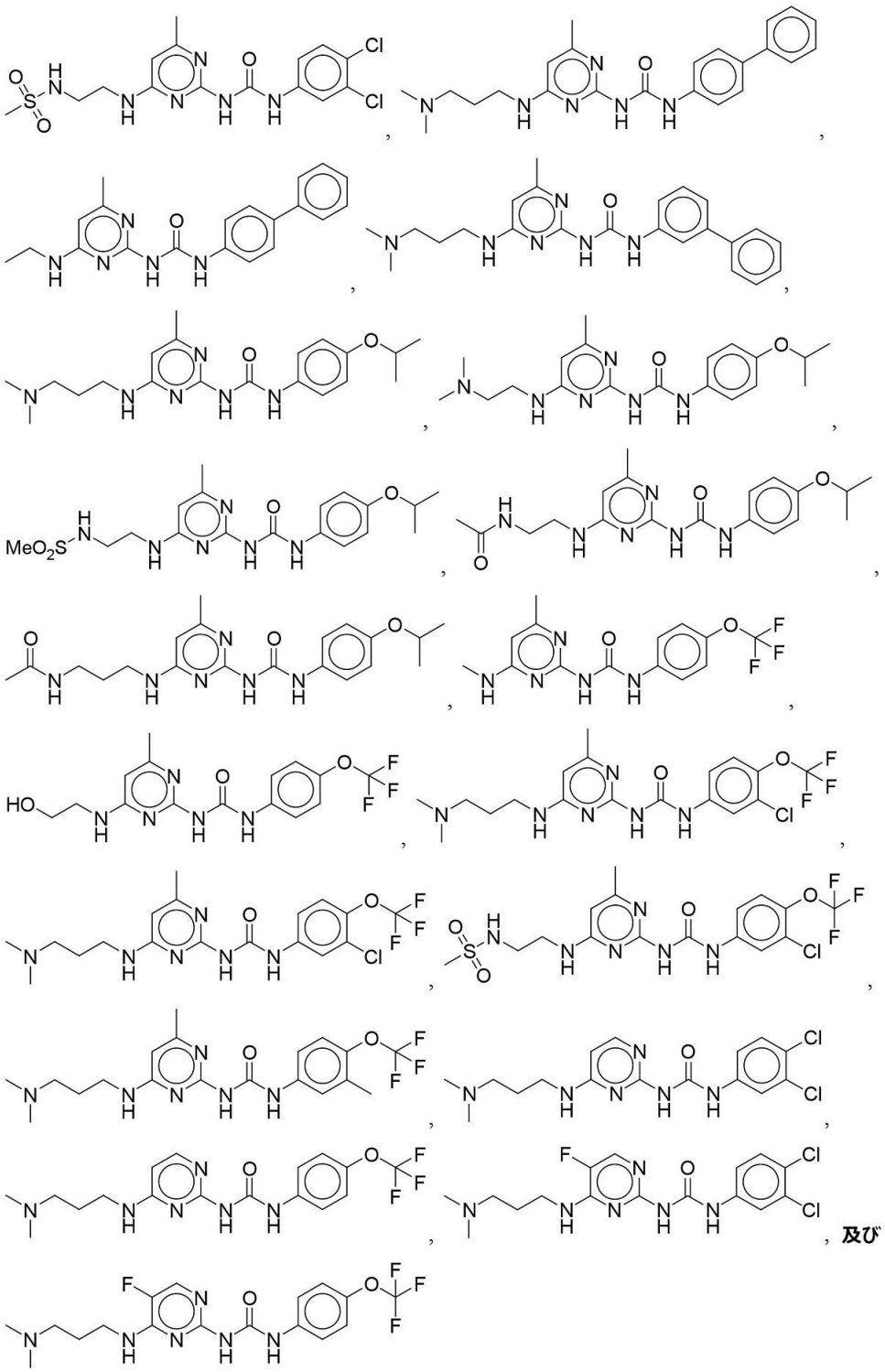

・2 CH_3SO_3H

【０５９２】

別の実施形態において、以下から選択される化合物あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグがある：

【０５９３】

【化４９２】



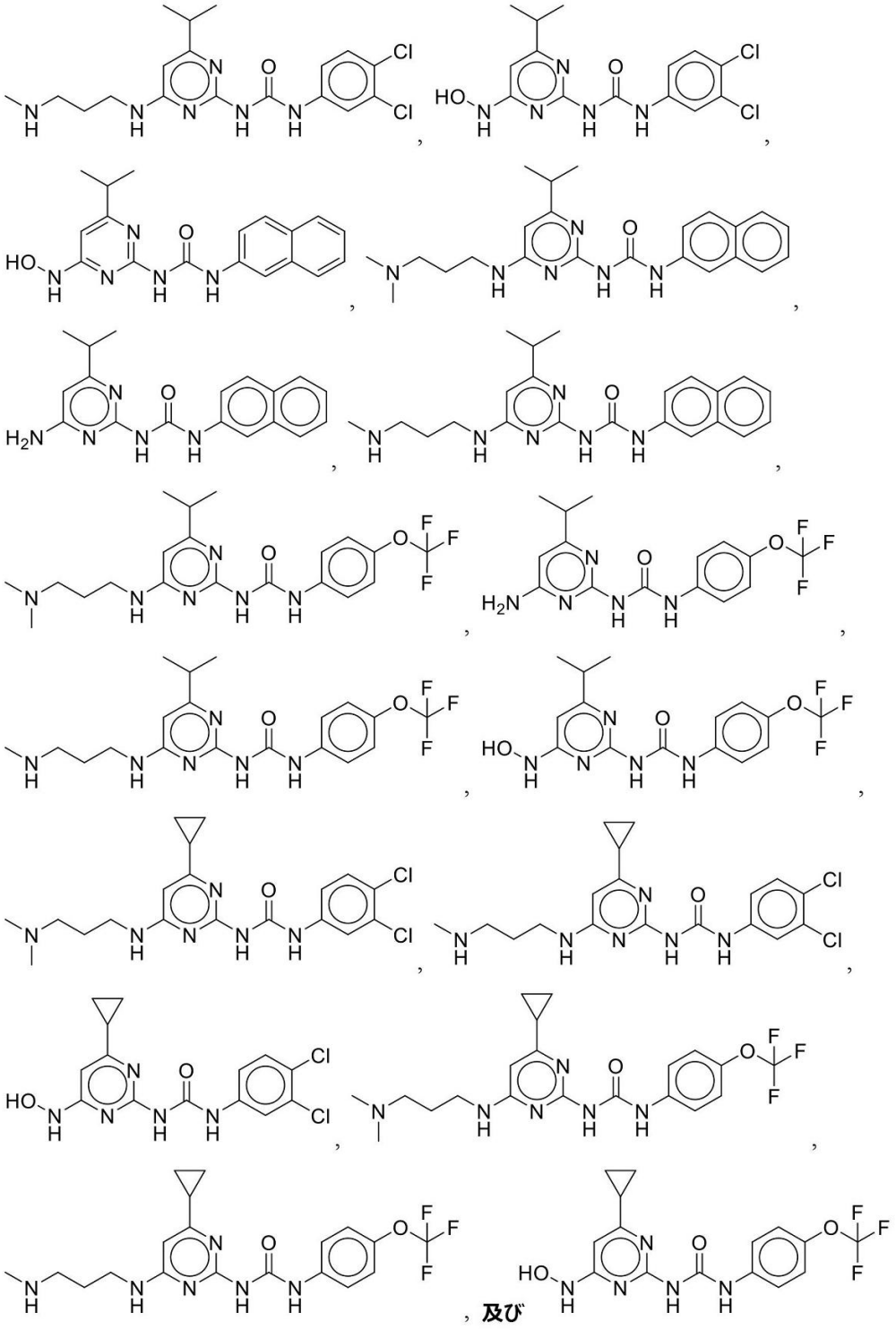
及び

【０５９４】

別の実施形態において、以下から選択される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグがある：

【０５９５】

【化４９３】



【０５９６】

ジューテリウム（Ｄまたは２Ｈ）は、水素の安定した非放射性の同位体であり、２．０１４４の原子量を持つ。水素は、同位元素１Ｈ（水素またはプロチウム）、Ｄ（２Ｈまたはジュウテリウム）およびＴ（３Ｈまたはトリチウム）の混合物として自然発生する。重水素の天然存在度は、０．０１５％である。通常、Ｈ原子を持つ化学化合物において、Ｈ原子は実際にＨとＤの混合物を表わし、約０．０１５％がＤである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているジュウテリウム濃縮化合物は、ジュウテリウムでの交換プロトン、またはジュウテリウムに濃縮された出発物質および／または中間物による交換プロトン、によって達成される。

【０５９７】
様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。
【０５９８】
本明細書全体にわたって、安定した部分と化合物をもたらすように群とその置換基を選択することができる。
【０５９９】
化合物のさらなる形態
本明細書に記載される化合物は、場合によっては、ジアステレオマー、エナンチオマー、あるいは他の立体異性の形態として存在することがある。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態と、その適切な混合物とを含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、またはジアステレオマー形成、および再結晶化による分離、またはクロマトグラフィー、またはその任意の組み合わせによって実行可能である（Ｊｅａｎ Ｊａｃｑｕｅｓ，Ａｎｄｒｅ Ｃｏｌｌｅｔ，Ｓａｍｕｅｌ Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，”Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ Ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９８１、本開示のために参照により組み込まれる）。立体異性体は立体選択的な合成によっても得られることがある。
【０６００】
いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在することがある。互変異性体はすべて本明細書に記載される硬式内に含まれる。
【０６０１】
本明細書に記載される方法と組成物は、結晶形態（多形体としても知られている）と同様に非晶形の使用を含んでいる。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態をしていることがある。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。
【０６０２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製されてもよい。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与すること簡単なことがあるので、多くの場合、有用である。プロドラッグは例えば経口投与によって生物が利用可能なこともあるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載される化合物となり、これは、水溶解性が移動度に有害である細胞膜への伝達を促すためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、水溶解性が有益な細胞の内部にいったん入ると、活性な部分であるカルボン酸へ代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが活性部分を暴露するために代謝される酸性基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であってもよい。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと１つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。
【０６０３】
プロドラッグを生成するために、活性な化合物は、インビボ投与後に再生成されるように修飾される。プロドラッグは、薬の代謝性安定性または輸送特性を変えるか、副作用または毒性を覆うか、薬物の風味を改善するか、あるいは薬物の他の特徴または特性を変えることを目的とすることができる。いくつかの実施形態において、薬力学的なプロセスとインビボでの薬物代謝についての知識のおかげで、いったん薬学的に活性な化合物が決定されると、化合物のプロドラッグが設計される。（例えば、Ｎｏｇｒａｄｙ （１９８５）

Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐａｇｅｓ ３８８－３９２；Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ（１９９２），Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ｐａｇｅｓ ３５２－４０１，Ｓａｕｌｎｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９４），Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．４，ｐ．１９８５；Ｒｏｏｓｅｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ，５６：５３＊１０２，２００４；Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｖｏｌ．４６，ｎｏ．２４，５０９７－５１１６，２００３；Ａｅｓｏｐ Ｃｈｏ，”Ｒｅｃｅｎｔ Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｏｒａｌ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ”，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｖｏｌ．４１，３９５－４０７，２００６を参照）

【０６０４】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグの形状は請求の範囲内に含まれるものであり、このプロドラッグはインビボで代謝されて、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を生成する。場合によっては、本明細書で記載される化合物のいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグであることがある。

【０６０５】

プロドラッグはしばしば有用である。なぜなら、プロドラッグは、いくつかの状況では、親薬物よりも投与するのが簡単なことがあるからである。プロドラッグは例えば経口投与によって生物が利用可能なこともあるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグは、部位特異的な組織への薬物送達を増強する改質剤として使用されるために、可逆的な薬物誘導体として設計されることがある。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる（例えば、Ｆｅｄｏｒａｋ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２６９：Ｇ２１０－２１８（１９９５）；ＭｃＬｏｅｄ ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，１０６：４０５－４１３（１９９４）；Ｈｏｃｈｈａｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍｅｄ．Ｃｈｒｏｍ．，６：２８３－２８６（１９９２）；Ｊ．Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，３７，８７（１９８７）；Ｊ．Ｌａｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，４７，１０３（１９８８）；Ｓｉｎｋｕｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，６４：１８１－２１０（１９７５）；Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｖｏｌ．１４ ｏｆ ｔｈｅ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ；ａｎｄ Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７を参照。開示のためにすべてが本明細書に組み込まれる）。

【０６０６】

本明細書に記載される化合物の芳香族環部分上の部位は様々な代謝反応の影響を受けやすく、ゆえに、ほんの一例としてハロゲンなどの芳香族環構造の適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路を減少させるか、最小限に抑えるか、あるいは取り除くことができる。

【０６０７】

本明細書に記載される化合物は同位体で（例えば放射性同位元素で）標識されるか、あるいは、限定されないが、発色団あるいは蛍光性部分、生物発光標識、光で活性化することができる標識または化学発光標識の使用を含む他の手段によって標識されてもよい。

【０６０８】

本明細書に記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、１つ以上の原子

が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、様々な式と構造において詳述されるものと同一である。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素の同位体であり、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌなどである。本明細書に記載される特定の同位体で標識された化合物、例えば、^{3}Ｈや^{14}Ｃなどの放射性同位体が取り込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。さらに、重水素（つまり^{2}Ｈ）などの同位元素を用いる置換は、例えば、インビボの半減期の増加または投与条件の減少などの、より大きな代謝性安定性に起因する特定の治療上の利点を与えることができる。

【０６０９】

追加の実施形態またはさらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、生物への投与時に代謝されることで代謝産物が生成され、これを用いて望ましい治療効果を含む所望の効果を生み出す。

【０６１０】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成されることもあれば、および／または、薬学的に許容可能な塩として使用されることもある。製薬的に許容可能な塩のタイプとしては、限定されないが、以下を含む。（１）化合物の遊離塩基形態を、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの薬学的に許容可能な無機酸と、または、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルフォン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］オクタ－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などと反応させることによって形成される酸付加塩；（２）親化合物中にある酸性の陽子が金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えば、マグネシウムまたはカルシウム）、アルミニウムイオンと取り替えられるときに形成される塩。場合によっては、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と配位することもある。他の例では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成することがある。酸性の陽子を含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基としては、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

【０６１１】

薬学的に許容可能な塩への言及が溶媒和物付加形態あるいはその結晶形、とりわけ、溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は化学量論または非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成されることがある。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコラートは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製または形成可能である。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【０６１２】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、あるいは（ＩＶ）の化合物などの本明細書に記載される化合物は、限定されないが、非晶形、粉砕形態、およびナノ粒子形態を含む様々な形態をしている。加えて、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られている結晶性形態を含んでいる。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は通常、様々なＸ線回折パターン、融点、密度、硬度、水晶形状、光学的性質、安定性、および溶解性を有している。再結晶化溶媒、結晶速度、および保存温度のような様々な要因により、単結晶形態が支配的になることがある。
【０６１３】
薬学的に許容可能な塩、多形体、および／または溶媒和物のスクリーニングおよび特徴づけは、限定されないが、熱分析、Ｘ線回折、分光法、蒸気収着、および顕微鏡検査法を含む様々な技術を駆使して実行されてもよい。熱分析方法は、限定されないが、多形性の遷移（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎｓ）を含む熱化学分解または熱物理処理に対処しており、こうした方法は、多形体間の関係を分析するために、重量の損失を判定するために、ガラス転移温度を見つけるために、または賦形剤適合性研究のために使用される。上記方法は、限定されないが、示差走査熱量測定法（ＤＳＣ）、変調性の示差走査熱量測定（ＭＤＣＳ）、熱重量分析法（ＴＧＡ）、および温度比重測定法および赤外分析法（Ｔｈｅｒｍｏｇｒａｖｉ－ｍｅｔｒｉｃ ａｎｄ Ｉｎｆｒａｒｅｄ ａｎａｌｙｓｉｓ）（ＴＧ／ＩＲ）を含む。Ｘ線回折法は、限定されないが、単結晶と粉末回折計とシンクロトロン源を含む。使用される様々な分光器の技術は、限定されないが、Ｒａｍａｎ、ＦＴＩＲ、ＵＶ－ＶＩＳ、およびＮＭＲ（液体と固体の状態）を含む。様々な顕微鏡検査法技術は、限定されないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散型Ｘ線分析（ＥＤＸ）を含む走査電子顕微鏡（ＳＥＭ）、（気体または水蒸気大気中の）ＥＤＸを含む環境制御型走査電子顕微鏡、ＩＲ顕微鏡検査法、およびＲａｍａｎ顕微鏡検査法を含む。
【０６１４】
本明細書全体にわたって、安定した部分と化合物をもたらすように群とその置換基を選択することができる。
【０６１５】
化合物の合成
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学の文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、あるいはこれらの組み合わせによって達成される。さらに、本明細書に示される溶媒、温度、および他の反応条件は変動することもある
【０６１６】
さらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物、および様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術や材料、および、例えば、以下の文献に記載されるような当該技術分野で認識されている技術や材料を用いて合成される（：Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１７（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）；Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５ ａｎｄ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１），Ｌａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９），Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４ｔｈ Ｅｄ．，（Ｗｉｌｅｙ １９９２）；Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ４ｔｈ Ｅｄ．，Ｖｏｌｓ．Ａ ａｎｄ Ｂ（Ｐｌｅｎｕｍ ２０００，２００１）、およびＧｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，ＰＲＯＴＥＣＴＩＶＥ ＧＲＯＵＰＳ ＩＮ ＯＲＧＡＮＩＣ ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ ３ｒｄ Ｅｄ．，

（Ｗｉｌｅｙ　１９９９）（これら全ては、このような開示のための引用によって組み込まれる）である。

【０６１７】

特定の化学用語

別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術用語と科学用語は、本願の主題が属するものと一般に理解されるのと同じ意味を持っている。本明細書の用語に複数の定義がある場合、この項の定義が優先される。特許、特許出願、公開、および本明細書で引用される公開されたヌクレオチドとアミノ酸配列（例えばＧｅｎＢａｎｋまたは他のデータベースで入手可能な配列）はすべて、参照により組み込まれる。ＵＲＬまたは他のそのような識別子あるいはアドレスについて言及される場合、こうした識別子を変更することができ、かつインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりし得るが、同等な情報をインターネット検索により発見できることを理解されたい。こうしたことに対する言及は、そのような情報の利用可能性や公的な普及を証拠づけるものである。

【０６１８】

前述の一般的な記載と以下の詳細な記載が典型的かつ説明的なものに過ぎず、任意の本願の主題を限定するものではないことが理解されよう。本出願では、単数の使用は、特別に別記しない限り、複数を含む。明細書および添付の請求項内で用いられる通り、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、その文脈が明確に他のことを定めていない限り、複数の指示対象を含む。本出願において、「または」の使用は特に明記しない限り、「および／または」を意味する。さらに、用語「含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」の使用は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、および「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」といった他の形態と同じく、限定的なものではない。

【０６１９】

本明細書に使用される段落の見出しは、組織化するためのものに過ぎず、記載される主題を制限するものと解釈されてはならない。

【０６２０】

標準的な化学用語の定義は、限定されないが、Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｓｕｎｄｂｅｒｇ　”ＡＤＶＡＮＣＥＤ　ＯＲＧＡＮＩＣ　ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ　４ＴＨ　ＥＤ．”　Ｖｏｌｓ．Ａ（２０００）　ａｎｄ　Ｂ（２００１），Ｐｌｅｎｕｍ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ．を含む参考資料で見られることもある。別段の定めのない限り、質量分光法、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ、タンパク質化学、生化学、組換ＤＮＡ技術、および薬理学の従来の方法である。

【０６２１】

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、および医薬品化学と製薬化学に関連して採用された命名法、およびこれらの検査法と技術は、当該技術分野で認識されているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調整、処方、および、送達、ならびに、患者の処置に用いられ得る。標準的な技術は、組み換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、および、組織の培養と形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に使用され得る。反応および精製の技術は、例えば、メーカーの仕様書のキットを用いて、または、当該技術で一般に遂行されるように、または、本明細書に記載されるように、行うことができる。前述の技術と手順は、一般に従来の方法で、および、本明細書全体にわたって引用・議論される様々な一般的かつ特定の文献に記載されるように、行うことができる。

【０６２２】

本明細書に記載される方法と組成物は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、細胞系統、構築物、および試薬に限定されず、そのようなものとして変わり得ることが理解されよう。さらに、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態だけを記載することを目的としており、本明細書に記載される方法、化合物、組成物の範囲を制限することを意図していない。

【０６２３】

本明細書で使用されるように、Ｃ１－Ｃｘは、Ｃ１－Ｃ２、Ｃ１－Ｃ３．．．Ｃ１－Ｃｘを含む。Ｃ１－Ｃｘは、それが指定する（任意の置換基以外）部分を構成する炭素原子数を指す。

【０６２４】

「アルキル」基とは脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、不飽和の単位を含むこともあれば含まないこともある。アルキル部分は「飽和アルキル」基であってもよく、このことはそれが不飽和（つまり炭素炭素二重結合または炭素炭素三重結合）の単位を含まないことを意味する。アルキル基はさらに「不飽和アルキル」部分であってもよく、このことはそれが少なくとも１単位の不飽和を含むことを意味する。アルキル部分は、飽和であれ不飽和であれ、分枝鎖、直鎖、または環状であってもよい。

【０６２５】

「アルキル」基は、１～１２の炭素原子を有し得る（本明細書ではいかなる場合も、「１～６」などの数的範囲は、指定された範囲の各々の整数を指し；例えば、「１～６の炭素原子」は、アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、および最大６個の炭素原子を含むものから成り得ることを意味するが、本定義はまた、数の範囲が指定されない用語「アルキル」の発生も含む）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は「Ｃ１－Ｃ６アルキル」または同様の命名として指定されてもよい。ほんの一例として、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」は、アルキル鎖中に１～６つの炭素原子があること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソ－ペンチル、ネオ－ペンチル、ヘキシル、プロペン－３－イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルからなる群から選択される。アルキル基は置換型または非置換型であり得る。アルキル基は、構造によって、モノラジカルまたはジラジカル（つまりアルキレン基）であり得る。

【０６２６】

「アルコキシ」は「－Ｏ－アルキル」基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【０６２７】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の２つの原子が芳香族基の一部ではない二重結合を形成する、アルキル基の一種を指す。つまり、アルケニル基は、原子－Ｃ（Ｒ）＝ＣＲ２で開始し、ここでＲは、同じまたは異なり得る、アルケニル基の残りの部分を指す。アルケニル基の限定しない例としては、－ＣＨ＝ＣＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ３、－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ３）２および－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨＣＨ３が挙げられる。アルケニル部分は分枝鎖、直鎖、または環状であってもよい（いずれかの場合でも、それは「シクロアルケニル」基として知られる）。アルケニル基には２～６つの炭素を有することがある。アルケニル基は置換型または非置換型であり得る。アルケニル基は、構造によっては、モノラジカルまたはジラジカル（つまりアルケニレン基）であり得る。

【０６２８】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の２つの原子が三重結合を形成する、アルキル基の一種を指す。つまり、アルキニル基は、原子－Ｃ≡Ｃ－Ｒで始まり、ここでＲは、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の限定しない例としては、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ３、－Ｃ≡ＣＣＨ２ＣＨ３および－Ｃ≡ＣＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３が挙げられる。アルキニル部分の「Ｒ」部分は分枝鎖、直鎖または環状であってもよい。アルキニル基は２～６つの炭素を有し得る。アルキニル基は置換型または非置換型であり得る。アルキニル基は、構造によっては、モノラジカルまたはジラジカル（つまりアルキニレン基）であり得る。

【０６２９】

「アミノ」は－ＮＨ２基を指す。

【０６３０】

用語「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」は－Ｎ（アルキル）ｘＨｙ基を指し、

アルキルは本明細書に定義される通りであり、ｘとｙはｘ＝１、ｙ＝１、およびｘ＝２、ｙ＝０から選択され、ｘ＝２の場合、アルキル基は、それらが結合している窒素と一緒に、随意に環状の環系を形成することができる。「ジアルキルアミノ」は、－Ｎ（アルキル）２基を指し、ここでアルキルは本明細書に定義される通りである。

【０６３１】

用語「芳香族」とは、４ｎ＋２π電子（ｎは整数である）を含む、非局在化されたπ－電子系を有する平面環を指す。芳香族環は５、６、７、８、９、または９以上の原子から形成可能である。芳香族は随意に置換することができる。用語「芳香族」は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含んでいる。

【０６３２】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香族環を指す。アリール環は５、６、７、８、９、または９以上の炭素原子によって形成可能である。アリール基は随意に置換可能である。アリール基の例はフェニルとナフタレニルを含むが、これらに限定されない。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまりアリーレン基）であり得る。

【０６３３】

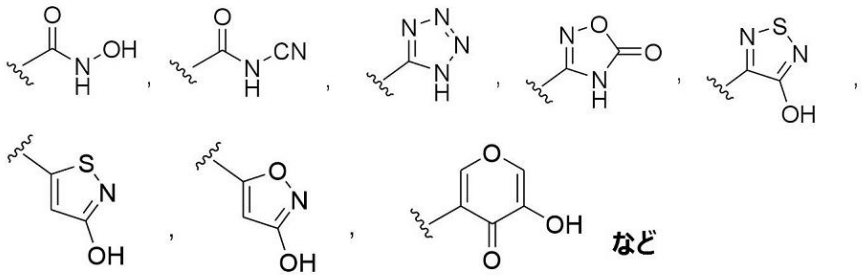
用語「炭素環」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である環を指す。炭素環はアリールまたはシクロアルキルでもよい。

【０６３４】

「カルボキシ」は－ＣＯ$_2$Ｈを指す。いくつかの実施形態では、カルボキシ部分は、「カルボン酸バイオ等配電子体（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）」と取り替えられることもあり、これは、カルボン酸部分として類似した物理的および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸バイオ等配電子体はカルボン酸基と同様の生物学的特性を有している。カルボン酸部分を含む化合物は、カルボン酸部分をカルボン酸バイオ等配電子体と交換することができ、カルボン酸を含む化合物と比較して、同様の物理的および／または生物学的特性を有し得る。例えば、一実施形態では、カルボン酸バイオ等配電子体は、カルボン酸基とほぼ同じ程度まで生理的なｐＨでイオン化することになる。カルボン酸のバイオ等配電子体の例としては、限定されないが、以下を含む。

【０６３５】

【化４９４】

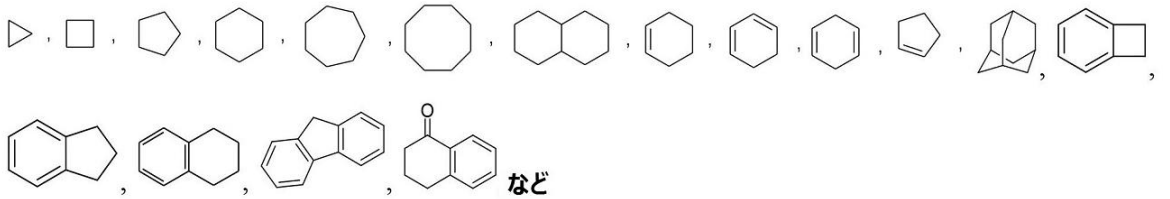


【０６３６】

用語「シクロアルキル」とは、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子（つまり骨格原子）の各々は炭素原子である。シクロアルキルは飽和されるか、または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは芳香族環で縮合されることがある（その場合にはシクロアルキルは非芳香族環炭素原子によって結合する）。シクロアルキル基は、３～１０の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の説明的な例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

【０６３７】

【化４９５】



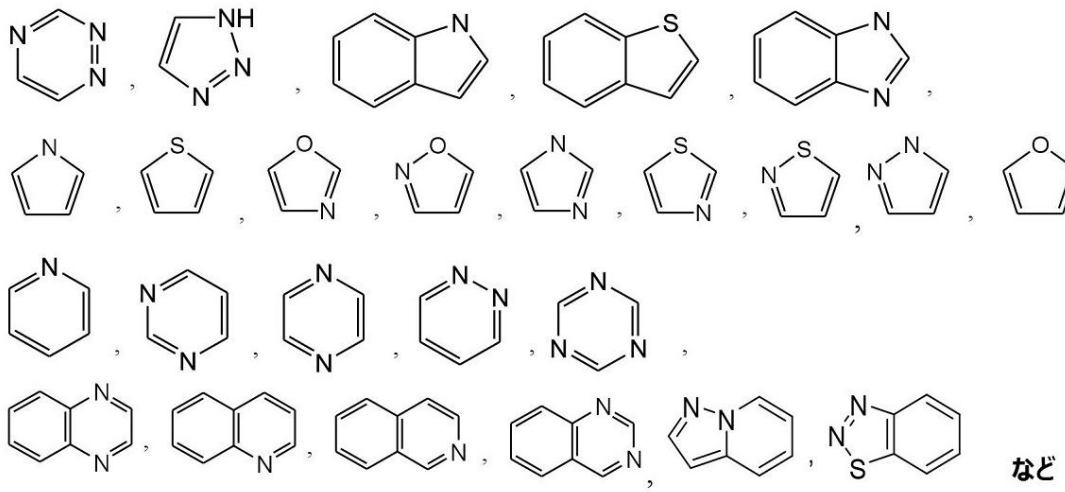
など

【０６３８】

「ヘテロアリール」あるいは代替的に「ヘテロ芳香族」との用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された１つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。Ｎを含む「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも１つが窒素原子であるような芳香族基を指す。多環式のヘテロアリール基は縮合することもあれば縮合していないこともある。ヘテロアリール基の実例となる例は以下の部分を含んでいる：

【０６３９】

【化４９６】



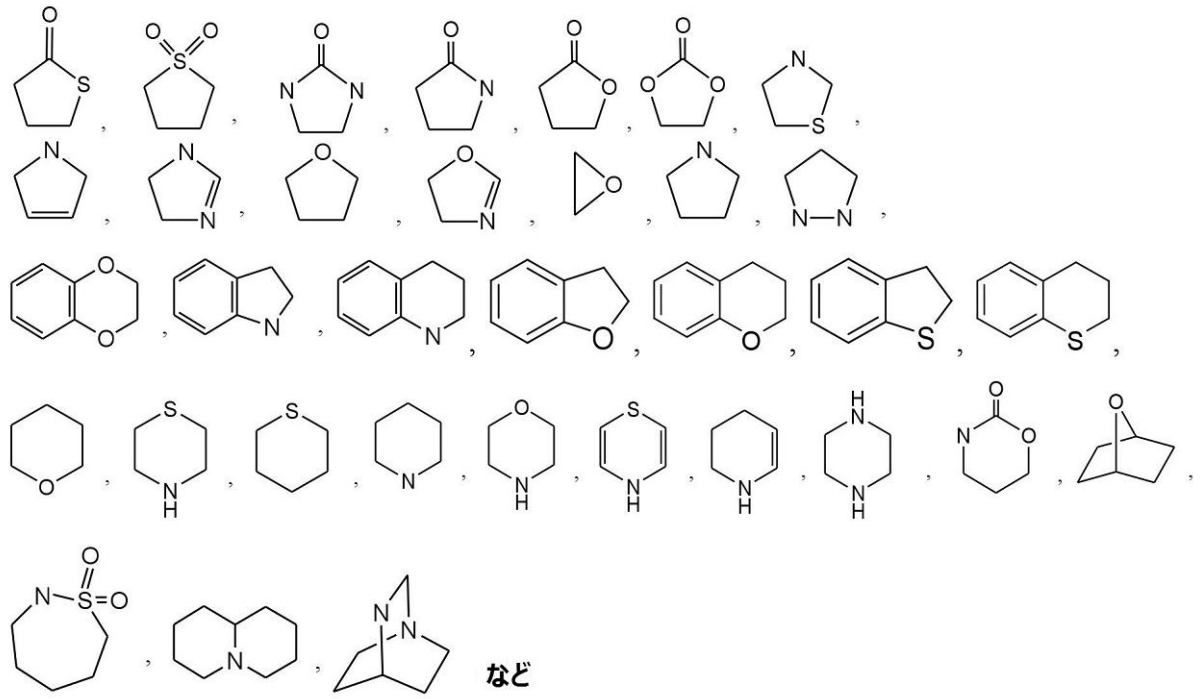
など

【０６４０】

「ヘテロシクロアルキル」基あるいは「ヘテロ脂環式」基とは、少なくとも１つの骨格環原子が窒素、酸素、および硫黄から選択されたヘテロ原子である、シクロアルキル基を指す。ラジカルはアリールまたはヘテロアリールで縮合されることがある。非芳香族複素環としても表される、ヘテロシクロアルキル基の説明的な例は、以下を含む。

【０６４１】

【化４９７】



など

ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。特段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に２～１０の炭素を有している。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）を構成する原子（ヘテロ原子を含む）の総数と同じではないことに留意する。

【０６４２】

用語「複素環」は、少なくとも１つの骨格環状原子が、窒素、酸素、および硫黄から選択される環を指す。複素環はヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルでもよい。

【０６４３】

用語「ハロ」あるいは代替的に「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【０６４４】

用語「ハロアルキル」は１つ以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは同じこともあれば異なることもある。ハロアルキルの非限定的な例としては、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ（ＣＨ$_3$）$_3$などが挙げられる。

【０６４５】

「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」との用語は、１つ以上のフッ素原子で置換される、アルキルとアルコキシの基をそれぞれ含む。フルオロアルキルの非限定的な例としては、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＦ（ＣＨ$_3$）$_3$などが挙げられる。フルオロアルコキシ基の非限定的な例としては、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ（ＣＨ$_3$）$_2$などが挙げられる。

【０６４６】

用語「ヘテロアルキル」とは、１つ以上の骨格鎖原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、シリコン、またはこれらの組み合わせから選択されている、アルキルラジカルを指す。ヘテロ原子はヘテロアルキル基の任意の内部位置に置かれることもある。例としては、限定されないが、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$

、－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２、－Ｓ（Ｏ）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｓ（Ｏ）２－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＮＨ－ＯＣＨ３、－ＣＨ２－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ３）３、－ＣＨ２－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ３）３、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ３、および－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３が挙げられる。加えて、最大で２つのヘテロ原子は、一例として－ＣＨ２ＮＨ－ＯＣＨ３、および－ＣＨ２Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ３）３などの連続することがある。ヘテロ原子の数以外に、「ヘテロアルキル」には１～６つの炭素原子を有することがある。

【０６４７】

用語「結合」あるいは「単結合」とは、結合によって結合された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの２つの原子間あるいは２つの部分間の化学結合を指す。

【０６４８】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された化学物質と認識されることが多い。

【０６４９】

本明細書で使用されるように、単独で現れて数の指示のない置換基「Ｒ」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合）、およびヘテロシクロアルキルの中から選択された置換基を指す。

【０６５０】

用語「随意に置換された」あるいは「置換された」とは、参照された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、－ＣＮ、アルキン、Ｃ１－Ｃ６アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、一置換と二置換のアミノ基（例えば、－ＮＨ２、－ＮＨＲ、－Ｎ（Ｒ）２）とその保護された誘導体とを含むアミノから個々に独立して選択された１つ以上の追加の基で置換されてもよいことを意味する。一例として、随意の置換基はＬｓＲｓであり、ここで、各Ｌｓは独立して、単結合、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）２－、－ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－、または－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）－から選択され、および、Ｒｓはそれぞれ、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、（Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル）、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルから独立して選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成することがある保護基は、上のＧｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｗｕｔｓなどのソースで見られる。

【０６５１】

本明細書に記載される方法および製剤は、結晶性形状（多形体としても知られる）、あるいは式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の構造を有する化合物の薬学的に許容される塩、並びに同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況では、化合物は互変異性体として存在することがある。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【０６５２】

「キット」および「製品」との用語は同義語として使用される。

【０６５３】

用語「被験体」あるいは「患者」は哺乳動物と非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、

限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。非哺乳動物の例は、限定されないが、鳥類、魚類などを含む。本明細書に提供される方法および組成物の１つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【０６５４】

用語「疾患」または「疾病」は、本明細書に提供される化合物または方法による処置が可能な患者または被験体の状態、または健康状態を指す。実施形態において、疾患は、Ｏｌｉｇ２または異常なＯｌｉｇ２活性に関連する（例えば、それらにより引き起こされる）疾患である（例えば、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、またはダウン症候群）。疾患、障害、または疾病の例は、限定されないが、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、ダウン症候群、結腸直腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、クロイツフェルト－ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、プリオン病、神経変性疾患、癌、心血管疾患、高血圧症、Ｘ症候群、うつ病、不安、緑内障、ヒト免疫不全ウィルス（ＨＩＶ）または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知力改善、クッシング症候群、アジソン病、骨粗鬆症、虚弱、筋肉虚弱、炎症性疾患、変形性関節炎、関節リウマチ、喘息および鼻炎、副腎機能関連の病気、ウィルス感染、免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、アレルギー、創傷治癒、強迫行動、多剤耐性、中毒、精神病、食欲不振、カヘキシー、外傷後ストレス障害、手術後の骨折、医学的異化作用、主要な精神病性うつ病、軽度認知障害、精神病、認知症、高血糖症、ストレス障害、精神病治療薬により誘発される体重増加、せん妄、落ち込んだ患者の認知障害、ダウン症候群を患う個体の認知衰退、およびインターフェロン－アルファ治療に関連した精神病、慢性疼痛、胃食道逆流性疾患に関連した疼痛、産後精神病、産後うつ病、未熟児の神経学的障害、片頭痛、卒中、動脈瘤、脳動脈瘤（ｂｒａｉｎ　ａｎｅｕｒｙｓｍ）、脳動脈瘤（ｃｅｒｅｂｒａｌ　ａｎｅｕｒｙｓｍ）、脳発作、脳血管障害、虚血、血栓症、動脈塞栓症、出血、一過性脳乏血発作、貧血症、塞栓症、全身性の低潅流、静脈血栓症、関節炎、再潅流障害、皮膚疾患または疾病、ざ瘡、尋常性ざ瘡、毛孔性角化症、急性前骨髄性白血病、脱毛症、酒さ性ざ瘡、道化師様魚鱗癬、色素性乾皮症、角化症、神経芽細胞腫、進行性の化骨性線維異形成、湿疹、酒さ、日光による損傷（ｓｕｎ　ｄａｍａｇｅ）、しわ、または表面的な疾病を含む。いくつかの例において、「疾患」または「条件」は癌を指す。さらにいくつかの例において、「癌」は、ヒト癌および癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病などであり、固形癌およびリンパ癌、腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、膵臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、睾丸、神経膠腫、食道、および肝細胞癌を含む肝臓の癌、Ｂ急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞型、および大細胞型のリンパ腫）を含むリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病（ＡＭＬ、ＡＬＬ、およびＣＭＬを含む）、または多発性骨髄腫を含む。

【０６５５】

本明細書で使用されるように、用語「癌」は、白血病、癌腫および肉腫を含む、哺乳動物で見られる癌、新生物、または悪性腫瘍の全ての種類を指す。本明細書で提供される化合物または方法により処置され得る典型的な癌は、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、子宮頚、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、または髄芽細胞腫の癌を含む。付加的な例は、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱癌、前癌状態の皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、尿生殖器管癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質癌、内分泌

腺または外分泌膵臓の新生物、髄様甲状腺癌、甲状腺髄様癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、または前立腺癌を含む。

【０６５６】

用語「白血病」は、造血器官の進行性の悪性疾患を広く表し、通常は白血球の歪んだ増殖および発達と、血液と骨髄におけるそれらの前駆体を特徴としている。白血病は通常、（１）急性または慢性疾患の持続時間および特徴；（２）関与する細胞のタイプ、すなわち脊髄性（骨髄性）、リンパ性（リンパ向性）、または単球性；および（３）白血病性、無白血性（亜白血病性）の血液における異常細胞の数の増加または非増加に基づいて、臨床的に分類される。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る典型的な白血病は例えば、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人Ｔ細胞白血病、非白血性白血病、白血球溶血性（ｌｅｕｋｏｃｙｔｈｅｍｉｃ）白血病、好塩基性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血母細胞性（ｈｅｍｏｂｌａｓｔｉｃ）白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ性白血病、リンパ様白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞白血病、骨髄巨核性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄球性白血病、脊髄性顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血症、または未分化細胞性白血病を含む。

【０６５７】

用語「肉腫」は通常、胎児結合組織のような物質から構成され、且つ、原繊維性または均質な物質に埋め込まれた、ぎっしりと詰まった細胞で通常は構成される、腫瘍を指す。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る肉腫は、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、Ａｂｅｍｅｔｈｙ肉腫、脂肪肉腫（ａｄｉｐｏｓｅ　ｓａｒｃｏｍａ）、脂肪肉腫（ｌｉｐｏｓａｒｃｏｍａ）、胞状軟部肉種、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛癌、胎児性肉腫、ウィルム腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、繊維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性の複数色素性出血性肉腫（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｐｉｇｍｅｎｔｅｄ　ｈｅｍｏｒｒｈａｇｉｃ　ｓａｒｃｏｍａ）、Ｂ細胞の免疫芽球肉腫、リンパ腫、Ｔ細胞の免疫芽球肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー星細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、または末梢血管拡張性肉腫を含む。

【０６５８】

用語「黒色腫」は、皮膚と他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味するととらえられる。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る黒色腫は例えば、末端性黒子性黒色腫、無色性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、Ｓ９１黒色腫、ハーディング－パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、爪下（ｓｕｂｕｎｇａｌ）黒色腫、または表在拡大型黒色腫を含む。

【０６５９】

用語「癌腫」は、周囲の組織に浸透し、且つ転移を生じさせる傾向がある上皮細胞から構成された悪性新生物を指す。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る典型的な癌腫は例えば、甲状腺髄様癌、家族性甲状腺髄様癌、細葉細胞癌、小葉癌、腺嚢癌腫、腺様嚢胞癌、腺癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ａｄｅｎｏｍａｔｏｓｕｍ）、副腎皮質の癌腫、細気管支肺胞上皮癌、肺胞上皮細胞癌、基底細胞癌、基底細胞癌、類基底細胞癌、基底扁平細胞癌、細気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支癌、大脳様癌腫、胆管細胞癌、絨毛癌、膠様癌、コメド癌、子宮体部癌、篩状癌、鎧状癌腫、皮膚癌、円柱状癌腫、円柱細胞癌、腺管癌、硬性癌、胎児性癌、脳様癌、類表皮癌、腺上皮癌、外向発育癌、潰瘍癌、線維癌、ゼラチン状癌腫（ｇｅｌａｔｉｎｉｆｏｒｎｉ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、

膠様癌、巨細胞癌、巨大細胞癌、腺癌、顆粒膜細胞癌腫、毛母組織癌、血様癌、肝細胞癌、ヒュルトレ細胞癌、硝子状癌、副腎様癌腫、小児胎児性癌、上皮内癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｉｎ ｓｉｔｕ）、表皮内癌、上皮内癌腫、Ｋｒｏｍｐｅｃｈｅｒ癌腫、Ｋｕｌｃｈｉｔｚｋｙ細胞癌、大細胞癌、レンズ様癌、レンズ状癌、脂肪腫様癌、リンパ上皮癌、髄様癌、髄様癌、黒色癌、軟性癌、粘液性癌腫、粘液分泌癌、粘液細胞癌、粘液性類表皮癌、粘液癌、粘液性癌、粘液腫状癌、上咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、骨様癌腫、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌腫、軟性癌、腎臓の腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌腫、硬性癌、陰嚢癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、バレイショ状癌、回転楕円面細胞癌腫、紡錘体細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌（ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、扁平上皮癌（ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、ストリング癌腫（ｓｔｒｉｎｇ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、血管拡張癌、毛細血管拡張性癌腫、移行上皮癌、結節癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｔｕｂｅｒｏｓｕｍ）、結節癌（ｔｕｂｅｒｏｕｓ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、疣状癌、または絨毛癌を含む。

【０６６０】

「異常なＯｌｉｇ２活性に関連した癌」（本明細書で「Ｏｌｉｇ２関連性の癌」とも称される）は、異常なＯｌｉｇ２活性（例えば、突然変異したＯｌｉｇ２遺伝子）により引き起こされた癌である。Ｏｌｉｇ２関連性の癌は、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、Ｔ細胞白血病を含み得る。

【０６６１】

用語「処置する」、「処置すること」、または、「処置」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病を緩和するか、軽減するか、改善すること、追加の症状を防ぐこと、症状の根本的な原因を改善するか防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を抑えること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を和らげること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的および／または治療的に止めることを含む。例えば、本明細書で提供される特定の方法は、癌の発生率を減少させること、および／または癌の寛解を引き起こすことにより癌を成功裡に処置する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される特定の方法は、ダウン症候群の発生率を減少させること、ダウン症候群の１以上の症状を減少させること、またはダウン症候群の１以上の症状の重症度を低下させることにより、ダウン症候群を成功裡に処置する。

【０６６２】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害、または疾病の症状の寛解とは、化合物または組成物の投与に起因するまたは関連する、重症度の任意の減少、発症の遅れ、進行の遅れ、または持続時間の短縮（永久的であれ一時的であれ）を指す。

【０６６３】

用語「調節する」とは、本明細書で使用されるように、ほんの一例として、標的の活性を阻害すること、または標的の活性を制限するか減少させることを含む、標的タンパク質の活性を変化させるために、直接的または間接的に標的タンパク質と相互に作用することを意味する。

【０６６４】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレーター」は標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレーターは、モジュレーターがない状態での活性の大きさと比較して、標的の特定の活性の大きさの増加と減少を引き起こし得る。ある実施形態では、モジュレーターは阻害剤であり、これは標的の１つ以上の活性の量を減少させる。ある実施形態では、阻害剤は標的の１つ以上の活性を完全に防ぐ。いくつかの実施形態において、Ｏｌｉｇ２モジュレーターは、細胞におけるＯｌｉｇ２の活性を低下させる化合物である。いくつかの実施形態において、Ｏｌｉｇ２疾患モジュレーターは、Ｏｌｉｇ２に関連した疾患（例えば、癌またはダウン症候群）の１以上の症状の重症度を低下させる化合物で

ある。
【０６６５】
本明細書に使用されるように、用語「標的活性」は、モジュレーターによって調節することができる生物活性を指す。ある典型的な標的活性はとしては、限定されないが、結合親和性、シグナル伝達、酵素活性、腫瘍の増殖、炎症または炎症に関連するプロセス、および、疾患または疾病に関連する１つ以上の症状の改善が挙げられる。
【０６６６】
Ｏｌｉｇ２活性に関して、用語「阻害する」、「阻害すること」、または「阻害剤」は、本明細書で使用されるように、オリゴデンドロサイト転写因子２活性の阻害を指す。タンパク質阻害剤相互作用に関して、この用語は、阻害剤（例えば、Ｏｌｉｇ２阻害剤またはＯｌｉｇ２阻害化合物）が無い状態でタンパク質（例えばＯｌｉｇ２転写因子）の活性または機能に相対的なタンパク質の活性または機能に対し負に影響を及ぼす（例えば、減らす）（例えば、Ｏｌｉｇ２により調節された遺伝子転写を減らす）ことを意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。いくつかの実施形態において、阻害は、シグナル伝達経路またはシグナル経路の活性の低下（例えば、Ｏｌｉｇ２による転写調節またはＯｌｉｇ２により調節された転写に関する経路の減少）を指す。ゆえに、阻害は、少なくとも部分的に、部分的に、または完全に、刺激を遮断し、活性化を減らし、防ぎ、または遅延させ、あるいは、シグナル伝達、酵素活性、またはタンパク質（例えばＯｌｉｇ２）の量を不活性化し、脱感作し、または下方調節することを含む。いくつかの実施形態において、阻害はＯｌｉｇ２の阻害を指す。
【０６６７】
本明細書で使用されるように、製剤、組成物あるいは成分に関して「許容可能な」との用語は、処置されている被験体の健康状態に持続的な有害作用を持たないことを意味する。
【０６６８】
「薬学的に許容可能」によって、本明細書で使用されるように、化合物の生物学的活性または特性を抑制せず、かつ、比較的無毒である担体または希釈剤などの材料を指し、つまり、該材料は、望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、または、それが含まれる組成物の成分のいずれかに対しても有害なやり方で相互作用することなく、個体に投与される。
【０６６９】
本明細書で使用されるように、用語「薬学的な組み合わせ」は、１つを超える有効成分の混合または併用に起因し、有効成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせを含む製品を意味する。「固定的併用」という用語は、１つの活性成分、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）および架橋剤が両方とも患者へ同時に単一体または用量の形態で投与されることを意味する。「非固定的併用」という用語は、１つの活性成分、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物および架橋剤が別個のものとして患者へ、特定の介在するタイムリミットを有さずに同時に、一斉にまたは連続して投与され、そうした投与により、患者の体内で２つの化合物の効果的なレベルがもたらされる。後者の用語はカクテル療法、例えば、３以上の活性成分の投与にも当てはまる。
【０６７０】
「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤および／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在し、これらは以下を含む：静脈内、経口、エアロゾル、非経口、経眼、肺、局所的な投与。
【０６７１】
「有効な量」または「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の１つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因が減少

および／または軽減され得るか、または、生物系の任意の他の所望の変化がもたらされ得る。例えば、治療用の「有効量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるのに必要とされる、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（（ＩＶ））の化合物を含む組成物の量である。任意の固体における適切な「有効な」量は、用量増加試験などの技術を使用して定められてもよい。

【０６７２】

用語は「増強する」あるいは「増強すること」は、本明細書で使用されるように、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加させるか延ばすことを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長する能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【０６７３】

「接触すること」は、その単純な通常の意味に従って使用されるものであり、少なくとも２つの別の種（例えば、生体分子または細胞を含む化学化合物）が、反応、相互作用、または物理的接触を行うのに十分に隣接することを可能にするプロセスを指す。しかし、結果として生じた反応生成物は、追加の試薬間の反応から、または、反応混合物中に生成され得る追加の試薬の１以上の中間体から、直接生成され得る。　用語「接触すること」は、２つの種が反応、相互作用、または物理的接触を行うのを可能にすることを含み、ここで、２つの種は、本明細書に記載されるような化合物、およびタンパク質または酵素（例えばＯｌｉｇ２）であり得る。いくつかの実施形態において、タンパク質はＯｌｉｇ２でもよい。いくつかの実施形態において、「接触すること」は、本明細書に記載される化合物が、転写に関与するタンパク質または酵素と相互作用するのを可能にすることを含む。

【０６７４】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療薬の投与を包含することを意味しており、同じあるいは異なる投与経路によって、または同じあるいは異なるときに薬剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【０６７５】

用語「賦形剤」または「担体」は、本明細書で使用されるように、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する、比較的に無毒な化学化合物または薬剤を表す。

【０６７６】

用語「希釈剤」は、送達の前に所望の化合物を希釈するために使用される化合物を指す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供できるので、化合物を安定させるために用いられることもある。緩衝液（ｐＨの制御または維持をもたらし得る）中に溶解した塩は、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩溶液を含む当該技術分野の希釈剤として利用される。

【０６７７】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」とは、本明細書で使用されるように、特別の物質が生物により変化するプロセス（限定されないが、酵素により触媒される加水分解反応と反応を含む）の合計を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらし得る。例えば、シトクロムＰ４５０は様々な酸化反応や還元反応を触媒するが、その一方でウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒している。代謝についてのさらなる情報は、Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，　９ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，　ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ　（１９９６）」から得られる。本明細書で開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与と宿主から採取した組織サンプルの解析により、または、肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーションと得られた化合物の分析のいずれかによって、同定される。

【０６７８】
「バイオアベイラビリティ」とは、本明細書で開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ））の重量パーセントについて言及し、この化合物は研究される動物またはヒトの全身循環へ伝達される。静脈内に投与時の薬物の完全な曝露（ＡＵＣ（０－∞））は一般に１００％生物が利用可能である（Ｆ％）と定義される。「経口バイオアベイラビリティ」とは、本明細書で開示される化合物が、静脈内注射と比較して、医薬組成物が経口で摂取される際に全身循環へ吸収される程度を指す。
【０６７９】
「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分内における、本明細書で開示される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の濃度を指す。本明細書に記載される化合物の血漿濃度は、代謝および／または他の治療薬との起こり得る相互作用に対する可変性により、被験体間で著しく変動することがあることを理解されたい。本明細書で開示される１つの実施形態に合わせて、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は被験体ごとに変動することがある。同様に、最大血漿濃度（Ｃｍａｘ）、または最大血漿濃度（Ｔｍａｘ）に達する時間、または血漿濃度時間曲線（ＡＵＣ（０－∞））の下の総面積などの値は、被験体毎に変わることがある。この可変性により、化合物の「治療上有効な量」を構成するのに必要な量は、被験体毎に変動することがある。
【０６８０】
本明細書で使用されるように、「寛解」とは、疾患または疾病の改善、あるいは少なくとも疾患または疾病に関連した症状の部分的な緩和を指す。
【０６８１】
本明細書で使用されるように、「免疫細胞」は、免疫系の細胞、および免疫応答において機能または活動を実行する細胞を含み、限定されないが、Ｔ細胞、Ｂ細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、形質細胞、白血球、抗原提示細胞、およびナチュラルキラー細胞を含む。
【０６８２】
処置方法
別の態様では、医薬組成物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。
【０６８３】
別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害するための薬物の製剤化のための、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグの使用が提供される。該方法は、その実施形態を含む、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物に、細胞を接触させる工程を含む。
【０６８４】
さらなる態様では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。
【０６８５】
別の態様では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）

、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体のダウン症候群を処置する方法がある。

【０６８６】

別の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法があり、ここで、癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。

【０６８７】

別の態様では、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法であって、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグに、細胞を接触させる工程を含む、細胞中のＯｌｉｇ２の活性を阻害する方法がある。

【０６８８】

別の態様では、Ｏｌｉｇ２活性の阻害から利益を得ることになる疾患、障害、または疾病の処置のための薬物の製造における、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用がある。

【０６８９】

１つの態様において、本明細書には、本明細書で提供される有効な量の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。さらなる態様において、第２の薬学的に活性な成分をさらに含む組成物が提供される。

【０６９０】

特定の実施形態において、本明細書には医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、ｉ）生理学的に許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤；ｉｉ）本明細書に記載される１以上の化合物と、を含む。

【０６９１】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に開示される有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態であって、該実施形態はさらに、（ｉ）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物が一度投与され、（ｉｉ）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物が１日にわたって複数回哺乳動物に投与され、（ｉｉｉ）断続的に投与され、または（ｉｖ）継続的に投与される、さらなる実施形態を含む。

【０６９２】

前述の態様のいずれかにおいて、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態であって、さらに、（ｉ）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物が単一用量で投与され、（ｉｉ）複数回投与の間隔が６時間ごとであり、（ｉｉｉ）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物が８時間毎に哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む。追加のまたは代替的な実施形態では、上記方法は休薬日を含み、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の投与は一時的に停止され、あるいは、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）化合物の投与は一時的に減らされ、休薬日の終わりに、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）化合物の投与が再開される。休薬日の長さは２日から１年まで変動する場合がある。

【０６９３】

１つの態様において、本明細書に記載される化合物はヒトに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、経口で投与される。

【０６９４】
医薬組成物および投与方法の例
医薬組成物は、薬学的に使用可能な調製物への活性化合物の処理を促す賦形剤と助剤を含む、１つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して、従来のやり方で処方されてもよい。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物に適切な賦形剤に関するさらなる詳細は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０；およびＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。
【０６９５】
本明細書で用いられる通り、医薬組成物は、本明細書で用いられる式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。本明細書で提供される処置方法または使用方法を行う際に、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物は、処置される疾患、障害、または、疾病を抱える哺乳動物に医薬組成物として投与される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。特定の実施形態において、治療上有効な量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の力価、および、他の因子に依存して変化する。式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、単独で、または、（併用療法などで）混合物の成分として１以上の治療剤と組み合わせて、使用される。
【０６９６】
本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所的、直腸、または経皮的な投与経路を含む、複数の投与経路によって被験体に投与可能である。さらに、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を含む、本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、水溶性の経口分散剤、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、噴霧剤、制御放出製剤、速溶製剤、発泡製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合された即時放出兼制御放出製剤を含む、任意の好適な剤形に製剤可能である。
【０６９７】
全身方法よりも、局所方法で、例えば、頻繁にデポ製剤または徐放製剤で、器官または組織への化合物の直接注入を介して、化合物および／または組成物が投与され得る。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。更に、標的とされた薬物送達システムにおいて、例えば、臓器特異的抗体（ｏｒｇａｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｙ）に覆われたリポソームにおいて、薬物が投与され得る。リポソームは、臓器の標的とされ、臓器によって選択的に取り込まれる。加えて、薬物は、迅速な放出製剤の形態で、持続放出製剤の形態で、または中間の放出製剤の形態で、提供されることがある。
【０６９８】
本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、粒状化、ドラジェ製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入、または圧縮のプロセスなど

によって従来のやり方で製造され得る。

【０６９９】

医薬組成物は、遊離酸または遊離塩基の形状、あるいは薬学的に許容される塩の形状の活性成分として、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の少なくとも１つを含む。加えて、本明細書に記載される方法と医薬組成物は、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物と結晶形態（多形体としても知られている）の使用を含んでいる。いくつかの状況で、化合物は互変異性体として存在することがある。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【０７００】

ある実施形態では、本明細書に提供される組成物は、微生物活性を阻害するために１つ以上の保存剤をさらに含むこともある。適切な保存剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジウムなどの四級アンモニウム化合物を含む。

【０７０１】

経口使用のための医薬組成物は、１つ以上の固形賦形剤を、本明細書に記載される１つ以上の化合物（例：式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物）と混合して、随意に、得られた混合物を粉砕し、および、錠剤、丸剤、またはカプセルを得るために必要に応じて適切な助剤を加えた後に顆粒の混合物を処理することによって得られる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；または、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰまたはポビドン）あるいはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。必要に応じて、架橋したクロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、または、アルギン酸あるいはアルギン酸ナトリウムなどのその塩といった崩壊剤が加えられることもある。

【０７０２】

ドラジェ・コアには適切なコーティングが施される。この目的のために、濃縮された砂糖水が使用されてもよく、これは随意にアラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含むことがある。染料または色素は、同定のために、または、活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴づけるために、錠剤または糖衣錠のコーティングに加えられてもよい。

【０７０３】

経口で使用可能な医薬品は、ゼラチンから作られた押し込み型のカプセル剤と、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤やゼラチンから作られたソフトな密閉カプセルを含む。押し込み型のカプセル剤は、ラクトースのような充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または、滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定化剤と混合して、活性成分を含み得る。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤を加えてもよい。

【０７０４】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体の剤形は、錠剤（懸濁液錠剤、速溶製剤、咬傷崩壊性の錠剤、急速崩壊性の錠剤、発泡錠、またはカプレットを含む）、丸剤、粉末（無菌の包装された粉末、分注可能な粉末、または発泡粉末を含む）、カプセル（ソフトカプセルまたはハードカプセルの両方を含む、例えば、動物由来のゼラチンまたは植物由来のＨＰＭＣから作られたカプセル、または、「散布式カプセル（ｓｐｒｉｎｋｌ

ｅ　ｃａｐｓｕｌｅ）」）、固体分散体、固溶体、生体内分解性の剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多粒子剤形、ペレット剤、顆粒、またはエアロゾルの形態であってもよい。他の実施形態において、医薬製剤は、粉末剤の形態である。また他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。さらに、本明細書に記載される化合物の医薬製剤は単一のカプセルとして、または複数のカプセル剤形で投与され得る。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、２、３、または４つのカプセルまたは錠剤で投与される。

【０７０５】

いくつかの実施形態において、固体の剤形、例えば、錠剤、発泡錠剤、およびカプセルは、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の粒子を、１つ以上の医薬賦形剤と混合して調整され、これによりバルク混合組成物が形成される。これらバルク混合組成物を均質と呼ぶ場合、それは本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の粒子が組成物中において均一に分散していることを意味し、このため、組成物は錠剤、丸剤、およびカプセル等の同様に効果的な単位用量形態へと分割されることが可能である。個々の単位投与量は、経口摂取あるいは希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングをさらに含み得る。こうした製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

【０７０６】

本明細書に記載される薬学的な固体の剤形は、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な添加剤、例えば、適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化物質、防腐剤、または１つ以上のそれらの組み合わせを含む。さらに別の態様では、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ　（２０００）に記載される手順などの標準的なコーティング手順を使用して、本明細書に記載される化合物の製剤のまわりにフィルムコーティングが施される。１つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされる。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子の一部またはすべてがマイクロカプセル化される。さらに別の実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子はマイクロカプセル化されず、コーティングされない。

【０７０７】

本明細書に記載される固体の剤形で使用される適切な担体は、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、バクガデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、ダイズレシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

【０７０８】

本明細書に記載される固体の剤形で使用される適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンプン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート（ＨＰＭＣＡＳ）、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどを含む。

【０７０９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を、固体の剤形マトリックスから可能な限り効率的に放出するために、とくに剤形が結合剤で圧縮される場合に、崩壊剤がしばしば製剤中で使用される。崩壊剤は、水分が剤形中に吸収される際に、膨張また

は毛細管作用によって剤形マトリクスを破裂するのを助ける。本明細書に記載される固体の剤形における使用に適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、Ｎａｔｉｏｎａｌ １５５１またはＡｍｉｊｅｌ（登録商標）などのα化デンプン、または、Ｐｒｏｍｏｇｅｌ（登録商標）あるいはＥｘｐｌｏｔａｂ（登録商標）などのナトリウムデンプングリコラート、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース（例えば、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０２、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０５、Ｅｌｃｅｍａ（登録商標）Ｐ１００、Ｅｍｃｏｃｅｌ（登録商標）、Ｖｉｖａｃｅｌ（登録商標）、Ｍｉｎ Ｔｉａ（登録商標）、および、Ｓｏｌｋａ－Ｆｌｏｃ（登録商標））、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロースなど）、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩、Ｖｅｅｇｕｍ（登録商標）ＨＶ（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、ゴム、例えば、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、またはトラガント、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂のような樹脂、柑橘類の果肉、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【０７１０】

結合剤は固体の経口剤形製剤に粘着性を与え、粉末を充填したカプセル製剤について、結合剤は、ソフトシェルまたはハードシェルのカプセルに充填され得る栓の形成を助け、および錠剤の製剤について、結合剤は、圧縮後に錠剤を確実に未変化のまま残るようにし、圧縮または充填の工程前に混合均一性を確実なものとする。本明細書に記載される固体剤形の結合剤の使用に適した材料は、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロースＵＳＰ Ｐｈａｒｍａｃｏａｔ－６０３、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート（Ａｑｏａｔｅ ＨＳ－ＬＦおよびＨＳ）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Ｋｌｕｃｅｌ（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標））、および微結晶性セルロース（例えば、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖類酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、α化デンプン、トラガント、デキストリン、スクロース（例えば、Ｄｉｐａｃ（登録商標））などの糖、グルコース、デキストロース、モラセス、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Ｘｙｌｉｔａｂ（登録商標））、ラクトース、などの天然か合成ゴム、アカシア、トラガント、ガッティガム、イサポール皮（ｉｓａｐｏｌ ｈｕｓｋｓ）の粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Ｐｏｖｉｄｏｎｅ（登録商標） ＣＬ、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）ＣＬ、Ｐｏｌｙｐｌａｓｄｏｎｅ（登録商標）ＸＬ－１０、およびＰｏｖｉｄｏｎｅ（登録商標）Ｋ－１２）、カラマツアラビノガラクタン、Ｖｅｅｇｕｍ（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどを含む。

【０７１１】

一般に、２０－７０％の結合剤レベルが粉末で充填されたゼラチンカプセル製剤中で使用される。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、または、それ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用のいずれかで、異なる。いくつかの実施形態では、調合剤は製剤のための結合剤レベルを決定し、錠剤製剤中で最大で７０％の結合剤使用レベルが一般的である。

【０７１２】

本明細書に記載される固体の剤形における使用に適切な潤滑剤または流動促進剤は、限定

されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ナトリウムステアリルフマレート、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Ｓｔｅａｒｏｗｅｔ（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール（Ｃａｒｂｏｗａｘ（商標）、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ５０００、ＰＥＧ６０００など）、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、マグネシウム、またはラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【０７１３】

本明細書に記載される固体の剤形で使用される適切な希釈剤としては、限定されないが、糖（ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む）、多糖類（デキストラートとバクガデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、およびソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどが挙げられる。

【０７１４】

本明細書に記載される固体の剤形における使用に適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、四級アンモニウム化合物（例えば、Ｐｏｌｙｑｕａｔ　１０（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンＥ　ＴＰＧＳなどを含む。

【０７１５】

本明細書に記載される固体の剤形における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）（ＢＡＳＦ）などを含む。

【０７１６】

本明細書に記載される固体の剤形で使用するのに適切な懸濁剤としては、限定されないが、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンＫ１２、ポリビニルピロリドンＫ１７、ポリビニルピロリドンＫ２５、ポリビニルピロリドンＫ３０）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは約３００～約６０００、約３３５０～約４０００、または約５４００～約７０００の分子量を有する）、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー（Ｓ６３０）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ－プロピルメチルセルロース、ポリソルベート８０、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム（例えば、トラガカントゴムおよびアカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタンなど）、砂糖、セルロース系のもの（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）、ポリソルベート８０、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどが挙げられる。

【０７１７】

本明細書に記載される固体の剤形で使用される適切な抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール（ＢＨＴ）などが挙げられる。

【０７１８】

本明細書に記載される固体の剤形で使用される添加剤にはかなりの重複がある。したがって、上記の列挙された添加剤は、本明細書に記載される医薬組成物の固体の剤形に含むことができる添加剤のタイプの単なる例証的なものに過ぎず、限定的であると解釈されては

ならない。
【０７１９】
他の実施形態では、医薬製剤の１つ以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体または液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約０．０１重量％乃至約５０重量％（ｗ／ｗ）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、およびヒマシ油を含む。
【０７２０】
圧縮錠剤は、上に記載された製剤の大量の混合物の圧縮により調製された固体の剤形である。様々な実施形態において、口の中で溶解するよう設計される圧縮錠剤は、１以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。いくつかの実施形態において、フィルムコーティングにより、製剤からの、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の放出を遅延させることができる。他の実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを支援する（例えば、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング、または糖衣）。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）を含むフィルムコーティングは典型的に、約１％から約３％までの錠剤重量の範囲にある。他の実施形態において、圧縮錠剤は１以上の賦形剤を含む。
【０７２１】
カプセルは、例えば、カプセルの内部に、上に記載された化合物の製剤の大量の混合物を配することにより調製され得る。いくつかの実施形態において、製剤（非水性の懸濁液および溶液）は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤は、ＨＰＭＣを含むカプセルなどの、標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルはすべて呑み込まれ得るか、または、カプセルが開かれ、内容物を食事前に食物に散布されてもよい。いくつかの実施形態において、治療用量は、複数の（例えば２、３、または４の）カプセルに分けられる。いくつかの実施形態において、製剤の全用量は、カプセル形態で送達される。
【０７２２】
様々な実施形態において、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物と１以上の賦形剤の粒子が乾燥混合されて錠剤等の塊に圧縮され、この塊は、経口投与後約３０分未満、約３５分未満、約４０分未満、約４５分未満、約５０分未満、約５５分未満、または約６０分未満以内に実質的に分解し、これにより製剤を胃腸液に放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する。
【０７２３】
別の態様では、剤形はマイクロカプセル化された製剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、１つ以上の他の互換性をもつ材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、ｐＨ調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、および、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、および希釈剤などの担体材料を含む。
【０７２４】
本明細書に記載されるマイクロカプセル化に役立つ材料は、他の互換性をもたない賦形剤から化合物を十分に単離する、本明細書に記載される化合物と互換性をもつ材料を含む。本明細書に記載される化合物と適合する材料は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の放出のインビボでの放出を遅らせるものである。
【０７２５】
本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに有用な例示的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（ＨＰＣ）（Ｋｌｕｃｅｌ（登録商標）またはＮｉｓｓｏ　ＨＰＣ、低置換ヒドロキシプロピルセルロ

ースエーテル（Ｌ－ＨＰＣ）など）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（ＨＰＭＣ）（Ｓｅｐｐｉｆｉｌｍ－ＬＣ、Ｐｈａｒｍａｃｏａｔ（登録商標）、Ｍｅｔｏｌｏｓｅ　ＳＲ、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）－Ｅ、Ｏｐａｄｒｙ　ＹＳ、ＰｒｉｍａＦｌｏ、Ｂｅｎｅｃｅｌ　ＭＰ８２４、およびＢｅｎｅｃｅｌ　ＭＰ８４３など）、メチルセルロースポリマー（Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）－Ａ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラートＡｑｏａｔ（ＨＦ－ＬＳ、ＨＦ－ＬＧ、ＨＦ－ＭＳ）、およびＭｅｔｏｌｏｓｅ（登録商標）など）、エチルセルロース（ＥＣ）およびその混合物（Ｅ４６１、Ｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）、Ａｑｕａｌｏｎ（登録商標）－ＥＣ、Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）など）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）（Ｏｐａｄｒｙ　ＡＭＢなど）、ヒドロキシエチルセルロース（Ｎａｔｒｏｓｏｌ（登録商標）など）、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）の塩（Ａｑｕａｌｏｎ（登録商標）－ＣＭＣなど）、ポリビニルアルコールとポリエチレングリコールのコポリマー（Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ　ＩＲ（登録商標）など）、モノグリセリド（Ｍｙｖｅｒｏｌ）、トリグリセリド（ＫＬＸ）、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマーおよびアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物（Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＥＰＯ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＦＳ　３０Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００－５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＲＤ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１２．５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓ１２．５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＮＥ３０Ｄ、およびＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＮＥ　４０Ｄなど）、酢酸フタル酸セルロース、セプフィルム（ｓｅｐｉｆｉｌｍｓ）（ＨＰＭＣとステアリン酸の混合物など）、シクロデキストリン、およびこれら材料の混合物を含む。

【０７２６】

さらに別の実施形態では、ポリエチレングリコール、例えば、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　８００、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、およびトリアセチンなどの可塑剤はマイクロカプセル化材料に組みこまれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに有用なマイクロカプセル化材料は、ＵＳＰまたは国民医薬品集（ＮＦ）からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はＫｌｕｃｅｌである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はｍｅｔｈｏｃｅｌである。

【０７２７】

本明細書に記載されるマイクロカプセル化された化合物は、例えば、噴霧乾燥プロセス、回転ディスク溶媒プロセス、熱溶媒プロセス、噴霧低温化方法、流動床、静電沈着、遠心押出し、回転懸濁液分離、液体－ガスまたは固体－ガスの境界面での重合、圧力押し出し、または噴霧式溶媒抽出浴などを含む方法によって製剤化されてもよい。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー－ポリマーの不適合性、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、および液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。さらに、ローラー圧縮、排出／球形化、コアセルベーション、またはナノ粒子コーティングなど他の方法も使用してもよい。

【０７２８】

さらに別の実施形態では、発泡粉末も本開示に合わせて調製される。発泡塩は、経口投与向けに水中で薬を分散させるために使用されてきた。発泡塩は、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸、および／または酒石酸で構成される、乾燥混合物中に薬剤を含む果粒剤または粗粉である。こうした塩が水に加えられると、酸と塩基は反応して炭酸ガスを遊離し、それによって「泡立ち」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸および／または酒石酸。成分が医薬的用途に適しており、且つ結果として約６．０以上のｐＨをもたらす限り、二酸化炭素の遊離を結果的にもたらす任意の酸－塩基の組み合わせは、重炭酸ナトリウム、クエン酸、および酒石酸の組み合わせの代わりに使用され得る。

【０７２９】
他の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む本明細書に記載される製剤は、固体分散体である。例えば、こうした固体分散体を生成する方法は、限定されないが、米国特許第４，３４３，７８９号、第５，３４０，５９１号、第５，４５６，９２３号、第５，７００，４８５号、第５，７２３，２６９号、および米国特許公報第２００４／００１３７３４号を含む。また他の実施形態において、本明細書に記載される製剤は固溶体である。固溶体は、活性薬剤と他の賦形剤と共に物質を組み込み、それにより、混合物が加熱され、その結果薬物の溶解が生じ、結果として生じた組成物はその後に冷却されることで、さらに処方され、カプセルに直接加えられ、あるいは錠剤へと圧縮され得る固形混合物をもたらす。そのような固溶体を生成する方法は、限定されないが、例えば、米国特許４，１５１，２７３号、第５，２８１，４２０号、および第６，０８３，５１８号を含む。
【０７３０】
本明細書に記載される化合物を含む、本明細書に記載の製剤を含む薬学的な固体の経口剤形は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の制御放出をもたらすようにさらに製剤可能である。制御放出とは、本明細書に記載される化合物が長期間にわたって所望のプロファイルにしたがって組みこまれる剤形からの上記化合物の放出を指す。制御放出特性は、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、および遅延放出の特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、あらかじめ定められた特性に従って、長期間にわたる被験体への薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間、治療上有効なレベルの薬剤を提供し、その結果として、より長期間の薬理反応を提供し、一方で、従来の急速放出剤形と比較して、副作用を最小限に抑える。こうした長期間の反応により、対応する短時間作用性の即時放出調合剤では達成されない多くの固有の利益がもたらされる。
【０７３１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される固体の剤形は、腸溶性コーティングを施された遅延放出経口剤形として、つまり、胃腸管の小腸での放出に影響を与えるために腸溶コーティングを利用する本明細書に記載されるような医薬組成物の経口剤形として）製剤化可能である。腸溶コーティングした剤形は、活性成分および／または他の組成成分の果粒剤、粉末、ペレット、ビーズ、または微粒子（それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない）を含む、圧縮された、成型された、または押し出し加工された錠剤／モールド（コーティングされたまたはコーティングされていない）であり得る。腸溶コーティングした経口剤形は、固形の担体のペレット、ビーズ、または顆粒を含むカプセル（コーティングされたまたはコーティングされていない）、および／または、組成物（それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない）であり得る。
【０７３２】
本明細書で使用されるような「遅延放出」との用語は、遅延放出の変化がなかったならば放出が達成されていたであろう位置よりも遠位にある胃腸管の一般に予測可能な位置で達成可能であるような送達を指す。いくつかの実施形態において、放出の遅延の方法は、コーティングである。全コーティングが約５よりも下のｐＨでは胃腸液に溶けないが５以上のＰＨで溶けるように、任意のコーティングは十分な厚みに塗られなければならない。コーティングは、以下のものから作られ得る。
【０７３３】
アクリルポリマー。アクリルポリマーのパフォーマンス（主として生体液中での可溶性）は、置換の程度およびタイプに基づいて異なり得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマーおよびアンモニウムメタクリル酸塩コポリマーを含む。Ｅｕｄｒａｇｉｔシリーズ Ｅ、Ｌ、Ｓ、ＲＬ、ＲＳ、およびＮＥ（Ｒｏｈｍ Ｐｈａｒｍａ）は、有機溶媒、水分散液、または乾燥粉末中で可溶化されるように、利用可能である。Ｅｕｄｒａｇｉｔシリーズ ＲＬ、ＮＥ、およびＲＳは胃腸管では不溶性であるが透過性であり、主として結腸の標的化に使用される。Ｅｕｄｒａｇｉｔシリーズ（Ｅ）は胃で溶ける。Ｅｕｄｒａｇｉｔシリーズ Ｌ、Ｌ－３０Ｄ、およびＳは胃では不溶性であり、腸で溶ける。

【０７３４】
セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は次のとおりである：エチルセルロース；無水フタル酸を備えたセルロースの部分的な酢酸塩エステルの反応混合物。その性能は、置換の程度およびタイプによって異なることがある。酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）はｐＨ＞６で溶ける。Ａｑｕａｔｅｒｉｃ（ＦＭＣ）は、水性ベースの系であり、＜１μｍの粒子を用いる噴霧乾燥させたＣＡＰ偽ラテックス（ｐｓｕｅｄｏｌａｔｅｘ）である。Ａｑｕａｔｅｒｉｃ中での他の成分はプルロニック、トゥイーン、および、アセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は以下を含む：酢酸セルロースストリメリテート（Ｅａｓｔｍａｎ）；メチルセルロース（Ｐｈａｒｍａｃｏａｔ、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）；ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート（ＨＰＭＣＳ）；および、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（例えば、ＡＱＯＡＴ（Ｓｈｉｎ　Ｅｔｓｕ））。その性能は、置換の程度およびタイプによって異なることがある。例えば、ＨＰＭＣＰ、例えば、ＨＰ－５０、ＨＰ－５５、ＨＰ－５５Ｓ、ＨＰ－５５Ｆのグレードが適切である。その性能は、置換の程度およびタイプによって異なることがある。例えば、適切なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートは、限定されないが、ｐＨ５で溶けるＡＳ－ＬＧ（ＬＦ）、ｐＨ５．５で溶けるＡＳ－ＭＧ、およびそれよりも高いｐＨで溶けるＡＳ－ＨＧ（ＨＦ）を含む。これらのポリマーは水性の分散液のための顆粒剤または微粉末として提示される；

【０７３５】
ポリビニルアセテートフタレート（ＰＶＡＰ）。ＰＶＡＰはｐＨ＞５で溶け、水蒸気と胃液には対してはさほど浸透性がない。

【０７３６】
いくつかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、および、着色剤、タルク、および／またはステアリン酸マグネシウムなどの他の可能なコーティング賦形剤を含有し得、およびそれらを通常は含有している。適切な可塑剤はクエン酸トリエチル（Ｃｉｔｒｏｆｌｅｘ　２）、トリアセチン（三酢酸グリセリン）、クエン酸アセチルトリエチル（Ｃｉｔｒｏｆｌｅｃ　Ａ２）、カーボワックス４００（ポリエチレングリコール４００）、フタル酸ジエチル、トリブチル・クエン酸塩、アセチル化されたモノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコールおよびフタル酸ジブチルを含んでいる。陰イオンのカルボキシル基のアクリルポリマーは、通常、可塑剤、とりわけフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、およびトリアセチンの１０－２５重量％を含む。スプレーまたはパンコーティングのような従来のコーティング技術はコーティングを施すために使用される。コーティングの厚みは腸管での局所的な送達の所望の部位に到達するまで、経口剤形が完全なままであることを保証するために、十分なものでなければならない。

【０７３７】
着色剤、デタッキファイヤー（ｄｅｔａｃｋｉｆｉｅｒｓ）、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤（例えば、ブラジルロウヤシのロウまたはＰＥＧ）は、コーティング材料を可溶性にするか分散させるために、かつコーティング性能とコーティングされた生成物を改善するために、可塑剤に加えてコーティングに加えられることがある。

【０７３８】
他の実施形態において、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を含み、パルス剤形を用いて送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間後のあらかじめ決められた時点、または特定の部位で、１つ以上の即時放出パルスを提供することができる。パルス剤形は、限定されないが米国特許第５，０１１，６９２号；第５，０１７，３８１号；第５，２２９，１３５号；第５，８４０，３２９号；第４，８７１，５４９号；第５，２６０，０６８号；第５，２６０，０６９号；第５，５０８，０４０号；第５，５６７，４４１号、および第５，８３７，２８４号に記載されるものを含む、様々なパルス製剤を使用して投与されてもよい。。

【０７３９】
他の多くのタイプの制御放出系は本明細書に記載される製剤とともに使用するのに適している。こうした送達システムの例としては、例えば、ポリ乳酸とポリグリコール酸、ポリ酸無水物、およびポリカプロラクトンのようなポリマーベースの系；多孔性のマトリックス、ステロール、例えば、コレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸、または中性脂肪、例えば、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドなどの、脂質である非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系；ペプチドベースの系；ワックス・コーティング、生体内分解性の剤形、従来の結合剤を使用する圧縮錠剤などが挙げられる。例えば、Ｌｉｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．， Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ， ２ Ｅｄ．， Ｖｏｌ． １， ｐｐ． ２０９－２１４ （１９９０）； Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．， Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ， ２ｎｄ Ｅｄ．， ｐｐ． ７５１－７５３ （２００２）；米国特許第４，３２７，７２５号；第４，６２４，８４８号；第４，９６８，５０９号；第５，４６１，１４０号；第５，４５６，９２３号；第５，５１６，５２７号；第５，６２２，７２１号；第５，６８６，１０５号；第５，７００，４１０号；第５，９７７，１７５号；第６，４６５，０１４号；および、第６，９３２，９８３号を参照。

【０７４０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物（例：式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物）の粒子と、被験体への経口投与のための少なくとも１つの分散剤あるいは懸濁剤を有する医薬製剤が提供される。製剤は懸濁用の粉末および／または顆粒であってもよく、水との混合後に実質的に均一の懸濁液が得られる。

【０７４１】
経口投与用の液体製剤の剤形は、限定されないが、薬学的に許容可能な水性の経口分散剤、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含む群から選択される水性懸濁液であり得る。例えば、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，ｐｐ．７５４－７５７（２００２）を参照。

【０７４２】
少なくとも４時間、ＵＳＰ薬剤師薬局方（２００５年版、９０５章）で定義されるように、本明細書に記載される水性懸濁液と分散液は均質の状態のまま留まることができる。均質性は、全組成物の均質性の決定に関して一貫したサンプリング方法によって決定されなければならない。１つの実施形態では、水性懸濁液は、１分未満続く物理的な撹拌によって均質の懸濁液へと再懸濁可能である。別の実施形態では、水性懸濁液は、４５秒未満続く物理的な撹拌によって均質の懸濁液へと再懸濁可能である。さらに別の実施形態では、水性懸濁液は、３０秒未満続く物理的な撹拌によって均質の懸濁液へと再懸濁可能である。さらに別の実施形態では、均質の水性分散液を維持するのに撹拌は必要ではない。

【０７４３】
本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、アカシアシロップ、アセサルフェーム Ｋ、アリターム、アニス、りんご、アスパルテーム、バナナ、バヴァロア、ベリー類、カシス、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンフル、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、風船ガム、柑橘類、柑橘類のポンチ、柑橘類のクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、冷たいチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート（ｃｙｌａｍａｔｅ）、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツ・パンチ、ショウガ、グリチルレチナート（ｇｌｙｃｙｒｒｈｅｔｉｎａｔｅ）、カンゾウ（甘草）シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、モノアンモニウム・グリリチナート（ｇｌｙｒｒｈｉｚｉｎａｔｅ）（ＭａｇｎａＳｗｅｅｔ（登録商標））、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジン（ｎｅｏｈｅｓｐｅｒｉｄｉｎｅ）ＤＣ、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペ

パーミント、ペパーミントクリーム、Ｐｒｏｓｗｅｅｔ（登録商標）パウダー、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミント・クリーム、イチゴ、イチゴ・クリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン（ｔａｌｉｎ）、スクラロース、ソルビトール、スイス・クリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ウィンターグリーン、キシリトール、またはこれらの香味料成分の任意の組み合わせ、例えば、アニス－メントール、チェリー－アニス、シナモン－オレンジ、チェリー－シナモン、チョコレート－ミント、ハチミツ－レモン、レモン－ライム、レモンミント、メントール－ユーカリ、オレンジ－クリーム、バニラ－ミント、およびこれらの混合物などの甘味剤を含み得る。

【０７４４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、自己乳化式薬物送達系（ＳＥＤＤＳ）であり得る。エマルジョンは、別の、通常は液滴の形態の１つの不混和性の相の分散液である。一般に、エマルジョンは活発な機械的分散によって作成される。ＳＥＤＤＳは、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンとは対照的に、任意の外部の機械的分散または撹拌を伴わずに過剰な水に加えられる際に自発的にエマルジョンを形成する。ＳＥＤＤＳの利点は、溶液の全体に液滴を分布させるために軽く混合しさえすればよいということである。さらに、水または水相は投与の直前に加えることができ、これにより不安定なまたは疎水性の活性成分の安定性が保証する。したがって、ＳＥＤＤＳは疎水性の活性成分の経口および非経口の送達のために効果的な送達システムを提供する。ＳＥＤＤＳは、疎水性の活性成分のバイオアベイラビリティの改良をもたらすことがある。自己乳化型の剤形を生成する方法は、限定されないが、例えば、米国特許第５，８５８，４０１号、第６，６６７，０４８号、および第６，９６０，５６３号を含む。

【０７４５】

本明細書に記載される水性分散液または懸濁液中で使用される上記の列挙された添加剤には重複がある。というのも、ある所定の添加剤が様々な当業者によってしばしば異なるように分類されるか、あるいは、いくつかの異なる機能のいずれかについて一般に使用されるからである。したがって、上記の列挙された添加剤は、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプの単なる例証に過ぎず、限定的なものではないと解釈されなければならない。

【０７４６】

鼻腔内の製剤用の可能な賦形剤は、例えば、米国特許第４，４７６，１１６号、第５，１１６，８１７号、および第６，３９１，４５２号を含む。ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、フルオロカーボン、および／または、他の可溶化剤あるいは分散剤を使用する食塩水中の製剤溶液。例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈ．Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｉｘｔｈ Ｅｄ．（１９９５）を参照。好ましくは、これらの組成物と製剤は、適切な無毒の薬学的に許容可能な成分で調製される。適切な担体の選択は、望ましい経鼻用剤形（例えば、溶液、懸濁液、軟膏剤、ゲル剤）の正確な性質に大きく依存する。経鼻用剤形は、一般に活性成分に加えて大量の水を含んでいる。ｐＨ調節剤、乳化剤、または分散剤などの少量の他の成分、保存剤、界面活性剤、ゲル化剤、またはバッファー、および他の安定化剤と可溶化剤も存在することがある。好ましくは、経鼻用剤形は鼻の分泌物と等張でなければならない。

【０７４７】

吸入による投与について、本明細書に記載される化合物は、エアロゾル、ミスト、または粉末としての形態であってもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、適切な高圧ガス、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、他の適切なガスを用いて、加圧されたパックまたは噴霧器からエアロゾルスプレー表示の形態で都合よく送達される。加圧されたエアロゾルの場合、投与

単位は、測定された量を送達するためのバルブを設けることによって決定されてもよい。ほんの一例として、吸入器または注入器で使用されるゼラチンのカプセル剤とカートリッジは、本明細書に記載される化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基材との粉末混合物を含んで、処方されることがある。

【０７４８】

本明細書に記載された化合物を含む頬側製剤は、限定されないが、米国特許第４，２２９，４４７号、第４，５９６，７９５号、第４，７５５，３８６号、および第５，７３９，１３６号を含む様々な製剤を使用して投与されてもよい。加えて、本明細書に記載される頬側剤形は、頬粘膜へ剤形を付着させる役目も果たす生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体を含む。頬側剤形はあらかじめ決められた時間にわたって徐々に腐食するように作られ、ここで、化合物の送達は本質的には至る所にもたらされる。頬側薬物送達は、経口の薬物投与で直面する不利益、例えば、緩慢な吸収、胃腸管に存在する流体による活性薬剤の分解、および／または肝臓中での初回通過の不活性化を回避する。生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体に関しては、所望の薬物放出プロファイルが危険にさらされない限り、かつ、担体が本明細書に記載される化合物と頬側投与量単位中に存在する他の成分と互換性がある限り、事実上このような任意の担体を使用することができる。一般に、ポリマー担体は親水性で（水溶性、そして水膨潤する、可能な、頬粘膜の湿潤面に付着するポリマー）含む。本明細書で有用なポリマー担体の例は、アクリル酸ポリマー、およびコポリマー（ｃｏ）、例えば「カルボマー」として知られるものを含む（Ｂ．Ｆ．　Ｇｏｏｄｒｉｃｈから得られるＣａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）が、このようなポリマーの１つである）。他の成分は、限定されないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色剤、保存剤などを含む本明細書に記載される頬側剤形に組みこまれてもよい。頬側または舌下の投与については、組成物は、従来のやり方で処方された錠剤、ロゼンジ、またはゲル剤の形態をとってもよい。

【０７４９】

本明細書に記載された経皮的な製剤は、限定されないが、米国特許第３，５９８，１２２号、米国特許第３，５９８，１２３号、米国特許第３，７１０，７９５号、米国特許第３，７３１，６８３号、米国特許第３，７４２，９５１号、米国特許第３，８１４，０９７号、米国特許第３，９２１，６３６号、米国特許第３，９７２，９９５号、米国特許第３，９９３，０７２号、米国特許第３，９９３，０７３号、米国特許第３，９９６，９３４号、米国特許第４，０３１，８９４号、米国特許第４，０６０，０８４号、米国特許第４，０６９，３０７号、米国特許第４，０７７，４０７号、米国特許第４，２０１，２１１号、米国特許第４，２３０，１０５号、米国特許第４，２９２，２９９号、米国特許第４，２９２，３０３号、米国特許第５，３３６，１６８号、米国特許第５，６６５，３７８号、米国特許第５，８３７，２８０号、米国特許第５，８６９，０９０号、米国特許第６，９２３，９８３号、米国特許第６，９２９，８０１号、および、米国特許第６，９４６，１４４号を含む様々な機器を使用して投与されてもよい。

【０７５０】

本明細書に記載される経皮的な剤形は、当該技術分野で従来のものである薬学的に許容可能な賦形剤を組み込むことがある。１つの実施形態では、本明細書に記載される経皮的な製剤は少なくとも３つの成分：（１）化合物の製剤；（２）浸透促進剤；および、（３）水性のアジュバントを含む。加えて、経皮的な製剤は、限定されないが、ゲル化剤、クリーム剤、および軟膏基剤など追加の成分を含み得る。いくつかの実施形態では、経皮的な製剤は、吸収度を増強し、かつ皮膚からの経皮的な製剤の除去を防ぐために、織物材料または不織裏地材料をさらに含み得る。他の実施形態では、本明細書に記載される経皮的な製剤は、皮膚への拡散を促すために飽和したまたは過飽和した状態を維持することができる。

【０７５１】

本明細書に記載される化合物の経皮的な投与に適した製剤は、経皮的な送達装置と経皮的な送達パッチを使用してもよく、ポリマーまたは接着剤中に分散および／または溶解した

、脂肪親和性の強いエマルジョンまたは緩衝した水溶液であり得る。こうしたパッチは、医薬品の連続的、パルス的、またはオンデマンドな送達のために構築されてもよい。またさらに、本明細書に記載される化合物の経皮的な送達は、イオン泳動的なパッチなどによって実行可能である。さらに、経皮的なパッチは、本明細書に記載される化合物の制御送達をもたらすことができる。吸収速度は、律速膜を使用することにより、またはポリマーマトリクスまたはゲル内で化合物を捕捉することにより、遅らせることが可能である。反対に、吸収促進剤は吸収度を増加させるために使用可能である。吸収促進剤または担体は、皮膚を通過するのを助けるために吸収可能な薬学的に許容可能な溶媒を含み得る。例えば、経皮的な装置は、裏打ち部材と、随意に担体を含む化合物を含んでいるリザーバと、随意に、長時間にわたって制御されたあらかじめ決められた速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリアと、皮膚に装置を固定する手段とを含む包帯の形態である。

【０７５２】

筋肉内、皮下、または静脈内の注射に適した製剤は、生理学的に許容可能な無菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、および無菌注射剤溶液または分散液へと再構成される無菌の粉末を含むことがある。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモフォールなど）、その適切な混合物、植物油（オリーブオイルなど）、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機酸エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、分散液の場合だとの要求される粒径の維持と、界面活性剤の使用によって、レシチンなどのコーティングを用いることで維持することができる。皮下注射に適した製剤は、保存料、湿潤剤、乳化剤、および予製剤などの添加剤を含み得る。微生物の成長の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤によって確実にすることができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張薬剤を含むことが望ましいこともある。注射可能な剤形の長期間の吸収は、モノステアリン酸アルミニウムとゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の使用によって引き起こされ得る。

【０７５３】

静脈内注射については、本明細書に記載される化合物は、水溶液中で、好ましくはハンク溶液、リンガー溶液、または緩衝生理食塩水などの生理学的に互換性をもつ緩衝剤中で製剤されてもよい。口腔粘膜な投与については、浸透する障壁に適切な浸透剤は製剤中で使用される。こうした浸透剤は当該技術分野で一般に認識される。他の非経口的な注入については、適切な製剤は、好ましくは生理学的に互換性をもつ緩衝剤または賦形剤と共に、水性または非水性の溶液を含むことがある。このような賦形剤は当該技術分野で一般に認識されている。

【０７５４】

非経口的な注入は大量注射または持続注入を含むことがある。注射のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回用量容器で提示されてもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、油性または水性のビヒクル中の無菌の懸濁液、溶液、またはエマルジョンとして非経口的な注入に適した形態であってもよく、および、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含み得る。非経口適用のための医薬製剤は、水溶性の形態の活性化合物の水溶液を含んでいる。さらに、活性化合物の懸濁液は適切な油性の注射懸濁液として調製され得る。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤も含んでもよい。代替的に、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば、無菌の発熱物質を含まない蒸留水との構成のための粉末形態であってもよい。

【０７５５】

ある実施形態では、例えば、リポソームとエマルジョンなどの医薬品化合物のための送達系が使用されてもよい。ある実施形態では、本明細書に記載される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーをさらに含む。

【０７５６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は局所的に投与されてもよく、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、鎮静薬、クリーム剤、または軟膏剤などの様々な局所的に投与可能な組成物へと製剤される。こうした医薬品化合物は可溶化剤、安定化剤、張性促進剤、緩衝剤、および保存剤を含み得る。

【０７５７】

本明細書に記載される化合物は、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤の他に、ポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの、合成ポリマーも含有する、浣腸剤、直腸ゲル、直腸泡（ｒｅｃｔａｌ　ｆｏａｍｓ）、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー状の坐薬、または停留浣腸剤などの直腸組成物で製剤されてもよい。組成物の坐薬形態において、限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わされて最初に融解する。

【０７５８】

一般的に、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物などの薬剤は、疾患または障害を改善するため、あるいは疾患または障害の症状の進展を防止するために有効な量（すなわち、治療上有効な量）で投与される。したがって、治療上有効な量は、疾患または障害を少なくとも部分的に予防または元に戻すことができる量であり得る。有効な量を得るのに必要な投与量は、薬剤、製剤、疾患または障害、および、薬剤が投与される個体にに依存して変動することがある。

【０７５９】

有効な量の測定はインビトロでの分析を含んでもよく、この場合、様々な投与量の薬剤が培養物中の細胞へ投与され、インビボで要求される濃度を計算するために、一部またはすべての症状を寛解するのに効果的な薬剤の濃度が判定される。有効な量はインビボの動物研究に基づくこともある。

【０７６０】

薬剤は、疾患または障害の症状が現れる前、現れると同時に、および現れた後に投与可能である。いくつかの実施形態では、薬剤は、疾患または障害の家族歴がある被験体、あるいは疾患または障害に対する素因を示し得る表現型を有する被験体、あるいは、疾患または障害に罹りやすい遺伝子型を有する被験体に投与される。

【０７６１】

投与方法および処置レジメンの例

本明細書に記載される化合物は、癌の処置のための、または、Ｏｌｉｇ２阻害から少なくとも部分的に利益を得ることになる疾患または疾病の処置のための、薬物の調製において使用され得る。加えて、上記処置を必要としている患者における本明細書に記載の疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載の少なくとも１つの化合物を含有する医薬組成物、または、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒化合物の上記被験体に治療上効果的な量での投与を含む。

【０７６２】

本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的なおよび／または治療的な処置のために投与可能である。治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状を治療するか少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で疾患または疾病に既に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度と経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬品に対する反応、ならびに治療医の判断に依存する。

【０７６３】
予防的な適用では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害あるいは疾病になりやすい、あるいはそのリスクのある患者に投与される。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」であると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。患者で使用される際、この使用のための有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度と経過、以前の治療、患者の健康状態および医薬品に対する反応、ならびに治療医の判断に依存する。
【０７６４】
患者の状態が改善しない場合、医者の判断で、化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するか、さもなければ制御または制限するために、慢性的に、すなわち、患者の生涯を含む長期間の間、投与され得る。
【０７６５】
患者の状態が改善する場合、医者の判断で、化合物は継続的に投与されてもよいか、代替的に、投与されている薬物の投与量は、一時的に減らされるか、または特定の長さにわたって一時的に止められる（つまり「休薬日」）。休薬日の長さは、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日、３５日、５０日、７０日、１００日、１２０日、１５０日、１８０日、２００日、２５０日、２８０日、３００日、３２０日、３５０日、または３６５日を含む、２日～１年の間で変動し得る。休薬日中の投与量の減少は、ほんの一例として、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、または約１００％を含む、約１０％から約１００％であってもよい。
【０７６６】
いったん患者の状態が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。その後、投与量または投与頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害、または疾病が保持されるレベルにまで減少可能である。しかしながら、患者は症状の任意の再発で長期間にわたって断続的な処置を必要とすることがあり得る。
【０７６７】
そうした量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患または疾病およびその重症度、処置を必要とする被験体または宿主の独自性（例えば、体重）などの因子に依存して変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含む、その状況を取り巻く特定の環境に従って当該技術分野で認識されたやり方で決定され得る。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に利用される投与量は典型的に、１日につき約０．０２－約５０００ｍｇ、いくつかの実施形態においては１日につき約１－１５００ｍｇの範囲である。所望の投与量は都合よく、単回用量で提示されるか、あるいは分割投与量として、同時に（または短時間で）、あるいは、適切な間隔で、例えば、１日当たり２、３、または４回以上の下位用量として投与されてもよい。
【０７６８】
本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投与量の単一の投与に適した単位剤形であってもよい。単位剤形では、製剤は１つ以上の化合物の適切な量を含む単位投与量に分割される。単位投与量は、製剤の離散量を含む包装の形態をしてもよい。非限定的な例は、包装された錠剤またはカプセル剤、および、バイアルまたはアンプル中の粉末である。水性懸濁液組成物は単回量の再密閉できない容器で包むことができる。代替的に、複数回投与用の再密閉できる容器は使用することができ、この場合、組成物中に保存剤を含むことは典型的である。ほんの一例として、非経口的な注入のための製剤は単位剤形の中で提示されてもよく、これは、追加の保存剤と共に、限定されないがアンプル、または複数回投与用容器を含む。
【０７６９】
本明細書に記載の化合物に適している日常的な投与量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇから約２

０ｍｇ／ｋｇである。ある実施形態において、日常的な投与量は約０．０１ｍｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇである。ヒトを含む（ただし、ヒトに限定されない）大型哺乳類で用いられる日常的な投与量は、約０．５ｍｇから約１０００ｍｇの幅であり、単回投与または一日に４度（但し、これに限定されない）の複数回投与、または持続放出形態で投与される。経口投与にふさわしい単位剤形は約１～約５００ｍｇの活性成分を含んでいる。１つの実施形態では、単位投与量は、約１ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約４００ｍｇ、または約５００ｍｇである。個々の処置レジメンに関する変数が大きいため、前述の範囲は単に示唆的なものでしかなく、これらの推奨値からのある程度の逸脱は珍しいわけではない。こうした投与量は、多くの変数、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与モード、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および医師の判断に依存して変更されることがある。

【０７７０】

こうした処置レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、ＬＤ５０（母集団の５０％に対する致死投与量）と、ＥＤ５０（母集団の５０％で治療上効果的な投与量）の測定を含む、細胞培養または実験動物中の標準的な製薬手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、ＬＤ５０とＥＤ５０との間の比率として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトで使用される一連の投与量を処方するのに使用可能である。こうした化合物の投与量は好ましくは、最小限の毒性を備えるＥＤ５０を含む一連の循環濃度内に位置する。投与量は、使用された剤形と利用された投与経路に依存してこの範囲内で変動することがある。

【０７７１】

併用療法

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物、およびその組成物も、処置される疾病の治療価値のために選択される他の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。一般に、本明細書に記載される組成物と、併用療法が用いられる実施形態においては、他の薬剤とは、同じ医薬組成物で投与される必要はなく、様々な物理的および化学的な特性ゆえに様々な経路によって投与されなければならないこともある。投与のモードと投与の妥当性の判定は、可能な場合には、同じ医薬組成物において、十分に臨床医の知識の範囲内である。最初の投与は当該技術分野で認識されている確立されたプロトコルにしたがって行うことができ、その後、観察された効果、投与量、投与モード、および投与の回数に基づいて、臨床医によって修正可能である。

【０７７２】

ある例では、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物を別の治療薬と組み合わせて投与することが適切なことがある。ほんの一例として、もし、本明細書に記載の化合物の１つ（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の１つの化合物）を投薬されてすぐに患者に起こった副作用が吐き気だった場合、当初の治療剤と組み合わせて嘔吐抑制剤を投与することが適切なこともある。または、ほんの一例として、本明細書に記載される化合物の１つの治療的恩恵は、アジュバントの投与によって増強されることがある（つまり、アジュバント単独では最小限の治療的有用性しかないが、別の治療薬と組み合わせると患者への全体的な治療的恩恵は増強される）。または、ほんの一例として、患者が受ける恩恵は、本明細書に記載される化合物の１つを、治療的利点を有する別の治療薬（治療レジメンも含む）とともに投与することによって増大することもある。どんな場合でも、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な利益は２つの治療薬の単なる添加剤であるか、あるいは、患者は相乗的な利益を受けることがある。

【０７７３】

治療用途のために、本発明の化合物または薬物は、単独で、または、従来の化学療法、放射線療法、ホルモン療法、および／または免疫療法と組み合わせて同時投与され得る。

【０７７４】
非限定的な例として、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブチル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、テモゾロミドなど）、抗代謝産物（例えば、５－フルオロウラシル、アザチオプリン、メトトレキサート、ロイコボリン、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセドなど）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（ＶＰ１６）、エトポシドホスフェート、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金ベースの化合物（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン（ｏｘａｌｏｐｌａｔｉｎ）、カルボプラチンなど）を含む従来の化学療法剤とともに同時投与可能である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、従来の化学療法および放射線療法と組み合わせて同時投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、テモゾロミドと放射線療法と組み合わせて同時投与される。
【０７７５】
本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、限定されないが、ステロイド（例えば、デキサメサゾン）、フィナステリド、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェン、およびゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（ＧｎＲＨ）を含む従来のホルモン治療剤とともに同時投与可能である。
【０７７６】
さらに、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、限定されないが、免疫賦活剤（例えば、カルメット－ゲラン杆菌（ＢＣＧ）、レバミソール、インターロイキン２、αインターフェロンなど）、モノクローナル抗体（例えば、抗ＣＤ２０、抗ＨＥＲ２、抗ＣＤ５２、抗－ＨＬＡ－ＤＲ、および抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば、抗ＣＤ３３モノクローナル抗体－カリチアマイシン抱合体、抗ＣＤ２２モノクローナル抗体シュードモナスエキソトキシン抱合体など）、および放射免疫治療（例えば、１１１Ｉｎ、９０Ｙ、あるいは１３１Ｉに結合した抗ＣＤ２０モノクローナル抗体など）を含む従来の免疫療法剤とともに同時投与可能である。
【０７７７】
さらなる実施形態では、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物は、ＳＴＡＴ　３阻害剤、ヤーヌス・キナーゼ阻害剤、あるいはＥＧＦＲ阻害剤とともに同時投与可能である。
【０７７８】
使用される化合物の特定の選択は、主治医の診断と、患者の疾病に対する判断と、適切な処置プロトコルに依存する。化合物は、疾患、障害、または疾病の性質、患者の状態、および使用される化合物の実際の選択に依存して、一斉に（例えば、同時に、本質的に同時に、または同じ処置プロトコル内で）、あるいは、連続して投与されてもよい。投与の順番と処置プロトコル中の各治療薬の投与の反復回数との決定は、処置されている疾患と患者の状態を評価した後の医師の知識の十分な範囲内である。
【０７７９】
医薬品が処置の組み合わせで使用される場合、治療上有効な投与量は変わる場合がある。併用処置レジメンで使用される治療上有効な投与量の薬物および他の薬剤を試験的に決定するための方法が文献に記載されている。例えば、規則正しい投薬、すなわち、毒性の副作用を最小化するために頻繁に少量の投与を行うことは、文献に広く記載されている。併用療法はさらに、患者の臨床管理に役立たせるために様々な時間に開始および停止する定

期的な治療を備える。

【０７８０】

本明細書に記載される併用療法について、同時投与された化合物の投与量は、使用された助剤のタイプ、使用された特定の薬物、処置されている疾患または疾病などに依存して変化する。加えて、１つ以上の生理的に活性な材料で同時投与される際、本明細書に記載される化合物は、生理的に活性な薬剤と同時に、または連続して投与されることがある。連続して投与される場合、主治医は生理的に活性な薬剤と組み合わせてタンパク質を投与する適切な配列を決める。

【０７８１】

任意の場合に、複数の治療薬（そのうちの１つは、本明細書に記載の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の１つ）を任意の順序でまたは同時に投与することがある。もし同時であれば、複数の治療薬は、単一の、統一された形態で、または複数回の形態で（ほんの一例として、単一の丸剤または２つの別々の丸剤のどちらかとして）提供され得る。治療薬の１つは複数回投与で与えられてもよく、または、両方とも複数回投与として与えられてもよい。同時ではない場合、複数回投与間のタイミングは０週以上から４週未満で変動することがある。さらに、併用の方法、組成物および製剤は、２つの薬剤のみの使用に限定されない。複数の治療の組み合わせを用いることも想定される。

【０７８２】

緩和が求められる疾病を処置、予防、または寛解するための投薬レジメンは、様々な要因に従って改変され得ることが、理解される。これらの因子は、被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状と同様に、被験体が患っている障害も含む。ゆえに、実際に用いられる投薬レジメンは広く異なる場合があり、それ故、本明細書に記載される投与レジメンから逸脱することがあり得る。

【０７８３】

本明細書に開示された併用療法を構築する医薬品は、組み合わされた剤形であるか、または、ほぼ同時の投与を意図した個別の剤形であってもよい。併用療法を構築する医薬品は、２段階の投与を要求するレジメンによって投与されている一方の治療上の化合物と共に、連続して投与されてもよい。２段階の投与レジメンは、活性薬剤の連続する投与、または、別個の活性薬剤の間隔を空けた投与を要求してもよい。複数の投与段階の間の期間は、医薬品の性能、可溶性、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、および速動性の特性といった、医薬品それぞれの特性に依存して、数分から数時間にまで及んでもよい。標的分子濃度の日周期の変化はまた、最適な投与間隔を決定する場合がある。

【０７８４】

加えて、本明細書に記載される化合物は、患者に付加的または相乗的な効果を提供する手順と組み合わせて使用されてもよい。ほんの一例として、患者は、本明細書に記載される方法において、治療的および／または予防的効果を得ると予測され、ここで、本明細書に開示される化合物の医薬組成物、および／または他の治療法との併用は、個体が特定の疾患または疾病と相互関連すると知られている突然変異遺伝子の保有者であるかどうかを判定するための遺伝子検査と組み合わされる。

【０７８５】

本明細書に記載される化合物および併用治療は、疾患または疾病の発症前、その最中、またはその後に投与可能であり、化合物を含む組成物の投与のタイミングは異なり得る。したがって、例えば、化合物は、予防薬として使用することができ、疾患または疾病の発症を防ぐために、疾病または疾患を進行させる傾向のある被験体に継続的に投与可能である。化合物および組成物は、症状発症の間に、または発症後可能な限り早急に、被験体に投与され得る。化合物の投与は、症状の発症の最初の４８時間以内、好ましくは症状の発症の最初の４８時間以内、より好ましくは症状の発症の最初の６時間以内、および最も好ましくは症状の発症の３時間以内に開始され得る。最初の投与は、例えば、静脈注入、ボーラス注入、約５分～約５時間にわたる注入、丸剤、カプセル剤、経皮パッチ、頬側送達など、またはこれらの組み合わせといった、任意の経路を介して行われ得る。化合物は、疾

患または疾病の発症が検出または疑われた後に実施可能な限り早急に、および、例えば約１日～約３ヶ月間など、疾患の処置が必要とされる期間に投与されることが好ましい。処置の長さは、各被験体について異なることがあり、この長さは既知の分類基準を使用して決定することができる。例えば、化合物または化合物を含む製剤は、少なくとも２週間、好ましくは約１ヶ月と約５年の間、および約１ヶ月乃至約３年の間、投与され得る。

【０７８６】

キット／製品

本明細書に記載される治療用途で使用するために、キットと製品も本明細書に記載されている。このようなキットは、例えば、バイアル、チューブなどの１以上の容器を受けるために仕切られた、運搬装置、パッケージ、または容器を含み、こうした容器の各々は、本明細書中に記載される方法で使用される別個の要素の１つを含んでいる。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料から形成され得る。

【０７８７】

本明細書で提供される製品は包装材料を含む。例えば、米国特許第５，３２３，９０７号、第５，０５２，５５８号、および、第５，０３３，２５２号をされたい。医薬包装材料の例としては、ブリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、および選択された製剤および意図された様式による投与や処置に適切な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物と組成物の多数の製剤は、Ｏｌｉｇ２活性の阻害により利益を受ける、任意の疾患、障害、または疾病のための様々な処置であるとして、考慮される。

【０７８８】

例えば、容器は、随意に組成物中に、または、本明細書で開示されるような別の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載される１以上の化合物を含むことができる。容器は、無菌のアクセスポートを任意に有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグまたはバイアルとなりえる）。このようなキットは、本明細書中に記載される方法におけるその使用に関する、同定する解説書、またはラベル、あるいは説明書を有する化合物を任意に含む。

【０７８９】

キットは一般に１以上の追加の容器を含み、その各々は、本明細書中に記載される化合物の使用に関して商業的な観点とユーザの観点から望ましい１以上の様々な材料（例えば、試薬、随意に濃縮された形態および／またはデバイスで）を含む。こうした材料の非限定的な例としては、限定されないが、緩衝液、賦形剤、フィルタ、針、シリンジ；担体、包装、容器、バイアルおよび／または、内容物および／または使用の説明書を列挙したチューブラベルが挙げられる。１セットの説明書も典型的に含まれる。

【０７９０】

ラベルは容器上にあるか、あるいは、容器に結び付けられている。ラベルを形成する文字、数字、または他の字が容器自体に結合しているか、成型されているか、または、エッチングされている場合、ラベルは容器上にあり得る；ラベルは、容器を保持する入れ物または運搬装置内に存在する場合、例えば、添付文書として容器に結び付けられる。ラベルは内容物が具体的な治療適用に使用されることを示すために使用され得る。ラベルはさらに、例えば、本明細書中に記載される方法で、内容物の使用のための指示を示すことができる。

【０７９１】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む１以上の単位剤形を含み得るパックまたはディスペンサー装置で提供可能である。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属ホイルまたはプラスチックホイルを含み得る。パックまたはディスペンサー装置には、投与説明書を添付することが可能である。パックまたはディスペンサーに、製薬の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形式で包装容器に付随した通知が添えられることもある。その通知は、人間または獣医学の投与の

ため薬の形式の機関による承認を反映する。こうした通知書は、例えば、処方薬または承認された生成物の挿入物に関して米国食品医薬品局により承認されたラベルである。適合性の薬学の担体において処方された、本明細書提供の化合物を含んでいる組成物はまた、適切な包装容器において調合、入れることができ、示された疾病の処置のためにラベル化される。

【実施例】

【０７９２】

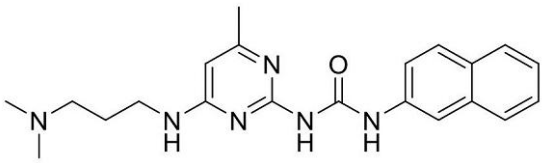
これらの実施例は説明目的のために提供されるにすぎず、請求項の範囲を制限するものではない。本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、合成されるか、あるいは限定されないが、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、Ｆｌｕｋａ、およびＦｉｓｃｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃなどの商用源から得られ得る。

【０７９３】

ＨＰＬＣ方法：プラットフォーム（方法１）：Ｃｏｌｕｍｎ－Ｚｏｒｂａｘ Ｅｃｌｉｐｓｅ Ｐｌｕｓ Ｃ１８、大きさ２．１Ｘ５０mm溶媒Ａ：水中の０．１０％のギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリルにおける０．００％のギ酸；流量－０．７ｍｌ／分；勾配：５分で５％のＢ～９５％のＢ、２分間９５％のＢで保持；ＵＶ検出器－チャネル１＝２５４ｎｍ、チャネル２＝２５４ｎｍ。実施例１：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３）の合成

【０７９４】

【化４９８】



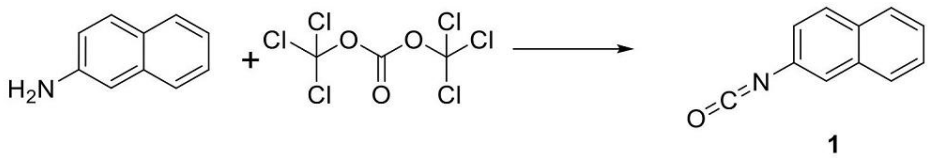
3

【０７９５】

工程１：２－イソシアナトナフタレン（１）

【０７９６】

【化４９９】



1

【０７９７】

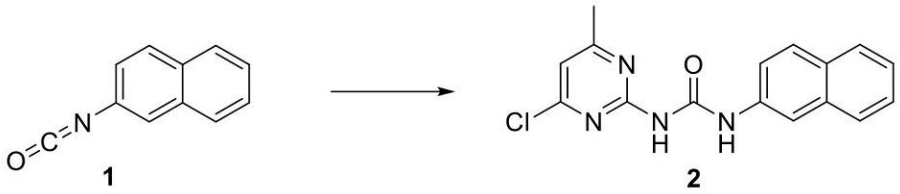
２－ナフチルアミン（１ｇ、７．０mmｏｌ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ、７０ｍＬ）と０°Ｃの飽和した炭酸水素ナトリウム（ＮａＨＣＯ３、７０ｍＬ）の撹拌された混合物を、トリホスゲン（０．７７ｇ、２．６mmｏｌ）を用いて液滴で処理した。混合物を７５分間０°Ｃで維持し、その間、ＴＬＣは出発物質の摂取を示した。有機質層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過の後に、有機物を油に濃縮して、これは静置時に凝固して表題化合物（１）（１．２ｇ、１００％）を生成した。この材料を次の工程で直接使用した。

【０７９８】

工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２）

【０７９９】

【化５００】



1 2

【０８００】

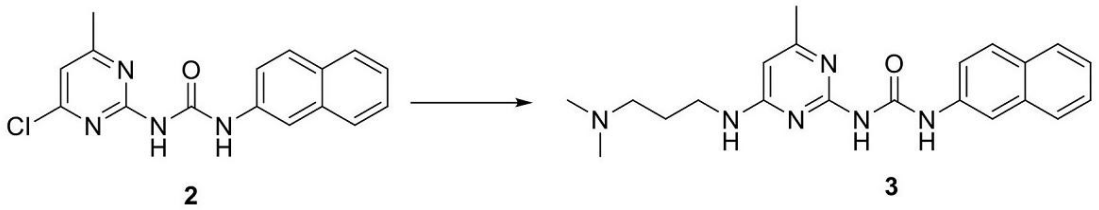
２－イソシアナトナフタレン（１）（１．２ｇ、７．３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．９５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）およびトルエン（８．８ｍＬ）の混合物を、１００°Ｃで夜通し加熱した。混合物を冷まし、ＭｅｏＨ（５０．０ｍＬ）で希釈した。形成された沈殿物を濾過して、表題化合物（２）（１．３ｇ、６１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．２７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３１３．１［ＭＨ＋］。

【０８０１】

工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３）

【０８０２】

【化５０１】



2 3

【０８０３】

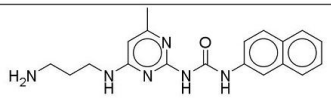
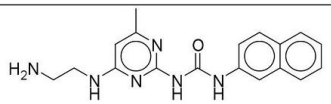
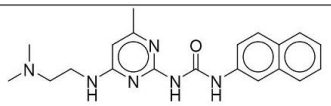
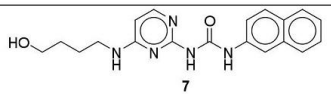
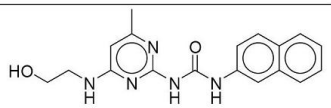
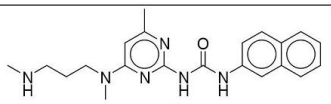
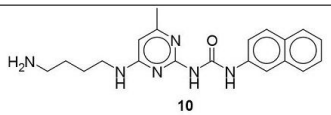
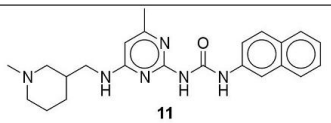
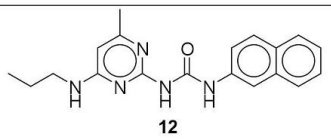
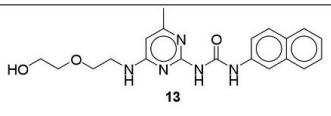
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２）（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（０．４８ｍＬ）中で懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。冷ます際に、混合物をエタノール（３ｍＬ）で希釈し、形成された沈殿物をろ過することで表題化合物（３）（５５ｍｇ、６１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝０．３６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７９．３［ＭＨ＋］。

【０８０４】

実施例２－１９の化合物を、実施例１について記載された同様の手順に従って調製した：

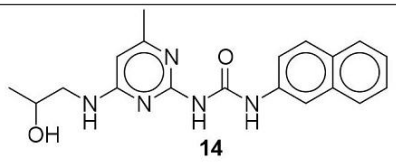
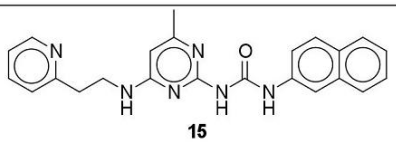
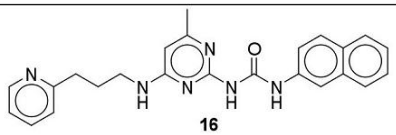
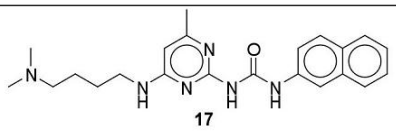
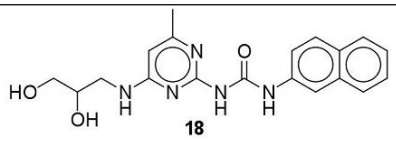
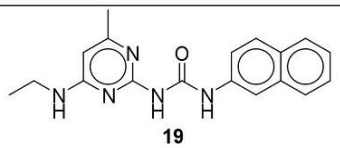
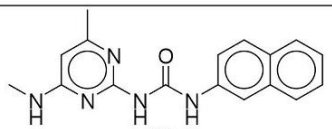
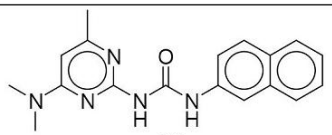
【０８０５】

【表１－１】

実施例	Cpd ID	構造	収率 (質量 /%)	RT (min)	MH^+
2	4	 4	19 mg, 23	0.36	351.2
3	5	 5	17 mg, 21	0.35	337.2
4	6	 6	30 mg, 33	0.38	365.3
5	7	 7	33 mg, 38	0.35	366.2
6	8	 8	59 mg, 72	0.35	338.2
7	9	 9	20 mg, 22	0.35	379.3
8	10	 10	32 mg, 36	0.35	365.3
9	11	 11	6 mg, 6	0.36	405.3
10	12	 12	27 mg, 50	0.33	336.2
11	13	 13	11 mg, 27	1.98	382.2

【０８０６】

【表１－２】

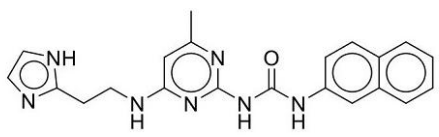
12	14	 14	23 mg, 40	2.04	352.2
13	15	 15	27 mg, 43	1.85	399.2
14	16	 16	35 mg, 53	1.74	413.3
15	17	 17	21 mg, 22	1.44	393.3
16	18	 18	62 mg, 71	1.71	368.2
17	19	 19	54 mg, 70	2.14	322.2
18	20	 20	60 mg, 81	2.09	308.2
19	21	 21	115 mg, 53	0.26	322.2

【０８０７】

実施例２０：１－（４－（（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２２）の合成

【０８０８】

【化５０２】



22

【０８０９】

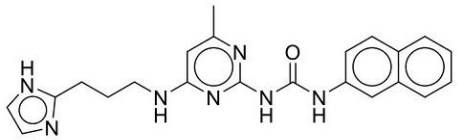
１－（４－（（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２２）は、最終生成物が、ＭｅＯＨ／８０％のＤＣＭ中で２０％の１Ｍ　ＮＨ４ＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、３－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－エチルアミン二塩酸塩を使用して、実施例１と同様の手順によって調製された。（１３．０ｍｇ、２１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．６２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８８．２［ＭＨ＋］。

【０８１０】

実施例２１：１－（４－（（３－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２３）の合成

【０８１１】

【化５０３】



23

【０８１２】

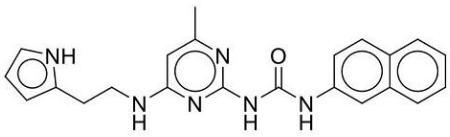
１－（４－（（３－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２３）は、３－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパノ－１－アミン二塩酸塩を使用して、実施例１６と同様の手順によって調製された。収率：（９．０ｍｇ、１４％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．６９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０２．３［ＭＨ＋］。

【０８１３】

実施例２２：１－（４－（（２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２４）の合成

【０８１４】

【化５０４】



24

【０８１５】

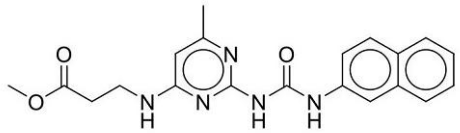
１－（４－（（２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２４）は、最終生成物がＤＣＭ中で５％のＭｅＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、２－ピロール－２－イルエチルアミンを使用して、実施例１と同様の手順によって調製された。（１５．０ｍｇ、２４％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．６４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８８．２［ＭＨ＋］。

【０８１６】

実施例２３：メチル　３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパノアート（２５）の合成

【０８１７】

【化５０５】



25

【０８１８】

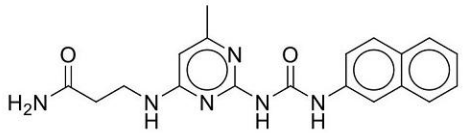
メチル３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパノアート（２５）は、メチル　３－アミノプロパノアート塩酸塩を使用して、実施例１６と同様の手順によって調製された。収率：（７．０ｍｇ、１１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．３３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【０８１９】

実施例２４：３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミド（２６）の合成

【０８２０】

【化５０６】



26

【０８２１】

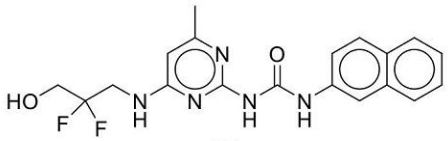
３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミド（２６）は、最終生成物がＭｅＯＨ／９０％　ＤＣＭ中で１０％の１Ｍ　ＮＨ４ＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、３－アミノプロパンアミド塩酸塩を使用して、実施例１と同様の手順によって調製された。（６．０ｍｇ、７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６５．２［ＭＨ＋］。

【０８２２】

実施例２５：１－（４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２７）の合成

【０８２３】

【化５０７】



27

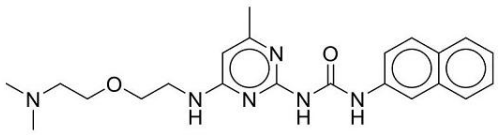
【０８２４】

１－（４－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２７）は、最終生成物が９５／５のＤＣＭ　／ＭｅＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、３－アミノ－２，２－ジフルオロプロパン－１－オールを使用して、実施例１と同様の手順によって調製された。（４．０ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．２２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８８．２［ＭＨ＋］。

【０８２５】

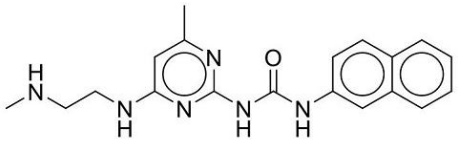
実施例２６：１－（４－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２８）の合成

【０８２６】
【化５０８】



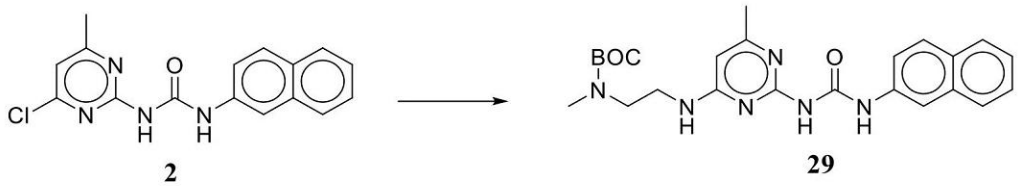
28

【０８２７】
１－（４－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２８）は、２－（２－ジメチルアミノ－エトキシ）－エチルアミンを使用して、実施例２３と同様の手順によって調製された。収率：（８．０ｍｇ、８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０９．３［ＭＨ＋］。
【０８２８】
実施例２７：１－（４－メチル－６－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３０）の合成
【０８２９】
【化５０９】



30

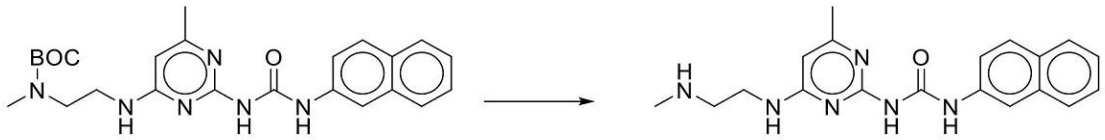
【０８３０】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）カルバマート（２９）
【０８３１】
【化５１０】



2 29

【０８３２】
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２）（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、および、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、２－プロパノール（０．４８ｍＬ）中で夜通し撹拌しながら還流するまで加熱した。冷ます際にメタノール（３ｍＬ）を加え、３０分後、形成された沈殿物をろ過することで表題化合物（２９）（７７ｍｇ、７０％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。
【０８３３】
工程２：１－（４－メチル－６－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３０）
【０８３４】

【化５１１】



29 30

【０８３５】

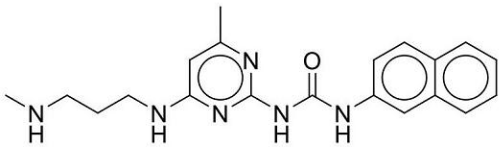
ＢＯＣ誘導体（２９）（７４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（０．１２ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）が加えられたＤＣＭ（０．１２ｍＬ）中で懸濁した。さらなるトリフルオロ酢酸（０．１５ｍＬ）の追加の前に反応混合物を２時間撹拌した。混合物を４５°Ｃに温め、夜通し撹拌した。飽和した$NaHCO_3$溶液を加え、混合物を３０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄することで、白色固形物（３０）（５１ｍｇ、８８％）として所望の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．３７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５１．２［ＭＨ＋］。

【０８３６】

実施例２８：１－（４－メチル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３１）の合成

【０８３７】

【化５１２】



31

【０８３８】

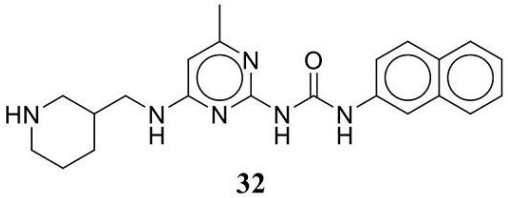
１－（４－メチル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素は、最終生成物が、ＭｅＯＨ／６０％のＤＣＭ中で４０％の１Ｍ　ＮＨ４ＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、（ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）（メチル）カルバマートを使用して、実施例２６と同様の手順によって調製された。収率：（８．３ｍｇ、３１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．４８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６５．３［ＭＨ＋］。

【０８３９】

実施例２９：１－（４－メチル－６－（（ピペリジン－３－イルメチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３２）の合成

【０８４０】

【化５１３】



32

【０８４１】

１－（４－メチル－６－（（ピペリジン－３－イルメチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素は、最終生成物が、ＭｅＯＨ／９０％のＤＣＭ中で１０％の１Ｍ　ＮＨ４ＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、ｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸塩を使用して、実

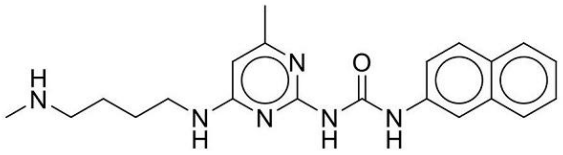
施例２６と同様の手順によって調製された。収率：（２１．２ｍｇ、３１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９１．３［ＭＨ＋］。

【０８４２】

実施例３０：１－（４－メチル－６－（（４－（メチルアミノ）ブチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（３３）の合成

【０８４３】

【化５１４】



33

【０８４４】

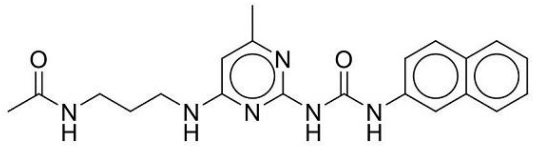
１－（４－メチル－６－（（４－（メチルアミノ）ブチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素は、最終生成物が、ＭｅＯＨ／６０％のＤＣＭ中で４０％の１Ｍ　ＮＨ４ＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製されたことを除けば、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノブチル）（メチル）カルバマートを使用して、実施例２６と同様の手順によって調製された。収率：（１６．８ｍｇ、３０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．３５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７９．３［ＭＨ＋］。

【０８４５】

実施例３１：Ｎ－（３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（３４）の合成

【０８４６】

【化５１５】



34

【０８４７】

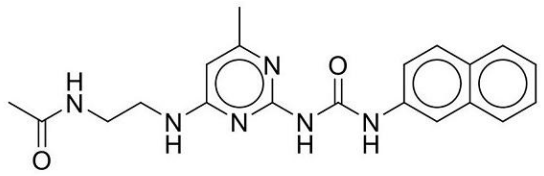
ＤＣＭ（０．５４ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物４）（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．１１ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン）の混合物を、３時間室温で撹拌した。この時に、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を用いる希釈前に、混合物を－２０°Ｃに冷やした。結果として生じた固形物をろ過して乾燥させることで、表題生成物（３４）（４２ｍｇ、５０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９３．３［ＭＨ＋］。

【０８４８】

実施例３２：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（３５）の合成

【０８４９】

【化５１６】



35

【０８５０】

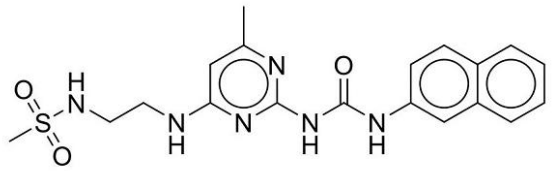
Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミドは、１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物５）から実施例２６と同様の手順によって調製された。収率：（６７．０ｍｇ、７９％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７９．２［ＭＨ＋］。

【０８５１】

実施例３３：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（３６）の合成

【０８５２】

【化５１７】



36

【０８５３】

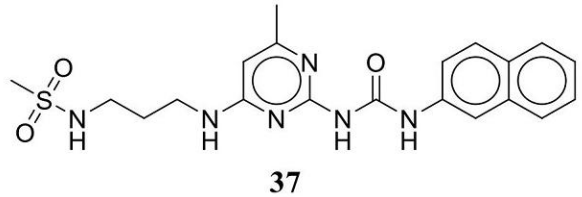
０°Ｃに冷ましたＤＣＭ（０．３０ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物５）（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０２ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、これを２時間室温で撹拌した。その後、混合物を冷凍庫（－２０°Ｃ）で冷やし、その後、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、結果として生じた固形物を濾過した。この材料を、溶出剤としてＤＣＭ中で５％のＭｅＯＨを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（３６）（８ｍｇ、９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１５．２［ＭＨ＋］。

【０８５４】

実施例３４：Ｎ－（３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）メタンスルホンアミド（３７）の合成

【０８５５】

【化５１８】



37

【０８５６】

Ｎ－（３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）メタンスルホンアミドは、（１－（４－（（３－アミノ

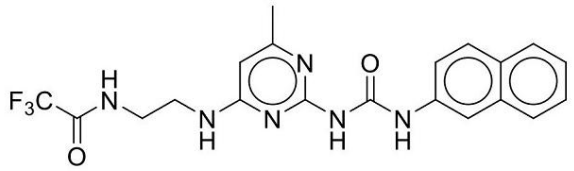
プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２および４）から実施例３２と同様の手順によって調製された。収率：（５．２ｍｇ、６％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２９．２［ＭＨ＋］。

【０８５７】

実施例３５：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（３８）の合成

【０８５８】

【化５１９】



38

【０８５９】

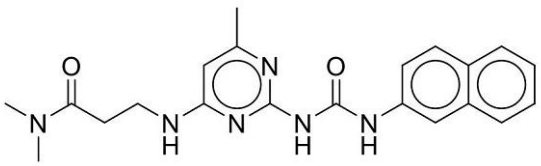
０°Ｃに冷ましたＤＣＭ（０．５０ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物５）（８９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物（０．０２ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、これを１時間室温で撹拌した。この時に、混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、結果として生じた固形物をろ過することで表題生成物（３８）（８７．１ｍｇ、７６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．５１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４３３．０［ＭＨ＋］。

【０８６０】

実施例３６：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミド（４２）の合成

【０８６１】

【化５２０】



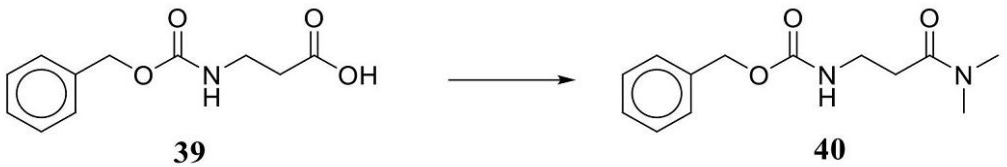
42

【０８６２】

工程１：ベンジル（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（４０）

【０８６３】

【化５２１】



39 40

【０８６４】

３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（１．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）をＤＭＦに溶かし、この溶液に４０％の水性のジメチルアミン（２．４ｍＬ）、１－

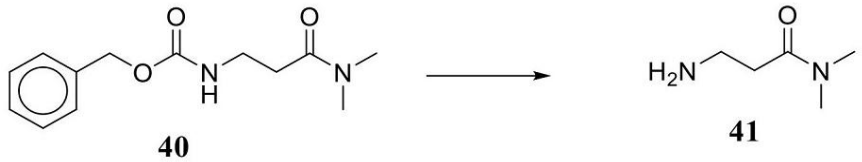
ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（３．６３ｇ、２４ｍｍｏｌ）、および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（５．１５ｇ、２７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を２４時間撹拌した。この時に、混合物は酢酸エチルと０．１Ｎ塩酸溶液との間で分割された。分離および無水硫酸ナトリウムで乾燥させる前に、有機層を飽和した水性の炭酸水素ナトリウムで２回、ブラインで１回洗浄した。濾液を蒸発させることで生成物を得て、これを直接使用した。収率：（１．５７ｇ、９５％）。

【０８６５】

工程２：３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（４１）

【０８６６】

【化５２２】



40　　41

【０８６７】

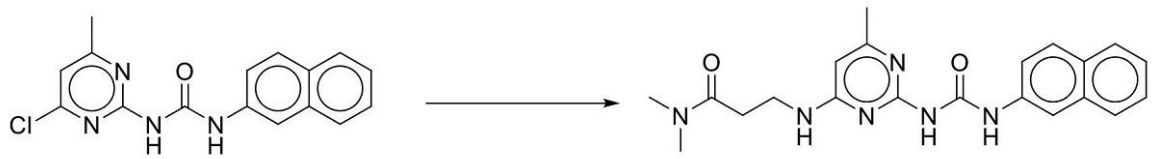
ベンジル（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（（４０）（１．５７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）をエタノール（１２ｍＬ）と酢酸エチル（１２ｍＬ）に溶かし、これにパラジウム（炭素上で１０％活性化：０．１ｇ）を加えた。容器を１気圧の水素で満たし、混合物を１６時間撹拌した。混合物をセライトを介してろ過し、溶媒を蒸発させることで透明な油（０．７３ｇ、１００％）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【０８６８】

工程３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミド（４２）

【０８６９】

【化５２３】



2　　42

【０８７０】

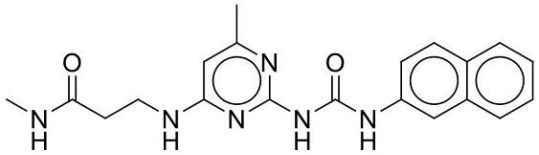
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（２）（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、および３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（４１）（７４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と混合し、その混合物を８０°Ｃで活発に夜通し撹拌した。冷ますと、固形物を濾過してエタノールで洗浄することで、表題生成物（４２）（９１ｍｇ、７３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９３．３［ＭＨ＋］。

【０８７１】

実施例３７：Ｎ－メチル－３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミド（４３）の合成

【０８７２】

【化５２４】



43

【０８７３】

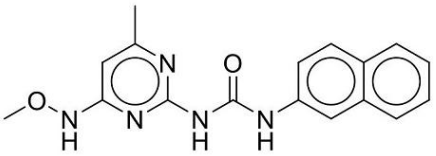
Ｎ－メチル－３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミドは、１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物４）と４０％の水性のメチルアミンから実施例３６と同様の手順によって調製された。収率：（３３ｍｇ、５２％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７９．２［ＭＨ＋］。

【０８７４】

実施例３８：１－（４－（メトキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素の合成（４４）

【０８７５】

【化５２５】



44

【０８７６】

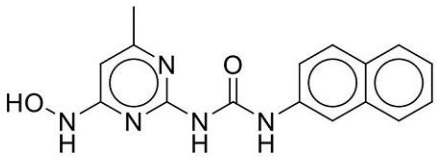
Ｎ－メチル－３－（（６－メチル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパンアミドは、１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２、化合物４）とＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例１と同様の手順によって調製された。収率：（３３ｍｇ、３０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝３．１７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２４．２［ＭＨ＋］。

【０８７７】

実施例３９：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素の合成（４５）

【０８７８】

【化５２６】



45

【０８７９】

１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素は、１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２および４）とヒドロ

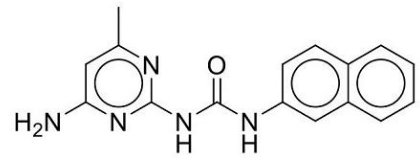
キシルアミン塩酸塩から、実施例１と同様の手順によって調製された。表題生成物を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨにおいて０－１５％の１Ｎ　ＮＨ４ＯＨの勾配でカラムクロマトグラフィーによって精製した。収率：（１５ｍｇ、２０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．００ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３１０．２［ＭＨ＋］。

【０８８０】

実施例４０：１－（４－アミノ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（４７）の合成

【０８８１】

【化５２７】



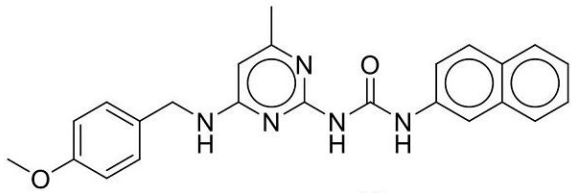
47

【０８８２】

工程１：１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（４６）

【０８８３】

【化５２８】



46

【０８８４】

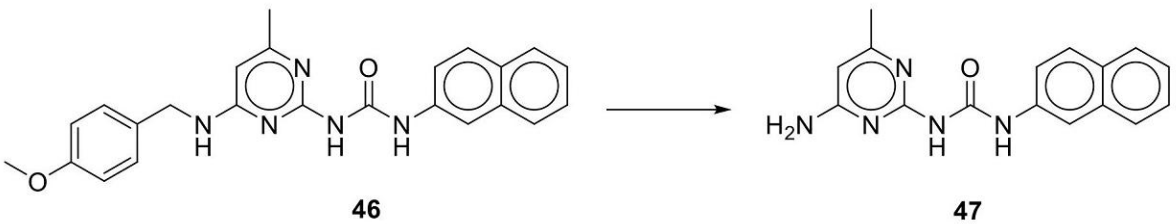
１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素は、１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（実施例２および４）と４－メトキシベンジルアミンから、実施例１と同様の手順によって調製された。）この材料を次の工程で直接使用した。

【０８８５】

工程２：１－（４－アミノ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（４７）

【０８８６】

【化５２９】



46　　47

【０８８７】

１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（４６）をＤＣＭ（０．０７ｍＬ）に溶かし、トリフ

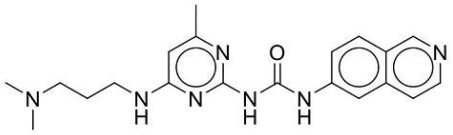
ルオロ酢酸（０．０７ｍＬ）で処理した。２時間撹拌した後、混合物を初めに２０時間４０°Ｃで、その後２１時間７２°Ｃで加熱した。追加のトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を添加し、８０°Ｃでの加熱を続けた。４時間後、混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）と飽和した炭酸水素ナトリウム溶液（１ｍＬ）とで分割し、水層をＤＣＭ（２ｘ２ｍＬ）で再抽出した。結合した有機画分を乾燥させ、得られた残留物を、最初に酢酸エチル／ヘキサン（５０／５０）を溶出するカラムクロマトグラフィーによって、その後、ＤＣＭ中の０－３０％のＭｅＯＨの勾配で精製した。精製により表題生成物を得た。収率：（４．８ｍｇ、１８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．３１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝２９４．１［ＭＨ＋］。

【０８８８】

実施例４１：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５０）の合成

【０８８９】

【化５３０】



50

【０８９０】

工程１：イソキノリン－６－カルボニルアジド（４８）

【０８９１】

【化５３１】



48

【０８９２】

無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のキノリン－６－カルボン酸（１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアミン（０．９６ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）、その後、ジフェニルホスホリルアジド（１．４８ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を夜通し撹拌した。この時に、結果として生じた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後に、有機物を濃縮し、残留物を、ヘキサン中の０－４５％の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマドグラフィーより精製した。画分の蒸発後、白色固形物として表題化合物を得た（１．０ｇ、８５％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【０８９３】

工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（４９）

【０８９４】

【化５３２】

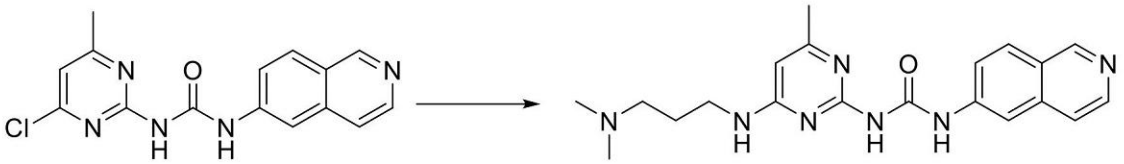


48 49

【０８９５】
トルエン（５０ｍＬ）中のイソキノリン－６－カルボニルアジド（４８）（１．２ｇ、４．８ｍｍｏｌ）と２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．７０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を２時間１１０°Ｃで加熱した。混合物を冷まし、溶媒を蒸発させることで残留物を得て、これを、ＤＣＭ中の０－５％のＭｅＯＨの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。関連する画分の蒸発により表題化合物（４９）（０．７３ｇ、４６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．３５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３１４．１［ＭＨ＋］。

【０８９６】
工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５０）

【０８９７】
【化５３３】

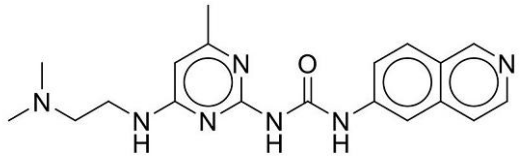


49 50

【０８９８】
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（４９）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ））を加え、混合物は夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の５－２０％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウム中で分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（５０）（３５ｍｇ、５８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．５７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．３［ＭＨ＋］。

【０８９９】
実施例４２：１－（４－（（２－ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５１）の合成

【０９００】
【化５３４】



51

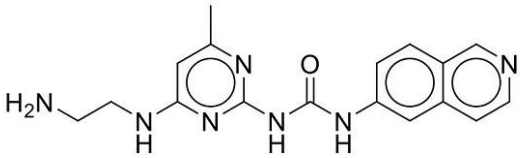
【０９０１】
１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）とＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンから、実施例４０と同様の手順によって調製された。収率：（４２ｍｇ、７２％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．５８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．２［ＭＨ＋］。

【０９０２】

実施例４３：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５２）の合成

【０９０３】

【化５３５】



52

【０９０４】

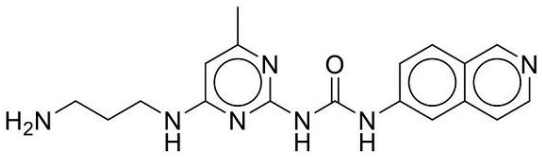
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５２）は、生成物がＤＣＭ中の０－４５％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製されたことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）とエチレンジアミンから、実施例４０と同様の手順によって調製された。収率：（１６８ｍｇ、７８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．６４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３８．２［ＭＨ＋］。

【０９０５】

実施例４４：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－イソキノリン－６－イル）尿素（５３）の合成

【０９０６】

【化５３６】



53

【０９０７】

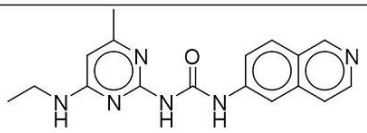
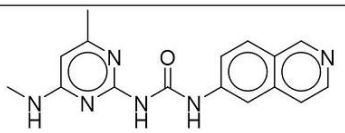
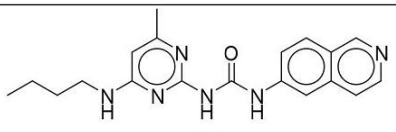
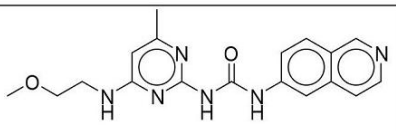
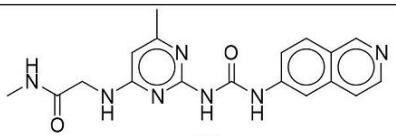
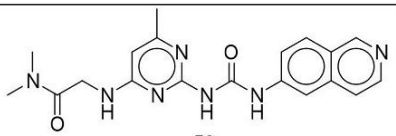
１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（５３）は、反応混合物が濾過され、ＥｔＯＨ／Ｅｔ２Ｏ（１／１）で洗浄されることで、表題生成物を得たということを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）と１，３－ジアミノプロパンから、実施例４０と同様の手順によって調製された。収率：（１７８ｍｇ、７９％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．５６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５２．２［ＭＨ＋］。

【０９０８】

実施例４５－５０の化合物は実施例４４について記載された同様の手順に従って調製された：

【０９０９】

【表２】

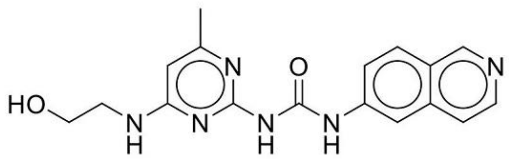
実施例	Cpd ID	構造	収率 (質量 /%)	RT (min)	MH^+
45	54	 **54**	25 mg, 44	0.97	323.0
46	55	 **55**	38 mg, 81	0.81	309.2
47	56	 **56**	32 mg, 57	1.34	351.2
48	57	 **57**	34 mg, 61	1.27	353.2
49	58	 **58**	33 mg, 57	0.65	366.2
50	59	 **59**	29 mg, 48	0.90	380.2

【０９１０】

実施例５１：１－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（６０）の合成

【０９１１】

【化５３７】



60

【０９１２】

１－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（６０）は、生成物が、ＤＣＭ中の０－３０％の３

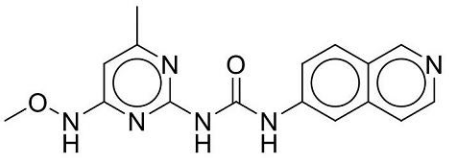
Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製されたことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）とエタノールアミンから、実施例４３と同様の手順によって調製された。収率：（１６ｍｇ、３０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３９．２［ＭＨ＋］。

【０９１３】

実施例５２：１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－（メトキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（６１）の合成

【０９１４】

【化５３８】



61

【０９１５】

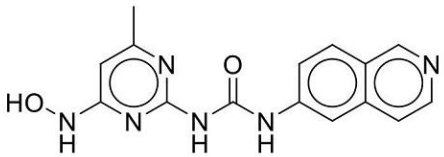
１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－（メトキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（６１）は、生成物がＤＣＭ中の２０％のＭｅＯＨでフラッシュクロマトグラフィーによって精製されたことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１および４９）とＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例４３と同様の手順によって調製された。収率：（２２ｍｇ、２０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．４８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２５．２［ＭＨ＋］。

【０９１６】

実施例５３：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（６２）の合成

【０９１７】

【化５３９】



62

【０９１８】

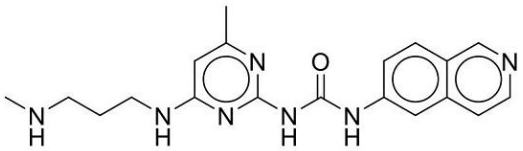
１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素は、得られた固形物がＤＣＭと飽和したＮａＨＣＯ３との間で分割されたことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）とヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例４４と同様の手順によって調製された。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させることで、表題生成物（６２）（２２．５ｍｇ、３０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３１１．１［ＭＨ＋］。

【０９１９】

実施例５４：１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－メチル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（６４）の合成

【０９２０】

【化５４０】



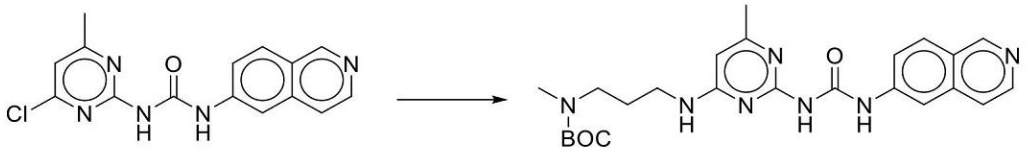
64

【０９２１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（６３）

【０９２２】

【化５４１】



49 63

【０９２３】

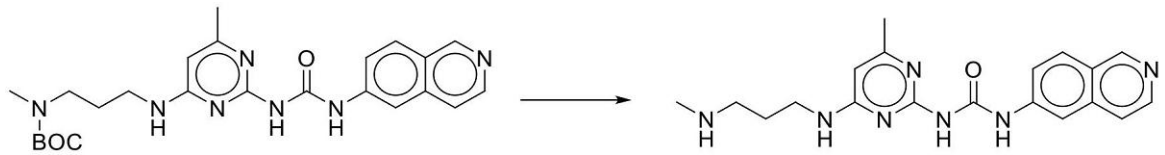
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Ｎ－（３－アミノプロピル）－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７１ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、２－プロパノール（３ｍＬ）を夜通し撹拌しながら９０°Ｃに加熱した。冷ました後、溶媒を蒸発させ、残留物を、ＤＣＭ中の０－１０％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムの勾配でカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（６３）を得た。（１４０ｍｇ、９４％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【０９２４】

工程２：１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－メチル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（６４）

【０９２５】

【化５４２】



63 64

【０９２６】

ＢＯＣ誘導体（６３）（１４０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（０．２２ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）が加えられたＤＣＭ（２．８ｍＬ）中で懸濁した。さらなるトリフルオロ酢酸（０．２９ｍＬ）の追加の前に反応混合物を２時間撹拌した。混合物を４５°Ｃに温め、夜通し撹拌した。飽和した$NaHCO_3$溶液を追加した。エタノールを加え、沈殿物を濾過した。この材料を、ＤＣＭ中の０－２０％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（６４）（２４ｍｇ、２２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．６５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．３［MH^+］。

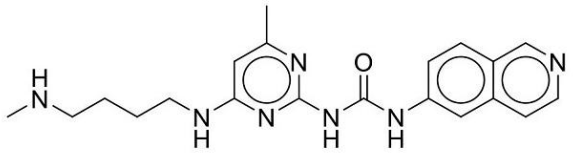
【０９２７】

実施例５５：１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－メチル－６－（（４－（メチ

ルアミノ）ブチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（６５）の合成

【０９２８】

【化５４３】



65

【０９２９】

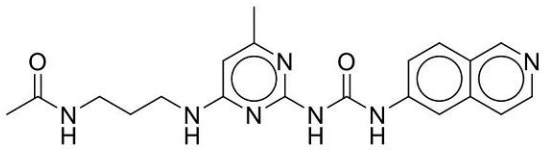
１－（イソキノリン－６－イル）－３－（４－メチル－６－（（４－（メチルアミノ）ブチル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（６５）は、最終生成物がＤＣＭへ抽出されたことを除けば、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノブチル）（メチル）カルバマートを使用して、実施例５４と同様の手順によって調製された。溶媒の乾燥および蒸発により表題生成物（１１．５ｍｇ、９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．６９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．３［ＭＨ＋］。

【０９３０】

実施例５６：Ｎ－（３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（６６）の合成

【０９３１】

【化５４４】



66

【０９３２】

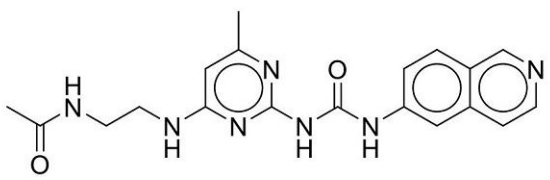
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４３、化合物５２）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０７ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの混合物を、２時間６０°Ｃで撹拌した。この時に、混合物を濃縮し、残留物を、ＤＣＭ中の０－３０％のＭｅＯＨでのフラッシュクロマトグラフィーと、ＤＣＭ中の５－１０％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウム中の分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（６６）（２７ｍｇ、４８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．８３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．１［ＭＨ＋］。

【０９３３】

実施例５７：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（６７）の合成

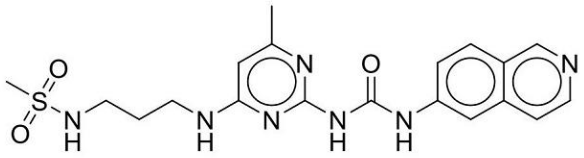
【０９３４】

【化５４５】



67

【０９３５】
Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（６７）は、１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４３、化合物５２）から、実施例５６と同様の手順によって調製された。収率：（１３．０ｍｇ、２３％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。
【０９３６】
実施例５８：Ｎ－（３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）メタンスルホンアミド（７１）の合成
【０９３７】
【化５４６】



71

【０９３８】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）カルバマート（６９）
【０９３９】
【化５４７】



68　　69

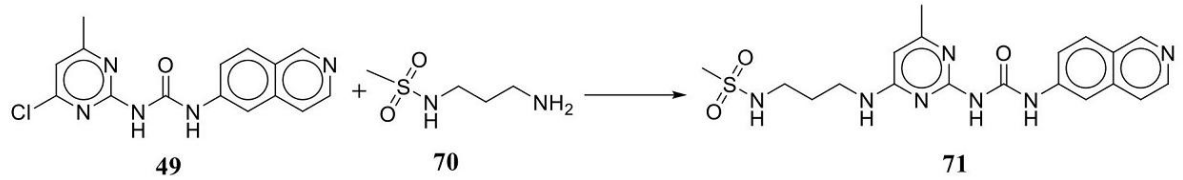
【０９４０】
無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－３－アミノプロピル－カルバマート（６８）（１．０７ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．２ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０°Ｃに冷ました。塩化メタンスルホニル（０．６４ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間０°Ｃで撹拌した。溶媒は減圧下で除去し、結果として生じた残留物をＥｔＯＡｃで希釈して水で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで３回逆抽出した。有機質層を組み合わせ、飽和したブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させることで固形物として表題化合物（６９）（１．４５ｇ、９５％）を得て、これを直接使用した。
【０９４１】
工程２：Ｎ－（３－アミノプロピル）メタンスルホンアミド塩酸塩（７０）
【０９４２】
【化５４８】



69　　70

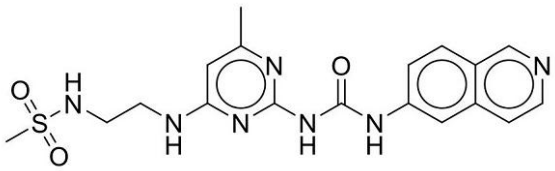
【０９４３】
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）カルバマート（６９）（１．４５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）をジオキサン（１８ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌに溶かし、室温で撹拌した。出発物質が消費されるまで、反応をＴＬＣによってモニタリングした。この

時点で、溶媒を蒸発させ、残留物を直接使用した。収率：（１．０１ｇ、９３％）
【０９４４】
工程３：Ｎ－（３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）メタンスルホンアミド（７１）
【０９４５】
【化５４９】



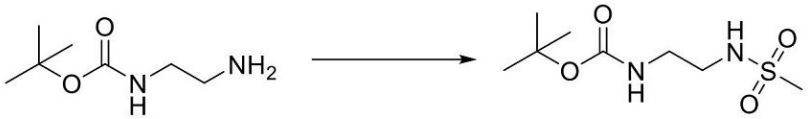
49 70 71

【０９４６】
２－プロパノール（３ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１および４９）（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）とＮ－（３－アミノプロピル）メタンスルホンアミド）塩酸塩（７０）（１８０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、これを９０°Ｃで夜通し加熱した。固形物をろ過し、エタノールで洗浄し、乾燥させることで、表題生成物（７１）（１０５ｍｇ、７７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４３０．２［ＭＨ＋］。
【０９４７】
実施例５９：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（７５）の合成
【０９４８】
【化５５０】



75

【０９４９】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（メチルスルホンアミド）エチル）カルバマート（７３）
【０９５０】
【化５５１】



72 73

【０９５１】
無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－２－アミノエチル－カルバマート（７２）（１０ｇ、６１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１２．９ｍＬ、９１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０°Ｃに冷ました。塩化メタンスルホニル（６．７ｍＬ、８５．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間０°Ｃで撹拌した。溶媒は減圧下で除去し、結果として生じた残留物をＥｔＯＡｃで希釈して水で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで３回逆抽出した。有機質層を組み合わせ、飽和したブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させることで黄色の固形物（１２．９ｇ、８４％）として表

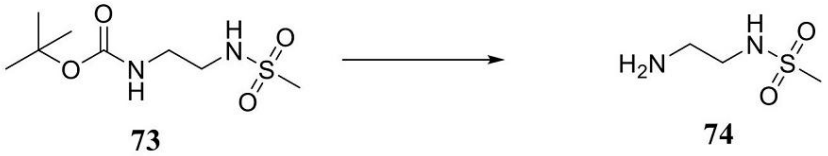
題化合物（７３）を得て、これを直接使用した。

【０９５２】

工程２：Ｎ－（２－アミノエチル）メタンスルホンアミド塩酸塩（７４）

【０９５３】

【化５５２】



73 74

【０９５４】

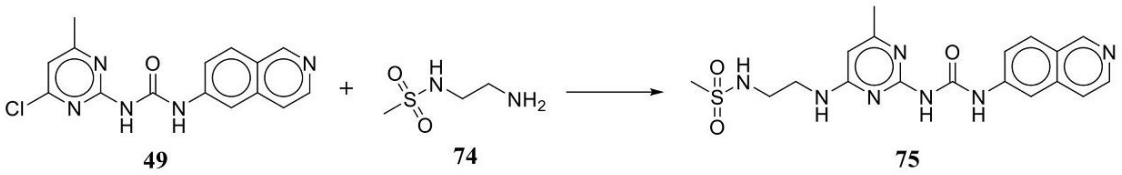
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（メチルスルホンアミド）エチル）カルバマート（７３）（１２．９ｇ、５１．５ｍｍｏｌ）をジオキサン（１７０ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌに溶かし、室温で撹拌した。出発物質が消費されるまで、反応をＴＬＣによってモニタリングした。この時点で、溶媒を蒸発させ、残留物を直接使用した。

【０９５５】

工程３：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（７５）

【０９５６】

【化５５３】



49 74 75

【０９５７】

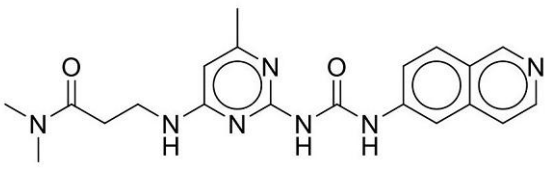
（２－プロパノール（１ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）とＮ－（２－アミノエチル）メタンスルホンアミド）塩酸塩（７４）（４２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、これを９０°Ｃで夜通し加熱した。混合物を濃縮し、残留物をＤＣＭ中の０－２０％のＭｅＯＨの勾配を使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（７５）（２７ｍｇ、４０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．８８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１６．２［ＭＨ＋］。

【０９５８】

実施例６０：３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（７６）の合成

【０９５９】

【化５５４】



76

【０９６０】

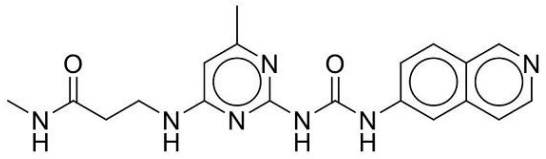
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、および３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（４１）（７４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と混合し、混合物を８０°Ｃで活発に夜通し撹拌した。冷ますと、固形物を濾過してエタノールで洗浄することで、表題生成物（７６）（１００ｍｇ、７６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．９２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．２［ＭＨ＋］。

【０９６１】

実施例６１：（３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド（７７）の合成

【０９６２】

【化５５５】



77

【０９６３】

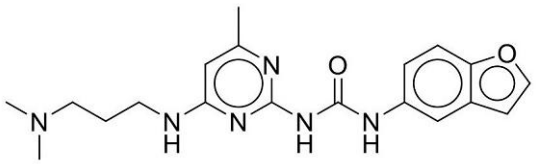
３－（（２－（３－（イソキノリン－６－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド（７７）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－６－イル）尿素（実施例４１、化合物４９）から、実施例３７と同様の手順によって調製された。収率：（２５ｍｇ、３９％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【０９６４】

実施例６２：１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（８０）の合成

【０９６５】

【化５５６】



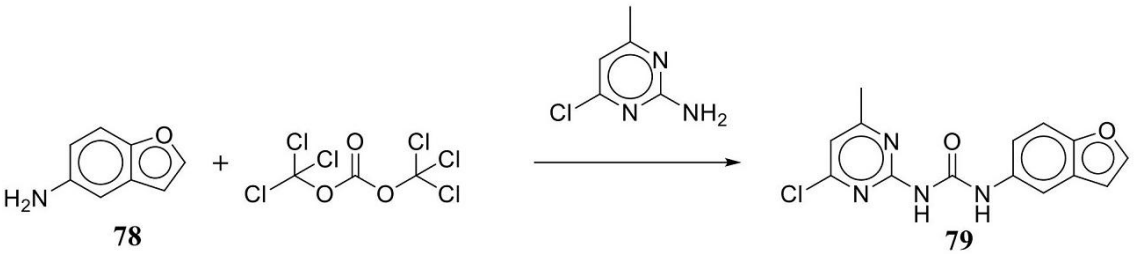
80

【０９６６】

工程１：１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（７９）

【０９６７】

【化５５７】

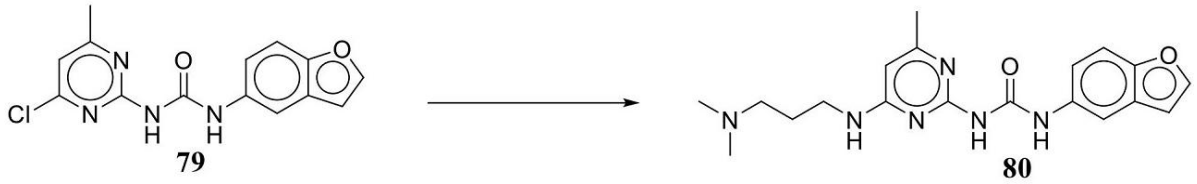


78 79

【０９６８】
ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の４－アミノベンゾフラン（７８）（０．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．７７ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０°Ｃに冷ました。トリホスゲン（１．１ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を０°Ｃで混合物に数回に分けて加えた。氷浴を取り除き、混合物を、さらに５時間撹拌する前に室温まで温めた。真空内での濃縮により固形物を得て、これをトルエン（１ｍＬ）で希釈し、これに、２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．４９ｇ、３．３ｍｍｏｌ）一度に加えた。結果として生じた混合物を１００°Ｃで還流するまで夜通し加熱した。反応をEt_2Oで希釈し、ろ過することで青白いピンクの固形物を得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶離、０－４５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製し、その後、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ／ヘキサン中の主要な画分の再結晶化によって、白色固形物（０．４２ｇ、３６％）として表題化合物（７９）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝３．２７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３０３．１［ＭＨ＋］。

【０９６９】
工程２：１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（８０）

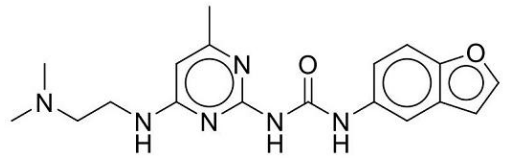
【０９７０】
【化５５８】



【０９７１】
１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（７９）（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、混合物は夜通し撹拌しながら９０°Ｃで加熱した。冷ますと、混合物を濃縮して、ＤＣＭ中の５％の３Ｍ　メタノール性アンモニア中で分取ＴＬＣによって残留物を精製することで、表題化合物（８０）（４０ｍｇ、６６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝１．１５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７９．３［ＭＨ＋］。

【０９７２】
実施例６３：１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（８１）の合成

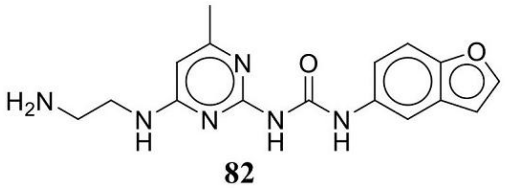
【０９７３】
【化５５９】



81

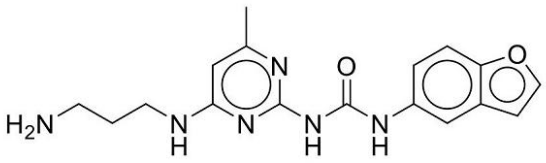
【０９７４】
１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（８１）は、１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（実施例６２、化合物７９）の実施例６２と同様の手順によって調製された。収率：（２５ｍｇ、３９％）。Ｌ

Ｃ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。
【０９７５】
実施例６４：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（８２）の合成
【０９７６】
【化５６０】



82

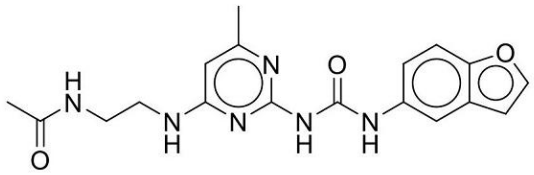
【０９７７】
１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（８２）は、１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（実施例６２、化合物７９）から、表題生成物がＤＣＭ中の０－４５％の３Ｍ　メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製され、その後、ＤＣＭ中の３０％の３Ｍ　メタノール性アンモニア中の分取ＴＬＣによって再精製されたことを除けば、実施例６２と同様の手順によって調製された。収率：（３０ｍｇ、２８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２７．２［ＭＨ＋］。
【０９７８】
実施例６５：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（８３）の合成
【０９７９】
【化５６１】



83

【０９８０】
１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（８３）は、表題生成物が、ＤＣＭ中の０－３５％の３Ｍ　メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、その後、ＤＣＭ中の２０％の３Ｍ　メタノール性アンモニア中の分取ＴＬＣによって再精製されたことを除けば、１－（ベンゾフラン－５－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（実施例６２、化合物７９）の実施例６２と同様の手順によって調製された。収率：（３０ｍｇ、２８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３４１．２［ＭＨ＋］。
【０９８１】
実施例６６：Ｎ－（２－（（２－（３－（ベンゾフラン－５－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（８４）の合成
【０９８２】

【化５６２】



84

【０９８３】

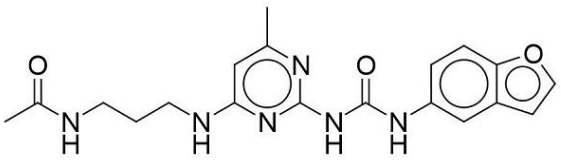
ＤＣＭ（０．１ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（実施例６４、化合物８２）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０２ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、ピリジン（１ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を２時間６０°Ｃで撹拌した。この時に、混合物を濃縮し、残留物を、ＤＣＭ中の０－２５％の３Ｍ　メタノール性アンモニアでのフラッシュクロマトグラフィーと、その後の、ＤＣＭ中の５－１０％のＭｅＯＨでの分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（８４）（１８ｍｇ、３２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６９．２［ＭＨ＋］。

【０９８４】

実施例６７：Ｎ－（３－（（２－（３－（ベンゾフラン－５－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（８５）の合成

【０９８５】

【化５６３】



85

【０９８６】

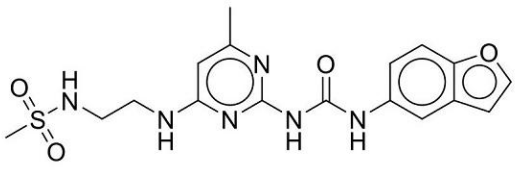
Ｎ－（３－（（２－（３－（ベンゾフラン－５－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（８５）は、１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（実施例６５、化合物８３）の実施例６６と同様の手順によって調製された。収率：（３２ｍｇ、２８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８３．２［ＭＨ＋］。

【０９８７】

実施例６８：Ｎ－（２－（（２－（３－（ベンゾフラン－５－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（８６）の合成

【０９８８】

【化５６４】



86

【０９８９】

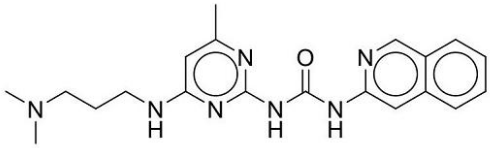
ピリジン（１ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（ベンゾフラン－５－イル）尿素（実施例６４、化合物８２）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０３ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、これを２時間６０°Ｃで加熱した。この時に、混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の０－５％のＭｅＯＨで最初に、その後ＤＣＭ中の０－２５％の３Ｍ メタノール性アンモニアでフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。この材料を、溶出剤としてＤＣＭ中で５－１０％のＭｅＯＨを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（８６）（２２ｍｇ、３６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．６３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０５．２［ＭＨ＋］。

【０９９０】

実施例６９：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８９）の合成

【０９９１】

【化５６５】



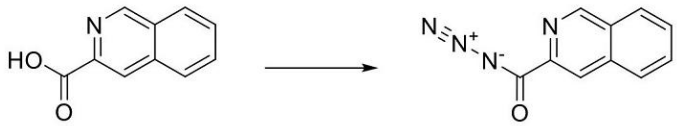
89

【０９９２】

工程１：イソキノリン－３－カルボニルアジド（８７）

【０９９３】

【化５６６】



87

【０９９４】

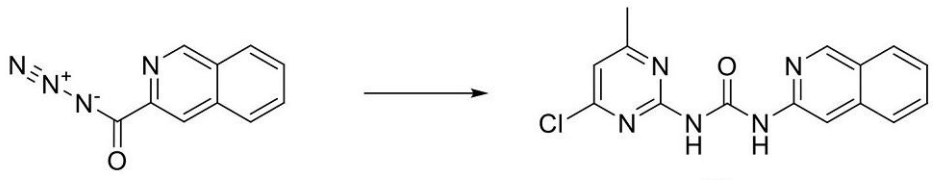
無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のイソキノリン－３－カルボン酸（１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９５ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、その後、ジフェニルホスホリルアジド（１．４６ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を夜通し撹拌した。この時に、結果として生じた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後に、有機物を濃縮し、残留物を、ヘキサン中の０－４５％の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマドグラフィーより精製した。表題化合物（８７）は、画分の蒸発後に白色固形物として得られた（０．８０ｇ、６９％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【０９９５】

工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８８）

【０９９６】

【化５６７】



87 88

【０９９７】

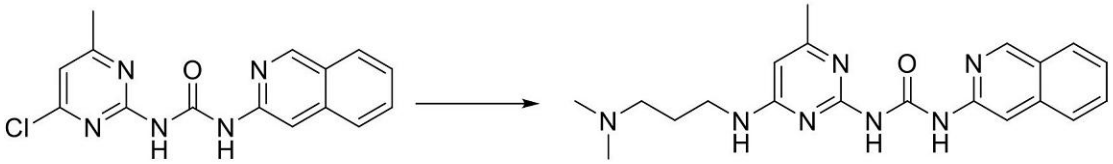
トルエン（１３ｍＬ）中のイソキノリン－３－カルボニルアジド（８７）（０．１７ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．１０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を３時間１１０°Ｃで加熱した。混合物を冷まして、溶媒を蒸発させることで残留物を得て、これを、ヘキサン中の０－５０％の酢酸エチルの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって、その後、ヘキサン中の５０％酢酸エチルを用いる分取ＴＬＣによって精製した。関連する画分の蒸発により表題化合物（８８）（０．１１ｇ、５０％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【０９９８】

工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８９）

【０９９９】

【化５６８】



88 89

【１０００】

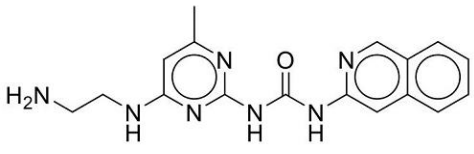
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８８）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）と、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の１５％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウム中で分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（８９）（３５ｍｇ、５８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【１００１】

実施例７０：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（９０）の合成

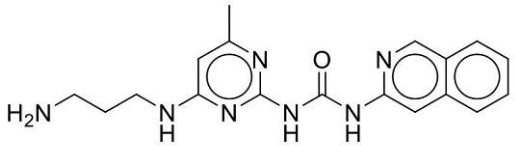
【１００２】

【化５６９】



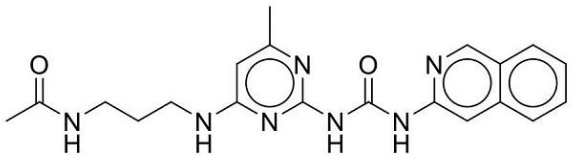
90

【１００３】
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（９０）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８８）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、実施例６９と同様の手順によって調製された。ＤＣＭ中の０－２０％の３Ｍメタノール性水酸化アンモニウム中のフラッシュクロマトグラフィーによって表題化合物を精製した。収率：（３２ｍｇ、２８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３８．２［ＭＨ＋］。
【１００４】
実施例７１：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（９１）の合成
【１００５】
【化５７０】



91

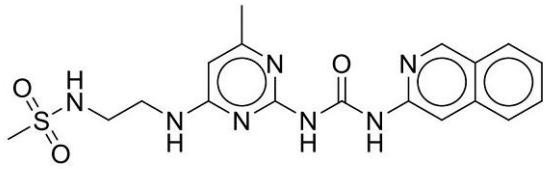
【１００６】
１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（９１）は、反応混合物を冷ます際に濾過することで表題生成物（５０ｍｇ、２６％）を得たことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（８８）（１７０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）から、実施例６９と同様の手順によって調製された。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５２．２［ＭＨ＋］。
【１００７】
実施例７２：Ｎ－（３－（（２－（３－（イソキノリン－３－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（９２）の合成
【１００８】
【化５７１】



92

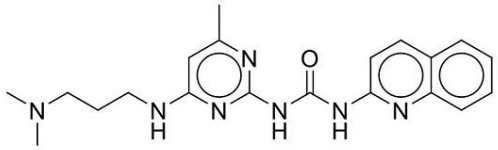
【１００９】
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（実施例７１、化合物９１）（４５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０６ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）、および、触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの混合物を、２時間室温で撹拌した。この時に、エーテル（１ｍＬ）で希釈する前に混合物を冷凍庫で冷やした。固形物をろ過し、エーテルで洗浄することで、乾燥している表題生成物（９２）を得た。（２５ｍｇ、５０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．２［ＭＨ＋］。
【１０１０】
実施例７３：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－３－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（９３）の合成

【１０１１】
【化５７２】



93

【１０１２】
０°Ｃに冷ましたＤＣＭ（０．３０ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－３－イル）尿素（実施例７０、化合物９０）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０１ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、これを２時間室温で撹拌した。この時に、混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、および、溶出剤としてＤＣＭ中で０－２０％の３Ｍ　メタノール性アンモニアを使用してフラッシュクロマトグラフィーによって混合物を精製することで表題生成物（９３）（３０ｍｇ、４９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１６．２［ＭＨ＋］。
【１０１３】
実施例７４：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９６）の合成
【１０１４】
【化５７３】



96

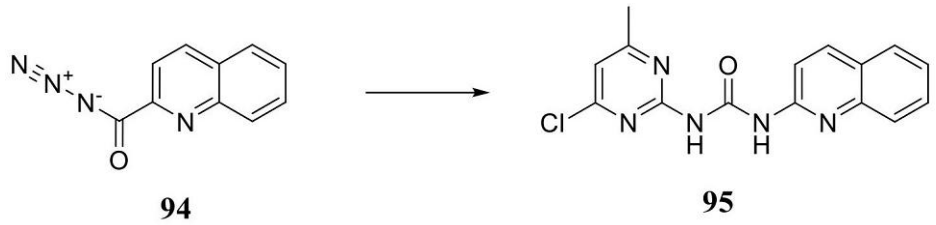
【１０１５】
工程１：キノリン－２－カルボニルアジド（９４）
【１０１６】
【化５７４】



94

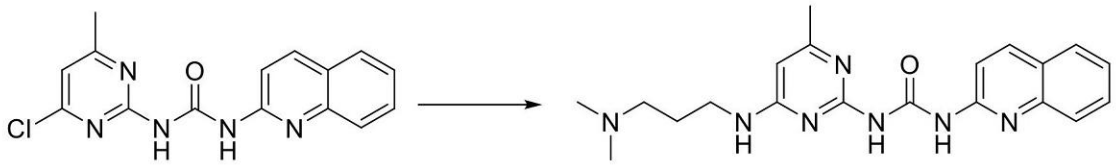
【１０１７】
無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のキノリン－２－カルボン酸（１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９５ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、その後、ジフェニルホスホリルアジド（１．４８ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を夜通し撹拌した。この時に、結果として生じた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後に、有機物を濃縮し、残留物を、ヘキサン中の０－４５％の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマドグラフィーより精製した。画分の蒸発後、白色固形物として表題化合物（９４）を得た（０．７７ｇ、６５％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１０１８】
工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９５）
【１０１９】
【化５７５】



94 95

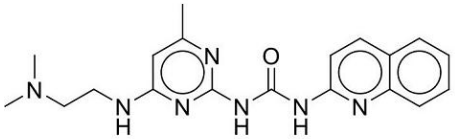
【１０２０】
トルエン（１３ｍＬ）中のキノリン－２－カルボニルアジド（９４）（０．１７ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．１０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物をＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を３時間１１０°Ｃで加熱した。混合物を冷まし、溶媒を蒸発させることで残留物を得て、これをヘキサン中の０－４０％の酢酸エチルの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。関連する画分の蒸発により表題化合物（９５）（０．２０ｇ、８９％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。
【１０２１】
工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９６）
【１０２２】
【化５７６】



95 96

【１０２３】
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これにトリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の１５％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウム中で分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（９６）（３２ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。
【１０２４】
実施例７５：１－（４－（（２－ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－２－イル）尿素（９７）の合成
【１０２５】

【化５７７】



97

【１０２６】

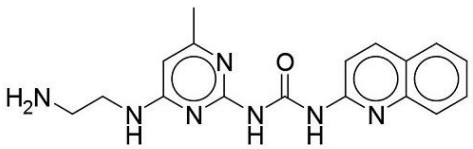
１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９７）は、ＤＣＭ中の１０％の１Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、実施例７４と同様の手順によって調製されることで、表題化合物を得た。収率：（３５ｍｇ、４０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．２［ＭＨ＋］。

【１０２７】

実施例７６：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－２－イル）尿素（９８）の合成

【１０２８】

【化５７８】



98

【１０２９】

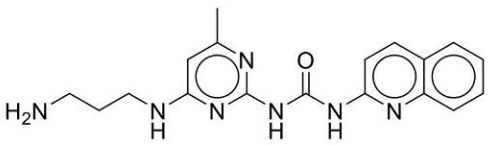
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９８）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、実施例７４と同様の手順によって調製されることで、表題化合物を得た。収率：（１１ｍｇ、７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３８．２［ＭＨ＋］。

【１０３０】

実施例７７：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－２－イル）尿素（９９）の合成

【１０３１】

【化５７９】



99

【１０３２】

１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９９）は、ＤＣＭ中の３０％の１Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、実施例７４と同様の手順によって調製されることで、表題化合物を得た。収率：（３５ｍｇ、４０

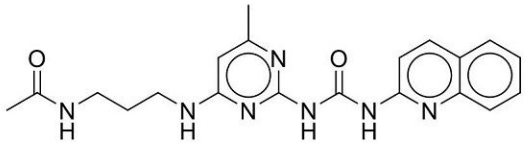
％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．２［ＭＨ＋］。

【１０３３】

実施例７８：Ｎ－（３－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（１００）の合成

【１０３４】

【化５８０】



100

【１０３５】

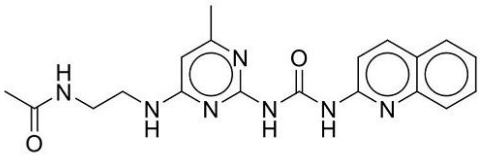
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９９）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０７ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの混合物を、室温で夜通し撹拌した。この時に、混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の３０％のＭｅＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製することで、乾燥している表題生成物（１００）を得た。収率：（１７ｍｇ、３１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．６８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．２［ＭＨ＋］。

【１０３６】

実施例７９：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１０１）の合成

【１０３７】

【化５８１】



101

【１０３８】

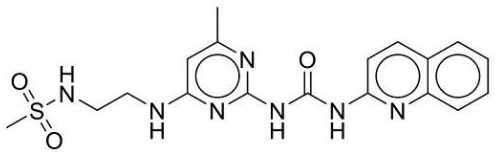
Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１０１）は、１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９８）（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）から、実施例７８で使用される手順に似た手順を使用して調製された。収率：（１４ｍｇ、３５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．６８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【１０３９】

実施例８０：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１０２）の合成

【１０４０】

【化５８２】



102

【１０４１】

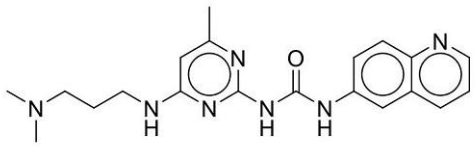
０°Ｃに冷ましたＤＣＭ（０．３０ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（９８）（５４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０１ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、これを２日間室温で撹拌した。このときに、混合物を濃縮し、溶出剤としてＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（１０２）（９ｍｇ、１４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１６．２［ＭＨ＋］。

【１０４２】

実施例８１：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０５）の合成

【１０４３】

【化５８３】



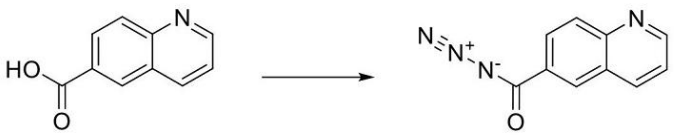
105

【１０４４】

工程１：キノリン－６－カルボニルアジド（１０３）

【１０４５】

【化５８４】



103

【１０４６】

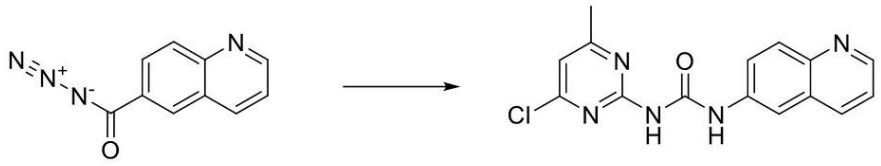
無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のキノリン２－カルボン酸（１ｇ、５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９５ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、その後、ジフェニルホスホリルアジド（１．４６ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を夜通し撹拌した。この時に、結果として生じた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後に、有機物を濃縮し、残留物を、ヘキサン中の０－４０％の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマドグラフィーより精製した。画分の蒸発後、白色固形物として表題化合物（１０３）を得た（０．８８ｇ、７５％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１０４７】

工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０４）

【１０４８】

【化５８５】



103 104

【１０４９】

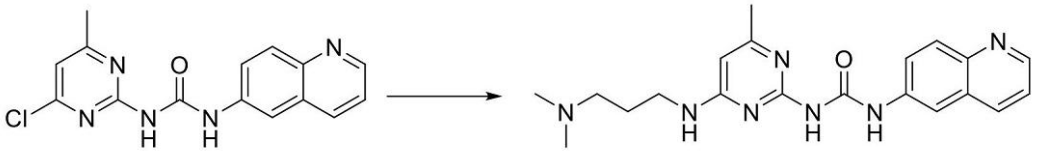
トルエン（１３ｍＬ）中のキノリン－２－カルボニルアジド（１０３）（０．１７ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．１４ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を３時間１１０°Ｃで加熱した。混合物を冷まし、溶媒を蒸発させることで残留物を得て、これをヘキサン中の０－８０％の酢酸エチルの勾配でフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。関連する画分の蒸発により表題化合物（１０４）（０．１８ｇ、７６％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１０５０】

工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－２－イル）尿素（１０５）

【１０５１】

【化５８６】



104 105

【１０５２】

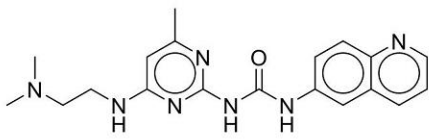
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０４）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これにトリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら９０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の１５％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウム中で分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（１０５）（３３ｍｇ、５５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．３［ＭＨ＋］。

【１０５３】

実施例８２：１－（４－（（２－ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０６）の合成

【１０５４】

【化５８７】



106

【１０５５】

１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０６）は、分取ＴＬＣ溶媒としてＤＣＭ中

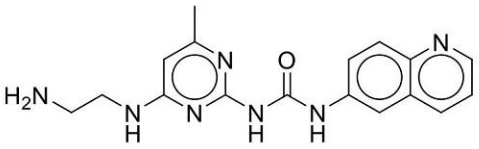
の５％の３Ｍ メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０４）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、実施例８１と同様の手順によって調製された。収率：（３５ｍｇ、６７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．７０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．２［ＭＨ＋］。

【１０５６】

実施例８３：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０７）の合成

【１０５７】

【化５８８】



107

【１０５８】

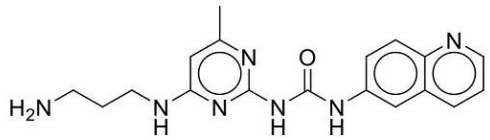
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０７）は、分取ＴＬＣ溶媒としてＤＣＭ中の３０％の３Ｍ メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０４）（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から、実施例８１と同様の手順によって調製された。収率：（１０６ｍｇ、６６％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．６７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２８．２［ＭＨ＋］。

【１０５９】

実施例８４：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０８）の合成

【１０６０】

【化５８９】



108

【１０６１】

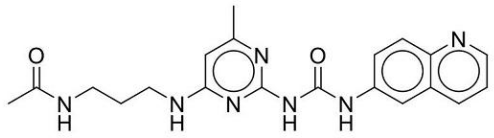
１－（４－（（３－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０８）は、分取ＴＬＣ溶媒としてＤＣＭ中の５０％の３Ｍ メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０４）（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から、実施例８１と同様の手順によって調製された。収率：（１３５ｍｇ、８０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．６８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５２．２［ＭＨ＋］。

【１０６２】

実施例８５：Ｎ－（３－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－６－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（１０９）の合成

【１０６３】

【化５９０】



109

【１０６４】

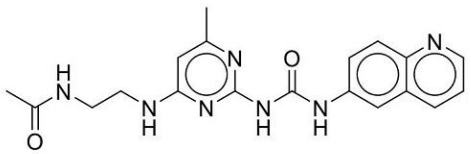
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０８）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０７ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン）の混合物を、室温で夜通し撹拌した。この時に、混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の５－３０％の３Ｍ　メタノール性アンモニアを使用して、分取ＴＬＣによって精製することで、乾燥している表題生成物（１０９）を得た。収率：（２１ｍｇ、３８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．９９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．２［ＭＨ＋］。

【１０６５】

実施例８６：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－６－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１１０）の合成

【１０６６】

【化５９１】



110

【１０６７】

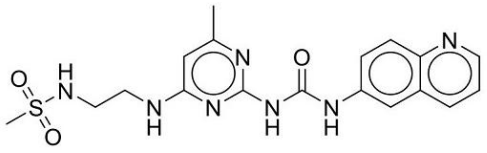
Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－６－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１１０）は、１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０７）（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）から、実施例８５で使用される手順に似た手順を使用して調製された。収率：（１５ｍｇ、３３％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．９４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【１０６８】

実施例８７：Ｎ－（２－（（６－メチル－２－（３－（キノリン－６－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１１１）の合成

【１０６９】

【化５９２】



111

【１０７０】

０°Ｃに冷ましたＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（キノリン－６－イル）尿素（１０７）（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０１ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、これを室温

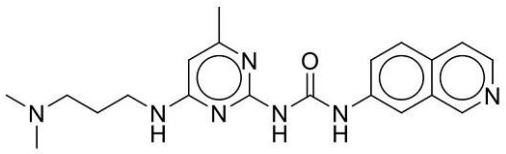
で夜通し撹拌した。混合物を濃縮し、溶出剤としてＤＣＭ中の１０％の３Ｍメタノール性アンモニアを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題生成物（１１１）（１７ｍｇ、３５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１６．２［ＭＨ＋］。

【１０７１】

実施例８８：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１４）の合成

【１０７２】

【化５９３】



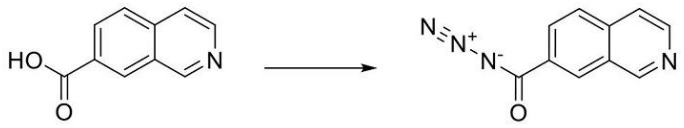
114

【１０７３】

工程１：イソキノリン－７－カルボニルアジド（１１２）

【１０７４】

【化５９４】



112

【１０７５】

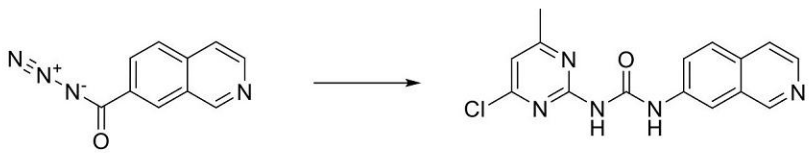
無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のイソキノリン－７－カルボン酸（１ｇ、５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９４ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、その後、ジフェニルホスホリルアジド（１．４９ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を４時間撹拌した。この時、混合物を－２０°Ｃで夜通し保存した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後に、有機物を濃縮し、残留物を、ヘキサン中の３０－５０％の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマドグラフィーより精製した。画分の蒸発後、白色固形物として表題化合物（１１２）を得た（０．８５ｇ、７７％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１０７６】

工程２：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１３）

【１０７７】

【化５９５】



112 113

【１０７８】

トルエン（３０ｍＬ）中のイソキノリン－７－カルボニルアジド（１１２）（０．８５ｇ、４．２ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．５１ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９３ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を３時間１００°Ｃで加熱し、その後、夜通し７５°

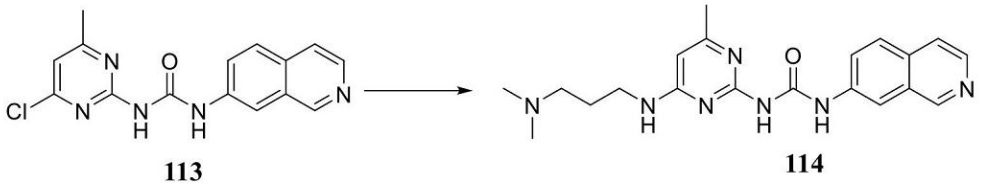
Ｃで加熱した。混合物を冷まし、混合物をＭｅｏＨ（１０ｍＬ）で希釈した。結果として生じた固形物の濾過により、表題生成物（１１３）（０．６９ｇ、６２％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１０７９】

工程３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１４）

【１０８０】

【化５９６】



【１０８１】

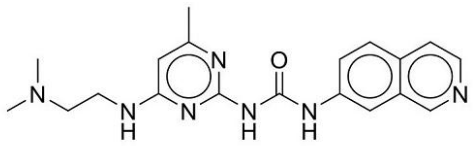
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１３）（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０４ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。このとき、２－プロパノール（０．５ｍＬ）、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０３ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）のさらなる画分を加え、加熱を１日続けた。冷ました後、混合物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、結果として生じた固形物をろ過し、これらを、ＤＣＭ中の１０％の１Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムでの分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（１１４）（２０ｍｇ、２２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．００ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．３［ＭＨ＋］。

【１０８２】

実施例８９：１－（４－（（２－ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１５）の合成

【１０８３】

【化５９７】



【１０８４】

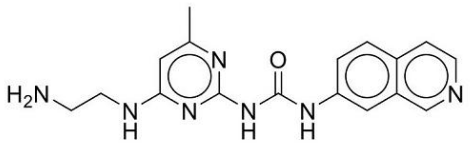
１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素は、反応混合物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、固形物をろ過することで表題生成物（１１５）（３１ｍｇ、３５％）を得たことを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１３）（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）から、実施例８８と同様の手順によって調製された。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．０４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６６．２［ＭＨ＋］。

【１０８５】

実施例９０：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１６）の合成

【１０８６】

【化５９８】



116

【１０８７】

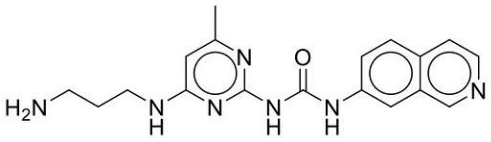
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１６）は、反応混合物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、結果として生じた固形物をろ過することを除けば、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１３）（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）から、実施例８８と同様の手順によって調製された。これらはＤＣＭ中の０－３０％の３Ｍ　メタノール性水酸化アンモニウムを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製された。収率：（４０ｍｇ、２５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．９９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３８．２［ＭＨ＋］。

【１０８８】

実施例９１：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１７）の合成

【１０８９】

【化５９９】



117

【１０９０】

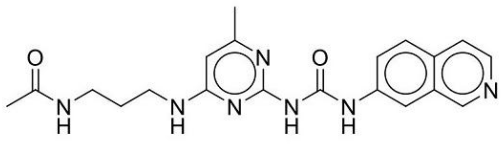
１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１７）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１３）（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）から、実施例９０と同様の手順によって調製された。収率：（４３ｍｇ、２５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．０２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５２．２［ＭＨ＋］。

【１０９１】

実施例９２：Ｎ－（３－（（２－（３－（イソキノリン－７－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（１１８）の合成

【１０９２】

【化６００】



118

【１０９３】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１７）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０７、０．８４ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン）の混合物を、室温で夜通し撹拌した。このとき、無水酢酸（０．０２ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）第２の部分

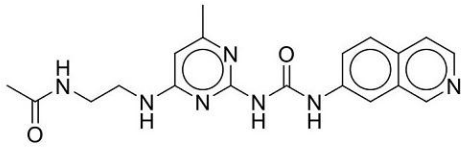
を加え、混合物はもう一日撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨを使用して、分取ＴＬＣによって精製することで、乾燥している表題生成物（１１８）を得た。収率：（１５ｍｇ、２７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９４．２［ＭＨ＋］。

【１０９４】

実施例９３：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－７－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１１９）の合成

【１０９５】

【化６０１】



119

【１０９６】

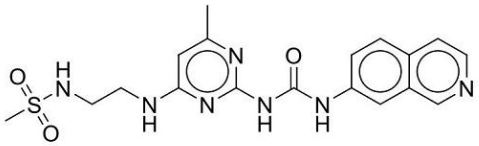
Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－７－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１１９）は、１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１６）（５７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）から、実施例９２で使用される手順に似た手順を使用して調製された。収率（１１ｍｇ、１７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．１６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８０．２［ＭＨ＋］。

【１０９７】

実施例９４：Ｎ－（２－（（２－（３－（イソキノリン－７－イル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１２０）の合成

【１０９８】

【化６０２】



120

【１０９９】

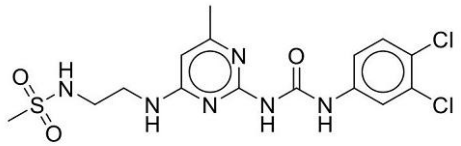
０°ＣのＤＣＭ（０．３ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（イソキノリン－７－イル）尿素（１１６）（２９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０１ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩、室温で撹拌した。メタンスルホニル塩化物（０．０４ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）の第２の部分を加え、撹拌を１時間続けた。混合物を２時間４０°Ｃまで加熱し、その後、濃縮した。この混合物を、溶出剤としてＤＣＭ中の０－１０％のＭｅＯＨを使用してフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（１２０）（２ｍｇ、６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．２４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１６．２［ＭＨ＋］。

【１１００】

実施例９５：Ｎ－（２－（（２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１２３）の合成

【１１０１】

【化６０３】



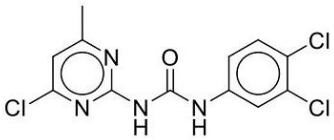
123

【１１０２】

工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１２１）の合成

【１１０３】

【化６０４】



121

【１１０４】

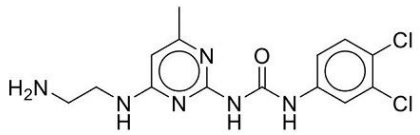
窒素注入口、冷却器、および磁気撹拌棒を装備した１Ｌの丸底フラスコに、３，４－ジクロロフェニルイソシアナート（７０．６ｇ、３６７．８ｍｍｏｌ）と無水トルエン（３３４ｍＬ）を充填した。結果として生じた溶液を室温で撹拌した。４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－アミン（５０ｇ、３３４．３ｍｍｏｌ）を室温の溶液に加え、装置に窒素ガスを流して窒素雰囲気下で維持した。反応混合物を１５時間の還流するまで加熱し、その間、部分的に不均質な反応は厚いスラリーを形成した。結果として生じたスラリーを濾過し、固形物を大量のＭｅＯＨで洗浄し、その後、ジエチルエーテルで洗浄した。固形物を採取し、減圧下で乾燥させることで、表題生成物（１２１）（１１２ｇ、９９％）を得た。

【１１０５】

工程２：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１２２）

【１１０６】

【化６０５】



122

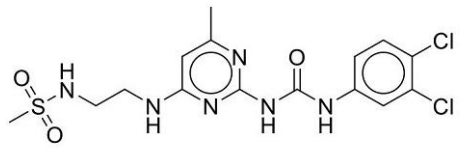
【１１０７】

１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１２１）（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）とエチレンジアミン（０．０４ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．９ｍＬ）に懸濁した。混合物を還流するまで加熱し、反応の完了についてＬＣ／ＭＳによってモニタリングした。この時に、混合物をろ過し、固形物をＭｅＯＨとエーテルで洗浄することで、表題生成物（１２２）（１５９ｍｇ、７１％を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５５．１－３５７．１［ＭＨ＋］。

【１１０８】

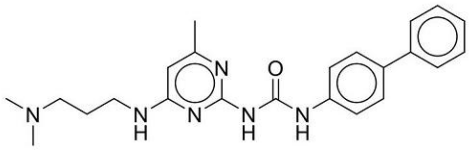
工程３：Ｎ－（２－（（２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）－６－メチ

ルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１２３）
【１１０９】
【化６０６】



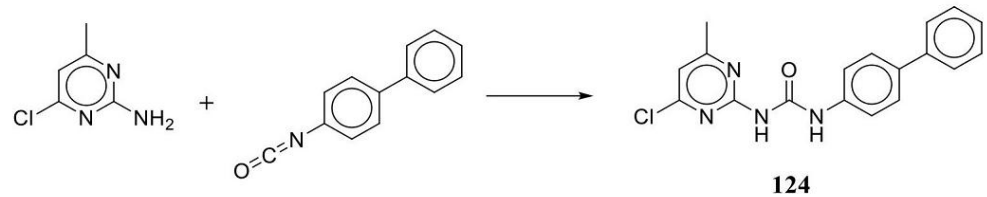
123

【１１１０】
０°ＣのＤＣＭ（０．７ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１２２）（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０２ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、－２０°Ｃで混合物を保存する前に、２時間室温で撹拌した。このときに、混合物を濃縮し、溶出剤としてＤＣＭ中で０－３０％の３Ｍ メタノール性アンモニアを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（１２３）（６０ｍｇ、６６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９７．２－３９９．２［ＭＨ＋］。
【１１１１】
実施例９６：１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２５）の合成
【１１１２】
【化６０７】



125

【１１１３】
工程１：１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２４）の合成
【１１１４】
【化６０８】



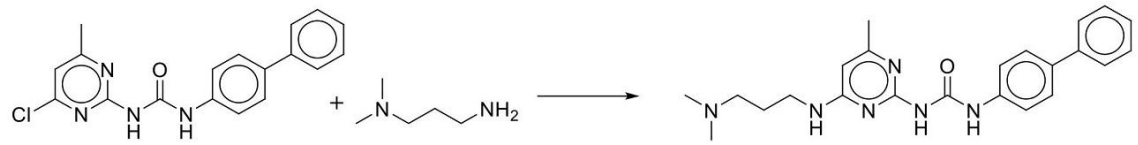
124

【１１１５】
２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．５ｇ、３．４ｍｍｏｌ）および４－ビフェニルイソシアネート（０．８２ｇ、４．１ｍｍｏｌ）およびトルエン（３．１ｍＬ）の混合物を、室温で撹拌し、その後、１１０°Ｃで夜通し加熱した。結果として生じたスラリーを濾過し、固形物をジエチルエーテルで洗浄することで、表題生成物（１２４）（１．１ｇ、９８％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。
【１１１６】
工程２：１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルア

ミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２５）

【１１１７】

【化６０９】



124 125

【１１１８】

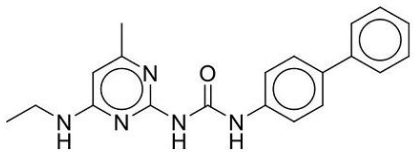
１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２４）（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ）と３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０９ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ））が添加された２－プロパノール（０．５ｍＬ）に懸濁した。沈殿物が形成されると、混合物を２時間８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をろ過することで表題生成物（１２５）（１７１ｍｇ、７０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０５．３［ＭＨ＋］。

【１１１９】

実施例９７：１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－（エチルアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２６）の合成

【１１２０】

【化６１０】



126

【１１２１】

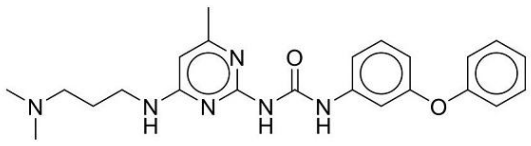
１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－（エチルアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２６）は、１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２４）（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）とエチルアミンから、実施例９６の手順に似た手順によって調製された。収率：（１４６ｍｇ、７０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．８４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３４８．２［ＭＨ＋］。

【１１２２】

実施例９８：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素（１２８）の合成

【１１２３】

【化６１１】



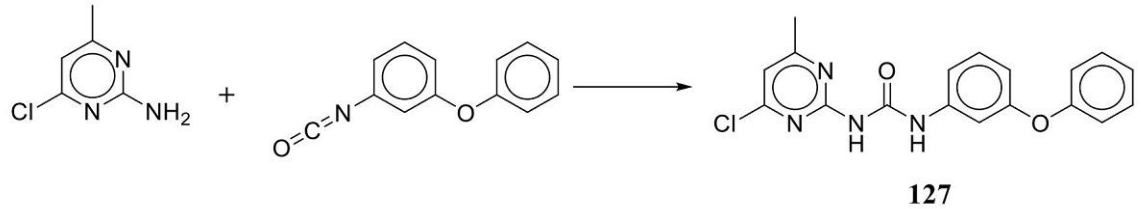
128

【１１２４】

工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素（１２７）の合成

【１１２５】

【化６１２】



127

【１１２６】

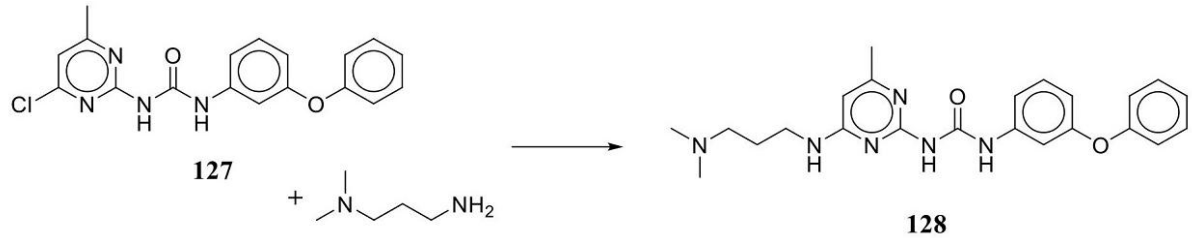
２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．５ｇ、３．４ｍｍｏｌ）および３－フェノキシフェニルイソシアネート（０．８７ｇ、４．１ｍｍｏｌ）およびトルエン（３．１ｍＬ）の混合物を室温で撹拌し、その後、１１０°Ｃで夜通し加熱した。結果として生じたスラリーを濾過し、固形物をジエチルエーテルで洗浄することで、表題生成物（１２７）（１．１ｇ、８９％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１１２７】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素（１２８）

【１１２８】

【化６１３】



127

128

【１１２９】

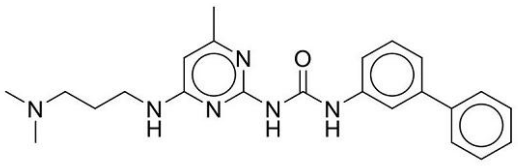
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素（１２７）（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）と３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０９ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．５ｍＬ）に懸濁した。沈殿物が形成されると、混合物を２時間８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をろ過することで表題生成物（１２８）（２００ｍｇ、８３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２１．３［ＭＨ＋］。

【１１３０】

実施例９９：１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１３１）の合成

【１１３１】

【化６１４】



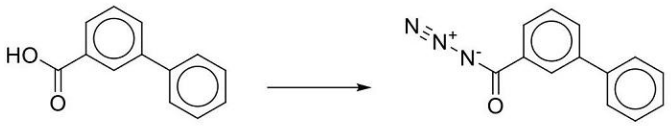
131

【１１３２】

工程１：［１，１’－ビフェニル］－３－カルボニルアジド（１２９）の合成

【１１３３】

【化６１５】



129

【１１３４】

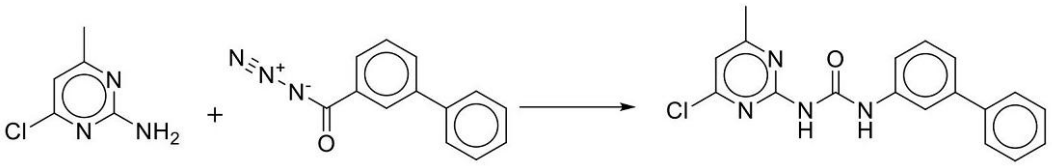
無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の［１，１’－ビフェニル］－３－カルボン酸（１ｇ、４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．７７ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）とジフェニルホスホリルアジド（１．２８ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、反応がＬＣ／ＭＳで判断されるように完了するときまでこの混合物を撹拌した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、水で繰り返し洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過の後に、有機物を濃縮し、残留物を次の工程で直接使用した。

【１１３５】

工程２：１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１２９）の合成

【１１３６】

【化６１６】



129 130

【１１３７】

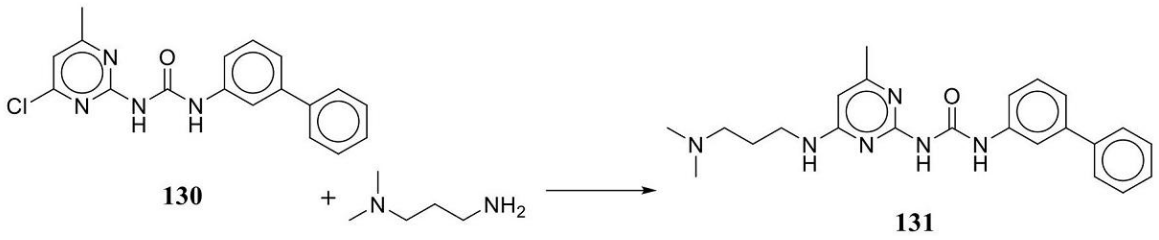
トルエン（６５ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．５ｇ、３．４ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビフェニル］－３－カルボニルアジド（１２９）（０．９８ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４７ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を３時間１００°Ｃで加熱した。混合物を冷まし、混合物をＭｅｏＨ（１０ｍＬ）で希釈した。結果として生じた固形物の濾過により、表題生成物（１３０）（０．２８ｇ、２４％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１１３８】

工程３：１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１３１）の合成

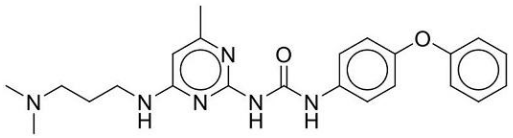
【１１３９】

【化６１７】



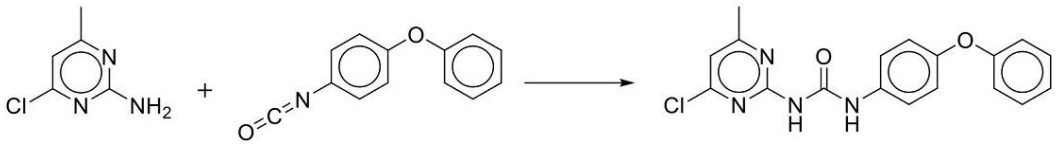
130 131

【１１４０】
１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１３０）（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ）と３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０９ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ））が添加された２－プロパノール（０．５ｍＬ）に懸濁した。沈殿物が形成されると、混合物を２時間８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をろ過し、固形物を、ＤＣＭ中の０－４０％の３Ｍ　メタノール性アンモニアの勾配でカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（１３１）（１００ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０５．３［ＭＨ＋］。
【１１４１】
実施例１００：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３３）の合成
【１１４２】
【化６１８】



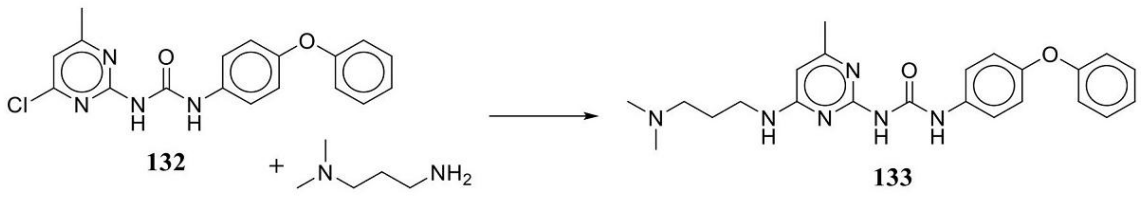
133

【１１４３】
工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３２）の合成
【１１４４】
【化６１９】



132

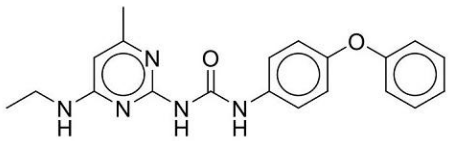
【１１４５】
２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．５ｇ、３．４ｍｍｏｌ）および４－フェノキシフェニルイソシアネート（０．８７ｇ、４．１ｍｍｏｌ）およびトルエン（３．１ｍＬ）の混合物を室温で撹拌し、その後、１１０°Ｃで夜通し加熱した。結果として生じたスラリーを濾過し、固形物をジエチルエーテルで洗浄することで、表題生成物（１３２）（１．１ｇ、８９％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。
【１１４６】
工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３３）
【１１４７】
【化６２０】



132

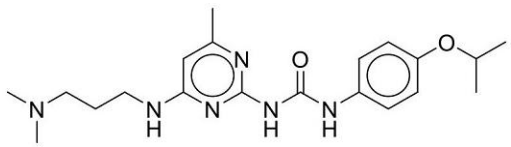
133

【１１４８】
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３２）（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）と３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０９ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．５ｍＬ）に懸濁した。沈殿物が形成されると、混合物を２時間８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をろ過することで表題生成物（１３３）（１５０ｍｇ、６２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２１．０［ＭＨ＋］。
【１１４９】
実施例１０１：１－（４－エチルアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３４）の合成
【１１５０】
【化６２１】



134

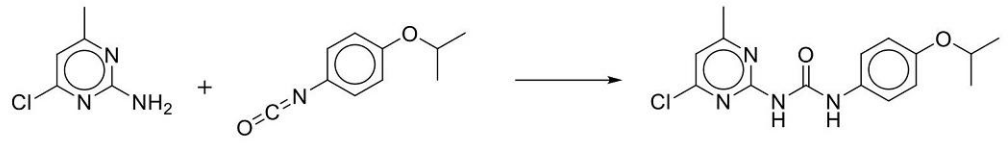
【１１５１】
１－（４－（エチルアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３４）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（１３２）（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびエチルアミンから実施例１００の手順に似た手順によって調製され、ここで、反応生成物は、ＤＣＭ中の３Ｍ　メタノール性アンモニアを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製された。収率：（８２ｍｇ、３９％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．４３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６３．９［ＭＨ＋］。
【１１５２】
実施例１０２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３６）の合成
【１１５３】
【化６２２】



136

【１１５４】
工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３５）の合成
【１１５５】

【化６２３】



135

【１１５６】

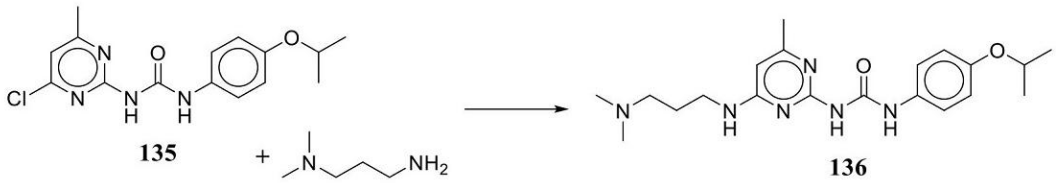
２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（１．３ｇ、８．８ｍｍｏｌ）および４－メチルエトキシベンゼンイソシアネート（１．７２ｇ、９．７ｍｍｏｌ）およびトルエン（８．８ｍＬ）の混合物を、室温で撹拌し、その後、４時間１１０°Ｃで加熱した。ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を加え、結果として生じた混合物を固形残留物に濃縮し、これをＭｅＯＨから結晶化して表題生成物（１３５）（０．７３ｇ、２６％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１１５７】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３６）

【１１５８】

【化６２４】



135

136

【１１５９】

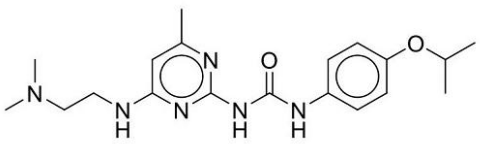
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３５）（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）と３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０４ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．４７ｍＬ）に懸濁した。沈殿物が形成されると、混合物を夜通し８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をろ過し、固形物を、ＤＣＭ中の０－２０％の１Ｍ　メタノール性アンモニアを用いてクロマトグラフィーにかけることで、表題生成物（１３６）（２４ｍｇ、２６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８７．３［ＭＨ＋］。

【１１６０】

実施例１０３：１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３７）の合成

【１１６１】

【化６２５】



137

【１１６２】

１－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３７）は、１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３５）

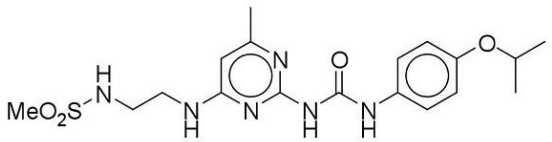
（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および２－ジメチルアミノエチルアミン）から、実施例１０２の手順に似た手順によって調製された。収率：（２３ｍｇ、２７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．５２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７３．３［ＭＨ＋］。

【１１６３】

実施例１０４：Ｎ－（２－（（２－（３－（４－イソプロポキシフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１３９）の合成

【１１６４】

【化６２６】



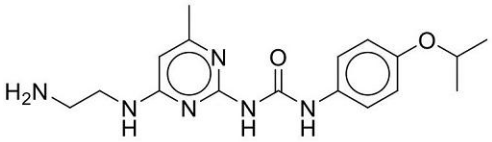
139

【１１６５】

工程１：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３８）

【１１６６】

【化６２７】



138

【１１６７】

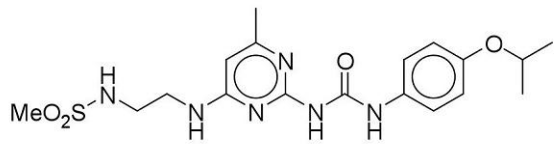
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３５）（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）とエチレンジアミン（０．０４ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．９ｍＬ）に懸濁した。混合物を還流するまで加熱し、夜通し加熱した。このとき、混合物をろ過し、固形物をＤＣＭ中で１０－３０％の１Ｍ メタノール性アンモニアを使用してクロマトグラフィーにかけた。精製された画分を蒸発させ、ＤＣＭと炭酸水素ナトリウム溶液との間に分割し、ＤＣＭを用いて水層を逆抽出した。結合させた有機分画を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させることで、表題生成物（１３８）（４０ｍｇ、２６％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１１６８】

工程２：Ｎ－（２－（（２－（３－（４－イソプロポキシフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１３９）

【１１６９】

【化６２８】



139

【１１７０】

０°Ｃの１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３８）（６４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ

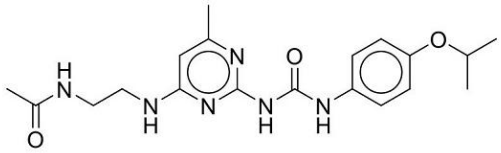
）およびピリジン（０．７４ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０４ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間室温で撹拌した。このとき、さらなるメタンスルホニル塩化物（０．０５ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を夜通し続けた。混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）でクエンチして、濃縮して、残留物を、溶出剤としてＤＣＭ中で０－１０％のＭｅＯＨを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物（１３９）（２３ｍｇ、３０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２４．２［ＭＨ＋］。

【１１７１】

実施例１０５：Ｎ－（２－（（２－（３－（４－イソプロポキシフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド（１４０）の合成

【１１７２】

【化６２９】



140

【１１７３】

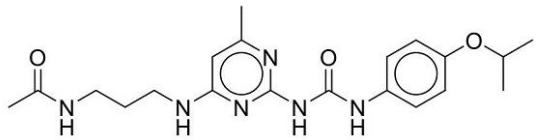
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３８）（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０５ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン）の混合物を、室温で夜通し撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨを使用してクロマトグラフィーにかけることによって、乾燥している表題生成物（１４０）を得た。収率：（１３ｍｇ、３２％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８７．３［ＭＨ＋］。

【１１７４】

実施例１０６：Ｎ－（３－（（２－（３－（４－イソプロポキシフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（１４２）の合成

【１１７５】

【化６３０】



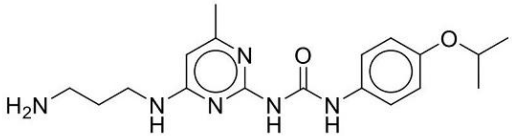
142

【１１７６】

工程１：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１４１）

【１１７７】

【化６３１】



141

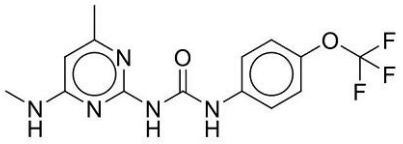
【１１７８】
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１３５）（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）とプロパン－１，３－ジアミン（０．０５ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（０．５ｍＬ）に懸濁した。混合物を還流するまで加熱し、夜通し加熱した。このとき、混合物をろ過し、固形物をＤＣＭ中で１０－３０％の１Ｍ　メタノール性アンモニアを使用してクロマトグラフィーにかけた。精製された画分を蒸発させ、ＤＣＭと炭酸水素ナトリウム溶液との間に分割し、ＤＣＭを用いて水層を逆抽出した。結合させた有機分画を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させることで、表題生成物（１４１）（２２ｍｇ、１３％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１１７９】
工程２：Ｎ－（３－（（２－（３－（４－イソプロポキシフェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（１４２）

【１１８０】
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１４１）（２２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．００６ｍＬ、０．０７ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．０７ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）、および触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの混合物を、室温で撹拌した。無水酢酸（０．０８ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）の第２の部分を加え、混合物を夜通し撹拌した。ＤＣＭ（１ｍＬ）を加え、混合物を、ＤＣＭ中の０－１０％のＭｅＯＨを使用して、クロマトグラフィーをかけることで、乾燥している表題生成物（１４２）を得た。収率：（１５ｍｇ、５７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０１．３［ＭＨ＋］。

【１１８１】
実施例１０７：１－（４－メチル－６－（メチルアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４４）の合成

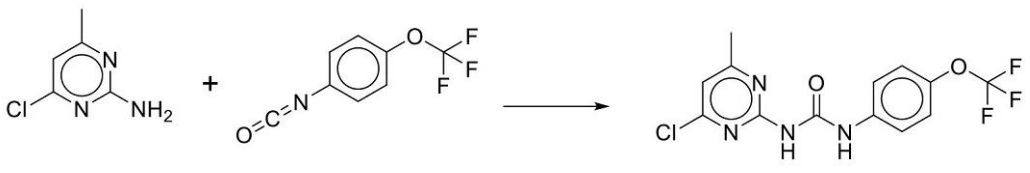
【１１８２】
【化６３２】



144

【１１８３】
工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４３）

【１１８４】
【化６３３】



143

【１１８５】
ジオキサン（３９ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（４．２ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）および４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアネート（６

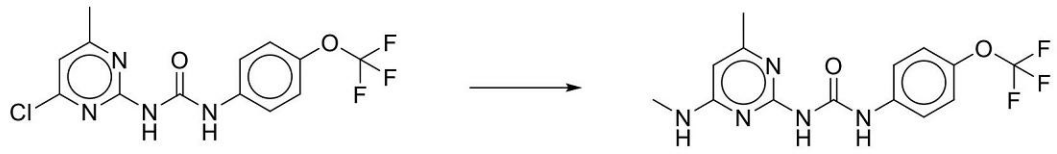
．５ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００°Ｃで７時間加熱した。ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）を加え、混合物を夜通し撹拌した。固形物をろ過することで、一期作の表題生成物（１４３）を得た。濾液の濃縮により固形物を得て、これをＭｅＯＨ（４０ｍＬ）から結晶化することで、第２の部分を得た（７．４ｇ、７３％）。

【１１８６】

工程２：１－（４－メチル－６－（メチルアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４４）

【１１８７】

【化６３４】



143 144

【１１８８】

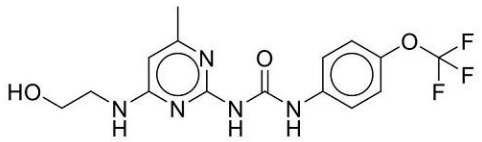
２－プロパノール（０．４３ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－３－（ｐ－トリフルオロメトキシフェニル）尿素（１４３）（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）、およびメチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ：０．１３ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。反応混合物を冷まし、ＭｅｏＨ（３ｍＬ）で処理した。白色沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨで洗浄し、空気乾燥させることで、表題化合物（１４４）（４４ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．１７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３４２．２［ＭＨ＋］。

【１１８９】

実施例１０８：１－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４５）の合成

【１１９０】

【化６３５】



145

【１１９１】

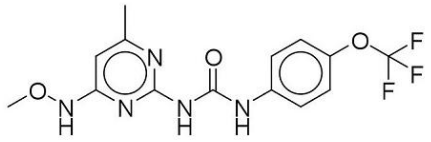
１－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４５）は、１－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－３－（ｐ－トリフルオロメトキシフェニル）尿素（１４３）（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびエタノールアミンから、実施例１０７の手順に似た手順によって調製された。収率：（５２ｍｇ、６０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．１７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７２．２［ＭＨ＋］。

【１１９２】

実施例１０９：１－（４－（メトキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４６）の合成

【１１９３】

【化６３６】



146

【１１９４】

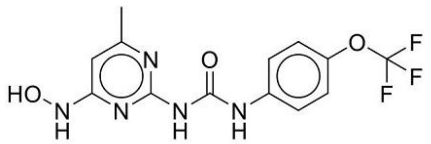
１－（４－（メトキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４６）は、１－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－３－（ｐ－トリフルオロメトキシフェニル）尿素（１４３）（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例１０７の手順に似た手順によって調製された。生成物を、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨ、および、その後の２０％のＭｅＯＨを使用して、段階的にクロマトグラフィーにかけた。収率：（１２ｍｇ、１１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝３．３２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５８．２［ＭＨ＋］。

【１１９５】

実施例１１０：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４７）の合成

【１１９６】

【化６３７】



147

【１１９７】

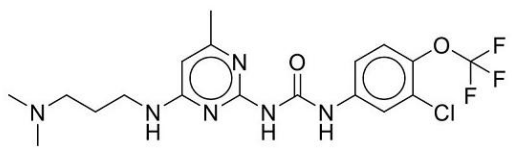
１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１４７）は、１－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－３－（ｐ－トリフルオロメトキシフェニル）尿素（１４３）（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、およびヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例１０７の手順に似た手順によって調製された。生成物を、ＤＣＭ中の０－２０％の１Ｍ　メタノール性アンモニアの勾配でクロマトグラフィーにかけた。収率：（１１ｍｇ、１５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．１２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５８．２［ＭＨ＋］。

【１１９８】

実施例１１１：１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１４９）の合成

【１１９９】

【化６３８】

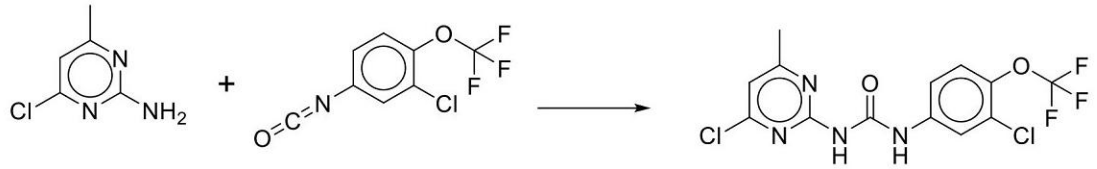


149

【１２００】

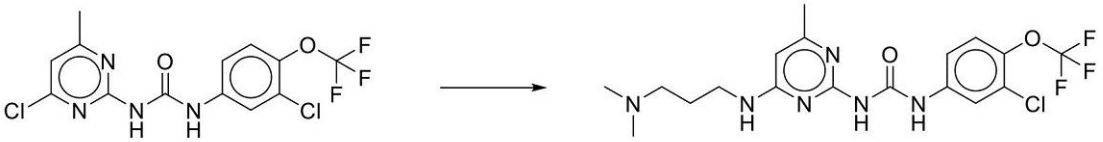
工程１：１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１４８）

【１２０１】
【化６３９】



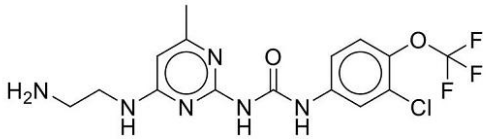
148

【１２０２】
トルエン（８ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．６０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）および３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアネート（１．１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００°Ｃで夜通し加熱した。ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加え、混合物をろ過することで固形物を得て、これをＭｅＯＨ（１ｍＬ）で洗浄することで、表題生成物（１４８）（３２１ｍｇ、２０％）を得た。
【１２０３】
工程２：１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１４９）
【１２０４】
【化６４０】



148 149

【１２０５】
２－プロパノール（０．４０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１４８）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）、および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０３ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。反応混合物を冷まし、ＭｅｏＨ（３ｍＬ）で処理した。白色沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨで洗浄し、空気乾燥させることで、表題化合物（１４９）（４４ｍｇ、５０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．１０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４４７．２－４４９．２［ＭＨ$^+$］。
【１２０６】
実施例１１２：１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５０）の合成
【１２０７】
【化６４１】



150

【１２０８】
１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－

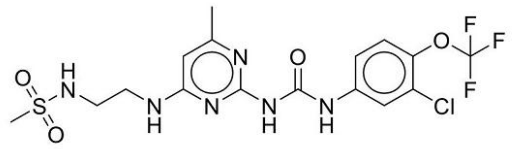
（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５０）は、１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１４８）（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびエチレンジアミンから、実施例１１１に似た手順によって調製された。収率：（６３ｍｇ、６０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０３．１－４０５．１［ＭＨ＋］。

【１２０９】

実施例１１３：Ｎ－（２－（（２－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）－６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）メタンスルホンアミド（１５１）の合成

【１２１０】

【化６４２】



151

【１２１１】

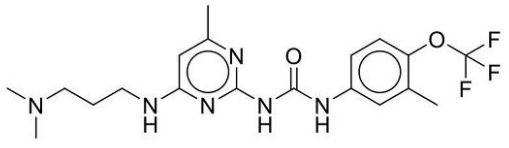
０°Ｃの１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－イソプロポキシフェニル）尿素（１５０）（１１７ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）およびピリジン（１．１６ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、メタンスルホニル塩化物（０．０４ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５時間室温で撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭに溶かし、飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した。２回量のＤＣＭで水層を洗浄することで、結合した有機分画が得られ、これを硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させることで、表題生成物（１５１）（５１ｍｇ、３６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．４０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４８３．１－４８５．１［ＭＨ＋］。

【１２１２】

実施例１１４：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５３）の合成

【１２１３】

【化６４３】



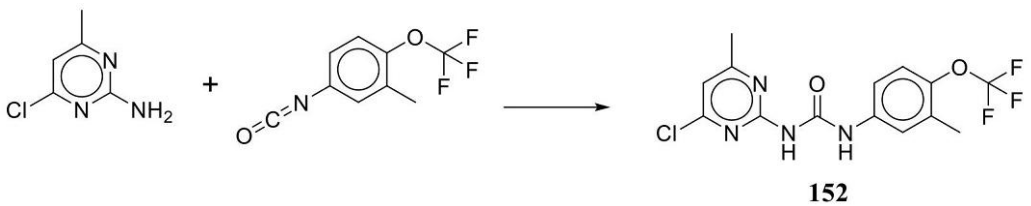
153

【１２１４】

工程１：１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５２）

【１２１５】

【化６４４】



152

【１２１６】

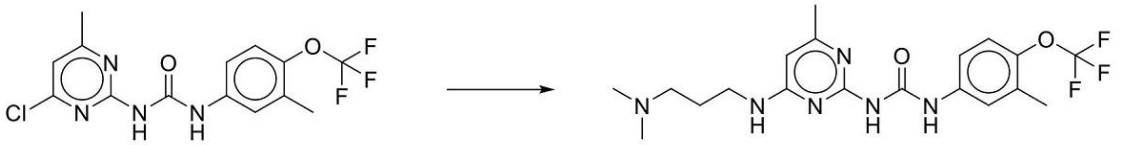
トルエン（９ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（０．６５ｇ、４．５ｍｍｏｌ）および３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアネート（１．１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を加え、混合物をろ過することで固形物を得て、これをＭｅＯＨ（１ｍＬ）で洗浄することで、表題生成物（１５２）（３５０ｍｇ、２１％）を得た。

【１２１７】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５３）

【１２１８】

【化６４５】



152 153

【１２１９】

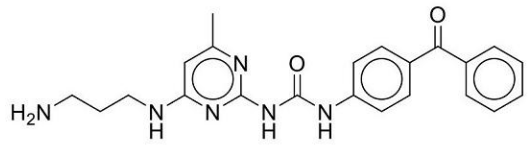
２－プロパノール（０．４０ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１５２）（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）、および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。反応混合物を冷まし、ＭｅｏＨ（３ｍＬ）で処理した。白色沈殿物をろ過し、その後、ＤＣＭ中で０－３０％の１Ｍ メタノール性アンモニアを使用してクロマトグラフィーにかけることによって、表題化合物（１５３）（４３ｍｇ、４８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２７．２［ＭＨ＋］。

【１２２０】

実施例１１５：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－ベンゾイルフェニル）尿素（１５５）の合成

【１２２１】

【化６４６】



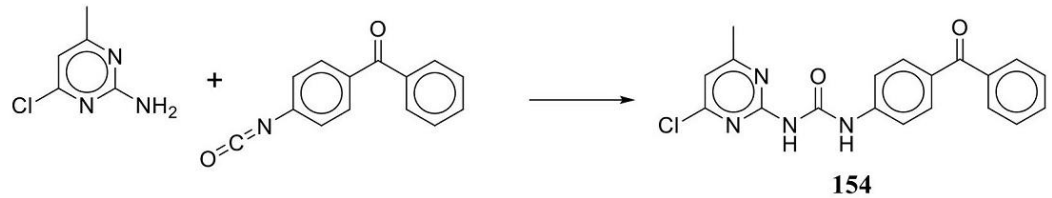
155

【１２２２】

工程１：１－（４－ベンゾイルフェニル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１５４））

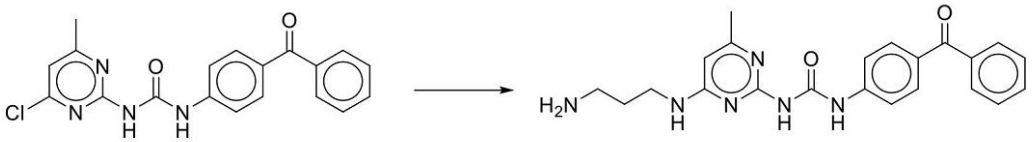
【１２２３】

【化６４７】



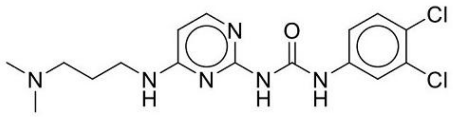
154

【１２２４】
トルエン（６．４ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（１．０ｇ、６．８ｍｍｏｌ）および４－ベンゾイルフェニルイソシアネート（１．９ｇ、８．１ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０°Ｃで夜通し加熱した。混合物をろ過することで固形物を得て、これをエーテルで洗浄することで表題生成物（１５４）（２．５ｍｇ、９６％）を得た。
【１２２５】
工程２：１－（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－ベンゾイルフェニル）尿素（１５５）
【１２２６】
【化６４８】



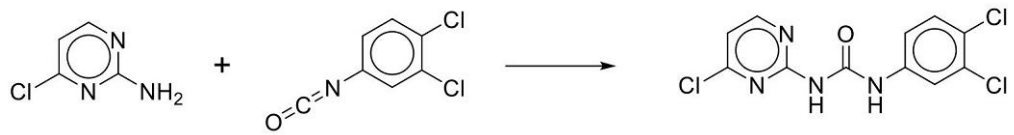
154 155

【１２２７】
２－プロパノール（０．４０ｍＬ）中の１－（４－ベンゾイルフェニル）－３－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１５４）（１０３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．３８ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）、および１，３－ジアミノプロパン（０．１２ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。白色沈殿物をろ過することで表題化合物（１５５）（１６５ｍｇ、５７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０５．３［ＭＨ＋］。
【１２２８】
実施例１１６：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１５７）の合成
【１２２９】
【化６４９】



157

【１２３０】
工程１：１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１５６）
【１２３１】
【化６５０】



156

【１２３２】
トルエン（２０ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－ピリミジン（２．５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）および３，４－ジクロロフェニルイソシアネート（３．９ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、夜通し加熱還流した。混合物をろ過することで固形物を得て、これをエタ

ノール、その後、エーテルで洗浄することで表題生成物（１５６）（４．５ｇ、７４％）を得た。

【１２３３】

工程２：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１５７）

【１２３４】

【化６５１】



156 157

【１２３５】

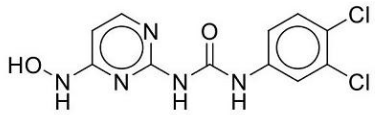
２－プロパノール（３ｍＬ）中の１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１５６）（２５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．２２ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱した。白色沈殿物をろ過し、無水アルコールで洗浄することで、表題化合物（１５７）（１５２ｍｇ、４８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８３．２－３８５．２［ＭＨ＋］。

【１２３６】

実施例１１７：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１５８）の合成

【１２３７】

【化６５２】



158

【１２３８】

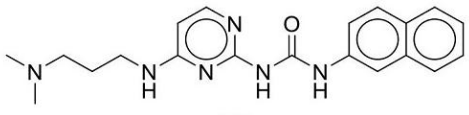
１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１５８）は、１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１５６）（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例１１６の手順に似た手順によって調製された。収率：（６３ｍｇ、６０％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．２９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３１４．１－３１６．１［ＭＨ＋］。

【１２３９】

実施例１１８：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６０）の合成

【１２４０】

【化６５３】



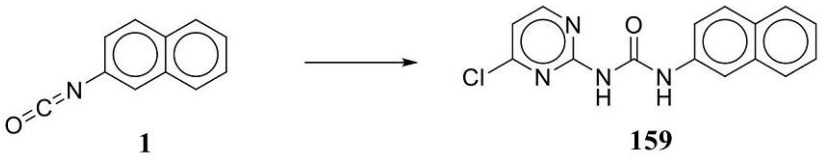
160

【１２４１】

工程１：１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１５９）

【１２４２】

【化６５４】



【１２４３】

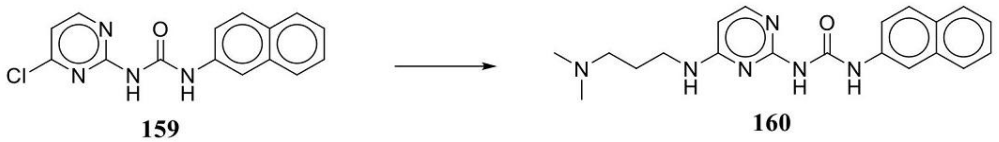
２－イソシアナトナフタレン（１）（０．９４ｇ、５．６ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－クロロ－ピリミジン（０．６７ｇ、５．０ｍｍｏｌ）およびトルエン（１ｍＬ）の混合物を、夜通し加熱還流した。冷ますと、形成された沈殿物を濾過し、エタノール、その後エーテルで洗浄することで、表題化合物（１５９）（０．９ｇ、５８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝３．９６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝２９９．１［ＭＨ＋］。

【１２４４】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６０）

【１２４５】

【化６５５】



【１２４６】

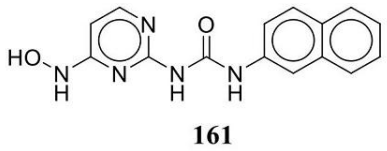
１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１５９）（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を、２－プロパノール（３ｍＬ）に懸濁した。これに、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．１９ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）をその後加え、混合物を夜通し撹拌しながら８０°Ｃで加熱した。冷ますと、混合物を濾過してエタノールで洗浄することで、表題化合物（１６０）（１００ｍｇ、３９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝１．６１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３６５．３［ＭＨ＋］。

【１２４７】

実施例１１９：１－（４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６１）の合成

【１２４８】

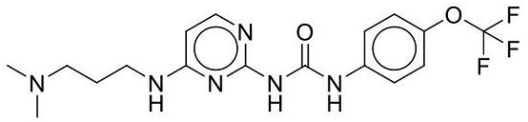
【化６５６】



【１２４９】

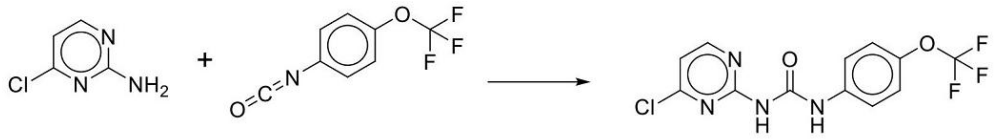
１－（４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６１）は、１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１５９）（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩から、実施例１１８の手順に似た手順によって調製された。収率：（１７７ｍｇ、８５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝２９６．１［ＭＨ＋］。

【１２５０】
実施例１２０：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１６３）の合成
【１２５１】
【化６５７】



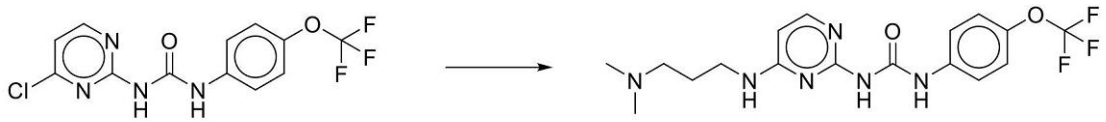
163

【１２５２】
工程１：１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１６２）
【１２５３】
【化６５８】



162

【１２５４】
ジオキサン（２１ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロピリミジン（２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）および４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアネート（３．４ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００°Ｃで２．５時間加熱した。ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を加え、混合物を濃縮した。固形物を２時間ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）で撹拌し、その後、ろ過することで表題生成物（１６２）（２．７ｇ、５２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝４．００ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３４．１［ＭＨ＋］。
【１２５５】
工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１６３）
【１２５６】
【化６５９】

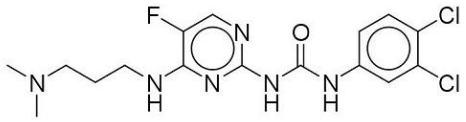


162

163

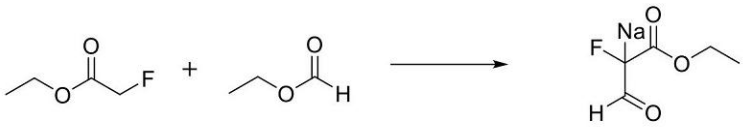
【１２５７】
２－プロパノール（０．４５ｍＬ）中の１－（４－クロロピリミジン－２－イル）－３－（４－トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１６２）（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０３ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０°Ｃで４時間加熱した。反応混合物を、ＤＣＭ中の１０％の１Ｍメタノール性アンモニアを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（１６３）（２９ｍｇ、３２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３９９．２［ＭＨ＋］。
【１２５８】
実施例１２１：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）尿素（１６８）の合成

【１２５９】
【化６６０】



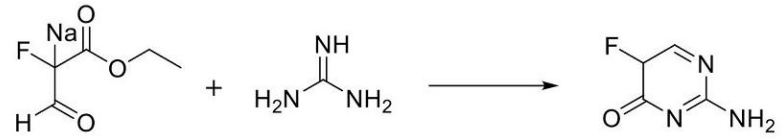
168

【１２６０】
工程１：（１－エトキシ－２－フルオロ－１，３－ジオキソプロパン－２－イル）ナトリウム（１６４）
【１２６１】
【化６６１】



164

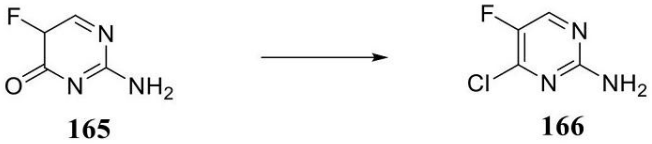
【１２６２】
水素化ナトリウム（鉱油中の６０％：６．８ｇ、１６９ｍｍｏｌ）に、冷やしながら（氷浴）窒素流の下でジエチルエーテル（２４０ｍＬ）を加えた。無水アルコール（０．８ｍＬ）を加え、その後、ギ酸エチル（１２．９ｇ、１６９ｍｍｏｌ）を加え、その後、１．５－２時間かけてジエチルエーテル（１００ｍＬ）中のエチルフルオロアセタート（１８．１ｇ、１６９ｍｍｏｌ）の溶液を液滴で加えた。この混合物を、溶媒の蒸発前に室温で夜通し撹拌することで表題化合物（１６４）（２６．４ｇ、１００％）を得て、これを次の工程で直接使用した。
【１２６３】
工程２：２－アミノ－５－フルオロピリミジン－４（５Ｈ）－オン（１６５）
【１２６４】
【化６６２】



164　　165

【１２６５】
ナトリウムエトキシド（エタノール中の２１重量％：１８９ｍＬ、５０７ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸グアニジン（５１．０ｇ、５０７ｍｍｏｌ）を加え、これを３０分間室温で撹拌して、沈殿物が形成された。無水アルコール（１７７ｍＬ）中の（１－エトキシ－２－フルオロ－１，３－ジオキソプロパン－２－イル）ナトリウム（１６４）（２６．４ｇ、１６９ｍｍｏｌ）の溶液に、濾液を加えた。この混合物を、冷却と濃度の前に９０°Ｃで夜通し加熱した。６ＮのＨＣｌ溶液を用いる０°Ｃの濃縮物の中和により懸濁液を得て、これをこの温度で１時間撹拌した。濾過により茶色の固形物を得て、これを、アセトニトリル中で０－７％の水を使用して逆相によってクロマトグラフィーにかけることで、淡黄色の固形物として表題化合物（１６５）（５．１ｇ、２２％）を得て、これを次の工程で直接使用した。
【１２６６】
工程３：４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－アミン（１６６）

【１２６７】
【化６６３】

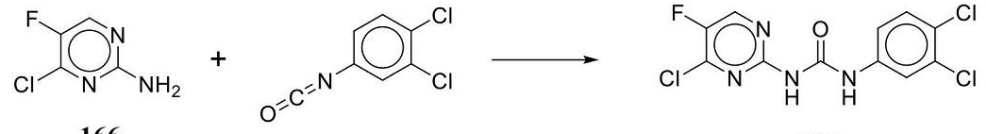


165 166

【１２６８】
２－アミノ－５－フルオロピリミジン－４（５Ｈ）－オン（１６５）（５．１ｇ、３７ｍｍｏｌ）を、塩化ホスホリル（２４ｍＬ、２５５ｍｍｏｌ）で処理し、この混合物を４時間加熱した。均質な混合物を冷やし、氷の上に注いだ。この温度を維持しつつ、水（５００ｍＬ）を加えてｐＨを７に調整した。水層を酢酸エチル（３Ｘ）で抽出し、有機物をブラインで洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させることで固形物を得て、これをヘキサン中の０－２５％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけた。精製された材料をヘキサン中でＤＣＭから結晶化することで、表題生成物（１６６）（０．９９ｇ、１７％を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝１４８．０［ＭＨ＋］。

【１２６９】
工程４：１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１６７）

【１２７０】
【化６６４】

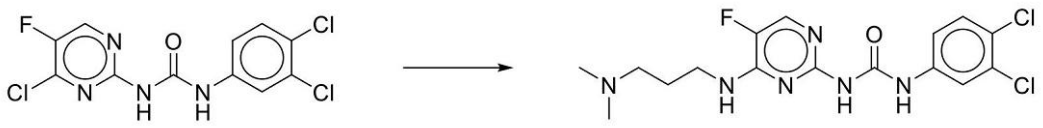


166 167

【１２７１】
ジオキサン（３ｍＬ）中の４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－アミン（１６６）（０．１ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）および３，４－ジクロロフェニル）イソシアネート（０．２４ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、９０°Ｃで夜通し加熱した。混合物をヘキサン中の０－６０％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけることによって、表題生成物（１６７）（７５ｍｇ、３５％）を得た。

【１２７２】
工程５：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）尿素（１６８）

【１２７３】
【化６６５】



167 168

【１２７４】
２－プロパノール（１ｍＬ）中の１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１６７）（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１

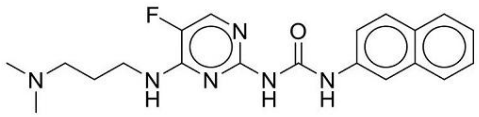
，３－プロパンジアミン（０．０１ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、９０°Ｃで夜通し加熱した。白色沈殿物をろ過し、無水アルコール／エーテル（１／１）で洗浄することで、表題化合物（１６８）（１４ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．３８ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０１．２－４０３．１［ＭＨ＋］。

【１２７５】

実施例１２２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１７０）の合成

【１２７６】

【化６６６】



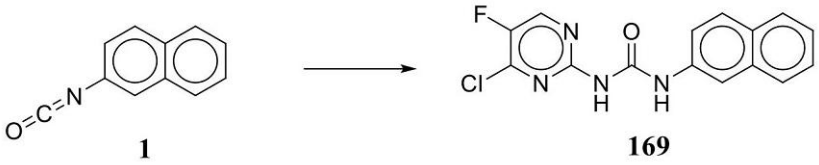
170

【１２７７】

工程１：１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６９）

【１２７８】

【化６６７】



1 169

【１２７９】

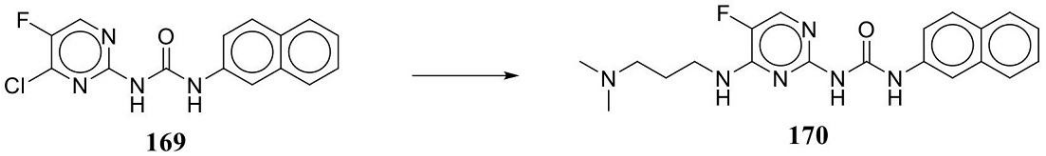
２－イソシアナトナフタレン（１）（０．２２ｇ、１．３ｍｍｏｌ）および４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－アミン（１６６）（０．１ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（３ｍＬ）の混合物を、９０°Ｃで夜通し加熱した。混合物をヘキサン中の０－６０％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけることによって表題生成物（１６９）を得て、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ヘキサン（５５ｍｇ、２６％）から結晶化した。

【１２８０】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１７０）

【１２８１】

【化６６８】

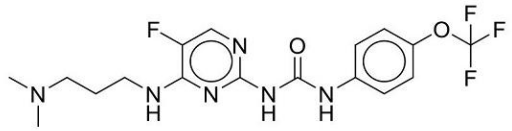


169 170

【１２８２】

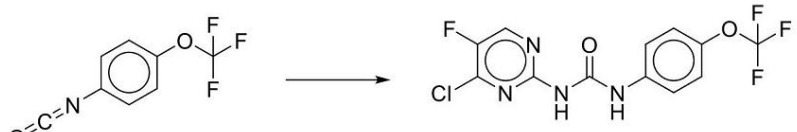
１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１６９）（２３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これにトリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０２ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら９０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の０－３０％の１Ｍ メタノール性アンモニアでクロマトグラフィーにかけることによって表題化合物（１７０）（８ｍｇ、２９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝２．２０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３８３．２［ＭＨ＋］。

【１２８３】
実施例１２３：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１７２）の合成
【１２８４】
【化６６９】



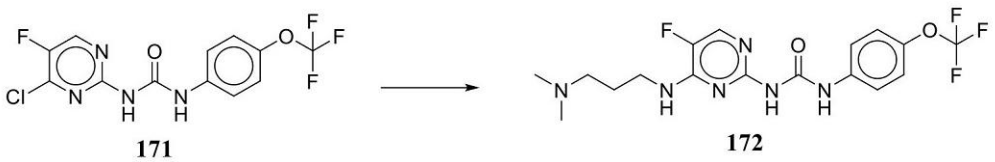
172

【１２８５】
工程１：１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１７１）
【１２８６】
【化６７０】



171

【１２８７】
４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアナート（０．２７ｇ、１．３ｍｍｏｌ）および４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－アミン（１６６）（０．１ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（３ｍＬ）の混合物を、９０°Ｃで夜通し加熱した。混合物をヘキサン中の０－３０％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけることによって、表題生成物（１７１）（８４ｍｇ、３５％）を得た。
【１２８８】
工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１７２）
【１２８９】
【化６７１】



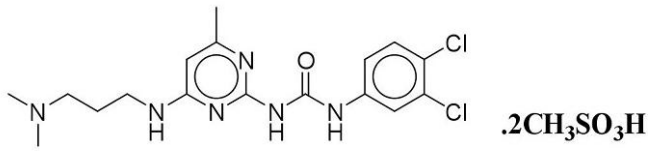
171　　172

【１２９０】
１－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１７１）（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１ｍＬ）に懸濁した。これにトリエチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、その後、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（０．０１ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を夜通し撹拌しながら９０°Ｃで加熱した。冷ました後、混合物を、ＤＣＭ中の０－２５％の１Ｍ　メタノール性アンモニアでクロマトグラフィーにかけることによって表題化合物（１７２）（６ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝２．３５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１７．２［ＭＨ$^+$］。
【１２９１】

実施例１２４：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素ジメタンスルホン酸塩（１７４）の合成

【１２９２】

【化６７２】



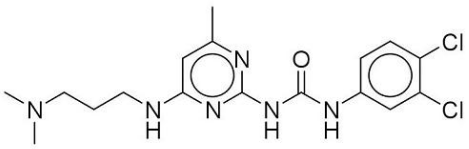
174

【１２９３】

工程１：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１７３）

【１２９４】

【化６７３】



173

【１２９５】

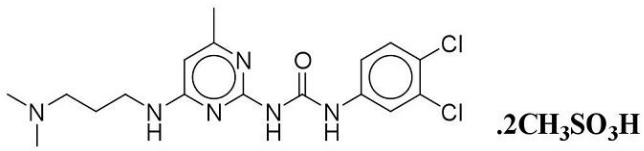
１－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（実施例９５、化合物１２１）（５０ｇ、１４９ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（３１．５ｍＬ、２２４ｍｍｏｌ））およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（２２．８ｍＬ、１７９ｍｍｏｌ）が添加された２－プロパノール（２９９ｍＬ）に懸濁した。混合物を夜通し還流するまで加熱した。冷ました後、混合物をろ過し、固形物をＭｅＯＨで洗浄した。得られた固形物を、固形物の濾過および乾燥の前に３０分間、撹拌しながらジエチルエーテル中でスラリー化することで、表題生成物（１７３）（５５．３ｇ、８９％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１２９６】

工程２：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素ジメタンスルホン酸塩（１７４）

【１２９７】

【化６７４】



174

【１２９８】

メタンスルホン酸（３．９ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）が添加された１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（１７３）（１０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０１ｍＬ）で懸濁した。混合物をかき回すことで溶液を形成し、この溶液を撹拌すると懸濁液になった。溶媒を除去し、最小量のメタノールを加えて溶解させた。混合物を２時間撹拌すると

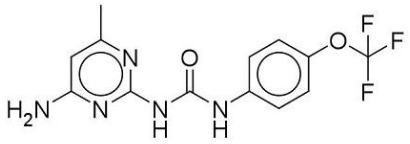
、ＭＴＢＥを混濁点まで加えた。この混合物はろ過することで表題生成物（１７４）（１０．２ｇ、６９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：方法１：Ｒｔ＝０．３５、ｍ／ｚ＝３９７．２－３９９．２［ＭＨ＋］。

【１２９９】

実施例１２５：１－（４－アミノ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１７６）の合成

【１３００】

【化６７５】



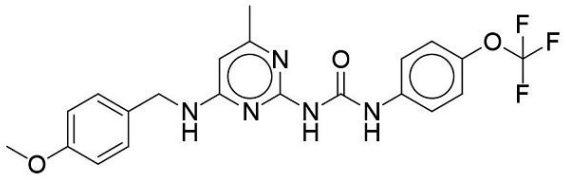
176

【１３０１】

工程１：１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロ－メトキシ）フェニル）尿素（１７５）

【１３０２】

【化６７６】



175

【１３０３】

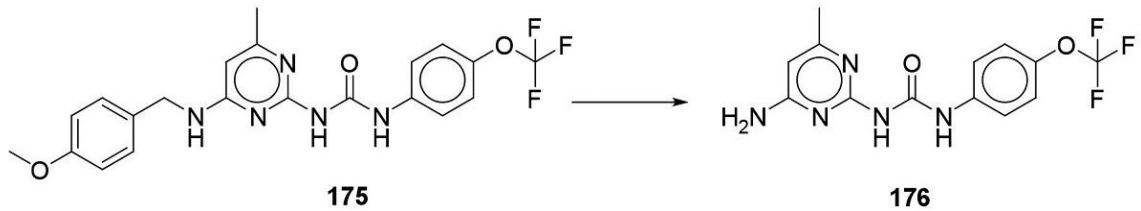
１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１７５）は、１－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－３－（ｐ－トリフルオロメトキシフェニル）尿素（１４３）（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）および４－メトキシベンジルアミン（１０８ｍｇ、８５％）から、実施例１０７と同様の手順によって調製された。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３０４】

工程２：１－（４－アミノ－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１７６）

【１３０５】

【化６７７】



175 176

【１３０６】

１－（４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１７５）（１０８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（４．２ｍＬ）に溶かした。混合物を８０℃で夜通し

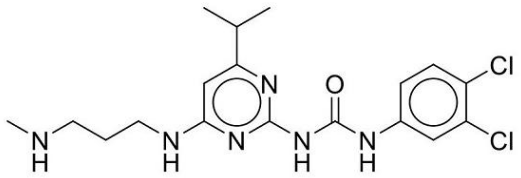
加熱した。揮発性物質を蒸発させ、固形物を飽和した重炭酸ナトリウム水溶液に懸濁した。３０分後、固形物をろ過することで表題生成物（１７６）（５１ｍｇ、６４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．４０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２８．１［ＭＨ＋］。

【１３０７】

実施例１２６：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチル－アミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１８４）の合成

【１３０８】

【化６７８】



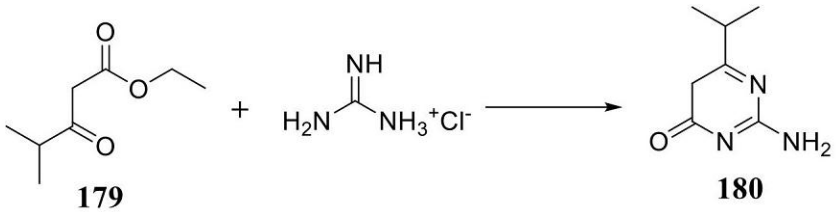
184

【１３０９】

工程１：２－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－４（５Ｈ）－オン（１８０）

【１３１０】

【化６７９】



179 180

【１３１１】

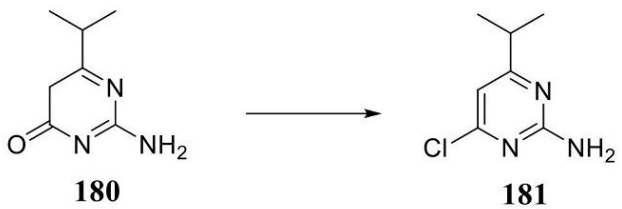
無水アルコール６０ｍＬ中のエチルイソブチリルアセテート（５ｇ、３０ｍｍｏｌ）と塩酸グアニジン（４．５ｇ、４５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中の２５％：２．５ｇ、４５ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を高圧シール容器内に密封し、１００°Ｃまで夜通し加熱した。溶媒を真空内で除去し、結果として生じた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（勾配、ヘキサン中の２０－８０％のＥｔＯＡｃ；ジクロロメタン中の０－２０％のＭｅＯＨ）によって精製することで、淡黄色の固形物として所望の化合物を得た（３．７ｇ、７６％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３１２】

工程２：４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－アミン（１８１）

【１３１３】

【化６８０】



180 181

【１３１４】

２－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－４（５Ｈ）－オン（１８０）（３．７ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（１６ｍＬ）で処理し、この混合物を４時間加熱した

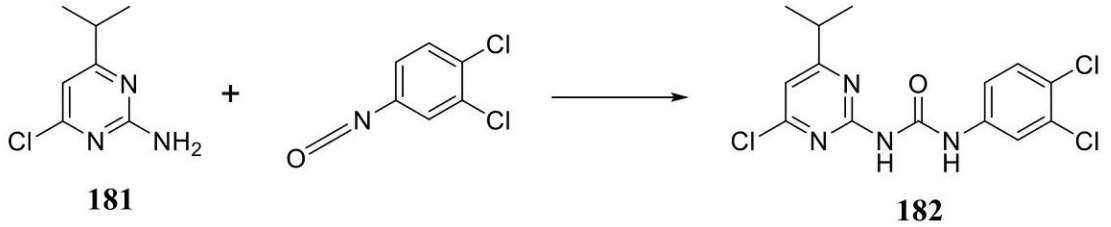
。均質な混合物を冷やし、氷の上に注いだ。この温度を維持しつつ、水（５００ｍＬ）を加えてｐＨを７に調整した。水層を酢酸エチル（３Ｘ）で抽出し、有機物をブラインで洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させることで固形物を得て、これをヘキサン中の０－２５％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけた。精製された材料をヘキサン中でジクロロメタンから結晶化することで、表題生成物（１８１）（２．１ｇ、５１％を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３１５】

工程３：１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１８２）

【１３１６】

【化６８１】



181 182

【１３１７】

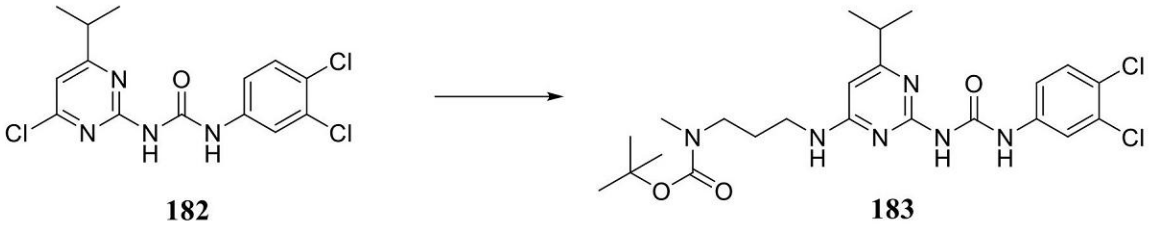
トルエン（５ｍＬ）中の４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－アミン（０．７０ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）と３，４－ジクロロフェニル－イソシアネート（０．７７ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の混合物を３時間１００°Ｃまで加熱した。形成された沈殿物を濾過によって採取し、エーテル／ヘキサン（１：１）で洗浄することで、白色固形物として表題化合物（１８２）を得た（１．３８、９４％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝５．０６ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５９．１，３６１．１［ＭＨ＋］。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３１８】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）－６－イソプロピルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（１８３）

【１３１９】

【化６８２】



182 183

【１３２０】

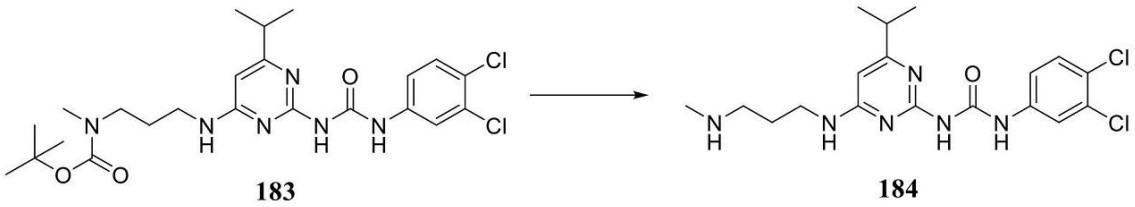
２－プロパノール（５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１８２）（０．１０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）－プロピルアミン（０．０８ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９５°Ｃまで夜通し加熱した。反応物を濃縮して、次の脱保護に直接使用した。（０．１４ｇ、１００％）；

【１３２１】

工程４：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）－アミノ）ピリミジン－２－イル）尿素（１８４）

【１３２２】

【化６８３】



183 184

【１３２３】

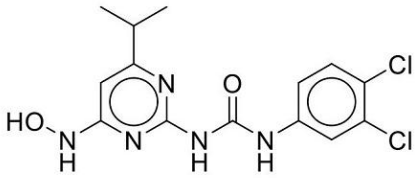
ジクロロメタン（１．２５ｍＬ）中の粗製のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）－６－イソプロピルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（１８３）（０．１４ｇ）の溶液に、ＴＦＡ（１．２５ｍＬ）を加えた。混合物を室温で撹拌した。３時間の撹拌の後、反応混合物を濃縮し、冷たい５％のアンモニア水で中和し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（勾配、ジクロロメタン中の０－３０％の１Ｍ　ＮＨ３／ＭｅＯＨ）によって精製されることで、白色固形物として表題化合物（１８４）を得た。（０．０４ｇ、３７％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．８９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４１１．２－４１３．２［ＭＨ＋］。

【１３２４】

実施例１２７：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピル－ピリミジン－２－イル）尿素（１８５）の合成

【１３２５】

【化６８４】



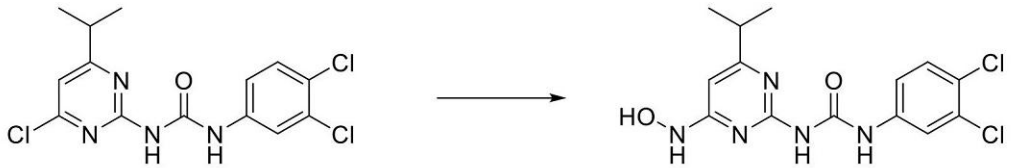
185

【１３２６】

工程１：１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）尿素（１８５）

【１３２７】

【化６８５】



182 185

【１３２８】

２－プロパノール（５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（１８２）（０．１０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．１９ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．４１ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を３時間９５°Ｃに加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（勾配、ジクロロメタン中の０－１５％の１Ｍ　ＮＨ３／ＭｅＯＨ）によって精製することで、白色固

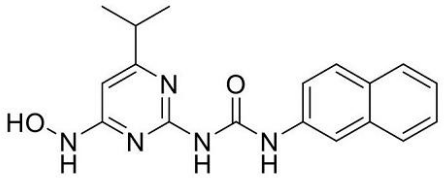
形物として表題化合物（１８５）を得た。（０．０６ｇ、６２％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．６９ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５６．１－３５８．１［ＭＨ＋］。

【１３２９】

実施例１２８：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素の合成（１８７）

【１３３０】

【化６８６】



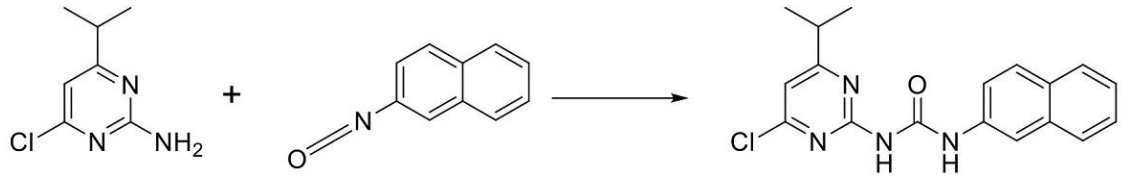
187

【１３３１】

工程１：１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８６）

【１３３２】

【化６８７】



181 186

【１３３３】

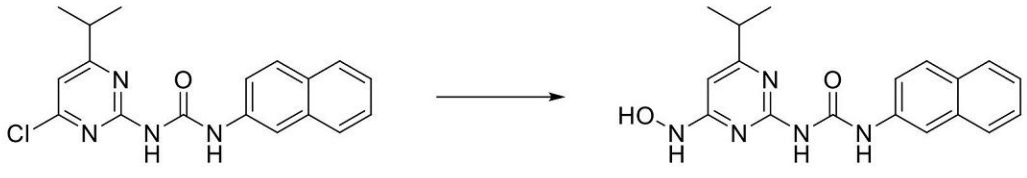
トルエン（１ｍＬ）中の４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－アミン（１８１）（０．７０ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）および２－ナフチル－イソシアネート（０．６９ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間１００°Ｃに加熱した。形成された沈殿物を濾過によって採取し、エーテル／ヘキサン（１：１）で洗浄することで、白色固形物（１８６）として表題化合物を得た（０．８５、６１％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝４．１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３４１．２［ＭＨ＋］。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３３４】

工程２：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８７）

【１３３５】

【化６８８】



186 187

【１３３６】

２－プロパノール（５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８６）（０．２０ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．４２ｇ、５．９ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエ

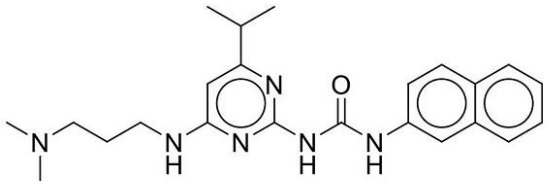
チルアミン（０．３３ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を２時間８０°Ｃに加熱した。混合物をろ過し、メタノールで洗浄することで、白色固形物として表題化合物（１８７）を得た。（０．１８ｇ、８５％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．３７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３３８．２［ＭＨ＋］。

【１３３７】

実施例１２９：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８８）の合成

【１３３８】

【化６８９】



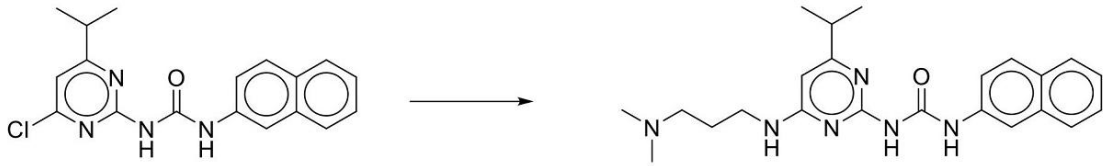
188

【１３３９】

工程１：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８８）

【１３４０】

【化６９０】



186 188

【１３４１】

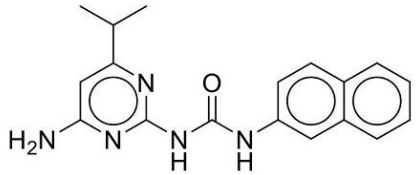
２－プロパノール（３ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８６、実施例１２８）（０．２０ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．１７ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を１５時間８０°Ｃに加熱した。混合物をろ過し、メタノールで洗浄することで、白色固形物として表題化合物（１８８）（０．１７ｇ、６６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０７．３［ＭＨ＋］。

【１３４２】

実施例１３０：１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素の合成（１９０）

【１３４３】

【化６９１】



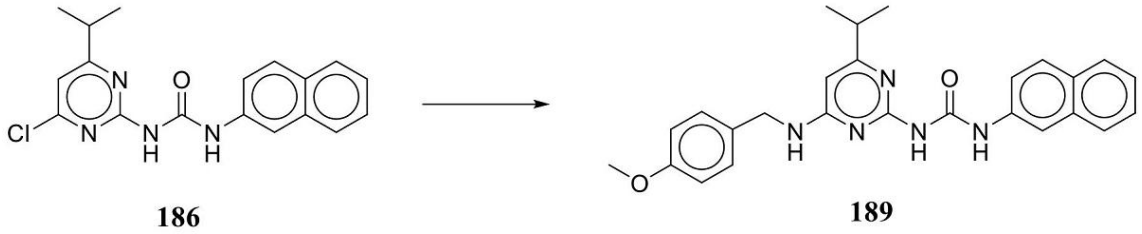
190

【１３４４】

工程１：１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８９）

【１３４５】

【化６９２】



186 189

【１３４６】

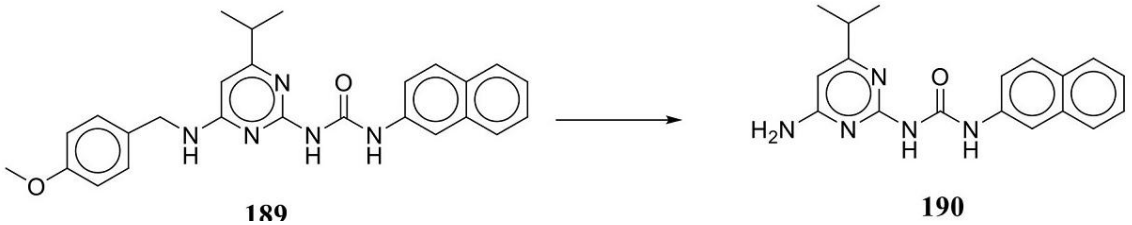
２－プロパノール（２ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８６、実施例１２８）（０．１５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）および４－メトキシベンジルアミン（０．１２ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１６ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を１５時間８０°Ｃに加熱した。混合物をろ過し、メタノールで洗浄することで、白色固形物として表題化合物（１８９）（０．２１ｇ、１００％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３４７】

工程２：１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１９０）

【１３４８】

【化６９３】



189 190

【１３４９】

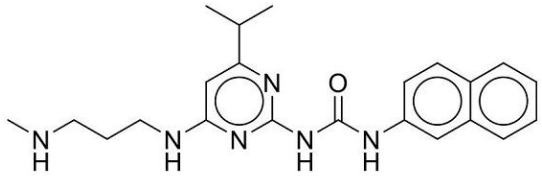
１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８９）（０．２１ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）にＴＦＡ（７ｍＬ）を加え、混合物を勢いよく撹拌し、２時間８０°Ｃに加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、減圧下の濃縮の前に反応を中和するために水中の１０％のアンモニアを加えた。残留物をメタノール中のジクロロメタンとアンモニアを使用して、クロマトグラフィーによって精製することで表題化合物（１９０）（５ｍｇ、３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．２５ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３２２．２［ＭＨ$^+$］。

【１３５０】

実施例１３１：１－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１９２）の合成

【１３５１】

【化６９４】



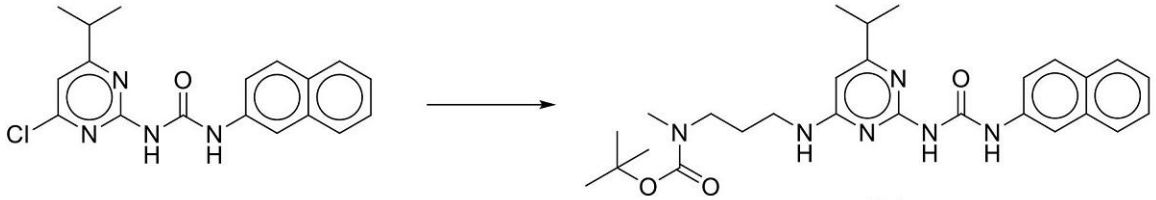
192

【１３５２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－イソプロピル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（１９１）

【１３５３】

【化６９５】



186 191

【１３５４】

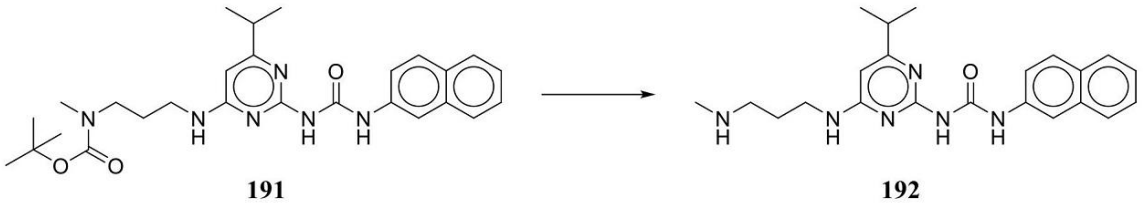
２－プロパノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１８６、実施例１２９）（０．１５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）および３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）プロピルアミン（０．１１ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．９ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８時間８０°Ｃに加熱した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、ろ過し、乾燥させることで、白色固形物（０．１４ｇ、６４％）として表題化合物（１９１）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３５５】

工程２：１－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）尿素（１９２）

【１３５６】

【化６９６】



191 192

【１３５７】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－イソプロピル－２－（３－（ナフタレン－２－イル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート）（１９１）（０．１２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（０．７ｍＬ）とＴＦＡ（０．３ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）に懸濁した。撹拌時に溶液が形成され、これが２時間後に濃縮された。飽和した炭酸水素ナトリウム溶液を加えて８のｐＨを得た。混合物を濾過して、水、エタノール、および、その後エーテルで洗浄することで、白色固形物（４５ｇ、４６％）として表題化合物（１９２）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．７２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝

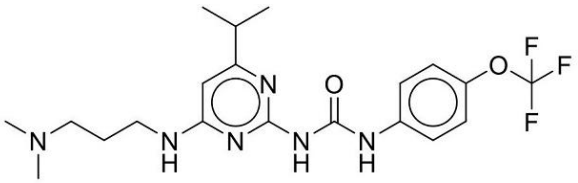
３９３．３［ＭＨ＋］。

【１３５８】

実施例１３２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９４）の合成

【１３５９】

【化６９７】



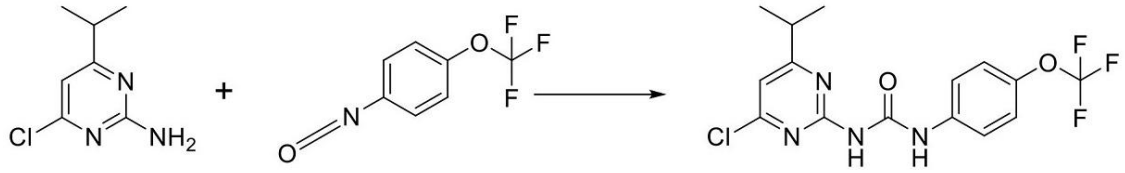
194

【１３６０】

工程１：１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９３）

【１３６１】

【化６９８】



181 193

【１３６２】

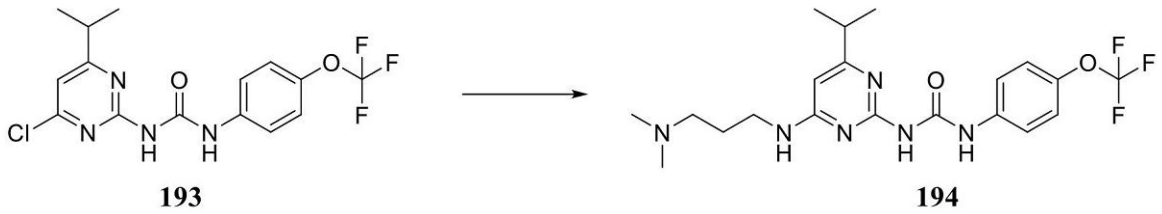
トルエン（１ｍＬ）中の４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－アミン（０．７０ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）と４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソシアネート（０．８０ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）の混合物を３時間１００°Ｃに加熱した。形成された沈殿物を濾過によって採取し、エーテル／ヘキサン（１：１）で洗浄することで、黄色固形物として表題化合物（１９３）（０．７８、５１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝４．６１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７５．１［ＭＨ＋］。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３６３】

工程２：１－（４－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９４）

【１３６４】

【化６９９】



193 194

【１３６５】

２－プロパノール（１ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１９３）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０３ｍＬ

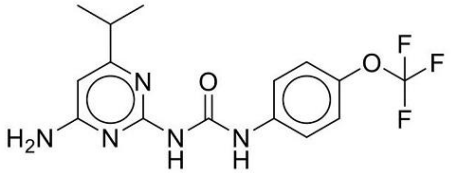
、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を１時間８０°Ｃに加熱した。冷ますと、混合物をメタノールで希釈して蒸発させた。残留物をジクロロメタン中の１５％のメタノール中において分取ＴＬＣによって精製することで、生成物（１９４）（２０ｍｇ、２３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４４１．３［ＭＨ＋］。

【１３６６】

実施例１３３：１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロ－メトキシ）フェニル）尿素の合成（１９６）

【１３６７】

【化７００】



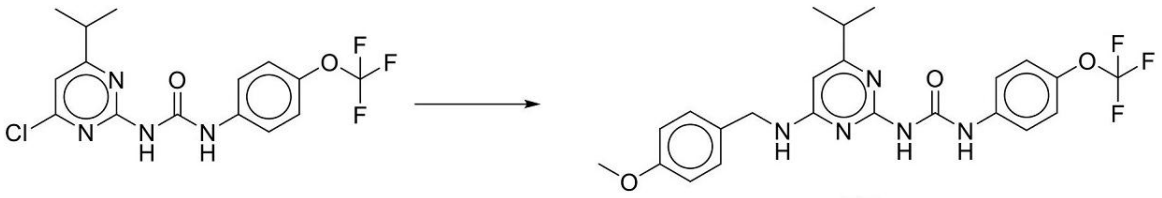
196

【１３６８】

工程１：１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９５）

【１３６９】

【化７０１】



193 195

【１３７０】

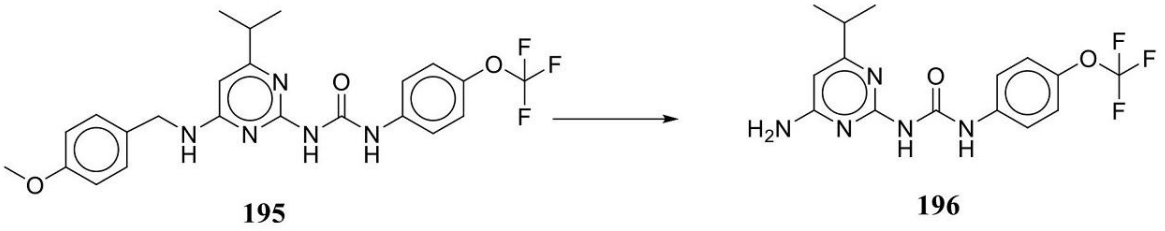
２－プロパノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９３、実施例１３２）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および４－メトキシベンジルアミン（０．０５ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を１時間８０°Ｃに加熱した。４－メトキシベンジルアミン（０．０３ｍＬ）の追加部分を加え、加熱を続けた。３時間後、混合物をメタノール（３ｍＬ）で希釈し、ろ過することで白色固形物（１９５）（６９ｍｇ、７２％）として表題化合物を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３７１】

工程２：１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９６）

【１３７２】

【化７０２】



195 196

【１３７３】

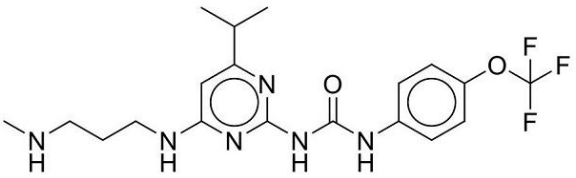
１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１９５）（６９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（２．５ｍＬ）を加え、混合物を勢いよく撹拌し、８０°Ｃに夜通し加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、８のｐＨになるまで飽和した炭酸水素ナトリウムを加えた。固形物をろ過し、ジクロロメタン中の５％のメタノールを使用して分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（１９６）（２８ｍｇ、４６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．４７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５６．２［ＭＨ＋］。

【１３７４】

実施例１３４：１－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９８）の合成

【１３７５】

【化７０３】



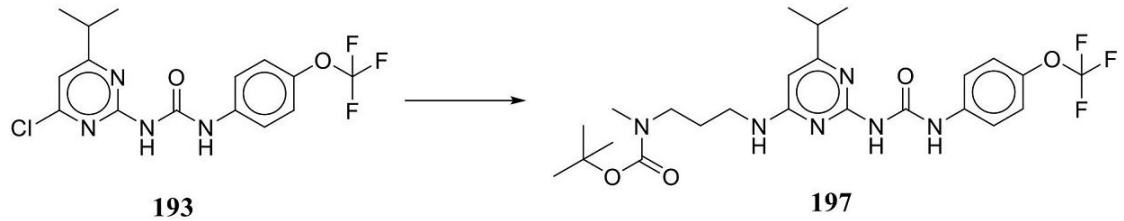
198

【１３７６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－イソプロピル－２－（３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（１９７）

【１３７７】

【化７０４】



193 197

【１３７８】

２－プロパノール（０．４ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９３、実施例１３２）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および、３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）プロピルアミン（０．０５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を１時間８０°Ｃに加熱した

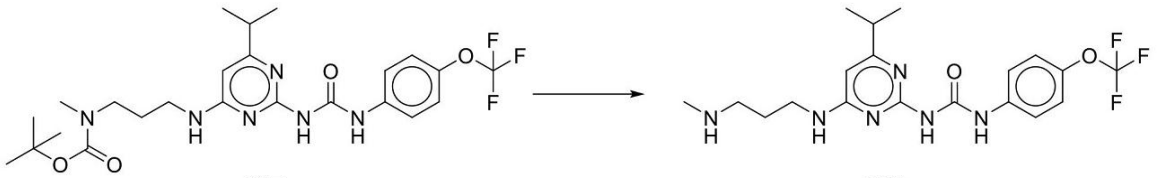
。２－プロパノール（０．２ｍＬ）に溶かした３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）プロピルアミン（２６ｍｇ）を加え、加熱を続けた。２時間後、混合物をメタノールで希釈し、ろ過することで固形物（５ｍｇ）を得た。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ［ジクロロメタン中５％のメタノール］によって精製されることで、表題化合物として初期の固形物と同一の追加の固形物を得た（１９７）（４０ｍｇ、３７％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３７９】

工程２：１－（４－イソプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９８）

【１３８０】

【化７０５】



197 198

【１３８１】

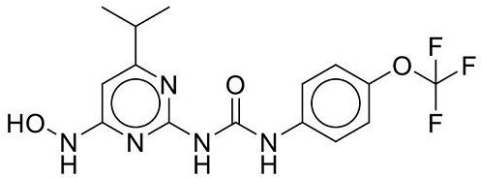
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－イソプロピル－２－（３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート）（１９７）（４０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（０．０６ｍＬ）に懸濁し、ＴＦＡ（０．０６ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌時に溶液が形成され、これが１．５時間後に濃縮された。飽和した炭酸水素ナトリウム溶液を加えて８のｐＨを得た。２時間撹拌後、混合物をろ過することで白色固形物として表題化合物（１９８）を得た（２８ｍｇ、８６％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝１．９１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２７．２［ＭＨ＋］。

【１３８２】

実施例１３５：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９９）の合成

【１３８３】

【化７０６】



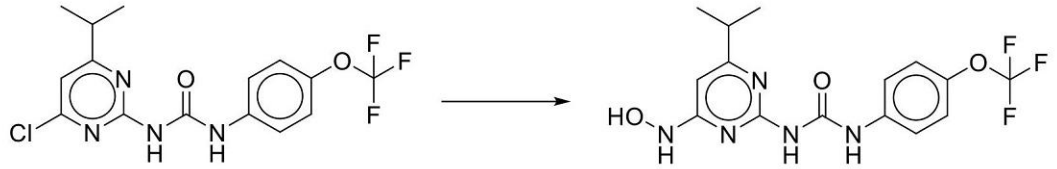
199

【１３８４】

工程１：１－（４－（ヒドロキシアミノ）－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（１９９）

【１３８５】

【化７０７】



193 199

【１３８６】

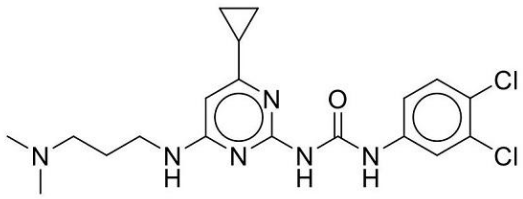
エタノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－イソプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（１９３、実施例１３２）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とヒドロキシルアミン塩酸塩（６６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を３時間８０°Ｃに加熱した。混合物をメタノール（５ｍＬ）で希釈し、濾過した。固形物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン中の１５％のＭｅＯＨ）によって精製することで、白色固形物（１０ｍｇ、１４％）として表題化合物（１９９）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．５３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７２．２［ＭＨ$^+$］。

【１３８７】

実施例１３６：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０４）の合成

【１３８８】

【化７０８】



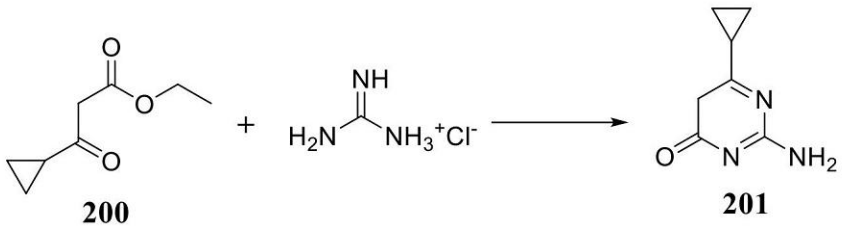
204

【１３８９】

工程１：２－アミノ－６－シクロプロピルピリミジン－４（５Ｈ）－オン（２０１）

【１３９０】

【化７０９】



200 201

【１３９１】

無水アルコール１２０ｍＬ中のエチル３－シクロプロピル－３－オキソプロピオナート（２００：１０ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）および塩酸グアニジン（１２．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中の２５％：６．９ｇ、１２２ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を高圧シール容器内に密封し、１００°Ｃまで夜通し加熱した。溶媒を真空内で除去し、結果として生じた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（勾配、ヘキサン中の２０－８０％のＥｔＯＡｃ；ジクロロメタン中の０－１８％のＭｅＯＨ）によって精製することで、淡黄色の固形物として所望の化合物（２０１

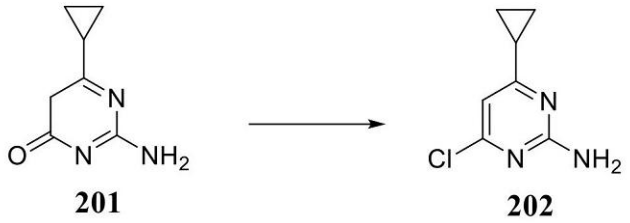
）を得た（７．７ｇ、７９％）。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３９２】

工程２：４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－アミン（２０２）

【１３９３】

【化７１０】



201 202

【１３９４】

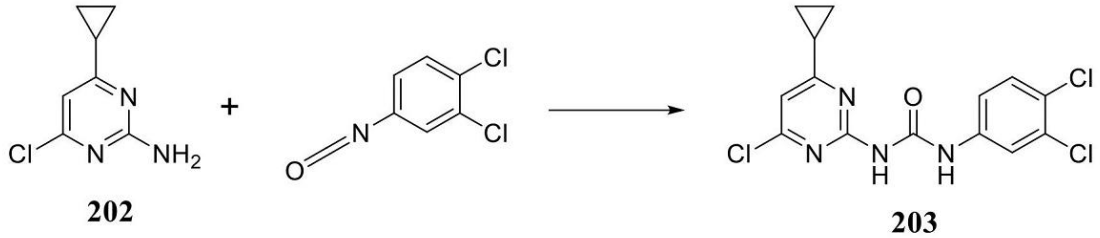
２－アミノ－６－シクロプロピルピリミジン－４（５Ｈ）－オン（２０１）（７．７ｇ、４８．０ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（５０ｍＬ）で処理し、この混合物を４時間加熱した。均質な混合物を冷やし、氷の上に注いだ。この温度を維持しつつ、水（５００ｍＬ）を加えてｐＨを７に調整した。水層を酢酸エチル（３Ｘ）で抽出し、有機物をブラインで洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させることで固形物を得て、これをヘキサン中の０－２５％の酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけた。精製された材料をヘキサン中でジクロロメタンから結晶化することで、表題化合物（２０２）（１．５ｇ、１７％を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３９５】

工程３：１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０３）

【１３９６】

【化７１１】



202 203

【１３９７】

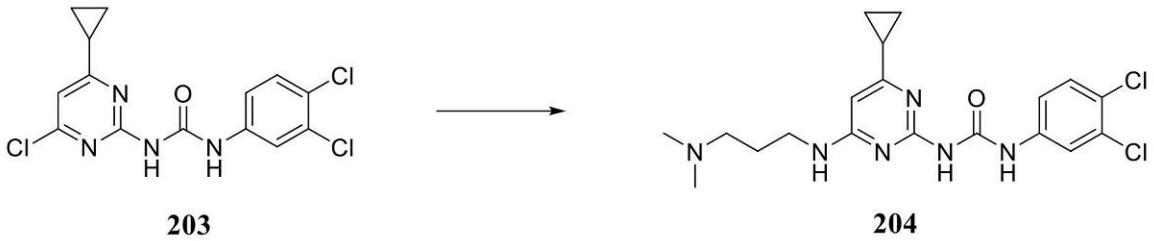
トルエン（４ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－アミン（２０２：０．６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）と３，４－ジクロロフェニル－イソシアネート（０．６６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の混合物を３時間１００°Ｃまで加熱した。形成された沈殿物を濾過によって採取し、エーテル／ヘキサン（１：１）で洗浄することで、白色固形物として表題化合物（２０３）を得た（１．０２、８２％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝４．２２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５７．０，３５９．０［ＭＨ＋］。この材料を次の工程で直接使用した。

【１３９８】

工程３：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０４）

【１３９９】

【化７１２】



203 204

【１４００】

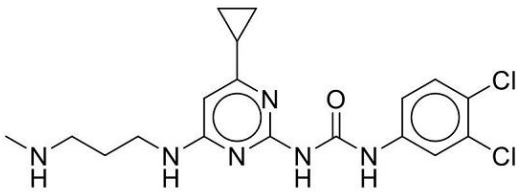
２－プロパノール（３ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０３）（０．２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．１６ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０９ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８０°Ｃに夜通し加熱した。冷ますと、混合物をろ過することで表題化合物（２０４）（１４７ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０１ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２３．２－４２５．２［ＭＨ＋］。

【１４０１】

実施例１３７：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０６）の合成

【１４０２】

【化７１３】



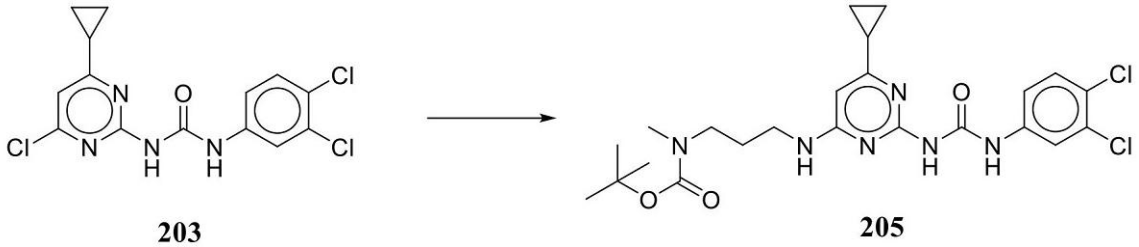
206

【１４０３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－シクロプロピル－２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（２０５）

【１４０４】

【化７１４】



203 205

【１４０５】

２－プロパノール（１．１ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０３）、（０．２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）プロピルアミン（０．１４ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８時間８０°Ｃに加熱した。冷ました後、混合物を

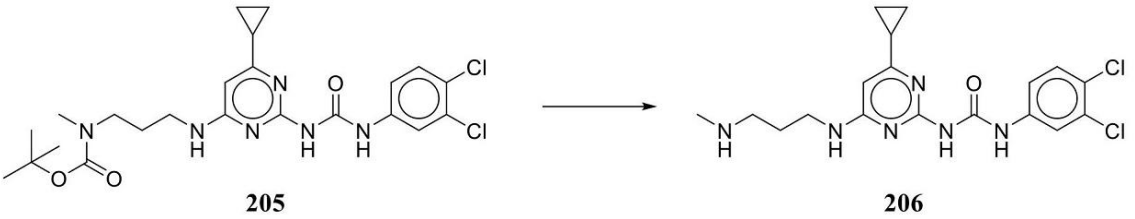
エーテルで希釈し、ろ過することで、固形の生成物（２０５）（０．１４ｇ、４７％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１４０６】

工程２：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０６）

【１４０７】

【化７１５】



205 206

【１４０８】

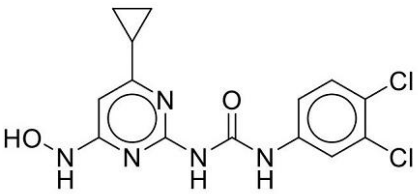
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－シクロプロピル－２－（３－（３，４－ジクロロフェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート）（２０５）（０．１４ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（０．７ｍＬ）に懸濁し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。撹拌時に溶液が形成され、これが１．５時間後に濃縮された。飽和した炭酸水素ナトリウム溶液を加えて８のｐＨを得た。２時間の撹拌後、混合物を濾過して濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー［１Ｎのアンモニアを含むジクロロメタン中の３０％のメタノール］によって精製することで、表題化合物（２０６）（７０ｍｇ、４３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０７ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４０９．１，４１１．１［ＭＨ＋］。

【１４０９】

実施例１３８：１－（４－シクロプロピル－６－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０７）の合成

【１４１０】

【化７１６】



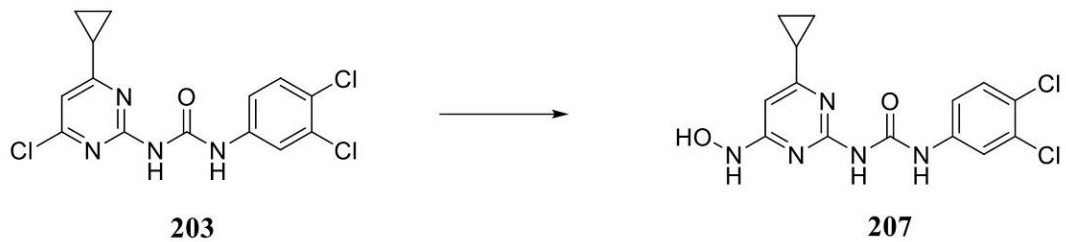
207

【１４１１】

工程１：１－（４－シクロプロピル－６－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０７）

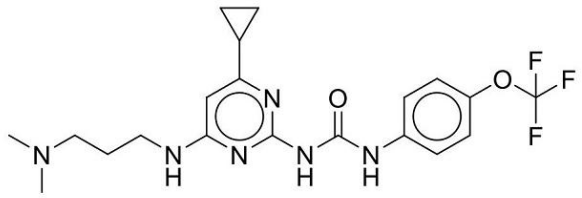
【１４１２】

【化７１７】



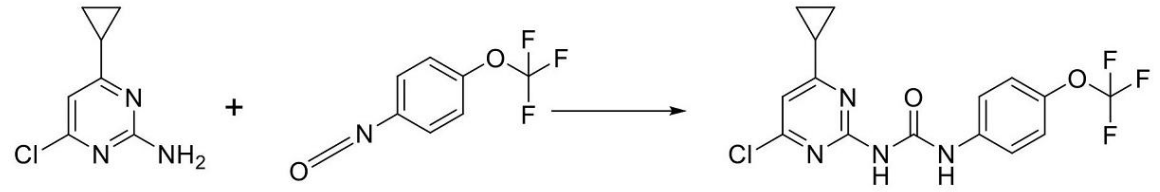
203 207

【１４１３】
２－プロパノール中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０３）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（４７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８０°Ｃに加熱した。混合物を濃縮してフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで固形物を得て、これをメタノールを用いてすりつぶし、ろ過し、乾燥させることで、表題化合物（２０７）（０．０４ｇ、５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝０．２４ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３５４．１，３５６．１［ＭＨ＋］。
【１４１４】
実施例１３９：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（ジメチルアミノプロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２０９）の合成
【１４１５】
【化７１８】



209

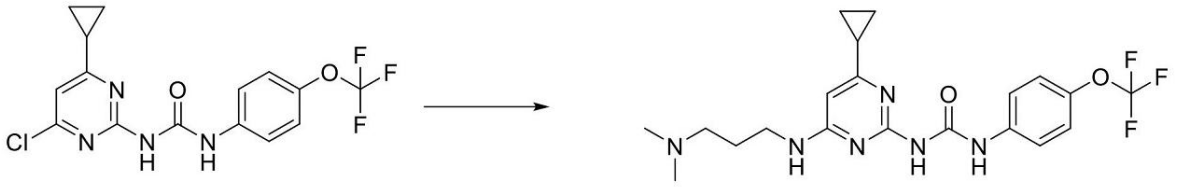
【１４１６】
工程１：１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２０８）
【１４１７】
【化７１９】



202 208

【１４１８】
トルエン（４ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－アミン（２０２：０．６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）と４－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソシアネート（０．６９ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の混合物を３時間１００°Ｃに加熱した。形成された沈殿物を濾過によって採取し、エーテル／ヘキサン（１：１）で洗浄することで、白色固形物として表題化合物（２０８）を得た（０．８４、６４％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝４．０３ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７３．１［ＭＨ＋］。この材料を次の工程で直接使用した。
【１４１９】
工程２：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２０９）
【１４２０】

【化７２０】



208 209

【１４２１】

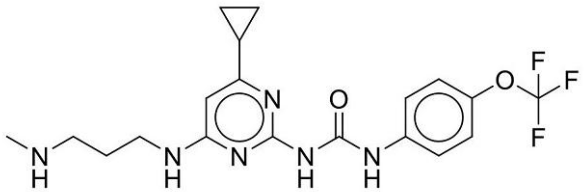
２－プロパノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２０８）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（０．０３ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８０°Ｃに夜通し加熱した。冷ました後、混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の１５％のメタノールで分取ＴＬＣによって精製することで、表題化合物（２０９）（３４ｍｇ、３８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．００ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４３９．２［ＭＨ＋］。

【１４２２】

実施例１４０：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２１１）の合成

【１４２３】

【化７２１】



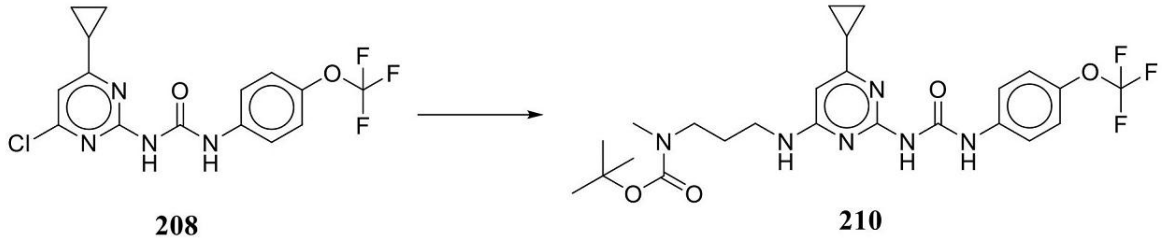
211

【１４２４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－シクロプロピル－２－（３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート（２１０）

【１４２５】

【化７２２】



208 210

【１４２６】

２－プロパノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル）尿素（２０８）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルアミノ）－プロピルアミン（４８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．

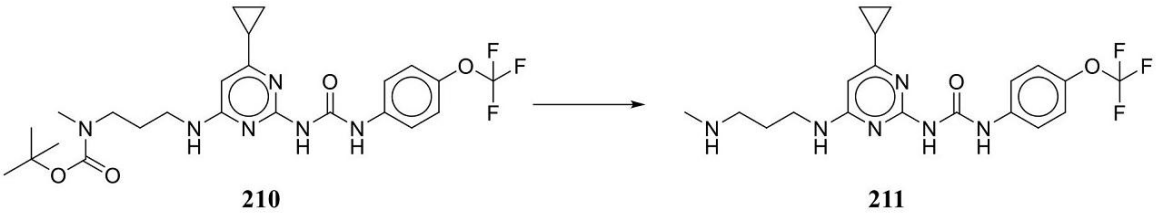
３０ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８０°Ｃに夜通し加熱した。冷ました後、混合物を濃縮し、ジクロロメタン中の５％のメタノールで分取ＴＬＣによって精製することで、固形の生成物（２１０）（３１ｍｇ、２９％）を得た。この材料を次の工程で直接使用した。

【１４２７】

工程２：１－（４－シクロプロピル－６－（（３－（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２１１）

【１４２８】

【化７２３】



210 211

【１４２９】

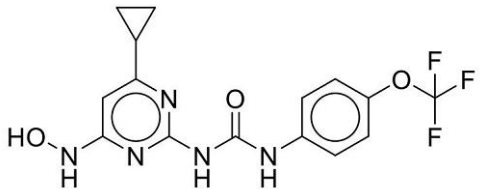
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－シクロプロピル－２－（３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）カルバマート）（２１０）（３１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（０．０４ｍＬ）に懸濁し、ＴＦＡ（０．０４ｍＬ）を加えた。撹拌時に溶液が形成され、これが３時間後に濃縮された。飽和した炭酸水素ナトリウム溶液を加えて８のｐＨを得た。１．５時間撹拌後、混合物をろ過することで白色固形物として表題化合物（２１１）を得た（１６ｍｇ、６６％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．０２ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝４２５．２［ＭＨ＋］。

【１４３０】

実施例１４１：１－（４－シクロプロピル－６－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２１２）の合成

【１４３１】

【化７２４】



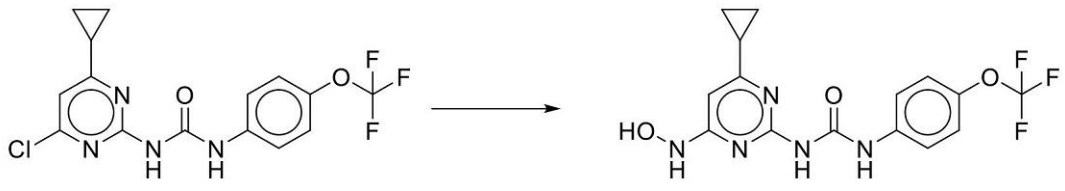
212

【１４３２】

工程１：１－（４－シクロプロピル－６－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（２１２）

【１４３３】

【化７２５】



208 212

【１４３４】

エタノール（０．５ｍＬ）中の１－（４－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－２－イル）－３－（３，４－ジクロロフェニル）尿素（２０３）（７５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（６６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を８０°Ｃに加熱した。１時間後、反応物を夜通し冷ました。加熱を１時間８０°Ｃで再開した。混合物をメタノールで希釈し、ろ過することで、白色固形物として表題化合物（２１２）を得た。（２８ｍｇ、３８％）。ＬＣ／ＭＳ：Ｒｔ＝２．８０ｍｉｎ、ｍ／ｚ＝３７０．１［ＭＨ＋］。

【１４３５】

実施例１４２：化合物１７４の溶解性

【１４３６】

１ドラムのバイアルに化合物１７４のサンプルを加えた。固形物が十分に溶けるまでＤＩ水を加えた。添加された水１ｍＬあたりの固形物の量から溶解を評価した。予測される溶解性は～３０ｍｇ／ｍＬ（２回の測定）。

【１４３７】

実施例１４３：ＧＢＭ４およびＧＢＭ８の生存率測定

【１４３８】

細胞培養培地は、ＮＳＡ増殖キット（Ｎｅｕｒｏｃｕｌｔ）およびＮｅｕｒｏＣｕｌｔサプリメント（幹細胞　Ｔｅｃｈ　Ｃａｔ．＃０５７５１）から調製され、１０μｇ／ｍＬのｒｈ　ＥＧＦの２０μＬ、１０μｇ／ｍＬのｒｈ　ｂＦＧＦの１０μＬ、および０．２％のヘパリンの１０μＬで処理した。この培地では、１×１０^{6}細胞ｍｌが達成されるまで、ヒト神経膠芽腫細胞を超低接着（ｕｌｔｒａ－ｌｏｗ　ａｔｔａｃｈｍｅｎｔ）組織培養フラスコで培養した（ＧＢＭ４とＧＢＭ８はこれらのヒト患者組織に由来した特徴的なニューロスフェア細胞培養である）。ＧＢＭ４とＧＢＭ８の細胞を分離し、９０ｕＬ当たり４０００のヒト神経膠芽腫細胞を含む培地１０ｍＬを、超低接着性の９６ウェルプレートに移し、３７°Ｃで夜通しインキュベートした。翌日に、アッセイ培地中の試験化合物の１％ＤＭＳＯ溶液１０μＬを、３日間３７°Ｃでインキュベートされた細胞懸濁液と混合物を含むウェルに加えた。この時に、プレートをインキュベータから取り除き、室温に到達させた。約３０分後、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｏ溶液５０μＬを各ウェルに加え、プレートを１分間低速で振った。１０分後、Ｔｅｃａｎ　Ｓａｆｉｒｅ２リーダーを使用して発光を記録した。

【１４３９】

ＤＭＳＯのみの対照ウェルと比較された発光の減少を用いて、細胞成長の阻害割合を決定した。ＩＣ５０ｓは、プリズム（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ）曲線フィッティングプログラム内の４パラメータフィットにフィットさせた化合物の階段希釈に関する発光の％阻害を使用して、計算された。表１（化合物３－１８８）および２（化合物１９０－２１２）は、本明細書に記載された化合物のＧＢＭ４　ＩＣ５０とＧＢＭ８　ＩＣ５０を示す。

【１４４０】

【表３－１】

表 1

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
3	A	A	84	NT	A
4	A	A	85	NT	A
5	NT	A	86	NT	A
6	NT	A	89	NT	C
7	A	A	90	NT	B
8	NT	A	91	NT	B
9	NT	B	92	NT	B
10	NT	A	93	NT	B
11	NT	B	96	NT	B
12	NT	A	97	NT	C
13	NT	A	98	NT	B
14	NT	A	99	NT	B
15	NT	C	100	NT	B
16	NT	A	101	NT	B
17	NT	A	102	NT	B
18	NT	A	105	NT	B
19	NT	A	106	NT	B
20	NT	A	107	NT	B
21	NT	B	108	NT	B
22	NT	A	109	NT	B
23	NT	A	110	NT	B
24	NT	A	111	NT	A

【１４４１】

【表３－２】

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
25	NT	A	114	NT	A
26	NT	A	115	NT	B
27	NT	A	116	NT	B
28	NT	A	117	NT	B
30	NT	A	118	NT	A
31	NT	A	119	NT	B
32	NT	A	120	NT	A
33	NT	A	123	NT	A
34	NT	A	125	NT	A
35	NT	A	126	NT	A
36	NT	A	128	NT	B
37	NT	A	131	NT	B
38	NT	B	133	NT	A
42	NT	B	134	NT	A
43	NT	A	136	NT	A
44	NT	A	137	NT	A
45	NT	A	139	NT	A
47	NT	A	140	NT	A
50	NT	A	142	NT	A
51	NT	B	144	NT	A
52	NT	B	145	NT	A
53	NT	B	146	NT	B
54	NT	A	147	NT	A

【１４４２】

【表３－３】

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
55	NT	A	149	NT	A
56	NT	A	150	NT	A
57	NT	A	151	NT	A
58	NT	A	153	NT	A
59	NT	B	155	NT	A
60	NT	A	157	NT	B
61	NT	A	158	NT	B
62	NT	A	160	NT	A
64	NT	A	161	NT	B
65	NT	A	162	NT	A
66	NT	A	163	NT	B
67	NT	A	168	NT	B
71	NT	A	170	NT	NT
75	NT	A	172	NT	NT
76	NT	B	174	NT	A
77	NT	A	176	NT	A
80	NT	A	184	NT	B
81	NT	A	185	NT	B
82	NT	A	187	NT	B
83	NT	A	188	NT	B

IC50: A <0.5 μM; 0.5 μM ≤ B ≤ 5 μM; 5 μM < C ≤ 30 μM; NT = 試験せず

【１４４３】

【表４】

表 2

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
190	NT	C	204	NT	B
192	NT	B	206	NT	C
194	NT	B	207	NT	B
196	NT	B	209	NT	B
198	NT	B	211	NT	B
199	NT	B	212	NT	B

IC50: A <0.5 μM; 0.5 μM ≤ B ≤ 5 μM; 5 μM < C ≤ 30 μM; NT = 試験せず

【１４４４】
実施例１４４：ウェスタンによって測定された神経膠芽腫細胞のＯｌｉｇ２の枯渇
【１４４５】
様々な濃度のｏｌｉｇ２阻害剤を用いて処理されたＧＢＭ細胞（１０－６／プレートウェル）をエピチューブ（ｅｐｉｔｕｂｅｓ）に移し、阻害剤を含むＲｉｐａ緩衝液（３０－３５μＬ）で溶解させた。説明書当たりのＰｉｅｒｃｅ　Ｃｏｕｍａｓｓｉｅを用いて溶解物濃度を決定した。メーカーの説明書につき、プロテインシンプル（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ）Ｗｅｓ試薬、ＤＴＴ、Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ　５Ｘマスターミックス（Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ）、ビオチン化ラダー（Ｂｉｏｔｉｎｙｌａｔｅｄ　ｌａｄｄｅｒ）、および１０Ｘ　サンプル緩衝液（Ｓａｍｐｌｅ　Ｂｕｆｆｅｒ）を調整した。
【１４４６】
溶解物サンプルを０．４ｍｇ／ｍｌの最終濃度でのウェスタン分析のために調製した。溶解物を０．１Ｘサンプル緩衝液（水を用いて希釈した１０Ｘサンプル緩衝液１：１００）で希釈した。１部の５Ｘ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ　マスターミックスは、マイクロチューブ内で４部の溶解物と組み合わされた（最終濃度０．４ｍｇ／ｍｌ）。サンプルとビオチン化ラダーを９５°Ｃで５分間変性させ、その後、遠心分離機にかけた。プロテインシンプルプレートを溶解物サンプル、希釈緩衝液、希釈した抗体Ｏｌｉｇ２およびＧＡＰＤＨ、メーカーの説明書ごとのルミナール試薬で充填させた。内部標準に正規化させたバンド密度の変動に基づいてＩＣ５０値を計算した。
【１４４７】
ＧＢＭ４とＧＢＭ８の細胞中のＯｌｉｇ２枯渇に関するＩＣ５０値が表３に示される。
【１４４８】

【表５】

表 3

組成物番号	GBM4 IC_{50} (細胞毒性)	GBM4 IC_{50} (Ｏｌｉｇ２枯渇)	GBM8 IC_{50} (Ｏｌｉｇ２枯渇)
19	0.06	0.04	
35	0.14	0.13	
36	0.04	0.03	
174	0.24	0.18	0.13
176			0.01

【１４４９】

実施例１４５：マウス腹部腫瘍モデルにおけるＯｌｉｇ２阻害剤の腫瘍増殖阻害

【１４５０】

雌のＮＳＧマウス（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ Ｉｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ／ＳｚＪ、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）は、試験の１日目に生後６週間であり、１７．８ｇ－２２．７ｇの範囲の体重であった。この動物に好きなときに水（逆浸透、１ｐｐｍ Ｃｌ）、および１８．０％粗タンパク質、５．０％粗脂肪、および５．０％粗繊維からなるＮＩＨ３１ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ ａｎｄ Ｉｒｒａｄｉａｔｅ Ｌａｂ Ｄｉｅｔ（登録商標）を与えた。マウスを、２０～２２°Ｃ（７０～７２°Ｆ）および４０～６０％湿度で１２時間照明サイクルにおいて、静的マイクロアイソレーターの放射線照射したＥｎｒｉｃｈ－ｏ’ｃｏｂｓ（商標）ｂｅｄｄｉｎｇに収容した。

【１４５１】

ヒトＧＢＭ４あるいはＧＢＭ８神経膠芽腫細胞株を、２０ｎｇ／ｍＬのＥＧＦ、１０ｎｇ／ｍＬのｂＦＧＦ、および２μｇ／ｍＬのヘパリンを含む完全なＮｅｕｒｏＣｕｌｔ増殖培地を維持した。細胞を超低接着Ｔ７５フラスコ（Ｃｏｒｎｉｎｇ ＲＥＦ－３８１４）で培養し、結果として生じたニューロスフェアを、ＮｅｕｒｏＣｕｌｔの科学的解離（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）キット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｃａｔ＃０５７０７）を使用して、４－６日ごとに解離した。細胞培養を、５％のCO_2と９５％の空気の雰囲気下で３７°Ｃの加湿インキュベータ内の組織培養フラスコで維持した。細胞サンプルを細胞移植の前に１つの経路で採取し、凍結培地で保存した。

【１４５２】

移植に使用された細胞を、対数増殖期中に収穫し、５０％のＭａｔｒｉｇｅｌ（商標）（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を含む冷たいＰＢＳに再懸濁した。1×10^7腫瘍細胞（０．１ｍＬ細胞懸濁液）を有する各マウスの右腹部へのＧＢＭ４細胞の皮下注射によって１日目に腫瘍増殖を開始し、１２日目に始まる腫瘍増殖を４つの群（ｎ＝８）でモニタリングした。処置群は群１（ビヒクル）、群２（試験Ｏｌｉｇ２阻害剤）、３（テモゾロミドと放射線を用いる処置）、および群４（テモゾロミドと放射線と組み合わせた試験Ｏｌｉｇ２阻害剤）を含んでいた。腫瘍はモニターサイズに対して二次元でカリパスを用いて測定された。腫瘍サイズは式を使用して計算された：腫瘍容積（mm^3）＝$w^2\times l/2$；ここで、腫瘍のｗ＝幅であり、ｌ＝長さである（ｍｍ）。腫瘍の重量は、１ｍｇが腫瘍容積の$1mm^3$と同等であるという仮定を用いて推定されてもよい。腫瘍は、試験の期間、週に２回カリパスを用いて測定された。テモゾロミド（Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ．，Ｌｏｔ Ｎｏ．Ｌ０４６４８７）を、５ｍｇ／ｋｇあるいは１０ｍｇ／ｋｇの投与量で経口投与した。放射線はＦａｘｉｔｒｏｎモデルＣＰ－１６０Ｘ線システムを用いて施された。

それぞれの動物を実際の抑制物で動けなくした。治療を１６０ｋＶおよび６．０ｍＡで１．３分間施し、各動物に１グレー（Ｇｙ）の投与量を与えた。

【１４５３】

試験エンドポイントは、どちらが最初に来ても、２０００mm^3または１５２日目の腫瘍容積であった。その腫瘍が容積エンドポイントに達すると、各動物を腫瘍進行（ＴＰ）のために安楽死させた。各動物の時間対エンドポイント（ＴＴＥ）を以下の方程式で計算した：ＴＴＥ（日）＝ｌｏｇ１０（エンドポイント容積、mm^3）－ｂ／ｍ；ここで、ｂは切片であり、ｍは、対数変換された腫瘍増殖データセットの直線回帰によって得られた線の勾配である。データセットは、試験エンドポイント容積を超えた第１の観察と、エンドポイント容積の到達直前の３つの連続する観察とで構成される。エンドポイントに到達しなかったどんな動物も試験の最後に安楽死させ、試験（１５２日目）の最後の日と等しいＴＴＥ値を割り当てた。エンドポイントに達する前に、対数変換された計算されたＴＴＥが日に先行したか、腫瘍容積エンドポイントに達する日を超えた例では、線状の補間はＴＴＥに接近するように行われた。処置に関連する（ＴＲ）原因で死んだと判断だれたいかなる動物も死亡の日と等しいＴＴＥ値を割り当てられた。処置に関連しない（ＮＴＲ）原因で死んだいかなる動物も分析から除外した。

【１４５４】

治療成績は腫瘍増殖遅延（ＴＧＤ）から評価され、これは、対照群と比較して、処置群の中央値のＴＴＥの増加として定義され、ＴＧＤ＝Ｔ－Ｃであり、日または対照群の中央値のＴＴＥの割合として表現され、

ＴＧＤ（％）＝Ｔ－Ｃ／Ｃｘ１００

Ｔ＝処置群の中央値のＴＴＥ

Ｃ＝対照群の中央値のＴＴＥ。

【１４５５】

例となる化合物は、いずれかが単独で投与されたＴＴＥ（群２の処置）では大幅な遅延を示し、および、テモゾロミドおよび放射線と組み合わせたとき（群４）にはＴＴＥの増加を示す。ＴＴＥへの遅延は、テモゾロミドと放射線のみ（群３）と比較して増加した。

【１４５６】

ＧＢＭ４とＧＢＭ８の細胞の腫瘍増殖阻害（中央値のＴＴＥ）のデータが表４に示される。

【１４５７】

【表６】

表 4

組成物番号	細胞株	ビヒクル (中央値 TTE)	テモゾロミド ＋ 放射線 (中央値ＴＴＥ)	組成物 (中央値 TTE)	組成物 ＋ テモゾロミド ＋ 放射線 (中央値ＴＴＥ)
174	GBM4	48.3	116.3	73.0	152.0
174	GMB8	41.4	86.2	61.3	>140.0
176	GMB8	48.6	78	56.4	127.9

【１４５８】

実施例１４６：同所性の神経膠芽腫マウスモデルにおけるＯｌｉｇ２阻害剤の生存

【１４５９】

患者由来の異種移植片サンプルを、永久増殖細胞株と比較して、ヒト膠芽腫のより正確な表現としてこの試験で使用された。マウス中の連続継代のみによる患者由来の異種移植片の維持は、もとの腫瘍の遺伝子特徴を忠実に保存する手段として提唱された。腫瘍完全性

は、短いタンデム反復評価によって定期的に確認される。これらの方法を用いて、インビボで使用されるＧ０６細胞の細胞懸濁液を得た。簡潔に言えば、短期培養細胞を、無胸腺ヌードマウス（Ｎｕ／Ｎｕ：Ｅｎｖｉｇｏ）の腹部に注入した。これらのマウスで増殖した腫瘍を採取して培養することで、生存率試験のための細胞懸濁液を得た。１－１．５ｃｍ^{3}の腫瘍を有するマウスを、CO_2を使用して安楽死させた。腫瘍をベタジン（Ｃａｒｅｆｕｓｉｏｎ　＃２９９０６－０１６）を用いて拭き取り、無菌のメスで切除した。腫瘍サンプルを培養皿に置き、無菌のシリンジで解体した。キット（ＳｔｅｍＰｒｏ　ＮＳＣ　ＳＦＭキット：　ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＃Ａ１０５０９０１：３ｍＬ）から調製された幹細胞培地を加えた。［５００ｍＬを作るために、以下の成分＋Ｌ－グルタミンとＰｅｎ－Ｓｔｒｅｐ溶液を以下のように組み合わせて、ろ過して殺菌した（Ｎａｌｇｅｎｅ：　Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　＃１５６－４０２０）：ＫｎｏｃｋＯｕｔ　ＤＭＥＭ／Ｆ－１２　Ｂａｓａｌ　Ｍｅｄｉａ－　５００　ｍＬ；　ＳｔｅｍＰｒｏ　ＮＳＣ　ＳＦＭ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ－１０　ｍＬ；ＦＧＦＢａｓｉｃ　Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｈｕｍａｎ－１０μｇ；ＥＧＦ　Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｈｕｍａｎ－１０μｇ；Ｌ－グルタミン（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃２５００５ＣＩ）：１０ｍＬの２００ｍＭ溶液およびペニシリン／ストレプトマイシン（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃３０００１ＣＩ；５０００Ｉ．Ｕ．／ｍＬ　Ｐｅｎ、５０００μｇ／ｍＬ　ｓｔｒｅｐ（Ｐ／Ｓ）５ｍｌ］。細胞懸濁液を均一にラミニン（Ｓｉｇｍａ　＃Ｌ２０２０－１ＭＧ）でコーティングされたフラスコ（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃４３０８２５）へ分布させ、追加の培地を加えた（２５－３５ｍＬ）。フラスコへの付着が完了するまで（１－７日）、細胞をインキュベータ（３７°Ｃ、５％のCO_2）で維持した。破片を取り除いた；培地を補充し、細胞を８０－９０％のコンフルエンスに培養した。この時に、細胞を、トリプシン－ＥＤＴＡ（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃２５－０５２－ＣＩ；ＨＢＳＳ中の０．０５％のトリプシン／０．５３ｍＭのＥＤＴＡ）を使用してトリプシン処理した。完了後、トリプシンをＤＭＥＭ（１０％のＦＢＳおよび１％のＰ／Ｓ：１０－２０ｍＬ）（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃１０－０１３－ＣＶ）で中和した。細胞と培地を３分間３２０ＲＣＦで遠心分離機にかけた。血球計で測定されるような10^5細胞／１００μＬの濃度になるまでペレット剤を幹細胞培地で再懸濁した。

【１４６０】

Ｇ０６あるいは培養されたＧＢＭ８細胞（３ｘ10^5、３μＬ）を、麻酔をかけた雌の無胸腺ヌードマウス（ＮＵ／ＮＵ：Ｅｎｖｉｇｏ）に頭蓋内注入した。回復の際に、マウスを８匹のマウスの群へ無作為に分けた：１つの群がビヒクルを受け取り、他の群は例となる化合物の昇順の経口量を受け取る。製剤は、細胞移植後４日目に始めて、処置群に対するマウスの体重に基づいて２００μＬ／２０ｇで投与された。マウスが瀕死になるか死ぬまで、投与を継続した。動物の数と体重を毎日モニタリングした。生存率の改善は、薬物処置対ビヒクルに関する中央値のパーセント増加として測定された。例となる化合物は、中央値の生存率の統計的に有意な改善を実証する。

【１４６１】

化合物１７４および１７６の有効性データ（評価されたＧＢＭ生存利点）を表５に示す。

【１４６２】

【表７】

表５

組成物	G06: 推定中央値 生存利点　(%)	GBM8:推定中央値 生存利点　(%)
174	54	48
176	46	72

【１４６３】

実施例１４７：再発性のＲｂ陽性の神経膠芽腫の患者における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ｉ

ＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の第ＩＩ相試験
【１４６４】
この第ＩＩ相試験の目的は、Ｒｂ陽性の再発性の多形神経膠芽腫あるいは神経膠肉腫の患者における（６ヶ月目の無進行生存によって測定される）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）化合物の有効性を判定することである。合計３０人の患者が処置される；１５人は計画された外科的切除を受け、手術の前に７日間、薬物を受け入れ、その後、手術から回復後に薬物を受ける。他の１５人患者は計画された外科手術を受けずに薬物を受け入れる。
【１４６５】
患者：適格な被験体は１８歳以上の男女である。
【１４６６】
基準：包含基準：
＊Ｘ線写真で証明された再発性の、頭蓋内の多形神経膠芽腫、あるいは神経膠肉腫の患者は、このプロトコルに適格である。患者は、Ｒｂ陽性の疾患の証拠書類を持っていなければならない。
＊すべての患者は、この試験の調査の性質を承知していることを示すインフォームドコンセントに署名しなければならない。患者は、保護された健康情報の公開の認定書に署名していなければならない。患者は治験薬を用いる処置の前に登録されなければならない。処置は登録の７日以内に行わなければならない。処置が７日よりも遅れる場合には、適格性と病歴のための検体検査と健康診断を繰り返さなければならない。
＊患者は先に外部ビーム放射とテモゾロミド化学療法を受けていなければならない。使用される先の化学療法の数には制限はない。患者は１回目、２回目、または３回目の再発で処置を受けることもある。
＊患者は＞１８歳を超え、かつ、そして平均寿命＞８週間でなければならない。
＊患者は、＞６０のカルノフスキー・パフォーマンス・ステータスを持っていなければならない。
＊登録の時点で：患者は先の治療の中毒作用から回復していなければならない。任意の治験薬から＞２８日［注：ＦＤＡで承認された薬剤の適用外使用は、このプロトコルの目的のための調査とはみなさない］、先の細胞毒性治療から＞２８日、ニトロソ尿素から＞４２日、ベバシズマブから＞２８日、および、非細胞毒性薬、例えば、インターフェロン、タモキシフェン、サリドマイド、シス－レチン酸、および、エルロチニブなどから＞７日。非細胞毒性薬の定義に関係するいかなる質問も、主任研究者に委ねられなければならない。
＊患者は治療を始める前に、適切な骨髄機能（ＷＢＣ＞３，０００／μｌ、ＡＮＣ＞１，５００／mm^3、＞１００，０００／mm^3の血小板数、およびヘモグロビン＞１０ｇｍ／ｄｌ）、適切な肝機能（ＳＧＯＴおよびビリルビン＜ＵＬＮの２倍）、および適切な腎機能（クレアチニン＜１．５ｍｇ／ｄＬ）を有していなければならない。試験前ＥＫＧはすべての患者に要求され、患者は正常なＱＴ間隔を持っていなければならない。これらの試験は登録前１４日間以内に行なわれなければならない。ヘモグロビンの適格性レベルに輸血によって到達してもよい。
＊患者は、ＭＲＩ走査によって腫瘍進行の明白なＸ線証拠写真を示していなければならない。走査は、登録前の１４日以内に、かつ、少なくとも７日間は安定しているステロイド投与量で行われなければならない。ステロイド投与が画像処理日と登録日の間で増加した場合、新しいベースラインＭＲＩが必要となる。同じタイプの走査、つまり、ＭＲＩは、腫瘍測定のためのプロトコル処置の期間にわたって使用されなければならない。ＭＲ画像処理を受けることができない患者は適格ではない。
＊以下の条件のすべてが適用される限り、再発性または進行性の腫瘍の最近の切除を経験した患者は適格となる：
○　患者は手術の影響から回復している。
○　再発性の頭蓋内の多形神経膠芽腫あるいは神経膠肉腫の切除後の残存疾患は、試験へ

の適格性のために強制されるものではない。手術後に残存病変の範囲を最良に評価するために、ＭＲＩは、登録前の１４日間以内で、手術直後の９６時間以内に、あるいは術後少なくとも４週間に行わなければならない。９６時間の走査が登録前の１４日間を超える場合、走査は反復する必要がある。ステロイド投与が画像処理日と登録日との間で増加した場合、新しいベースラインＭＲＩは少なくとも７日間、安定したステロイド投与量で必要である。
＊患者は先の放射線治療およびテモゾロミドに失敗していなければならず、放射線治療の完了から試験エントリーまで４２日以上の間隔を空けていなければならない。
＊間質放射線治療、定位手術的照射、あるいはＧｌｉａｄｅｌウエハーを含む先の治療を受けた患者は、ＰＥＴ走査法に基づく放射線壊死、ＭＲ分光法、あるいは疾患の手術証拠書類よりもむしろ、真の進行性疾患の確認を行わなければならない。
＊１５人の患者の一部は計画された指示された外科的切除の前に登録される。患者は、手術候補であり、急性頭蓋内出血の証拠がなく、かつ、手術の７日前にプロトコル処置を始めることができる場合にのみ、手術前に登録することができる。
＊生殖能力のある男女の患者は、試験処置の停止中および停止後の３ヶ月間に、適切な場合に、承認されている避妊の方法（例えば、子宮内器具［ＩＵＤ］、避妊薬、あるいはバリア装置）を使用しなければならない。出産に可能性のある女性は、登録前の１４日間以内に陰性のβ－ＨＣＧ妊娠テストを文書化しなければならない。
＊以前の手術の腫瘍組織のブロックあるいはスライドは、ＩＨＣ　Ｒｂ染色を行うのに利用可能でなければならない。陰性の腫瘍（Ｒｂ陰性）の患者は試験から除外される。
除外基準：
＊患者は、調査者の見解が適切な治療では適切に制御できないか、あるいは、この治療に耐える患者の能力を損なうことになる重大な医学的疾患を抱えていてはならない。
＊任意の他の癌（頚部の非黒色腫性の皮膚癌あるいは上皮内癌以外）の病歴がある患者は、完全寛解ではなく、最低３年間のその疾患のすべての治療から離れていない限り、不適格である。
＊患者は活性な感染あるいは深刻な介入性の医学的疾患を抱えてはならない。急性頭蓋内出血の病歴のある患者も除外される。
＊患者は妊娠していてはならず／母乳による育児を行っていてはならず、適切な避妊を行うことに同意しなければならない。
＊患者は、毒性を隠すか、または薬物代謝を危険なほどに変える疾患を抱えてはならない。
＊薬理相互作用の可能性があることから、酵素誘導抗痙攣薬あるいはＣＹＰ３Ａ酵素誘導あるいは阻害を引き起こす他の薬物を摂取している患者は、少なくとも１４日間治療から離れていない限り、適格ではない。
＊ＥＫＧのＱＴ間隔の延長について先天的あるいはそれ以外の理由のある患者は除外される。
【１４６７】
研究設計：再発性の神経膠芽腫あるいは神経膠肉腫を抱える全部で３０人の患者は、２１日間連続して毎日１２５ｍｇの投与量で処置され、その後、７日間の中断治療（サイクル長さは２８日間）がある。この３０人の患者のうち、１５人は進行について示された意図した外科的切除前の７日間薬物を受け入れ、その後、手術からの回復後に同じ投与量で薬物を再度使用し始める。処置は２８日ごとに繰り返され、疾患の進行がない場合、患者は１２のサイクルの処置を受けることがある。その際、患者は、１２を超えるサイクル、最大で２４のサイクルの調査を継続する選択肢を与えられる。
【１４６８】
登録後、以前の手術からの利用可能なブロックあるいはスライドは、診断調査（多形神経膠芽腫または神経膠肉腫の確認）とＲｂステータスの決定のために提出されなければならない。Ｒｂ陽性腫瘍の患者だけを処置することができ、Ｒｂ腫瘍ステータスは任意の処置の前に知られていなければならない。以前の手術からのさらなる組織も腫瘍中の分子の異常を評価するために得られる。こうした試験は過去に遡って行われ、登録前に実施される

必要はない。
【１４６９】
モニタリングは各サイクルの開始前の（４週間ごとの）臨床的および神経学的な試験を含む。差異のある全血球数は各サイクルの１日目と１５日目に調べられる。肝臓と腎臓の機能は４週間ごとに実行される。毒性と投与量の修正は、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　４に基づく。疾患ステータスは各サイクルで（４週間ごとに）臨床的に評価され、各２回目のサイクル（８週間ごと）のＸ線写真で評価される。
【１４７０】
主要評価項目：
＊無進行生存によって決定されるような有効性［時間枠：１－２年］［安全性の問題として指定される：なし］
＊６ヶ月目の無進行生存によって測定されるように、Ｒｂ陽性の再発性の多形神経膠芽腫あるいは神経膠肉腫の患者における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の有効性を判定する。合計３０人の患者が処置される；計画された意図された外科的切除を受ける１５人が、手術の前に７日間、薬物を受け入れ、その後、手術から回復後に薬物を受ける。１５人の患者は計画された外科手術を受けずに薬物を受け入れる。
【１４７１】
副次的評価項目：
＊安全性と耐性の尺度としての有害事象を有する参加者の数［時間枠：１－２年］［安全性問題として指定された：はい］
【１４７２】
実施例１４６：再発性または難治性の髄芽腫を抱える大人における、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の安全性および有効性の第二相臨床試験
【１４７３】
この第ＩＩ相試験の目的は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物が再発性または難治性の髄芽腫を抱える大人の患者を処置する際にどれくらいよく作用するかについてである。
【１４７４】
患者：適格な被験体は、２２歳以上の男女である。
【１４７５】
基準：包含基準：
＊再発性、進行性、または、標準的な治療に対して耐性があり、かつ、既知の治癒的な治療がない、髄芽腫（後頭蓋窩ＰＮＥＴを含む）の診断が組織学的に確認された患者は適格である。段落に記載されるような試験前ＭＲＩでは、残存する測定可能な疾患あるいは病変の証拠がなければならない。測定可能な脊椎脊髄疾患を患う患者は適格となる。
＊診断は処置機関で確認されなければならず、（診断または再発から、あるいは、好ましくは両時点からの）組織は生体試験に利用可能でなければならない。
＊神経障害を抱える患者は、登録前に最低１週間安定している障害を抱えていなければならない。これはデータベースに記録される。
＊米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０－２
＊試験エントリーの４週間（事前にニトロソ尿素の場合は６週間）以内にいかなる他の骨髄抑制化学療法あるいは免疫療法もない。
＊デカドロン投与は、治療開始の少なくとも１週間（７日）前には安定しているか、あるいは減少していなければならない。
＊放射線治療（ＸＲＴ）≧頭蓋脊髄照射への試験エントリーの３ヶ月前（≧２３Ｇｙ）；≧原発性腫瘍への局部照射に８週間；≧徴候的な転移部への焦点照射について試験エントリーの前に２週間
＊試験エントリー（ＧＣＳＦ、ＧＭ　ＣＳＦ、エリスロポエチン）の≧１週間前のすべてのコロニー刺激因子から
＊絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１０００／μＬ

＊血小板数≧５０，０００／ｕＬ（独立した輸血）
＊ヘモグロビン≧８．０ｇｍ／ｄＬ（ＲＢＣ輸液剤を受け入れてもよい）
＊クレアチニンクリアランスあるいはラジオアイソトープＧＦＲ≧７０ｍｌ／ｍｉｎ／１．７３ｍ２、または
＊血清中クレアチニン≦２．０ｍｇ／ｄＬ
＊総ビリルビン≦年齢の正常上限（ＵＬＮ）の１．５ｘ
＊血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＳＧＰＴ）（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ＡＬＴ］）≦２．５ｘ制度上のＵＬＮ
＊血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（ＳＧＯＴ）（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［ＡＳＴ］）≦制度上のＵＬＮの２．５倍
＊血清アルブミン≧２．５ｇ／ｄＬ
＊患者はこの試験に入る前にすべての以前の治療の有意な急性毒性から回復していなければならず、他のすべての適格基準を満たさなければならない。
＊妊娠は、出産の可能性の女性への最後の投与後１２ヶ月間は回避されなければならない。出産の可能性の女性の患者は妊娠していてはならず、授乳していてもならない。出産の可能性の女性の患者は処置を始める前に２４時間以内に負の血清または尿妊娠テストを持っていなければならない。
＊出産の可能性のある女性は、試験への参加中および最後の投与後の１２ヶ月間の１つの障害式避妊法を含む許容可能な避妊の２つの形態を使用することを要求される；医学的な理由または個人的な理由で、禁断に対する１００％の関与は産児制限の許容可能な形態と考えられる。すべての患者は、調査者による、あるいはＯＢ／婦人科医による、あるいはこの専門領域で資格のある他の医師による避妊のカウンセリングを受け入れなければならない。
＊制度上のガイドラインに従って署名したインフォームドコンセントが得られなければならない。
除外基準：
＊プロトコル治療に耐える患者の能力を損なうことになるか、試験の手順または結果に干渉することになる可能性が高い、任意の臨床的に有意な無関係な全身疾患（深刻な感染症あるいは重大な心機能不全、肺機能不全、肝機能不全、他の臓器機能不全）を抱える患者
＊任意の他の抗癌治療または治験薬治療を受ける患者
＊フォローアップ訪問のために戻ったり、あるいは治療に対する毒性を評価するのに必要なフォローアップ試験を受けたりすることができない患者
＊執刀医によって決定されるように平均寿命＜１２週間
＊カプセル剤を呑み込むことができないこと
＊腸管内吸収に干渉することになる吸収不良症候群あるいは他の疾病
＊うっ血性心不全の病歴
＊薬物を必要とする心室性不整脈の病歴
＊適切な電解液の追加にもかかわらず機関の正常下限未満として定義された制御されない低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症
＊先天性ＱＴ延長症候群。
【１４７６】
研究設計：患者は１－２８日目に週に一度、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）化合物をＰＯで受け入れる。処置は疾患の進行または受け入れがたい毒性のない状態で最大で２６コースにわたって２８日ごとに繰り返す；
【１４７７】
主要評価項目：
＊ＲＥＣＩＳＴ基準を使用する段階的な奏効率（ＰＲとＣＲ）［時間枠：最大で１２か月］［安全性の問題として指定されたもの：なし］
＊真の未知の奏効率の９５パーセントの信頼区間推定値は３つの層の各々について構築される。確認された完全寛解、部分寛解、および安定した疾患が確認された患者の割合は３

つの層の各々について記述的に報告される。時間対客観的応答の累積発生率の関数も提供される。
【１４７８】
副次的評価項目：
＊保持された客観的応答の持続時間［時間枠：その後確認された完全寛解または部分寛解を記録する最初の走査から、記録された進行または研究中の死亡の早い方まで。最大で１２ヶ月評価した］［安全性の問題として指定されたもの：なし］
＊無進行生存［時間枠：式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を用いる当初の処置の日付から、試験中の進行あるいは死亡の中で最も早いときまで。最大で１２ヶ月評価した］［安全性の問題として指定されたもの：なし］
＊移植後の最初の６ヶ月間の医療費
＊患者および移植片生着
【１４７９】
実施例１４８：再発性の悪性星状細胞腫の処置における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の安全性、耐性、および抗腫瘍有効性の第Ｉ相／第ＩＩ相臨床試験
【１４８０】
これは、再発性の悪性星細胞腫（神経膠芽腫、神経膠肉腫、未分化星状細胞腫、退形成乏突起神経膠腫、未分化の乏突起星細胞腫、および未分化の上衣腫）を抱える患者における、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の安全性、耐性、および抗腫瘍有効性を調査するための単一施設の非盲検の非ランダム化第Ｉ相／ＩＩ相試験である。患者は最大で５つのサイクルにわたって処置される。処置サイクルは、２８日＋７日の休養として定義される（サイクル１～４の２８＋７日、およびサイクル５の２８日）。処置の継続基準が満たされるまで、次のサイクルは開始されない。同時の支持療法が可能である。
【１４８１】
患者：好適な被験体は１８歳以上の男女である。
【１４８２】
基準：包含基準：
＊試験の性質について知らされており、書面によるインフォームドコンセントをうけている。
＊少なくとも１８歳
＊０、１、あるいは２のＥＣＯＧパフォーマンス、あるいはＫＰＳ（カルノフスキー・パフォーマンス・ステータス）≧６０。
＊ＷＨＯグレード４星細胞腫（神経膠芽腫または神経膠肉腫）、またはＷＨＯグレード３未分化星状細胞腫、退形成乏突起神経膠腫、未分化の乏突起星細胞腫、あるいは未分化の上衣腫の病理学的な検証。
＊化学療法と放射線の少なくとも１つの処置に失敗した後の記録された再発性の神経膠芽腫、神経膠肉腫、未分化星状細胞腫、退形成乏突起神経膠腫、未分化の乏突起星細胞腫、あるいは未分化の上衣腫。
＊少なくとも３ヶ月の予想生存期間
＊実施された場合、腫瘍細胞減少手術から少なくとも２週間、ベバシズマブあるいは他の化学療法から４週間（以前の化学療法がニトロソ尿素だった場合、６週間）、および、放射線療法の完了から１２週間。
＊プロトコルで定義されるように周期的に画像処理色素を用いないまたは用いるＭＲＩ走査を受けることができる能力
＊少なくとも７日間の薬物の投薬中断は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の最初の投与量の投与前にＣＹＰ２Ｃ９とＣＹＰ３Ａ４を誘発する
＊保存された主要な臓器機能、すなわち：血液白血球数≧３．０×１０９／Ｌ血液絶対好中球数≧１．５×１０９／Ｌ血小板数≧１００ｘ１０９／Ｌ血液ヘモグロビン≧１００ｇ

／ｌ（輸液剤が許可される）血漿総ビリルビンレベル≦ｌ正常ｌ（つまり基準）範囲の制度上の上限（ＵＬＮ）の１．５倍血漿ＡＳＴ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）あるいはＡＬＴ≦ｌ正常ｌ範囲の制度上の上限（ＵＬＮ）の２．５倍血漿クレアチニン≦ｌ正常ｌ範囲の制度上の上限（ＵＬＮ）の１．５倍１２－リードＥＣＧ正常なトレーシングを用いる；あるいは、臨床的に有意でなく、医療的介入を必要としない変化は、およびＱＴｃ＜５００ｍｓ最初の試験処置日前にＣＹＰ２Ｃ９あるいはＣＹＰ３Ａ４を阻害または誘導する少なくとも７日間の投薬中断。

除外基準：

＊調査者に従って患者に許容しがたいリスクをもたらす進行中の感染あるいは他の主要な最近のまたは進行中の疾患

＊過去２８日以内のグレード３以上の便秘あるいは無作為化前１４日間以内のグレード２の便秘。（便秘が便秘の最適な管理でグレード１まで低下した場合、過去１４日以内のグレード２の便秘を抱える患者を再度選別することができる）

＊限定されないが、活性な心疾患と重大な痴呆を含む共存する制御されない病状

＊抗レトロウイルス療法を必要とする、Ｂ型肝炎またはＣ型肝炎、あるいは、ＨＩＶ感染症

＊基底細胞皮膚癌以外の活性な悪性病変

＊過去３年の他の活性な悪性病変

＊４週間以内の主要な外科手術

＊機能的なニューロイメージング（ＰＥＴ、ダイナミックＭＲＩ、ＭＲＳ、ＳＰＥＣＴ）によって、あるいは再発の記録された組織学的な確認での再操作によって明白な進行がない限り、従来の定位放射線照射またはガンマナイフ放射線照射あるいは陽子放射線

＊以下のような以前の抗腫瘍治療：放射線治療から少なくとも１２週間；少なくともテモゾロミドまたはベバシズマブを用いる以前の処置から４週間、ＢＣＮＵあるいはＣＣＮＵの６週間。

＊産児制限（経口避妊薬、ＩＵＤ）の許容可能な方法の使用に同意しない出産の可能性のある女性（ＷＯＣＢＰ）。この試験の目的のために、ＷＯＣＢＰは、初経を経験し、卵管結紮術を経験しておらず、および、閉経後ではないあらゆる女性を含む。閉経後は以下のように定義される：無月経≧別の原因のなく連続して１２か月。

＊医学的に制御されない１型または２型糖尿病

＊妊娠あるいは授乳

＊４週間以内の他の治験に現在参加していること。

＊薬物の最適化後の米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス＞２（付録４を参照）、あるいはＫＰＳ＜６０

＊３ヶ月未満の予想される平均寿命

＊治験薬への禁忌あるいは既知のまたは疑いのある過敏症

＊ＣＹＰ２Ｃ９を誘導し、またはＣＹＰ２Ｃ９の有力な阻害剤であり、あるいは治療域が狭いＣＹＰ３Ａ４の敏感な基質である併用薬を摂取しなければならない患者は参加しないこともある。

＊任意の理由により調査者によって判断される試験への参加の適切性が欠けていること

【１４８３】

研究設計：

【１４８４】

試験は二相に分割される。第１の相では、１０－２０人の患者が登録され、２８日間にわたって式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の３００－５２０ｍｇのＢＩＤで処置される。第１相の主要評価項目は、再発性または進行性の神経膠芽腫の患者における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の推奨された第２相投与（ＲＰ２Ｄ）を決定し、および、この患者群における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の安全性と毒性を評価することである。試験は３＋３設計を備えており、第１のコホートは、最大で５サイクルで繰り返される２８日間にわたって４００ｍｇの式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物で処置される。

好中球減少症などの用量制限毒性（ＤＬＴ）が生じた場合、投与は中断され、個々の患者は、正規化後、標準化された手順に従って同じまたは低い投与レベルで再開される。特定の投与レベルを受ける最初の３人の患者のうちの２人または３人が、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を用いる処置の最初の２８日間にＤＬＴを経験した場合、以下の患者は低い投与レベルで処置される。１つのＤＬＴが最初の３人の患者における投与の最初の２８日間で生じる場合、さらに３人の患者が同じ投与レベルで処置される。６つの患者のうちの２人がＤＬＴを示す場合、次の患者は低い投与レベルで処置される。６人の患者のうちＤＬＴのない、あるいは、最大で１つのＤＬＴがある最も高い投与レベルは、ＲＰＴＤである。後のコホートのための投与量の調整に対する評価はすべて、処置の最初の２８日間に行われる。非進行性の患者は、合計して５つの２８日間サイクル（２４週間）で治療されることがある。

【１４８５】

第２相では、１２人の患者が登録され、５サイクルで反復される２８日間にわたって式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の同定されたＲＰ２Ｄで処置される。第ＩＩ相の主要評価項目は、２４週目の無進行の患者の割合を評価し、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物の安全性、耐性、および有害事象プロフィールを評価することである。

【１４８６】

主要評価項目：

＊第Ｉ相－推奨される第ＩＩ相の投与量を決定する。［時間枠：８か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］

＊第ＩＩ相－抗腫瘍効果を決定する［時間枠：４か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］

＊第Ｉ相－安全性と耐性の尺度としての有害事象を抱える参加者の数［時間枠：６か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］

＊物理的な／神経学的検査（病理学的所見および質と量）。

＊有害事象（１投与レベル当たりの質および量）

＊バイタルサイン、ＥＣＧ、検査パラメータ（検査パラメータ、記述統計学のための質と量としての病理学的所見）

【１４８７】

副次的評価項目：

＊腎臓の第Ｉ相－最大耐量（ＭＴＤ）［時間枠：８か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物のＭＴＤを同定すること。

＊第Ｉ相－最適応答の分子マーカー［時間枠：８か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］最適応答のサブ集団群を予測することがある潜在的な分子マーカーの評価

＊第Ｉ相－ＩＧＦ（インシュリン様増殖因子）－１Ｒ経路の分子マーカー［時間枠：８か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］悪性の星細胞腫を抱える患者における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物による処置の後にＩＧＦ－１Ｒ経路活性化／阻害の代替分子マーカーを評価すること。

＊第ＩＩ相－無増悪期間（ＴＴＰ）および全生存期間（ＯＳ）［時間枠：４か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を用いて処置された患者の無増悪期間（ＴＴＰ）と全生存期間（ＯＳ）を判定すること。

＊第ＩＩ相－全奏効率［時間枠：４か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を用いる処置の後に再発性の悪性星細胞腫の全奏効率（ＯＲＲ）を評価すること。

＊第ＩＩ相－応答の画像化の証拠。［時間枠：４か月］［安全性の問題として指定されたもの：はい］ＲＡＮＯ基準（Ｔ２－ＦＬＡＩＲ、ＤＷＩ（拡散強調画像法）、潅流ＭＲＩおよびマルチボクセルＭＲＳ（磁気共鳴分光法）配列にさらなる特別な注意を払って）Ｍ

ＲＩ（磁気共鳴撮像）配列上の応答の代替的な画像処理の証拠を同定すること。

【１４８８】

実施例１４９：医薬組成物：

実施例１４９Ａ：非経口組成物

【１４８９】

注射による投与に適切な非経口医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の１００ｍｇの化合物をＤＭＳＯに溶解させ、その後、１０ｍＬの０．９％無菌食塩水と混合させる。混合物を、注入による投与に適した投与量単位の形態に組み込む。

【１４９０】

別の実施形態において、注入可能な製剤を形成するために以下の成分を混合する：

【１４９１】

【表８】

成分	量
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) 又は NaOH (1 M)	適量～適切なｐＨ
水（蒸留、滅菌）	適量～ 20 mL

【１４９２】

水を除く上記成分を全て組み合わせて撹拌し、必要に応じてわずかに加熱する。その後、十分な量の水を加える。

【１４９３】

実施例１４９Ｂ：経口組成物

経口送達のための医薬組成物を調製するために、１００ｍｇの式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物を７５０ｍｇのスターチと混合する。経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに混合物を入れる。

【１４９４】

別の実施形態において、以下の成分を密に混合し、単一の分割錠に圧縮する。

【１４９５】

【表９】

成分	錠剤ごとの量 , mg
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

【１４９６】

さらに別の実施形態において、以下の成分を密に混合し、ハードシェルのゼラチンカプセ

ルに充填する。
【１４９７】
【表１０】

成分	錠剤ごとの量, mg
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物	200
ラクトース 噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

【１４９８】
さらに別の実施形態において、経口投与用の溶液／懸濁液を形成するために以下の成分を混合する：
【１４９９】
【表１１】

成分	量
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物	1 g
無水炭酸ナトリウム	0.1 g
エタノール (200 proof), USP	10 mL
精製水, USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

【１５００】
実施例１４９Ｃ：舌下（ハードロゼンジ）組成物
硬ドロップ剤などの口腔送達用の医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物１００ｍｇを、１．６ｍＬのライトコーンシロップ、２．４ｍＬの蒸留水、および、０．４２ｍＬのミント抽出物と混ぜ合わせた４２０ｍｇの粉砂糖と混合する。混合物を穏やかに混ぜ合わせ、型に注ぐことで、口腔投与に適した錠剤を形成する。
【１５０１】
実施例１４９Ｄ：吸入組成物
吸入送達用の医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物２０ｍｇを、５０ｍｇの無水クエン酸、および、１００ｍＬの０．９％塩化ナトリウム溶液と混合する。吸入投与に適した、例えば噴霧器のような吸入送達ユニットに混合物を組み込む。
【１５０２】
実施例１４９Ｅ：直腸ゲル組成物
直腸送達に適した医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物１００ｍｇを、２．５ｇのメチルセルロース（１５００ｍＰａ）、１００ｍｇのメチルパラペン、５ｇのグリセリン、および、１００ｍＬの精製水と混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適した、例えばシリンジのような直腸送達ユニットに組み込む。

【１５０３】
実施例１４９Ｆ：坐薬製剤
総重量２．５ｇの座薬は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物１００ｍｇを、Ｗｉｔｅｐｓｏｌ（商標）Ｈ－１５（飽和植物脂肪酸のトリグリセリド；Ｒｉｃｈｅｓ－Ｎｅｌｓｏｎ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ）と混合することによって生成され、以下の組成物を有する：
【１５０４】
【表１２】

成分	坐剤ごとの量, mg
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物	500
Witepsol® H-15	平衡

【１５０５】
実施例１４９Ｇ：局所ゲル組成物
医薬的な局所ゲル組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物１００ｍｇを、１．７５ｇのヒドロキシプロピルセルロース、１０ｍＬのプロピレングリコール、１０ｍＬのミリスチン酸イソプロピル、および、１００ｍＬの精製アルコールＵＳＰと混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、局所投与に適した、例えばチューブなどの容器に組み込む。
【１５０６】
実施例１４９Ｈ：点眼溶液組成物
医薬的な点眼液組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＶ）の化合物１００ｍｇを、１００ｍＬの精製水中の０．９ｇのＮａＣｌと混合させ、０．２．ミクロンのフィルタを用いてろ過する。結果として生じた点眼溶液をその後、点眼投与に適した点眼容器のような点眼送達ユニットに組み込む。
【１５０７】
本明細書に記載される実施例と実施形態は、例証目的のためのものに過ぎず、実施形態によっては、様々な修飾または変更は本開示と添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P 35/02	*(2006.01)*		A61P	35/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*		A61P	43/00	111
C07D 401/12	*(2006.01)*		C07D	401/12	
C07D 403/12	*(2006.01)*		C07D	403/12	
C07D 405/12	*(2006.01)*		C07D	405/12	

(72)発明者 ロペス，アンブロシオ，ジュニア．
アメリカ合衆国 ７８２３５ テキサス州 サンアントニオ サウス・ニュー・ブランフェルズ ７８０３ アパートメント ２２０８
(72)発明者 カンポス，ビスマルク
アメリカ合衆国 ７８２６６ テキサス州 サンアントニオ トランクィオ・ウェイ ７４０３
(72)発明者 ワン，ファ－ユ レオ
アメリカ合衆国 ７８２４９ テキサス州 サンアントニオ ピカーン・スプリングス・ロード ５５１１ アパートメント ３１０３

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献
特表２０１５－５２１６０３（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１６／０２３７０６９（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００２／００２５３４（WO，Ａ１）
国際公開第２００１／０５３３３１（WO，Ａ２）
特表２００８－５１８０１４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／１３８４７９（WO，Ａ１）
Hu, Hongyu; Wu, Jun; Ao, Mingtao; Wang, Huiru; Zhou, Tongtong; Xue, Yuhua; Qiu, Yingkun; Fang, Meijuan; Wu, Zhen，Synthesis, structure-activity relationship studies and biological evaluation of novel 2,5-disubstituted indole derivatives as anticancer agents，Chemical Biology & Drug Design，2016年，88(5)，766-778

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）