

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年4月5日(2012.4.5)

【公表番号】特表2010-520886(P2010-520886A)

【公表日】平成22年6月17日(2010.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2010-024

【出願番号】特願2009-552927(P2009-552927)

【国際特許分類】

C 07 D 403/12	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 31/18	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 403/12	C S P
A 61 K 31/506	
C 07 D 471/04	1 0 6 C
A 61 P 35/00	
A 61 P 29/00	
A 61 P 37/02	
A 61 P 37/06	
A 61 P 25/00	1 0 1
A 61 P 9/00	
A 61 P 31/18	
A 61 P 3/10	
A 61 P 19/10	
A 61 P 25/28	
A 61 P 25/14	
A 61 P 25/16	
A 61 P 25/18	
A 61 P 25/00	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 19/02	
A 61 P 7/00	

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月22日(2011.2.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

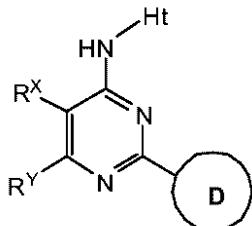
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式I:

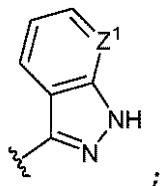
【化15】



I

[式中、Htは下記:

【化16】



;

であり;

ここでHt上のいずれかの置換可能な炭素は独立して、そして任意に、-R<sup>1~0</sup>で置換されており;

環Dは3~10員の脂環式又はヘテロサイクリルであり;

ここで該ヘテロサイクリルはO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1~2個を含有し;そしてここで脂環式又はヘテロサイクリルは独立して、そして任意に-R<sup>5</sup>1~5個で置換されており;環Dは炭素原子を介してピリミジンに結合しており;

Z<sup>1</sup>はN、CH、又はCR<sup>1~0</sup>であり;

R<sup>X</sup>はH、ハロ、又はC<sub>1~6</sub>アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に、ハロ、-CN、および-ORから選択される基1~5個で置換されており;

R<sup>Y</sup>はH、ハロ、C<sub>1~6</sub>アルキル、又はO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1~2個を含有する5~6員のヘテロサイクリル環であり;

ここで前記R<sup>Y</sup>は独立して、そして任意に1~4個のハロ、CN、OR、又はC<sub>1~6</sub>アルキルで置換されており;

各R<sup>1~0</sup>は独立してC<sub>1~6</sub>アルキル、ハロC<sub>1~6</sub>アルキル、ハロ、OR、C(=O)R、CO<sub>2</sub>R、COCOR、NO<sub>2</sub>、CN、S(O)R、SO<sub>2</sub>R、SR、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)R、N(R<sup>4</sup>)COR、又はN(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>Rから選択され;

各R<sup>4</sup>は独立してH、C<sub>1~6</sub>アルキル、又はハロC<sub>1~6</sub>アルキルから選択され;

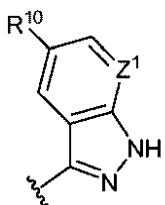
各R<sup>5</sup>は独立してハロ、ハロC<sub>1~6</sub>アルキル、又はC<sub>1~6</sub>アルキルから選択され;そして、

各Rは独立してH、C<sub>1~6</sub>アルキル、又はハロC<sub>1~6</sub>アルキルから選択される]の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

【請求項2】

H t が下記：

【化17】



である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup>がハロである、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>がフルオロである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Z<sup>1</sup>がC R<sup>1</sup>である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

Z<sup>1</sup>がNである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>X</sup>がH又はC<sub>1～6</sub>アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に1～5個のハロで置換されている、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>X</sup>がH又はC<sub>1～4</sub>アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に1～5個のハロで置換されている、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

前記アルキルがメチル、エチル、シクロプロピル、又はイソプロピルであり、ここで各アルキルは独立して、そして任意に1～5個のハロで置換されている、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>X</sup>がHである、請求項7記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>X</sup>がメチルである、請求項7記載の化合物。

【請求項12】

ハロがフルオロである、請求項7～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>Y</sup>がハロ又はC<sub>1～6</sub>アルキルである、請求項7～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R<sup>Y</sup>がメチルである、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>Y</sup>がO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロサイクリルである、請求項7～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R<sup>Y</sup>がO又はNから選択されるヘテロ原子1～2個を含有する6員のヘテロサイクリルである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

前記ヘテロサイクリルがモルホリニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである、請求項16記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>Z</sup>がHである、請求項7～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

環Dが5～10員の脂環式又はヘテロサイクリルである、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項20】**

環Dが5～7員の脂環式である、請求項19記載の化合物。

**【請求項21】**

環Dがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はアダマンチルである、請求項19記載の化合物。

**【請求項22】**

環Dがシクロヘキシルである、請求項21記載の化合物。

**【請求項23】**

環Dがヘテロ原子1個を含有する5～7員のヘテロサイクリルである、請求項18記載の化合物。

**【請求項24】**

環Dが酸素原子1個を含有する6員のヘテロサイクリルである、請求項23記載の化合物。

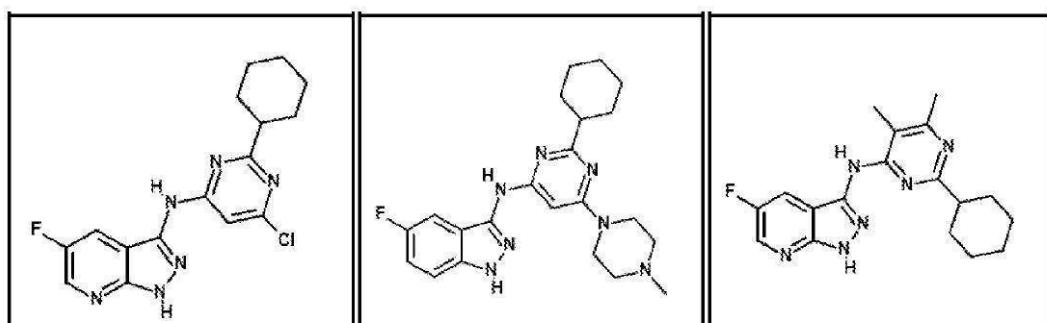
**【請求項25】**

R<sup>5</sup>がハロ又はC<sub>1～6</sub>アルキルである、請求項19～24のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項26】**

下記：

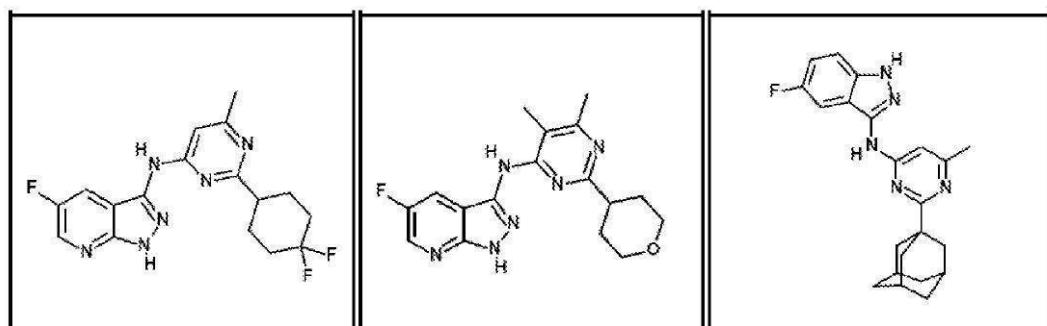
**【化18】**



I-1

I-2

I-3

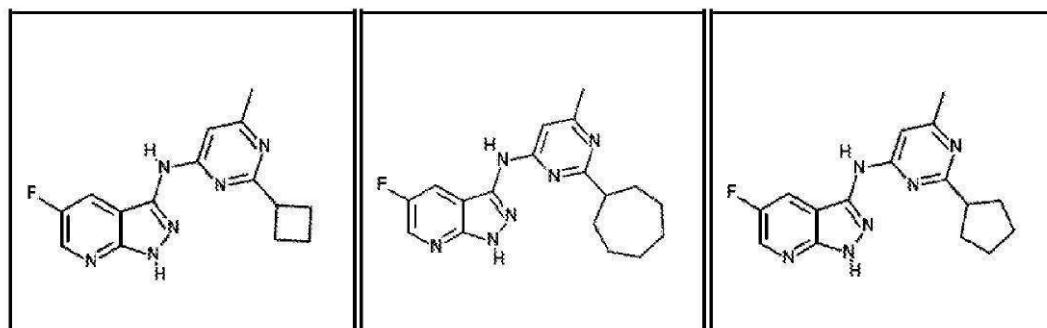


I-4

I-5

I-6

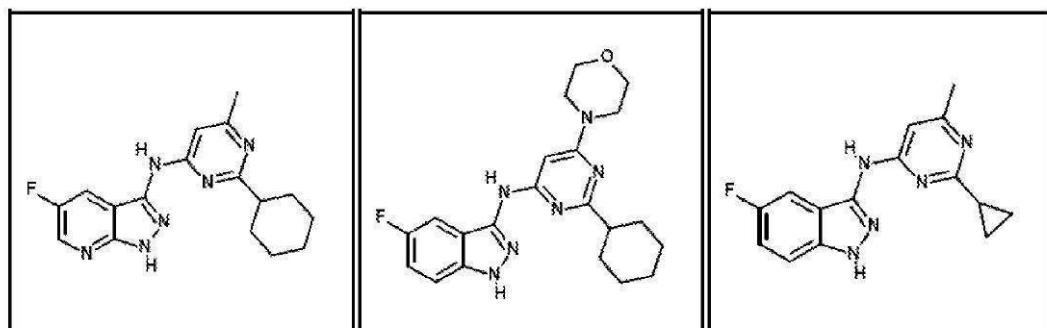
【化 19】



I-7

I-8

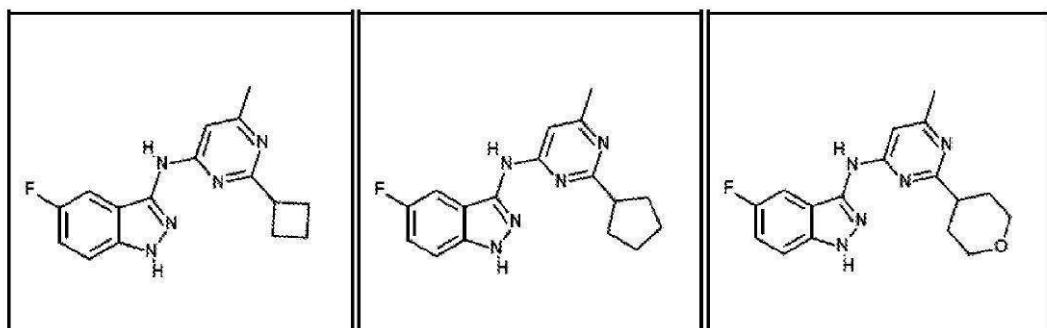
I-9



I-10

I-11

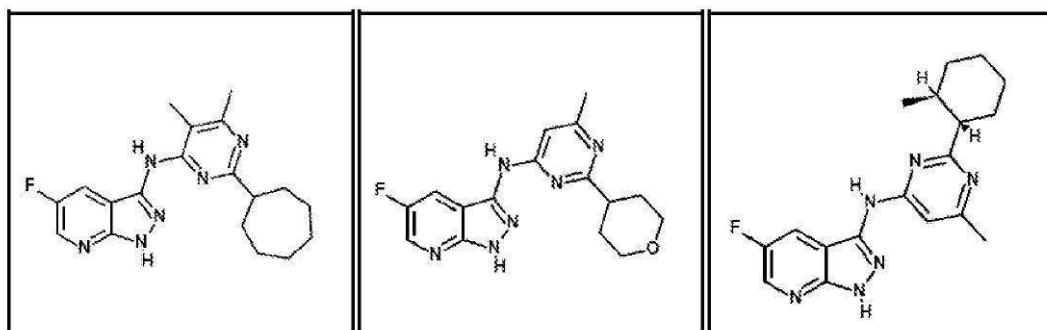
I-12



I-13

I-14

I-15

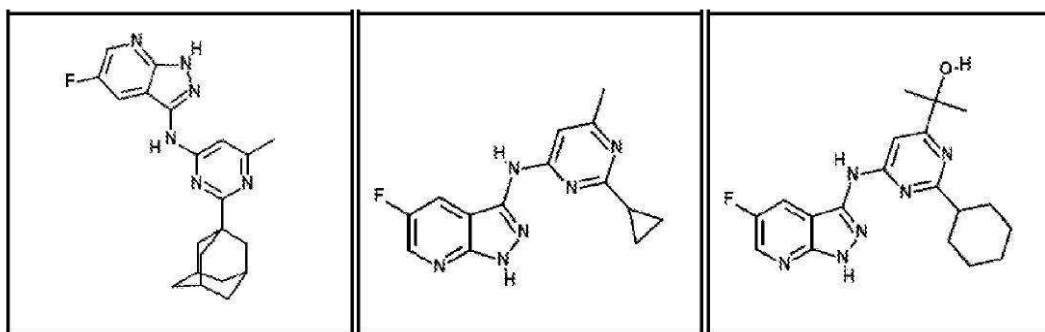


I-16

I-17

I-18

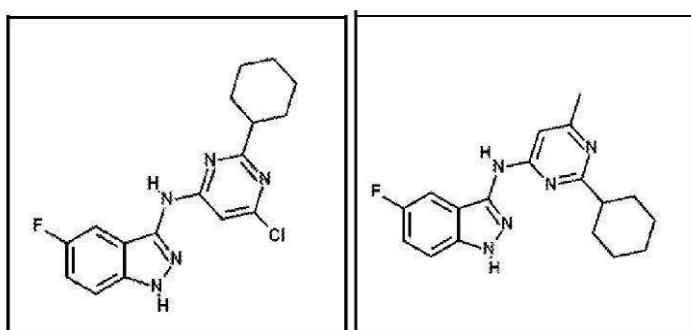
## 【化 2 0】



I-19

I-20

I-21



I-22

I-23.

から選択される、請求項 1の化合物。

## 【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、および製薬上許容しうる担体、アジュバント、又はビヒクルを含む組成物。

## 【請求項 2 8】

化学療法剤又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬を更に含む請求項 2 7 記載の組成物。

## 【請求項 2 9】

請求項 1 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物でエクスピボ又はインビトロの生物学的試料中の G S K - 3 活性を阻害する方法。

## 【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、糖尿病、骨粗鬆症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連痴呆、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S 、ルーゲーリック病) 、多発性硬化症 ( M S ) 、統合失調症、白血球減少症、卒中、及び慢性関節リューマチから選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させるための組成物。

## 【請求項 3 1】

前記疾患が卒中である、請求項 3 0記載の組成物。

## 【請求項 3 2】

前記疾患が糖尿病である、請求項 3 0記載の組成物。

## 【請求項 3 3】

前記疾患が統合失調症である、請求項 3 0記載の組成物。

## 【請求項 3 4】

前記疾患が双極性障害である、請求項 3 0記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

前記疾患が白血球減少症である、請求項 3 0記載の組成物。

## 【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、卒中、脊髄傷害、外傷性脳傷害、シャルコー - マリー - ツース病、及び糖尿病性神経障害から選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させるための組成物。

【請求項 37】

前記疾患又は状態が卒中である、請求項 36 記載の組成物。

【請求項 38】

虚血が生じた後に前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 37 記載の組成物。

【請求項 39】

卒中後の回復のために前記組成物が使用される、請求項 37 記載の組成物。

【請求項 40】

前記組成物が、糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、ルーゲーリック病) を治療するための薬剤、多発性硬化症 (MS) を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬と組み合わせて投与され、ここで、前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切であることを特徴とする、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記組成物が、脊髄傷害を治療するための薬剤、外傷性脳傷害を治療するための薬剤、シャルコー - マリー - ツース病を治療するための薬剤、又は糖尿病性神経障害を治療するための薬剤から選択される追加的治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 36 記載の組成物。

【請求項 42】

前記組成物が、物理療法と組み合わせた投与のためのものである、請求項 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 43】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における軸索及び樹状突起の分枝化を増大させるための組成物。

【請求項 44】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における神経発生を増大させるための組成物。

【請求項 45】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における血管形成を増大させるための組成物。

【請求項 46】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞の形成性を増大させるための組成物。

【請求項 47】

前記組成物が、糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、ルーゲーリック病) を治療するための薬剤、多発性硬化症 (MS) を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬をさらに含み、ここで、前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切である、請求項 30 に記載の組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

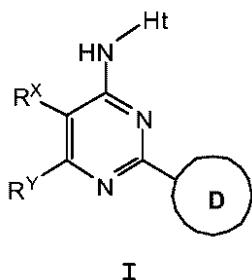
本発明により提供される化合物はインビトロ、インビボ、及びエクスピボにおいてキナーゼを阻害するために有用である。これらの化合物は生物学的及び病理学的な現象におけるキナーゼの研究；そのようなキナーゼにより媒介される細胞内シグナルransダクション経路の研究；及び新しいキナーゼ阻害剤の比較評価のために有用である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

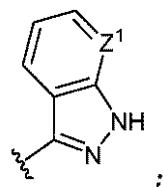
下記式I:

【化15】



[式中、Htは下記:]

【化16】



であり；

ここでHt上のいずれかの置換可能な炭素は独立して、そして任意に、-R<sup>1~0</sup>で置換されており；

環Dは3~10員の脂環式又はヘテロサイクリルであり；

ここで該ヘテロサイクリルはO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1~2個を含有し；そしてここで脂環式又はヘテロサイクリルは独立して、そして任意に-R<sup>5</sup>1~5個で置換されており；環Dは炭素原子を介してピリミジンに結合しており；

Z<sup>1</sup>はN、CH、又はCR<sup>1~0</sup>であり；

R<sup>X</sup>はH、ハロ、又はC<sub>1~6</sub>アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に、ハロ、-CN、および-ORから選択される基1~5個で置換されており；

R<sup>Y</sup>はH、ハロ、C<sub>1~6</sub>アルキル、又はO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1~2個を含有する5~6員のヘテロサイクリル環であり；

ここで前記R<sup>Y</sup>は独立して、そして任意に1~4個のハロ、CN、OR、又はC<sub>1~6</sub>アルキルで置換されており；

各R<sup>1~0</sup>は独立してC<sub>1~6</sub>アルキル、ハロC<sub>1~6</sub>アルキル、ハロ、OR、C(=O)R、CO<sub>2</sub>R、COCOR、NO<sub>2</sub>、CN、S(O)R、SO<sub>2</sub>R、SR、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)R、N(R<sup>4</sup>)COR、又はN(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>Rから選択され；

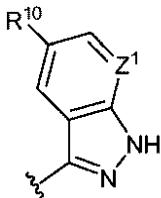
各 R<sup>4</sup> は独立して H、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、又はハロ C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルから選択され；各 R<sup>5</sup> は独立してハロ、ハロ C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、又は C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルから選択され；そして、

各 R は独立して H、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、又はハロ C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルから選択される] の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

(項目 2)

H t が下記：

【化 1 7】



である項目 1 記載の化合物。

(項目 3)

R<sup>1</sup> ~ <sup>0</sup> がハロである項目 1 又は 2 記載の化合物。

(項目 4)

R<sup>1</sup> ~ <sup>0</sup> がフルオロである項目 3 記載の化合物。

(項目 5)

Z<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> ~ <sup>0</sup> である項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

Z<sup>1</sup> が N である項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R<sup>X</sup> が H 又は C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

R<sup>X</sup> が H 又は C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルであり、ここでアルキルは独立して、そして任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目 7 記載の化合物。

(項目 9)

アルキルがメチル、エチル、シクロプロピル、又はイソプロピルであり、ここで各アルキルは独立して、そして任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目 8 記載の化合物。

(項目 10)

R<sup>X</sup> が H である項目 7 記載の化合物。

(項目 11)

R<sup>X</sup> がメチルである項目 7 記載の化合物。

(項目 12)

ハロがフルオロである項目 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

R<sup>Y</sup> がハロ又は C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルである項目 7 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 14)

R<sup>Y</sup> がメチルである項目 1 3 記載の化合物。

(項目 15)

R<sup>Y</sup> が O、N、又は S から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロサイクリルである項目 7 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

R<sup>Y</sup> が O 又は N から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 6 員のヘテロサイクリルである項目 1 5 記載の化合物。

(項目 17)

前記ヘテロサイクリルがモルホリニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである項目 1  
6 記載の化合物。

(項目 18)

R<sup>2</sup> が H である項目 7 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

環 D が 5 ~ 10 員の脂環式又はヘテロサイクリルである項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に  
記載の化合物。

(項目 20)

環 D が 5 ~ 7 員の脂環式である項目 19 記載の化合物。

(項目 21)

環 D がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプ  
チル、又はアダマンチルである項目 19 記載の化合物。

(項目 22)

環 D がシクロヘキシルである項目 21 記載の化合物。

(項目 23)

環 D がヘテロ原子 1 個を含有する 5 ~ 7 員のヘテロサイクリルである項目 18 記載の化  
合物。

(項目 24)

環 D が酸素原子 1 個を含有する 6 員のヘテロサイクリルである項目 23 記載の化合物。

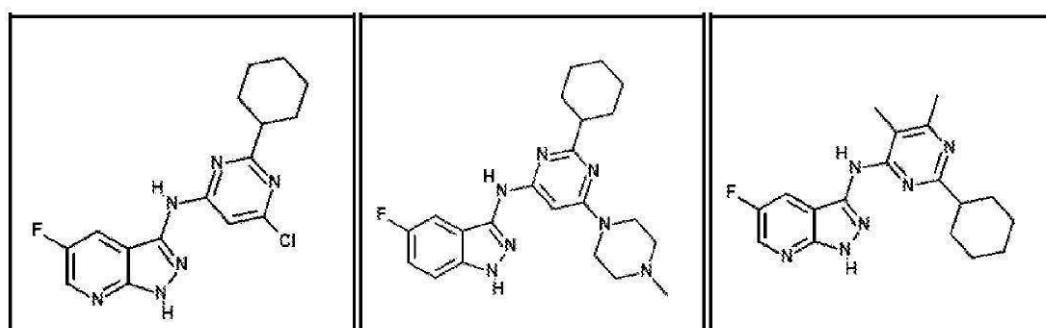
(項目 25)

R<sup>5</sup> がハロ又は C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルである項目 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物  
。

(項目 26)

下記：

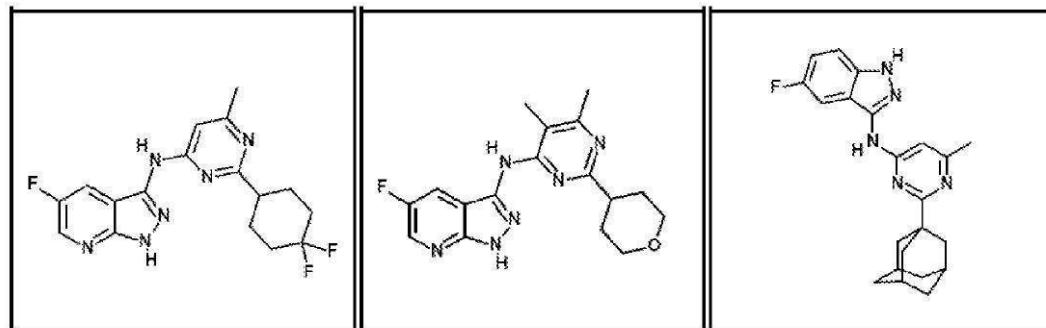
【化 18】



I-1

I-2

I-3

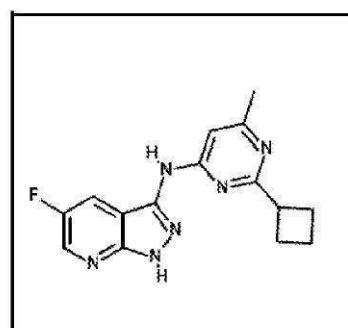


I-4

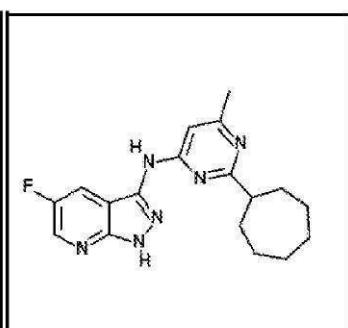
I-5

I-6

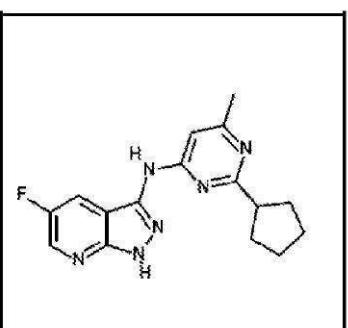
【化 19】



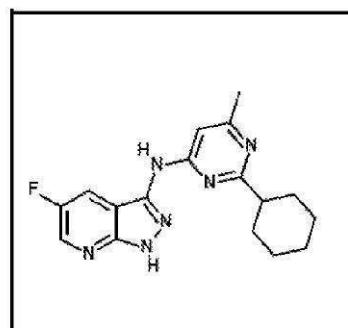
I-7



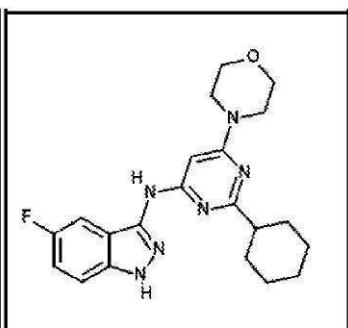
I-8



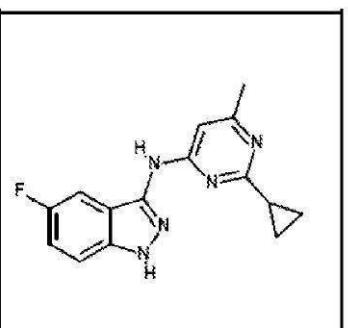
I-9



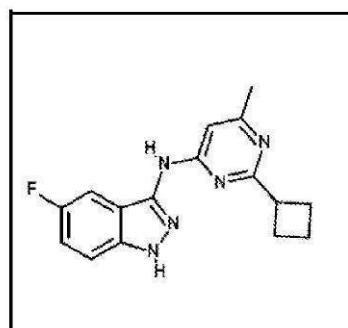
I-10



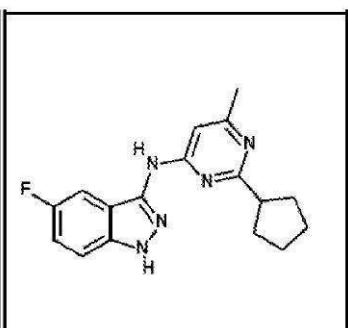
I-11



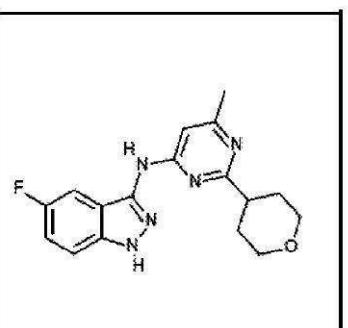
I-12



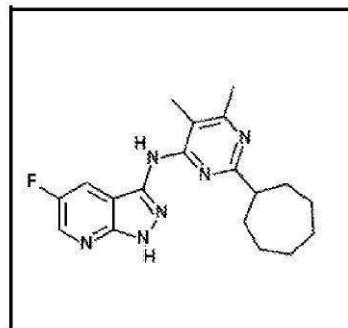
I-13



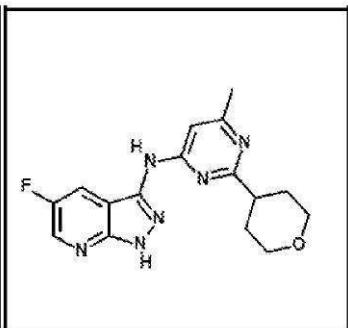
I-14



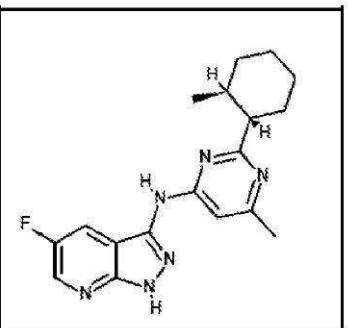
I-15



I-16

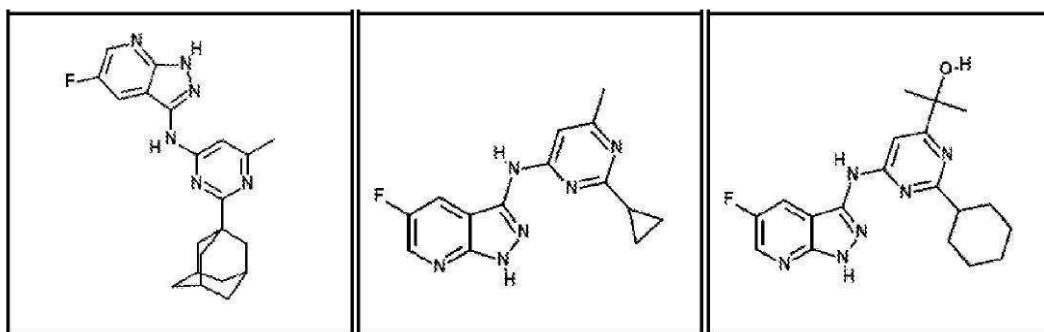


I-17



I-18

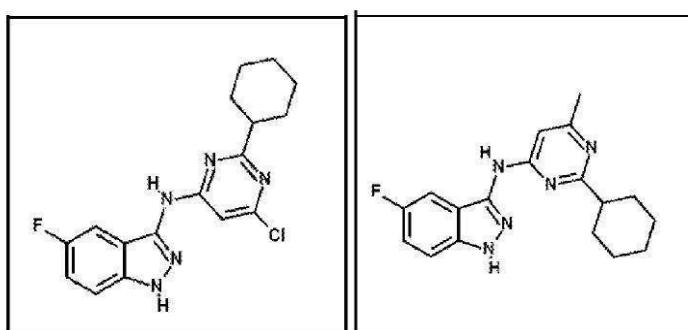
【化 2 0】



I-19

I-20

I-21



I-22

I-23.

から選択される項目 1 の化合物。(項目 27)項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物、および製薬上許容しうる担体、アジュバント、又はビヒクルを含む組成物。(項目 28)化学療法剤又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬を更に含む項目 27 記載の組成物。(項目 29)項目 11 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物でエクスピボ又はインビトロの生物学的試料中の GSK-3 活性を阻害する方法。(項目 30)項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を患者に投与する工程を含む、糖尿病、骨粗鬆症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連痴呆、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 (MS)、統合失調症、白血球減少症、卒中、及び慢性関節リューマチから選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させる方法。(項目 31)前記疾患が卒中である項目 30 記載の方法。(項目 32)前記疾患が糖尿病である項目 30 記載の方法。(項目 33)前記疾患が統合失調症である項目 30 記載の方法。(項目 34)前記疾患が双極性障害である項目 30 記載の方法。(項目 35)前記疾患が白血球減少症である項目 30 記載の方法。

(項目36)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物を患者に投与する工程を含む、卒中、脊髄傷害、外傷性脳傷害、シャルコー・マリー・ツース病、及び糖尿病性神経障害から選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させる方法。

(項目37)

前記疾患又は状態が卒中である項目36記載の方法。

(項目38)

虚血が生じた後に化合物が投与される項目37記載の方法。

(項目39)

卒中後の回復のために化合物が使用される項目37記載の方法。

(項目40)

糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）を治療するための薬剤、多発性硬化症（MS）を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬を前記患者に投与する追加的工程を含む項目30記載の方法であって、ここで：

- a) 前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切であり；そして、
- b) 前記追加的治療薬が単一の剤型として前記組成物と共に、又は多剤型の一部として前記組成物とは別個に投与される上記方法。

(項目41)

脊髄傷害を治療するための薬剤、外傷性脳傷害を治療するための薬剤、シャルコー・マリー・ツース病を治療するための薬剤、又は糖尿病性神経障害を治療するための薬剤から選択される追加的治療薬を前記患者に投与する追加的工程を含む項目36記載の方法。

(項目42)

物理療法と組み合わせた項目36～39のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における軸索及び樹状突起の分枝化を増大させる方法。

(項目44)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における神経発生を増大させる方法。

(項目45)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における血管形成を増大させる方法。

(項目46)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞の形成性を増大させる方法。