(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-521920
(P2024-521920A)
(43)公表日　令和6年6月4日(2024.6.4)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/519 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ	*31/502 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/502		

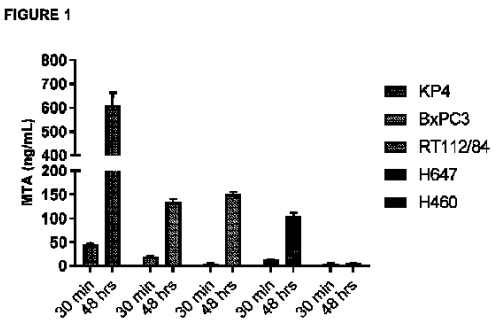
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全331頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-574589(P2023-574589)
(86)(22)出願日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月19日(2024.1.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/072693
(87)国際公開番号　WO2022/256806
(87)国際公開日　令和4年12月8日(2022.12.8)
(31)優先権主張番号　63/196,008
(32)優先日　令和3年6月2日(2021.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/362,438
(32)優先日　令和4年4月4日(2022.4.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/364,360
最終頁に続く

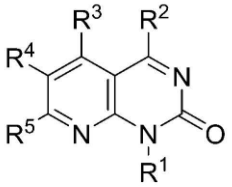
(71)出願人　520292006
アイディアヤ バイオサイエンシーズ，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４０８０，サウス サンフランシスコ，ショアライン コート ７０００，スイート ３５０
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　マイケル・パトリック・ディロン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤を含む併用療法

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。組み合わせ製品は、固形腫瘍を含む様々ながんの治療に有用である。組み合わせ製品は、多くのＭＡＴ２Ａ関連疾患及び／又はＰＲＭＴ関連疾患の治療にも有用である。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に有効量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を投与することと、前記対象に有効量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を投与することとを含む、前記方法。
【請求項２】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤が、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）阻害剤、又はタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）阻害剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤が、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、式ＩＩＩｄの化合物である、請求項１－３のいずれか１項に記載の方法：
【化１】



（ＩＩＩｄ）

（式中、
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^a、R^b、もしくはR^cで置換され、
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又

は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、

R^{4}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、ただし、R^{3}、R^{4}、及びR^{5}のうちの少なくとも１つは、水素以外であることを条件とし、

R^{1}は、R^{7}であり、ここで、R^{7}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{d}、R^{e}、もしくはR^{f}で置換され、

R^{2}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、－Ｏ－R^{8}、又は－NR^{9}R^{10}であり、ここで、

R^{8}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{g}、R^{h}、もしくはR^{i}で置換され、

R^{9}は、水素、アルキル、重水素アルキル、又はシクロアルキルであり、

R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換され、

R^{d}、R^{e}、R^{g}、R^{h}、R^{j}、R^{k}、R^{m}、及びR^{n}は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、

R^{f}、R^{i}、R^{l}、及びR^{o}は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアル

キル、アミノカルボニルアルキル、又は－X^c－R^{12}から独立して選択され、ここで、X^cは、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、及び任意選択により置換されたヘテロシクリルであり、ただし、R^1がヘテロシクリルである場合、R^fは、ヒドロキシではないことを条件とする）。

【請求項５】

R^1が、R^7であり、ここで、R^7は、R^d、R^e、又はR^fで任意選択により置換されたアリールであり、

R^2が、－NR^9R^{10}であり、ここで、

R^9は、水素又はアルキルであり、

R^{10}は、水素又はアルキルであり、

R^3が、水素であり、

R^4が、水素であり、

R^5が、ハロアルキルであり、

R^d、R^e、及びR^fは、それぞれ独立して、ハロである、請求項４に記載の方法。

【請求項６】

R^9が、水素である、請求項３－５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７】

R^{10}が、水素である、請求項３－６のいずれか１項に記載の方法。

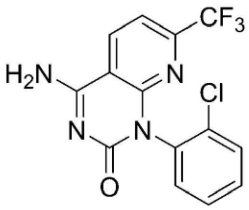
【請求項８】

前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、表１の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、化合物Ａ：

【化２】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１－８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩからなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１－９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表６の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表２及び表３の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の方法。

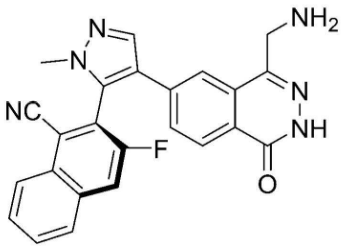
【請求項１３】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表４の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】

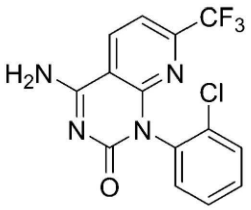
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表５の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１５】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表１１の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ：
【化３】



化合物Ｂ

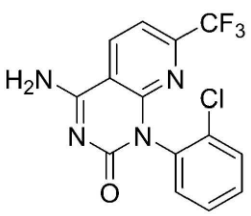
又はその薬学的に許容される塩である、請求項１－１０及び１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
化合物Ｂが、化合物Ｂ　ＨＣｌである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩である、請求項１－１０及び１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｄ及び化合物Ｅ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１－１０及び１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｆ及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１－１０及び１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、有効量の化合物Ａ：
【化４】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩を投与することと、
前記対象に、有効量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、前記方法。
【請求項２２】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤が、ＰＲＭＴ５阻害剤である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
化合物Ｂが、化合物Ｂ　ＨＣｌである、請求項２３に記載の方法。

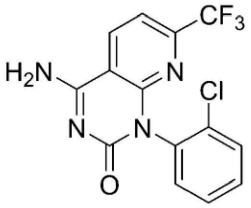
【請求項２５】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２７】
前記がんが、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡの蓄積、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、又はこれらの組み合わせを特徴とする、請求項１－２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記がんが、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、ＭＴＡの蓄積、又はこれらの組み合わせを特徴とする、請求項１－２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記がんが、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、星細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液様軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、及び中皮腫からなる群から選択される、請求項１－２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
前記がんが、固形腫瘍である、請求項１－２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤が、別個の剤形中にある、請求項１－３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤が、同じ剤形中にある、請求項１－３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品。
【請求項３４】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、式Ｉの化合物である、請求項３３に記載の組み合わせ製品。
【請求項３５】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、表１の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項３３又は３４に記載の組み合わせ製品。
【請求項３６】
前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、化合物Ａ：
【化５】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である、請求項３３－３５のいずれか１項に記載の組み合

わせ製品。
【請求項３７】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤が、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤である、請求項３３－３６のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項３８】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩからなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項３３－３７のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項３９】
前記ＩＩ　ＰＲＭＴ５阻害剤が、表２及び表３の化合物、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項３３－３８のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項４０】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表６又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項３３－３８のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項４１】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、表４、表５及び表１１の化合物、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項３３－３８のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項４２】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩である、請求項３３－３９のいずれか１項に記載の組み合わせ製品。
【請求項４３】
化合物Ｂが、化合物Ｂ　ＨＣｌである、請求項４２に記載の組み合わせ製品。
【請求項４４】
治療上有効な量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品。
【請求項４５】
治療上有効な量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＩＩ型ＰＲＭＴ５）阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品であって、前記ＭＡＴ２Ａは、化合物Ａ：
【化６】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である、前記組み合わせ製品。
【請求項４６】
前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩である、請求項４５に記載の組み合わせ製品。
【請求項４７】
化合物Ｂが、化合物Ｂ　ＨＣｌである、請求項４６に記載の組み合わせ製品。
【請求項４８】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩である、請求項４５に記載の組み合わせ製品。

【請求項４９】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項４５に記載の組み合わせ製品。

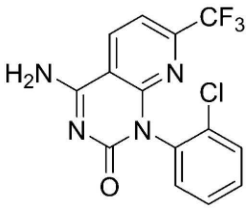
【請求項５０】

がんの治療に使用するためのメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤であって、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤と同時に又は逐次的に投与されるものである、前記阻害剤。

【請求項５１】

がんの治療に使用するためのメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤であって、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＩＩ型ＰＲＭＴ５）阻害剤と同時に又は逐次的に投与されるものであり、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、化合物Ａ：

【化７】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である、前記阻害剤。

【請求項５２】

ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩である、請求項５１に記載の使用。

【請求項５３】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩である、請求項５１に記載の使用。

【請求項５４】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項５１に記載の使用。

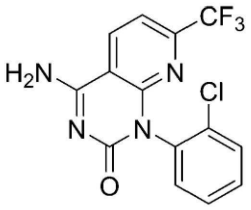
【請求項５５】

がんを治療するための医薬の製造におけるメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤の使用であって、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤が、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤と同時に又は逐次的に投与されるものである、前記使用。

【請求項５６】

がんを治療するための医薬の製造におけるメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤の使用であって、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＩＩ型ＰＲＭＴ５）阻害剤と同時に又は逐次的に投与されるものであり、前記ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、化合物Ａ：

【化８】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である、前記使用。

【請求項５７】

ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩である、請求項５６に記載の使用。

【請求項５８】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩である、請求項５６に記載の使用。

【請求項５９】

前記ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤が、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項５６に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年６月２日に出願された米国仮出願第６３／１９６，００８号、２０２２年４月４日に出願された米国仮出願第６３／３６２，４３８号、及び２０２２年５月９日に出願された米国仮出願第６３／３６４，３６０号の優先権を主張するものであり、その全内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

がんは、世界で主要な死因である。現行の治療的アプローチ、例えば、化学療法及び免疫療法の限界は、その細胞毒性作用ががん細胞に限定されず、正常組織内でも有害な副作用が生じ得ることである。

【０００３】

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ２Ａ（ＭＡＴ２Ａ）は、メチオニン（Ｍｅｔ）及びアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）を利用してｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）を生成する酵素である。ＳＡＭは、ＤＮＡ、ＲＮＡ及びタンパク質を含むいくつかの基質をメチル化するために使用される、細胞内の主要なメチル供与体である。ＳＡＭをメチル供与体として利用するメチラーゼの１つがタンパク質アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）である。ＰＲＭＴ５活性にはＳＡＭが必要とされるが、ＰＲＭＴ５は、５’メチルチオアデノシン（ＭＴＡ）によって競合的に阻害される。ＭＴＡは、メチオニンサルベージ経路の一部であるため、細胞内のＭＴＡレベルは、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）によって開始されるプロセスにおいて低く保たれている。

【０００４】

ＰＲＭＴ５は、ＩＩ型アルギニンメチルトランスフェラーゼであり、転写及びシグナル伝達に関与するタンパク質を対称的にジメチル化することによって、細胞周期の進行、アポトーシス及びＤＮＡ損傷応答の制御を含む、重要な細胞機能を制御している。しかしながら、ｓｈＲＮＡを使用したゲノムワイド遺伝的摂動スクリーニングのデータから、ＭＴＡＰ欠失がん細胞株におけるＰＲＭＴ５活性に対する選択的要件が明らかになった（Ｋｒｕｙｋｏｖ ｅｔ ａｌ，２０１６；Ｍａｒｊｏｎ ｅｔ ａｌ，２０１６及びＭａｒｋａｒｏｖ ｅｔ ａｌ，２０１６）。これらの細胞株では、ＭＴＡＰの欠失によって引き

起こされるＭＴＡの蓄積により、ＰＲＭＴ５が部分的に阻害され、これらの細胞は、更なるＰＲＭＴ５阻害に対して選択的に高い感受性を持つことになる。

【０００５】

いくつかのＰＲＭＴ５阻害剤が開発されているが、ＭＴＡＰ欠失がん細胞株に対する選択性はいまだ示されていない。この選択性の欠如は、阻害剤がＳＡＭ非競合的阻害剤又はＳＡＭ競合的阻害剤のいずれかであるため、ＭＴＡＰに特定されないという阻害剤の作用機序によって説明することができる（Ｋｒｕｙｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ，２０１６；Ｍａｒｊｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６及びＭａｒｋａｒｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）。

【０００６】

ＭＴＡＰ欠失／ＭＴＡ蓄積細胞に対する選択性を高めることは、ＭＴＡと非競合的／協働的にＰＲＭＴ５に結合する阻害剤を使用することによって達成することができる。（ＷＯ２０２１０５０９１５、ＷＯ２０２１０８６８７９、ＷＯ２０２１／１６３３４４、ＷＯ２０２２／０２６８９２、及びＵＳ１１０７７１０１）。ＭＴＡと非競合的に又はＭＴＡと協働的に結合するＰＲＭＴ５阻害剤では、ＭＴＡ存在下におけるＰＲＭＴ５への結合が、ＭＴＡ不在下における同じ阻害剤の結合よりも増加するであろう。したがって、そのような阻害剤は、ＭＴＡが高濃度で存在する場合に見かけ上より大きな効力で結合し、したがって、正常細胞と比べてＭＴＡ蓄積細胞においてＰＲＭＴ５を優先的に阻害することになる。

【０００７】

がん治療における近年の大きな進歩にもかかわらず、がんの影響を苦しむ個体には、より効果的な治療及び／又はより良い治療が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】米国仮出願第６３／１９６，００８号
【特許文献２】米国仮出願第６３／３６２，４３８号
【特許文献３】米国仮出願第６３／３６４，３６０号
【特許文献４】ＷＯ２０２１０５０９１５
【特許文献５】ＷＯ２０２１０８６８７９
【特許文献６】ＷＯ２０２１／１６３３４４
【特許文献７】ＷＯ２０２２／０２６８９２
【特許文献８】ＵＳ１１０７７１０１

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｋｒｕｙｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ，２０１６
【非特許文献２】Ｍａｒｊｏｎ　ｅｔ　ａｌ，２０１６
【非特許文献３】Ｍａｒｋａｒｏｖ　ｅｔ　ａｌ，２０１６

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本明細書で提供されるのは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。組み合わせ製品は、固形腫瘍を含む様々ながんの治療に有用である。組み合わせ製品は、多くのＭＡＴ２Ａ関連疾患及び／又はＰＲＭＴ関連疾患の治療にも有用である。組み合わせ製品は、ＭＡＴ２Ａを阻害することによって治療可能な様々な疾患又は障害の治療に有用である。併用療法は、ＭＴＡＰ欠損腫瘍の治療にも有用である。組み合わせ製品は、ＩＩ型ＰＲＭＴ、例えば、ＰＲＭＴ５（本明細書でＩＩ型ＰＲＭＴ５とも称される）を阻害することによって治療可能な様々な疾患又は障害の治療に有用である。

【００１１】

したがって、一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を含む併用療法を実施することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１２】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量のＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第１の医薬組成物及び治療上有効な量のＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤を含む第２の医薬組成物である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１３】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤とを含む組み合わせを投与し、それにより、対象のがんを治療することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１４】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤を少なくとも薬学的に許容される担体とともに含む組み合わせを投与し、それにより、対象のがんを治療することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１５】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む治療上有効な量の医薬組成物及びＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤を含む治療上有効な量の医薬組成物を投与し、それにより、対象のがんを治療することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１６】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤の組み合わせである。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【００１７】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、ＭＡＴ２Ａ及び／又はＩＩ型ＰＲＭＴを阻害することによって治療可能な疾患又は障害を治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤とを含む組み合わせを投与し、それにより、対象における疾患又は障害を治療することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。一実施形態において、疾患又は障害は、がんである。

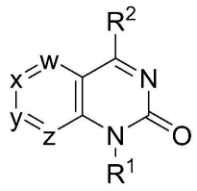
【００１８】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、ＭＡＴ２Ａ及び／又はＩＩ型ＰＲＭＴを阻害することによって治療可能な疾患又は障害を治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤を少なくとも薬学的に許容される担体とともに含む組み合わせを投与し、それにより、対象における疾患又は障害を治療することを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。一実施形態において、疾患又は障害は、がんである。

【００１９】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式Ｉの化合物：

【化１】



（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩である。

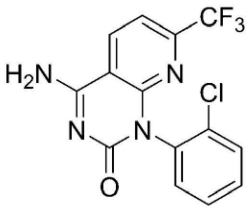
【００２０】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）阻害剤、又はタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）阻害剤である。更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤である。

【００２１】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、化合物Ａ：

【化２】



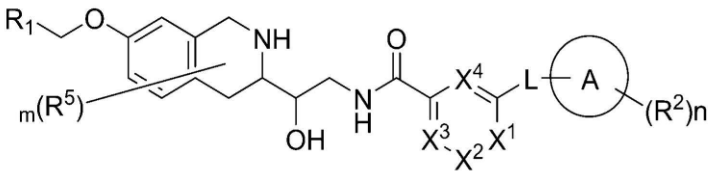
化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩と、ＰＲＭＴ５阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。

【００２２】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、式ＩＩの化合物：

【化３】



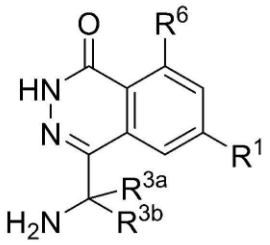
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩である。

【００２３】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、式ＩＩＩの化合物：

【化４】



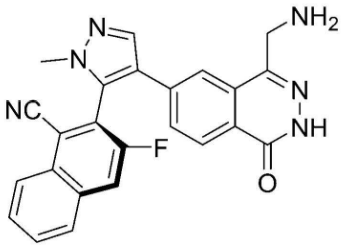
（ＩＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩である。

【００２４】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、化合物Ｂ：

【化５】



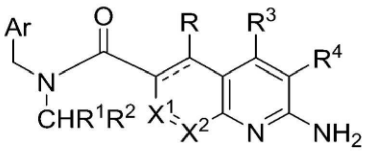
化合物Ｂ

又はその薬学的に許容される塩である。

【００２５】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＶの化合物：

【化６】



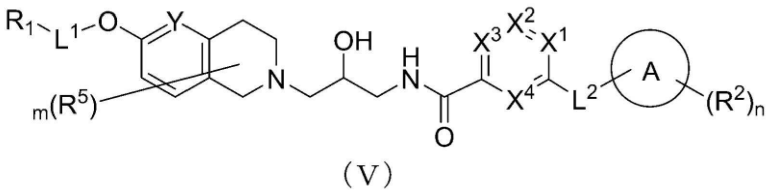
（ＩＶ）

又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、可変部分は、本明細書で定義される。

【００２６】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式（Ｖ）の化合物：

【化７】



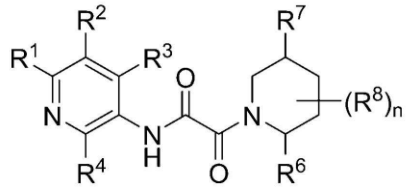
（Ｖ）

又はその薬学的に許容される塩である。

【００２７】

更に別の実施形態において、ＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤は、式ＶＩの化合物：

【化８】



（ＶＩ）

又はその薬学的に許容される塩である。

【００２８】

また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡの蓄積、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、又はこれらの組み合わせを特徴とする。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

【図１】ベースライン及び４８時間の細胞培養後の細胞株におけるＭＴＡレベルの変化を示す。

【図２Ａ】ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失腫瘍における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す。

【図２Ｂ】ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失腫瘍における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す。

【図３】ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ　ＷＴ異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す。

【図４】ＮＣＩ－Ｈ８３８　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す。

【図４Ａ】ＮＣＩ－Ｈ８３８　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す（６０日試験）。

【図５】ＬＵ９９　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性を示す。

【図６Ａ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｂ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｃ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｄ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｅ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｆ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｇ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｈ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｉ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｊ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図６Ｋ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｌ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｍ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｎ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｏ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｐ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｑ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図６Ｒ】ＨＣＴ１１６親細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ａ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｂ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｃ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｄ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｅ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｆ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｇ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｈ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｉ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｊ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｋ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｌ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｍ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｎ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｏ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｐ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図７Ｑ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。

【図７Ｒ】ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ａ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｂ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｃ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｄ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｅ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｆ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｇ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｈ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【図８Ｉ】Ｈ８３８細胞株における化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ有益性を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
本明細書で提供されるのは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、併用療法である。併用療法は、固形腫瘍を含む様々ながんの治療に有用である。併用療法は、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡの蓄積、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、又はこれらの組み合わせを特徴とするがんの治療にも有用であり得る。別の態様において、併用療法は、多くのＭＡＴ２Ａ関連疾患及び／又はＰＲＭＴ関連疾患の治療に有用である。別の態様において、併用療法は、ＭＡＴ２Ａを阻害することによって治療可能な様々な疾患又は障害の治療に有用である。別の態様において、併用療法は、ＭＴＡＰ欠損腫瘍の治療にも有用である。更に別の態様において、併用療法は、ＩＩ型ＰＲＭＴ、例えば、ＰＲＭＴ５を阻害することによって治療可能な様々な疾患又は障害の治療に有用である。
【００３１】
メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤の組み合わせを投与することにより、対象のがん、例えば、ＭＴＡＰヌル癌の治療に有益な効果をもたらすことができる。そのようなアプローチ（２種類の剤の組み合わせ又は共投与）は、臨床的に関係のある治療期間にわたって、治療を必要とする対象に間断のない治療を提供することができる。
【００３２】
定義
本明細書で使用される様々な用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、特定の場合において個別に又はより大きな群の一部として限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体を通して使用される用語に適用される。
【００３３】
別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。一般に、本明細書で使用され

る命名法ならびに細胞培養、分子遺伝学、有機化学、及びペプチド化学における実験手順は、当該技術分野においてよく知られ、一般的に用いられているものである。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「ａ」及び「ａｎ」の冠詞は、当該冠詞の文法上の目的語が１つ又は１つより多いこと（すなわち、少なくとも１つ）を指す。例として、「要素（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素又は１つより多い要素を意味する。更に、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当業者によって理解され、それが使用される文脈によってある程度異なる。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、量、時間の長さなどの測定可能な値に言及する場合、指定された値から±２０％又は±１０％、例えば、±５％、±１％、及び±０．１％の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示される方法を実施するのに適切である。

【００３６】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」及び「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」実施形態を含み得る。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ（ｓ））」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ（ｓ））」、「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」、「有する（ｈａｓ）」、「～し得る／してもよい（ｍａｙ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ（ｓ））」という用語及びその変化形は、本明細書で使用される場合、オープンエンドの移行句、用語、又は文言を意図するものであり、指定される成分／ステップの存在を必要とし、かつ他の成分／ステップの存在を許容するものである。しかしながら、そのような記述は、列挙される化合物「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」及び列挙される化合物「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」組成物又はプロセスを記載するものとしても解釈され、これは、任意の薬学的に許容される担体とともに、指定される化合物のみが存在することを認め、他の化合物を除外するものである。

【００３７】

比率、濃度、量、及び他の数値データは、本明細書中、範囲形式で表現されることがあることに留意されたい。そのような範囲形式は、便宜上かつ簡潔さのために使用されるものであり、したがって、範囲の限界値として明示される数値だけでなく、各数値及び部分範囲が明示されているかのように、その範囲内に包含される全ての個々の数値又は部分範囲を含むように柔軟に解釈されるべきであることを理解されたい。例示すると、「約０．１％～約５％」の濃度範囲は、明示されている約０．１重量％～約５重量％の濃度だけでなく、指定範囲内の個々の濃度（例えば、１％、２％、３％、及び４％）及び部分範囲（例えば、０．５％、１．１％、２．２％、３．３％、及び４．４％）も含むものと解釈されるべきである。「約」という用語は、修飾される数値の±１％、±２％、±３％、±４％、±５％、±６％、±７％、±８％、±９％、又は±１０％を含み得る。加えて、「約ｘ～ｙ」という文言は、「約ｘ～約ｙ」を含む。

【００３８】

本明細書で使用される「組み合わせ」、「治療的組み合わせ」、「医薬組み合わせ」、又は「組み合わせ製品」という用語は、１つの投与単位剤形の固定的組み合わせ、又は別個の剤形での非固定的組み合わせ、又は２つ以上治療剤が同時に又は時間間隔をおいて別々に独立して投与され得る組み合わせ投与用のパーツのキットのいずれかを指す。

【００３９】

「併用療法」又は「組み合わせ製品」という用語は、本開示に記載される治療状態又は障害を治療するために、２つ以上治療剤を投与することを指す。そのような投与は、一定の比率の活性成分を有する単一製剤又は各活性成分の別個の製剤（例えば、カプセル剤及

び／又は静脈内製剤）などの治療剤を実質的に同時に共投与することを包含する。加えて、そのような投与はまた、各種の治療剤をほぼ同時に又は異なる時間に逐次的に又は別個に使用することも包含する。活性成分が単一製剤として投与されるか、別個の製剤として投与されるかにかかわらず、薬物は、同じ治療クールの一部として同じ患者に投与される。いずれの場合においても、治療レジメンは、本明細書に記載される状態又は障害の治療に有益な効果をもたらす。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「治療すること」又は「治療」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、もしくは障害の病理もしくは症候を経験しているもしくは呈している個体において、疾患、状態、もしくは障害を阻害すること（すなわち、病理及び／又は症候の更なる発現を止めること）、又は疾患を改善すること、例えば、疾患、状態、もしくは障害の病理もしくは症候を経験しているもしくは呈している個体において、疾患、状態、もしくは障害を改善すること（すなわち、病理及び／又は症候を好転させること）、例えば、疾患の重症度を低下させることを指す。

【００４１】

本明細書で使用される「予防する」、「予防すること」、又は「予防」という用語は、予防する状態、疾患又は障害に関連する又はそれによって引き起こされる少なくとも１つの症状の予防を含む。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「患者」、「個体」、又は「対象」という用語は、ヒト又は非ヒト哺乳動物を指す。非ヒト哺乳動物としては、例えば、家畜及びペット、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ及び海洋哺乳動物が挙げられる。好ましくは、患者、対象、又は個体は、ヒトである。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「薬学的に有効な量」、及び「治療上有効な量」という用語は、非毒性であるが、所望の生物学的結果をもたらすのに十分な剤の量を指す。その結果とは、疾患の徴候、症状、もしくは原因の軽減もしくは緩和、又は生物系の任意の他の望ましい変化であり得る。任意の個々の症例における適切な治療量は、当業者であれば、常法による実験を使用して決定することができる。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性又は特性を損なわず、比較的無毒性である物質、例えば、担体又は希釈剤を指し、すなわち、これらの物質は、望ましくない生物学的作用を引き起こすことも、当該物質が含有される組成物の成分のいずれかと有害に相互作用することもなく、個体に投与することができる。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物が、存在する酸部分又は塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾された、開示化合物の誘導体である。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される薬学的に許容される塩としては、例えば、無毒性の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の無毒性の塩が挙げられる。本明細書で考察される薬学的に許容される塩は、塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、又はこれらの２つの混合液中で、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水性溶媒が使用される。「薬学的に許容される塩」という文言は、モノ塩又は１：１の塩に限定されない。例えば、「薬学的に許容される塩」には、二塩酸塩などのビス塩も含まれる。好適な塩のリストは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃ

ａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５，ｐ．１４１８及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，２（１９７７）に見出され、そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「組成物」又は「医薬組成物」という用語は、少なくとも１つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者又は対象への組成物の投与を容易にする。化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在し、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺、及び局所投与が挙げられるがこれらに限定されない。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、薬学的に許容される物質、組成物又は担体、例えば、液体又は固体の増量剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又はカプセル化材料であって、患者に有用な化合物を、その意図される機能を果たすことができるように運搬又は輸送することに関与するものを意味する。典型的に、そのような構築物は、ある器官又は身体の一部から、別の器官又は身体の部分に運搬又は輸送される。各担体は、本明細書で開示される化合物を含む製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；カカオ脂及び坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；及び医薬製剤に用いられる他の無毒性適合性物質が挙げられる。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」にはまた、本明細書で開示される化合物の活性と適合性があり、患者にとって生理学的に許容されるあらゆるコーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤なども含まれる。補助的な活性化合物も組成物に組み込むことができる。「薬学的に許容される担体」は、本明細書で開示される化合物（複数可）の薬学的に許容される塩を更に含み得る。医薬組成物に含まれ得る他の追加の成分は、当該技術分野において知られており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｇｅｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，１９８５，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）に記載されており、参照により本明細書に援用される。

【００４９】

本明細書で使用される「単一製剤」という用語は、有効量の治療剤の両方を患者に送達するように製剤化された単一の担体又はビヒクルを指す。単一ビヒクルは、薬学的に許容される任意の担体又は賦形剤とともに、各剤の有効量を送達するように設計される。いくつかの実施形態において、ビヒクルは、錠剤、カプセル剤、丸剤、又はパッチ剤である。他の実施形態において、ビヒクルは、溶液又は懸濁液である。

【００５０】

本明細書に記載される剤の組み合わせは、相乗効果を示し得る。本明細書で使用される「相乗効果」又は「相乗作用」という用語は、例えば、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤などの２つの剤の作用であって、ある効果、例

えば、がんの症候性進行又はその症状を遅らせることが、各薬物をそれぞれ単独で投与した場合の単純な相加効果よりも大きくなる作用を指す。相乗効果は、例えば、シグモイドＥｍａｘ式（Ｈｏｌｆｏｒｄ，Ｎ．Ｈ．Ｇ．ａｎｄ　Ｓｃｈｅｉｎｅｒ，Ｌ．Ｂ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．６：４２９－４５３（１９８１））、Ｌｏｅｗｅ相加性の式（Ｌｏｅｗｅ，Ｓ．ａｎｄ　Ｍｕｉｓｃｈｎｅｋ，Ｈ．，Ａｒｃｈ．　Ｅｘｐ．Ｐａｔｈｏｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１４：３１３－３２６（１９２６））及び平均効果式（Ｃｈｏｕ，Ｔ．Ｃ．ａｎｄ　Ｔａｌａｌａｙ，Ｐ．，Ａｄｖ．　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｒｅｇｕｌ．２２：２７－５５（１９８４））などの好適な方法を使用して算出することができる。上で言及される各式を実験データに適用して対応するグラフを作成し、薬物の組み合わせ効果の評価に役立てることができる。上に言及される式に関連付けられた対応グラフは、それぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線及び組み合わせ指数曲線である。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「非競合的結合」、「非競合的阻害」、「協働的結合」、及び「協働的阻害」（例えば、ＭＴＡ非競合的結合、ＭＴＡ非競合的阻害、ＭＴＡ協働的結合、ＭＴＡ協働的阻害）という用語は、阻害剤のタンパク質（例えば、ＰＲＭＴ５）への結合が、共因子（例えば、ＭＴＡ）の不在下における同阻害剤の結合よりも、共因子の存在下で増加することを指す。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ阻害剤」又は「ＭＡＴ２Ａ阻害剤」とは、ＭＡＴ２Ａの活性を調節する剤、又はメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ２Ａ（ＭＡＴ２Ａ）によるＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の生成を阻害する剤を意味する。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤」又は「ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤」とは、ＩＩ型ＰＲＭＴの活性を調節する剤を意味する。「ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤」又は「ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤」はまた、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）、及びタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）のうちのいずれか１つ以上を阻害する剤も意味する。いくつかの実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、低分子化合物である。いくつかの実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）、及びタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）のうちのいずれか１つ以上を選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５、ＰＲＭＴ７、及びＰＲＭＴ９の選択的阻害剤である。

【００５４】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、有効量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を含む、併用療法である。剤の組み合わせ（すなわち、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤）の「有効量」とは、組み合わせにより治療される障害の臨床的に観察可能な徴候及び症状に対して、ベースラインからの観察可能な改善をもたらすのに十分な量である。

【００５５】

「経口剤形」には、経口投与用に処方された又はそれが意図された単位剤形が含まれる。

【００５６】

「アルキル」とは、１～６個の炭素原子（すなわち、C_{1-6}は、１～６個の炭素を意

味する）の直鎖飽和一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素原子（すなわち、C_{3-6}は、３～６個の炭素を意味する）の分枝鎖飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。アルキルは、任意数の炭素、例えば、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及びC_{5-6}などを含み得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、２－プロピル、ブチル、ペンチルなどが挙げられる。「アルキル」という用語が「アルキレン」基を含み得ることは、当業者には認識されるであろう。

【００５７】

「アルキレン」とは、特に記載のない限り、１～６個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカル、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、１－メチルプロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

【００５８】

「アルケニル」とは、二重結合を含有する、２～６個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素原子の分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、プロペニル、ブテニルなどを意味する。

【００５９】

「アルキニル」とは、三重結合を含有する、２～６個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素原子の分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニルなどを意味する。

【００６０】

「アルコキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又は２－プロポキシ、ｎ－、イソ－、もしくはｔｅｒｔ－ブトキシなどを意味する。

【００６１】

「アルコキシアルキル」とは、上に定義される１つのアルコキシ基で置換された、１～６個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素の分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、２－メトキシエチル、１－、２－、又は３－メトキシプロピル、２－エトキシエチルなどを意味する。

【００６２】

「アルコキシアルコキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルコキシアルキルである）、例えば、メトキシエチルオキシ、エチルオキシプロピルオキシなどを意味する。

【００６３】

「アルコキシアルキルアミノ」とは、－ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、アルコキシアルキルであり、そのそれぞれは上に定義されるとおりである）、例えば、メトキシエチルアミノ、メトキシプロピルアミノなどを意味する。

【００６４】

「アルキルカルボニル」とは、－Ｃ（Ｏ）Ｒラジカル（ここで、Ｒは、本明細書で定義されるアルキルである）、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニルなどを意味する。

【００６５】

「アルコキシカルボニル」とは、－Ｃ（Ｏ）ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどを意味する。

【００６６】

「アルコキシカルボキシアルキル」とは、アルコキシカルボキシ基で置換された、上に定義されるアルキルラジカル、例えば、メチルカルボキシメチル、エチルカルボキシエチルなどを意味する。

【００６７】

「アルキルチオ」とは、－ＳＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルチオ、エチルチオなどを意味する。

【００６８】

「アルキルスルホニル」とは、－SO_2Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどを意味する。

【００６９】

「アルキルスルホニルアルキル」とは、－（アルキレン）－ＳＯ２Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルスルホニルエチル、エチルスルホニルメチルなどを意味する。

【００７０】

「アミノ」とは、－NH_2を意味する。

【００７１】

「アルキルアミノ」とは、－ＮＨＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、又は２－プロピルアミノなどを意味する。

【００７２】

「アミノアルキル」とは、－ＮＲ’Ｒ”（ここで、Ｒ’及びＲ”は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はアルキルカルボニルであり、それぞれは、本明細書で定義されるとおりである）で置換された、１～６個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素の分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、アミノメチル、アミノエチル、メチルアミノメチルなどを意味する。

【００７３】

「アミノアルコキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアミノアルキルである）、例えば、アミノエチルオキシ、メチルアミノプロピルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ジエチルアミノプロピルオキシなどを意味する。

【００７４】

「アミノアルキルアミノ」とは、－ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、アミノアルキルであり、それぞれは、上に定義されるとおりである）、例えば、アミノエチルアミノ、メチルアミノプロピルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジエチルアミノプロピルアミノなどを意味する。

【００７５】

「アミノカルボニル」とは、－$CONH_2$ラジカルを意味する。

【００７６】

「アルキルアミノカルボニル」とは、－ＣＯＮＨＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニルなどを意味する。

【００７７】

「アミノスルホニル」とは、－SO_2NH_2ラジカルを意味する。

【００７８】

「アミノスルホニルアルキル」とは、－（アルキレン）SO_2ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素もしくはアルキルであるか、Ｒ’は、水素、アルキル、もしくはシクロアルキルであるか、又はＲ及びＲ’は、それらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロシクリルを形成し、上に定義されるとおりである）、例えば、メチルアミノスルホニルエチル、ジメチルスルホニルエチルなどを意味する。

【００７９】

「アルキルアミノスルホニル」とは、－SO_2ＮＨＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアルキルである）、例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニルなどを意味する。

【００８０】

「アミノカルボニルアルキル」とは、－（アルキレン）－ＣＯＮＲＲ’ラジカル（ここ

で、Ｒ’及びＲ”は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルコキシアルキルであり、それぞれは、本明細書で定義されるとおりである）、例えば、アミノカルボニルエチル、メチルアミノカルボニルエチル、ジメチルアミノカルボニルエチルなどを意味する。

【００８１】

「アミノスルホニルアルキル」とは、－（アルキレン）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ’及びＲ”は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルコキシアルキルであり、それぞれは、本明細書で定義されるとおりである）、例えば、アミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルエチル、ジメチルアミノスルホニルエチルなどを意味する。

【００８２】

「アリール」とは、６～１０個の環原子の一価の単環式又は二環式炭化水素ラジカル、例えば、フェニル又はナフチルを意味する。

【００８３】

「アラルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるアリールである）、例えば、ベンジル、フェネチルなどを意味する。

【００８４】

「架橋シクロアルキル」とは、飽和単環式５～７員炭化水素ラジカルであって、隣接していない２個の環原子が（ＣＲＲ’)$_n$基（ここで、ｎは、１～３であり、各Ｒは、独立して、Ｈ又はメチルである）（本明細書において架橋基とも称される）によって連結されているものを意味する。架橋シクロアルキルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で任意選択により置換される。架橋シクロアルキルの例としては、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８５】

「架橋シクロアルキルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義される架橋シクロアルキルである）を意味する。例としては、ビシクロ［２．２．１］ヘプチルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８６】

「架橋ヘテロシクリル」とは、５～７個の環炭素環原子を有する飽和単環式環であって、隣接していない２個の環原子が（ＣＲＲ’)$_n$基（ここで、ｎは、１～３であり、各Ｒは、独立して、Ｈ又はメチルである）（本明細書において「架橋」基とも称される）によって連結され、更に、架橋基中の原子を含む１個又は２個の環炭素原子がＮ、Ｏ、又はＳ（Ｏ）$_n$（ここで、ｎは、０～２の整数である）から選択されるヘテロ原子によって置き換えられているものを意味する。架橋ヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で任意選択により置換される。例としては、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン、キヌクリジン、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８７】

「架橋ヘテロシクリルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義される架橋ヘテロシクリル（特定の架橋ヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。

【００８８】

「シクロアルキル」とは、３～６個の炭素原子の単環式一価炭化水素ラジカル（例えば、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）を意味し、飽和されていてもよく、又は１つの二重結合を含有する。シクロアルキルは、Ｃ$_{3-6}$、Ｃ$_{4-6}$、及びＣ$_{5-6}$などの任意数の炭素を含み得る。部分不飽和シクロアルキル基は、環中に１つ以上の二重結合を有するが、シクロアルキル基は、芳香族ではない。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。シクロアルキルは、非置換であってもよいし、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシア

ノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で置換されてもよい。例としては、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、１－シアノシクロプロパ－１－イル、１－シアノメチルシクロプロパ－１－イル、３－フルオロシクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが二重結合を含有する場合、シクロアルケニルと称され得る。

【００８９】

「シクロアルキルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるシクロアルキルである）を意味する。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９０】

「シクロアルキルアルキルオキシ」とは、－Ｏ－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるシクロアルキルアルキルである）を意味する。例としては、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９１】

「シクロアルキルオキシアルキル」とは、－（アルキレン）－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるシクロアルキルである）を意味する。例としては、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロブチルオキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

「シクロアルキルスルホニルアミノ」とは、－ＮＲＳＯ$_2$－Ｒ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、シクロアルキルであり、それぞれは、上に定義されるとおりである）を意味する。例としては、シクロプロピルスルホニルアミノ、Ｎ－シクロプロピルスルホニルＮ（ＣＨ$_3$）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９３】

「シアノアルキル」とは、シアノ基で置換された、上に定義されるアルキルラジカル、例えば、シアノメチル、シアノエチルなどを意味する。

【００９４】

「カルボキシ」とは、－ＣＯＯＨラジカルを意味する。

【００９５】

「カルボキシアルキル」とは、カルボキシ基で置換された、上に定義されるアルキルラジカル、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどを意味する。

【００９６】

「重水素アルキル」とは、アルキル鎖中の１～６個の水素原子が重水素原子によって置き換えられた、上に定義されるアルキルラジカルを意味する。例としては、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＤ$_2$などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９７】

「ジアルキルアミノ」とは、－ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ及びＲ’は、上に定義されるアルキルである）、例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどを意味する。

【００９８】

「ジアルキルアミノカルボニル」とは、－ＣＯＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ及びＲ’は、上に定義されるアルキルである）、例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルなどを意味する。

【００９９】

「ジアルキルアミノスルホニル」とは、－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ及びＲ’は、上に定義されるアルキルである）、例えば、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルなどを意味する。

【０１００】

「縮合シクロアルキル」とは、フェニル又は本明細書で定義される５員もしくは６員ヘテロアリール環に縮合した３～６個の炭素原子の飽和一価炭化水素ラジカルを意味し、アルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、及びシアノか

ら独立して選択される１、２、又は３つの置換基で任意選択により置換される。例としては、テトラヒドロナフチル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドリル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾオキサゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０１】

「縮合ヘテロシクリル」とは、本明細書で定義されるシクロアルキル、フェニル又は５員もしくは６員ヘテロアリール環に縮合した、本明細書で定義されるヘテロシクリルを意味する。縮合ヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で任意選択により置換される。例としては、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、３，４－ジヒドロジキノリン－２（１Ｈ）－オンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０２】

「縮合ヘテロシクリルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義される縮合ヘテロシクリルオキシ（特定の縮合ヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。

【０１０３】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード、好ましくは、フルオロ又はクロロを意味する。

【０１０４】

「ハロアルキル」とは、フッ素又は塩素などの１～５個のハロゲン原子で置換された、異なるハロゲンで置換されているものを含む、上に定義されるアルキルラジカル、例えば、－CH_2Cl、－CF_3、－CHF_2、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3、－$CF(CH_3)_2$などを意味する。アルキルがフルオロのみで置換されている場合、フルオロアルキルと称され得る。アルキル基について、ハロアルキル基は、任意の好適な数の炭素原子、例えば、C_{1-6}を有し得る。

【０１０５】

「ハロアルコキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるハロアルキルである）、例えば、－OCF_3、－$OCHF_2$などを意味する。Ｒがハロアルキルであり、アルキルがフルオロのみで置換されている場合、フルオロアルコキシと称される。

【０１０６】

「ハロアルコキシアルキル」とは、ハロアルコキシで置換されたアルキルラジカル（それぞれは、上に定義されるとおりである）、例えば、トリフルオロメトキシエチルなどを意味する。

【０１０７】

「ヘテロアルキレン」とは、２～６個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカルであって、１個の炭素原子が－Ｏ－、－ＮＲ－、－ＮＲ’ＣＯ－、－ＣＯＮＲ’－、S_2ONR'－、又は－ＮＲ’SO_2－で置き換えられ、ここで、Ｒ及びＲ’は、独立して、別段の指示がない限り、Ｈ又は本明細書で定義されるアルキルであるもの、例えば、－CH_2O－、－OCH_2－、－$(CH_2)_2O$－、－$O(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_2NH$－、－$NH(CH_2)_2$－などを意味する。

【０１０８】

「ヒドロキシアルキル」とは、１つ又は２つのヒドロキシ基で置換された、１～６個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は３～６個の炭素の分枝鎖一価炭化水素ラジカルを意味し、ただし、２つのヒドロキシ基が存在する場合、その両方が同じ炭素原子上に存在しないことを条件とする。代表例としては、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシ－エチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピル、２－ヒドロキシブチル、３－ヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、１－（ヒドロキシメチル）－２－ヒドロキシエチル

、２，３－ジヒドロキシブチル、３，４－ジヒドロキシブチル及び２－（ヒドロキシメチル）－３－ヒドロキシプロピル、好ましくは、２－ヒドロキシエチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、及び１－（ヒドロキシメチル）－２－ヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０９】

「ヒドロキシアルコキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヒドロキシアルキルである）、例えば、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシなどを意味する。

【０１１０】

「ヒドロキシアルキルアミノ」とは、－ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、ヒドロキシアルキルであり、それぞれは、上に定義される）、例えば、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノなどを意味する。

【０１１１】

「ヘテロアリール」とは、特に記載のない限り、５～１０個の環原子の一価の単環式又は二環式芳香族ラジカルであって、１個以上（一実施形態において、１、２、又は３個）の環原子がＮ、Ｏ、又はＳから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素であるものを意味する。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミンジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。本明細書で定義されるように、「ヘテロアリール」及び「アリール」という用語は、相互に排他的である。ヘテロアリール環が５個又は６個の環原子を含有する場合、本明細書において、５員又は６員ヘテロアリールとも称され得る。

【０１１２】

「ヘテロアラルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロアリール（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１１３】

「ヘテロアリールオキシ」とは、－ＯＲ（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロアリール（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１１４】

「ヘテロアラルキルオキシ」とは、－Ｏ－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロアリール（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１１５】

「ヘテロアリールカルボニル」とは、－ＣＯＲ（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロアリール（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１１６】

「ヘテロアリールアミノ」とは、－ＮＲＲ’（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、上に定義されるヘテロアリール（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１１７】

「ヘテロシクリル」とは、４～８個の環原子の飽和又は不飽和の一価単環式基であって、１個又は２個の環原子がＮ、Ｏ、又はＳ（Ｏ）$_n$（ここで、ｎは、０～２の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がＣであるものを意味する。更に、ヘテロシクリル環中の１個又は２個の環炭素原子は、－ＣＯ－基によって任意選択により置き換えることができる。より具体的には、ヘテロシクリルという用語は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、２－オキソピロリジニル、２

－オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、テトラヒドロ－ピラニル、チオモルホリノなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、環が芳香族でないことを条件として、１つ又は２つの環二重結合を含有し得る。ヘテロシクリルが少なくとも１個の窒素原子を含有する場合、本明細書において、ヘテロシクロアミノと称され得る。

【０１１８】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。例えば、オキセタニルエチル、ピペリジニルエチルなど。

【０１１９】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。

【０１２０】

「ヘテロシクリルアルキルオキシ」とは、－Ｏ－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。例えば、オキセタニルエチルオキシ、ピペリジニルエチルオキシなど。

【０１２１】

「ヘテロシクリルカルボニル」とは、－ＣＯＲ（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリル（特定の環を含む）である）を意味する。

【０１２２】

「ヘテロシクリルアミノ」とは、－ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、上に定義されるヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。

【０１２３】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」とは、－（アルキレン）－ＯＲラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。例えば、オキセタニルオキシエチル、ピペリジニルオキシエチルなど。

【０１２４】

「ヘテロシクリルオキシアルコキシ」とは、－Ｏ－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるヘテロシクリルオキシ（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。例えば、オキセタニルオキシエチルオキシ、ピペリジニルオキシエチルオキシなど。

【０１２５】

「ヘテロシクリルオキシアルキルアミノ」とは、－ＮＲ－（アルキレン）－Ｒ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、上に定義されるヘテロシクリルオキシ（特定のヘテロシクリル環を含む）である）を意味する。例えば、オキセタニルオキシエチルアミノ、ピペリジニルオキシエチルアミノなど。

【０１２６】

「オキソ」は、単独で又は組み合わせで本明細書で使用される場合、＝（Ｏ）を指す。

【０１２７】

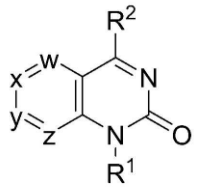
「任意選択により置換されたアリール」とは、アルキル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びシアノから独立して選択される１、２、又は３つの置換基で任意選択により置換されたアリールを意味する。

【０１２８】

「任意選択により置換されたヘテロアリール」とは、アルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びシアノから独立して選択される１、２、又は３つの置換基で任意選択により置換された、上に

定義されるヘテロアリールを意味する。
【０１２９】
「任意選択により置換されたヘテロシクリル」とは、アルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びシアノから独立して選択される１、２、又は３つの置換基で任意選択により置換された、上に定義されるヘテロシクリルを意味する。
【０１３０】
「スピロシクロアルキル」とは、６～１０個の環炭素原子を有する飽和二環式環であって、環が１個の原子のみを介して接続されているものを意味し、この接続原子は、スピロ原子とも呼ばれ、多くの場合、四級炭素（「スピロ炭素」）である。スピロシクロアルキル環は、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、及びシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で任意選択により置換される。代表例としては、スピロ［３．３］ヘプタン、スピロ［３．４］オクタン、スピロ［３．５］ノナン、スピロ［４．４］ノナン（１：２：１：１）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３１】
「スピロシクロアルキルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるスピロシクロアルキル（特定のスピロシクロアルキルを含む）である）を意味する。
【０１３２】
「スピロヘテロシクリル」とは、６～１０個の環原子を有する飽和二環式環であって、１、２、又は３個の環原子がＮ、Ｏ、又はＳ（Ｏ）$_n$（ここで、ｎは、０～２の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がＣであり、環が１個の原子のみを介して接続されているものを意味し、この接続原子もまたスピロ原子と呼ばれ、多くの場合、四級炭素（「スピロ炭素」）である。スピロヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で任意選択により置換される。例としては、代表例としては、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン、２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン、２－アザスピロ［３．４］オクタン、２－アザスピロ［３．５］－ノナン、２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナンなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３３】
「スピロヘテロシクリルアルキル」とは、－（アルキレン）－Ｒラジカル（ここで、Ｒは、上に定義されるスピロヘテロシクリル（特定のスピロヘテロシクリルを含む）である）を意味する。
【０１３４】
「スルホニルアミノ」とは、－ＮＲＳＯ$_2$Ｒ’ラジカル（ここで、Ｒは、水素又はアルキルであり、Ｒ’は、アルキル、任意選択により置換されるアリール、任意選択により置換されるヘテロアリール、又は任意選択により置換されるヘテロシクリルであり、各基は、本明細書で定義されるとおりである）を意味する。
【０１３５】
「置換シクロアルキル」とは、１、２又は３つの置換基で置換された３～６個の炭素原子の飽和単環式一価炭化水素ラジカルを意味し、３つの置換基のうち２つは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロアルキル、又はハロアルコキシから独立して選択され、３つ目の置換基は、アルキル、ハロ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はシアノである。例としては、３－ヒドロキシ－３－トリフルオロシクロブチル、２，２－ジメチル－３－ヒドロキシシクロブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３６】
「置換シクロアルキルアルキル」とは、－（アルキレン）－置換シクロアルキルを意味し、各用語は、本明細書で定義される。例としては、１－ヒドロキシメチルシクロプロパ

－１－イルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３７】
「ウレイド」とは、－ＮＨＣＯＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ及びＲ’は、独立して、水素又は上に定義されるアルキルである）、例えば、－ＮＨＣＯＮＨメチル、－ＮＨＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$などを意味する。
【０１３８】
「チオウレイドアルキル」とは、－（アルキレン）－ＮＨＳＯ$_2$ＮＲＲ’ラジカル（ここで、Ｒ及びＲ’は、独立して、水素又は上に定義されるアルキルである）、例えば、－エチレン－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨメチル、－プロピレン－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$などを意味する。
【０１３９】
組み合わせ製品
本明細書で提供されるのは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。組み合わせ製品は、ＭＴＡＰヌル癌を含む様々な癌の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、多くのＭＡＴ２Ａ関連疾患及び／又はＰＲＭＴ関連疾患の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＭＡＴ２Ａを阻害することによって治療可能な疾患又は障害の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＭＴＡＰ欠損腫瘍の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＩＩ型ＰＲＭＴ、例えば、ＰＲＭＴ５を阻害することによって治療可能な様々な疾患又は障害の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＭＴＡ蓄積疾患、例えば、がんの治療に有用である。
【０１４０】
一実施形態において、本明細書で提供されるのは、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせである。
【０１４１】
一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式Ｉの化合物：
【化９】

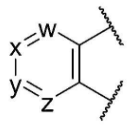


（Ｉ）

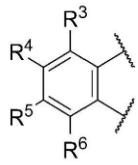
又はその薬学的に許容される塩である
（式中、
ｗは、ＣＲ^{3}又はＮであり、ｘは、ＣＲ^{4}又はＮであり、ｙは、ＣＲ^{5}又はＮであり、ｚは、ＣＲ^{6}又はＮであり、ここで、
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノ

であり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、
R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、
R^{4}及びR^{6}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、ただし、（ｉ）ｗ、ｘ、ｙ、及びｚは、２つを超えてＮではあり得ず、（ｉｉ）R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}のうちの少なくとも１つは、水素以外であることを条件とし、
R^{1}は、R^{7}であり、ここで、R^{7}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{d}、R^{e}、もしくはR^{f}で置換され、
R^{2}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、－Ｏ－R^{8}、－ＮR^{9}R^{10}、又は－Ｘ^{b}－R^{11}であり、ここで、
R^{8}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{g}、R^{h}、もしくはR^{i}で置換され、
R^{9}は、水素、アルキル、重水素アルキル、又はシクロアルキルであり、
R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール

、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換され、
X^{b}は、結合又はアルキレンであり、
R^{11}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{m}、R^{n}、もしくはR^{o}で置換され、
R^{d}、R^{e}、R^{g}、R^{h}、R^{j}、R^{k}、R^{m}、及びR^{n}は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、
R^{f}、R^{i}、R^{l}、及びR^{o}は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は$-X^{c}-R^{12}$から独立して選択され、ここで、
X^{c}は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、及び任意選択により置換されたヘテロシクリルであり、ただし、R^{1}がヘテロシクリルである場合、R^{f}は、ヒドロキシではないことを条件とし、
ただし、
（１）
【化１０】



が
【化１１】

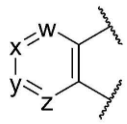


であって、（ａ）R^{2}がピペラジン－１－イル、２－メチルピペラジン－１－イル、又は１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イルであり、R^{3}及びR^{6}が水素であり、R^{4}がクロロであり、R^{5}がブロモ又は５－メチルインダゾール－４－イルである場合、R^{1}は、２－イソプロピルフェニルではなく、（ｂ）R^{2}及びR^{6}がメチルであり、R^{3}、R^{4}、及びR^{5}が水素であるか、又はR^{2}及びR^{3}がメチルであり、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}が水素である場合、R^{1}は、２，５－、２，６－もしくは２，８－ジメチルキノリン－４－イル又は２－メチル－５－メトキシ－、２－メチル－６－メトキシ－もしくは２－メチル－８－メトキシキノリン－４－イルではなく、（ｃ）R^{2}がアミノ又はアセチルアミノであり、R^{4}がジメチルアミノであり、R^{3}、R^{5}、及びR^{6}が水素であ

る場合、R^1は、４－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－テトラヒドロフラン－２－イルではなく、（ｄ）R^5がフルオロであり、R^3、R^4及びR^6が水素であり、R^2が４－アミノカルボニルメチル－２－メチルフェニルアミノである場合、R^1は、４－フルオロ－２－（２－チアゾール－２－イルメトキシ）フェニル、４－フルオロ－２－（２－ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル又は４－クロロ－２－メトキシフェニルではなく、（ｅ）R^6がフルオロであり、R^3、R^4及びR^5が水素であり、R^2が４－アミノカルボニルメチル－２－メチルフェニルアミノである場合、R^1は、４－フルオロ－２－メトキシフェニルではなく、（ｆ）R^1が４－クロロ－２－エトキシフェニルであり、R^5がフルオロであり、R^3、R^4及びR^6が水素である場合、R^2は、３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－２－メチルフェニルアミノではなく、

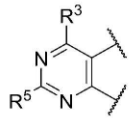
（２）

【化１２】



が

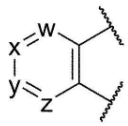
【化１３】



であって、R^1が４－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルフラン－１－イルであり、R^5がアミノであり、R^3がメトキシである場合、R^2は、アミノではなく、

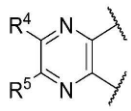
（３）

【化１４】



が

【化１５】



であって、R^1が４－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルフラン－１－イルであり、R^4及びR^5のうちの一方が水素であり、R^4及びR^5の他方がメチルであるか、又はR^4及びR^5の両方がメチルである場合、R^2は、アミノではないことを条件とする）。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

ｗがＣR^3又はＮであり、ｘがＣR^4又はＮであり、ｙがＣR^5又はＮであり、ｚがＣR^6又はＮであり、ここで、ｗ、ｘ、ｙ、及びｚは、２つを超えてＮではあり得ないことを条件とし、ここで、

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルア

ミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、及び／又はR^{c}で置換され、

R^{5}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、及び／又はR^{c}で置換され、

R^{4}及びR^{6}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、

R^{1}がR^{7}であり、ここで、R^{7}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、モルホリニル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{d}、R^{e}、及び／又はR^{f}で置換され、

R^{2}がアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、－O－R^{8}、－NR^{9}R^{10}、又は－X^{b}－R^{11}であり、ここで、

R^{8}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{g}、R^{h}、及び／又はR^{i}で置換され、

R^{9}は、水素、アルキル、重水素アルキル、又はシクロアルキルであり、

R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジア

ルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、及び／又はR^{l}で置換され、

X^{b}は、結合又はアルキレンであり、

R^{11}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、単環式ヘテロアリール、オキセタニル、アゼチジニル、２－オキソアゼチジニル、ピロリジニル、２－オキソピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{m}、R^{n}、及び／又はR^{o}で置換され、

R^{d}、R^{e}、R^{g}、R^{h}、R^{j}、R^{k}、R^{m}、及びR^{n}は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、

R^{f}、R^{i}、R^{l}、及びR^{o}は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、又は－X^{c}－R^{12}から独立して選択され、ここで、X^{c}は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、又は任意選択により置換されたヘテロアリールであり、ただし、R^{1}がピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、又はモルホリニルである場合、R^{f}は、ヒドロキシではないことを条件とするものであるか、あるいは、その薬学的に許容される塩である。

【０１４３】

別の実施形態において、

R^{4}及びR^{6}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、ただし、（ｉ）ｗ、ｘ、ｙ、及びｚは、２つを超えてＮではあり得ず、（ｉｉ）R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}のうちの少なくとも１つは、水素以外であることを条件とし、

R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリ

ール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換され、
R^{f}、R^{i}、R^{l}、及びR^{o}は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は$-X^{c}-R^{12}$から独立して選択され、ここで、X^{c}は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、及び任意選択により置換されたヘテロシクリルであり、ただし、R^{1}がヘテロシクリルである場合、R^{f}は、ヒドロキシではないことを条件とする。

【０１４４】

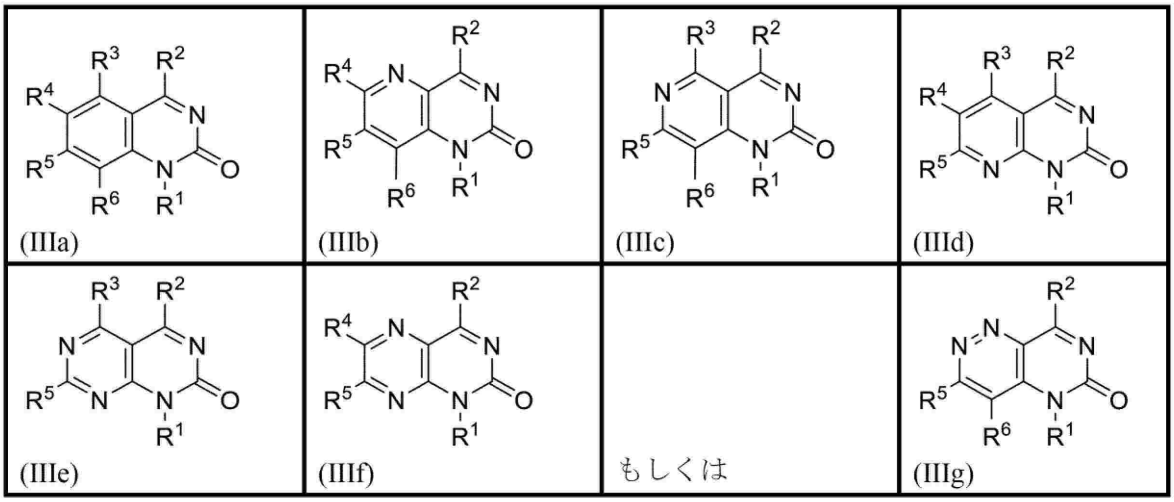
更に別の実施形態において、
R^{3}及びR^{5}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、
R^{1}は、R^{7}であり、ここで、R^{7}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{d}、R^{e}、もしくはR^{f}で置換され、
R^{9}は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、
R^{10}は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換され、
R^{d}、R^{e}、R^{g}、R^{h}、R^{j}、R^{k}、R^{m}、及びR^{n}は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、
R^{f}、R^{i}、R^{l}、及びR^{o}は、独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、

アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は－X^c－R^{12}から独立して選択され、ここで、X^cは、結合、アルキレン又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、又は任意選択により置換されたヘテロシクリルである。

【０１４５】

また別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、（ＩＩＩｄ）、（ＩＩＩｅ）、もしくは（ＩＩＩｇ）の化合物：

【化１５－２】



又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４６】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｂの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｃの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。また別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｄの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｅの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｆの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。更に別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｇの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４７】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、式ＩＩＩｄの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、

ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、

R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^{a}、R^{b}、もしくはR^{c}で置換され、

R^{4}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、ただし、R^{3}、R^{4}、及びR^{5}のうちの少なくとも１つは、水素以外であることを条件とし、

R^{1}は、R^{7}であり、ここで、R^{7}は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^{d}、R^{e}、もしくはR^{f}で置換され、

R^{2}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、－Ｏ－Ｒ^{8}、又は－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}　であり、ここで、

R^{8}は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^{g}、R^{h}、もしくはR^{i}で置換され、

R^{9}は、水素、アルキル、重水素アルキル、又はシクロアルキルであり、

R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシ

クロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^j、R^k、もしくはR^lで置換され、

R^d、R^e、R^g、R^h、R^j、R^k、R^m、及びR^nは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、

R^f、R^i、R^l、及びR^oは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は$-X^c-R^{12}$から独立して選択され、ここで、X^cは、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、及び任意選択により置換されたヘテロシクリルであり、ただし、R^1がヘテロシクリルである場合、R^fは、ヒドロキシではないことを条件とする。

【０１４８】

別の実施形態において、

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^a、R^b、もしくはR^cで置換され、

R^5は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されるR^a、R^b、及び／又はR^cで置換され、

R^4は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり、
R^1は、R^7であり、ここで、R^7は、シクロアルキル、架橋シクロアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、モルホリニル、架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はR^d、R^e、及び／又はR^fで置換され、
R^2は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、－Ｏ－R^8、－ＮＲ^9R^{10}であり、ここで、
R^8は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^g、R^h、もしくはR^iで置換され、
R^9は、水素、アルキル、重水素アルキル、又はシクロアルキルであり、
R^{10}は、水素、アルキル、重水素アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋シクロアルキル、架橋シクロアルキルアルキル、縮合シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリルアルキル、架橋ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自体又は別の基の一部として、非置換であるか、又はR^j、R^k、もしくはR^lで置換され、
R^d、R^e、R^g、R^h、R^j、R^k、R^m、及びR^nは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、
R^f、R^i、R^l、及びR^oは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、又は－X^c－R^{12}から独立して選択され、ここで、X^cは、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、R^{12}は、任意選択により置換されたアリール、又は任意選択により置換されたヘテロアリールであり、ただし、R^1がピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、又はモルホリニルである場合、R^fは、ヒドロキシではないことを条件とするものであるか、あるいは、その薬学的に許容される塩である。

【０１４９】
式ＩＩＩｄ又はその薬学的に許容される塩の一実施形態において、
R^1は、R^7であり、ここで、R^7は、R^d、R^e、又はR^fで任意選択により置換されたアリールであり、
R^2は、－NR^9R^{10}であり、ここで、
R^9は、水素又はアルキルであり、
R^{10}は、水素又はアルキルであり、
R^3は、水素であり、
R^4は、水素であり、
R^5は、ハロアルキルであり、
R^d、R^e、及びR^fは、それぞれ独立して、ハロである。
【０１５０】
また別の実施形態において、R^2は、－NR^9R^{10}である。一実施形態において、R^2は、－OR^8である。別の実施形態において、R^2は、R^{11}である。
【０１５１】
更に別の実施形態において、R^9は、重水素アルキルである。また別の実施形態において、R^9は、水素である。一実施形態において、R^9は、アルキルである。別の実施形態において、R^9は、メチル又はエチルである。
【０１５２】
一実施形態において、R^{10}は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである。別の実施形態において、R^{10}は、水素である。
【０１５３】
更に別の実施形態において、R^8及びR^{10}は、アルキルである。また別の実施形態において、R^8及びR^{10}は、メチルである。
【０１５４】
一実施形態において、R^8及びR^{10}は、独立して、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、各環は、独立して、非置換であっても、アルキル、ハロ又はシアノから独立して選択される１つ又は２つの置換基で置換されてもよい。
【０１５５】
別の実施形態において、R^8及びR^{10}は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、１－メチルシクロプロピル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブチル、１－シアノシクロブチル、シクロプロピルメチル、１－ヒドロキシシクロプロパメチル、１－フルオロシクロプロパメチル、（ｔｒａｎｓ）－３－ヒドロキシ－１－メチルシクロブチル、（ｃｉｓ）－３－シアノシクロブチル、１－メチルシクロブチル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル、（ｔｒａｎｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル、（ｔｒａｎｓ）－３－シアノシクロブチル、（２Ｓ，１Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピルメチル、（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル、（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、（Ｒ）－１－シクロプロピルエチル、又は２，２－ジフルオロシクロプロピルメチルである。
【０１５６】
更に別の実施形態において、R^8及びR^{10}は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、１－メチルシクロプロピル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブチル、１－シアノシクロブ

チル、（ｔｒａｎｓ）－３－ヒドロキシ－１－メチルシクロブチル（ｃｉｓ）－３－シアノシクロブチル、１－メチルシクロブチル、（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル、（ｔｒａｎｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル、（ｔｒａｎｓ）－３－シアノシクロブチル、（２Ｓ，１Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロブチル、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル、（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル、（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル、又は２，２－ジフルオロシクロプロピルである。

【０１５７】

また別の実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、独立して、シクロプロピルメチル、１－ヒドロキシシクロプロパメチル、１－フルオロシクロプロパメチル、１－フルオロシクロプロピルメチル、（Ｒ）－１－シクロプロピルエチル、又は２，２－ジフルオロシクロプロピルメチルである。

【０１５８】

一実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、独立して、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、ヘテロアリールは、それ自体又はヘテロアラルキルの一部として、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換される。

【０１５９】

別の実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルから独立して選択されるヘテロアリールであり、各環は、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換される。

【０１６０】

更に別の実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルから独立して選択されるヘテロアリールであり、各環は、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換される。

【０１６１】

また別の実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、インドリルメチル、インドリルエチル、インダゾリルメチル及びインダゾリルエチルから独立して選択されるヘテロアラルキルであり、各環は、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換される。

【０１６２】

一実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、インドリルメチル、インドリルエチル、インダゾリルメチル及びインダゾリルエチルから独立して選択されるヘテロアラルキルであり、各環は、非置換であるか、又はR^{j}、R^{k}、もしくはR^{l}で置換される。

【０１６３】

別の実施形態において、R^{8}及びR^{10}は、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、イソオキサゾール－４－イル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル

、５－メチルイソオキサゾール－３－イル、５－メチルイソオキサゾール－４－イル、３－メトキシイソオキサゾール－５－イル、３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル、３－メチルイソオキサゾール－４－イル、チアゾール－４－イル、チアゾール－５－イル、イソチアゾール－４－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－イル、２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－４－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、６－メチルピリジン－３－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、３－シアノピリジン－４－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、３－フルオロピリジン－４－イル、３－クロロピリジン－４－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、２－メチルピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１－メチルピラゾール－３－イルメチル、３－メトキシイソオキサゾール－５－イルメチル、オキサゾール－２－イルメチル、オキサゾール－４－イルメチル、オキサゾール－５－イルメチル、イソオキサゾール－３－イルメチル、イソオキサゾール－４－イルメチル、イソオキサゾール－５－イルメチル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルメチル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イルメチル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル、ピリジン－４－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、又はピリジン－２－イルメチルである。

【０１６４】

更に別の実施形態において、

R^2は、R^{11}であり、

R^{11}は、非置換又はR^m、R^n、もしくはR^oで置換されたヘテロシクリルである。

【０１６５】

また別の実施形態において、R^{11}は、オキセタニル、アゼチジニル、２－オキソアゼチジニル、ピロリジニル、２－オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルであり、各環は、非置換であるか、又はR^m、R^n、もしくはR^oで置換される。

【０１６６】

一実施形態において、R^{11}は、アゼチジン－１－イル、４－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、４－メチルアミノカルボニルアゼチジン－１－イル、４－ジメチルアミノカルボニルアゼチジン－１－イル、２－ヒドロメチル－アゼチジン－１－イル、２－メチルアゼチジン－１－イル、２－オキソアゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、３，３－ジメチルピロリジン－１－イル、３－メトキシピロリジン－１－イル、３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、２－カルボキシピペリジン－１－イル、２－アミノカルボニルピペリジン－１－イル、ピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、又はモルホリン－４－イルである。

【０１６７】

別の実施形態において、

R^5は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、非置換であるか、又はR^a、R^b、もしくはR^cで置換され、

R^a、R^b、又はR^cは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【０１６８】

更に別の実施形態において、

R^5は、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シクロペンチル、シアノ、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミ

ジニル、オキセタン－３－イル、ピロリジン－１－イル、テトラヒドロフラニル、２－オキソアゼチジン－１－イル、又は２－オキソピロリジン－１－イルであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環は、非置換であるか、又はR^a、R^b、もしくはR^cで置換され、
R^a、R^b、及びR^cは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【０１６９】

また別の実施形態において、R^5は、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、又はシクロプロピルである。一実施形態において、R^5は、クロロ、エチル、又はトリフルオロメチルである。

【０１７０】

別の実施形態において、R^4及びR^6は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、又はジメチルアミノカルボニルから独立して選択される。

【０１７１】

更に別の実施形態において、
R^4は、水素、フルオロ、ブロモ、メチル、メトキシ、又はシアノであり、
R^6は、水素である。

【０１７２】

また別の実施形態において、R^4及びR^6は、水素である。

【０１７３】

一実施形態において、R^3は、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルである。別の実施形態において、R^3は、水素又はメトキシである。更に別の実施形態において、R^3は、水素である。

【０１７４】

また別の実施形態において、R^3は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルアミノ、又はジメチルアミノである。

【０１７５】

一実施形態において：
R^1は、R^7であり、
R^7は、非置換又はR^d、R^e、もしくはR^fで置換されたフェニルであり、
R^d及びR^eは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、
R^fは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びシアノから選択される。

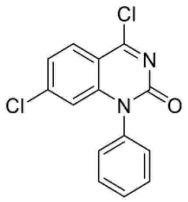
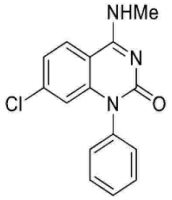
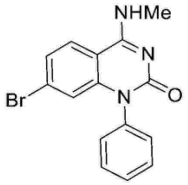
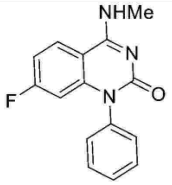
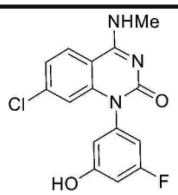
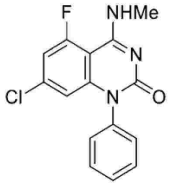
【０１７６】

別の実施形態において、
R^1は、R^7であり、
R^7は、非置換又はR^d、R^e、もしくはR^fで置換されたフェニルであり、
R^d及びR^eは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シ

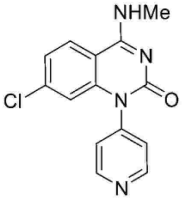
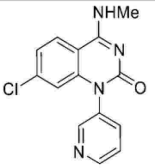
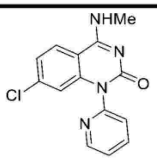
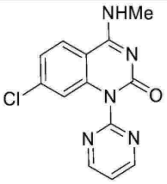
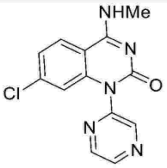
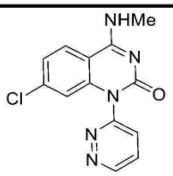
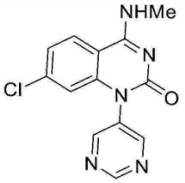
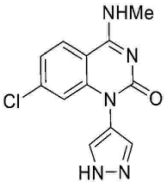
クロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、２－ヒドロキシエチル、又は３－ヒドロキシプロピルから独立して選択され、
R^fは、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ及びメチルから選択される。
【０１７７】
更に別の実施形態において、
R^1は、R^7であり、
R^7は、非置換又はR^fで置換されたフェニルであり、
R^fは、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり、ここで、R^fは、キナゾロン窒素に結合しているフェニル環の炭素原子に対してオルソであるフェニル環上の炭素原子に結合している。
【０１７８】
また別の実施形態において、
R^1は、R^7であり、
R^7は、非置換又はR^d、R^e、もしくはR^fで置換されたヘテロアリールであり、
R^d及びR^eは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、
R^fは、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びシアノから選択される。
【０１７９】
一実施形態において：
R^1は、R^7であり、
R^7は、非置換又はR^dもしくはR^eで置換された５員又は６員ヘテロアリール環であり、
R^d及びR^eは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、２－ヒドロキシエチル、及び３－ヒドロキシプロピルからそれぞれ独立して選択される。
【０１８０】
別の実施形態において、
R^1は、非置換又はR^fで置換されたピリジニルであり、
R^fは、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり、ここで、R^fは、キナゾロン窒素に結合しているピリジニル環の炭素原子に対してオルソであるピリジニル環上の炭素原子に結合している。
【０１８１】
更に別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、表１の化合物又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【化２－１】

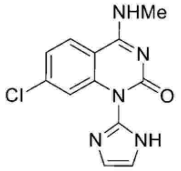
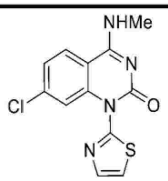
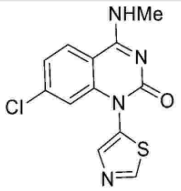
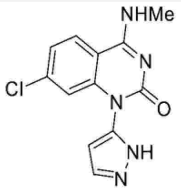
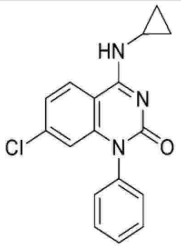
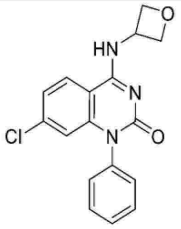
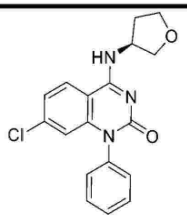
表１.

化合物番号	構造	名称	質量分析
1		4,7-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
2		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
3		7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
4		7-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
5		7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-4-(メチルアミノ)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
6		7-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
7		7-クロロ-5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	

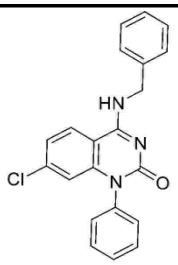
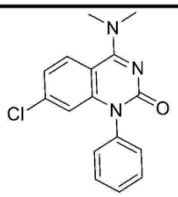
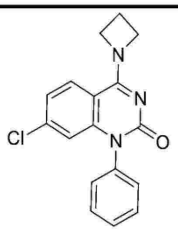
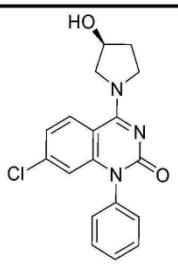
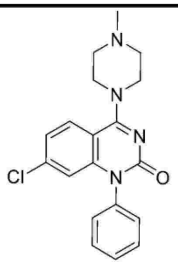
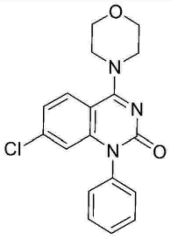
【化２－２】

8		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-4-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
9		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
10		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
11		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-ピリミジン-2-イル-キナゾリン-2(1H)-オン	
12		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
13		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
14		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
15		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	

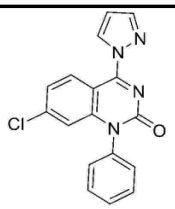
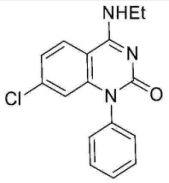
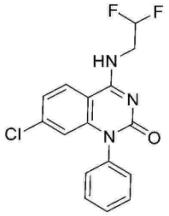
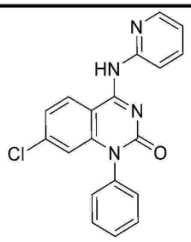
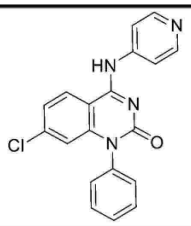
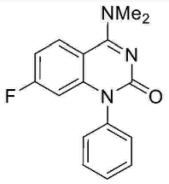
【化２－３】

16		7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	
17		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(チアゾール-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
18		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(チアゾール-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
19		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1H-ピラゾール-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
20		7-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
21		7-クロロ-4-(オキセタン-3-イルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
22		(S)-7-クロロ-1-フェニル-4-((テトラヒドロ-フラン-3-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	

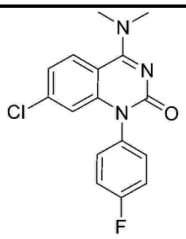
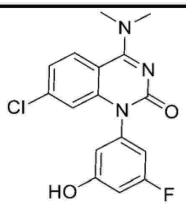
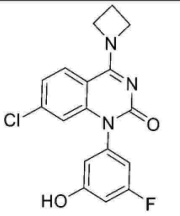
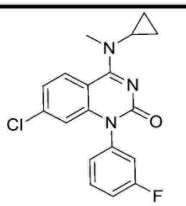
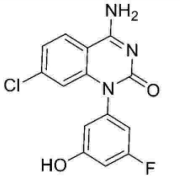
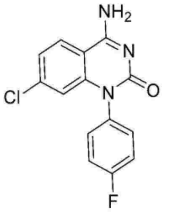
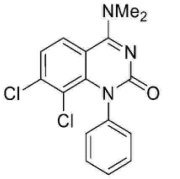
【化２－４】

23		4-(ベンジルアミノ)-7-クロロ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
24		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
25		4-(アゼチジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
26		(S)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
27		7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
28		7-クロロ-4-モルホリノ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	

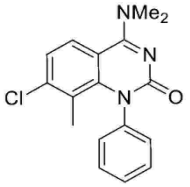
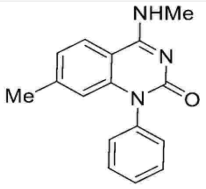
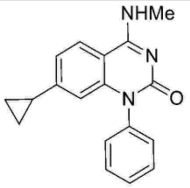
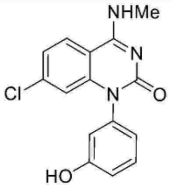
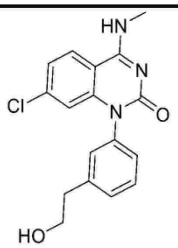
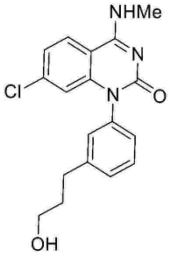
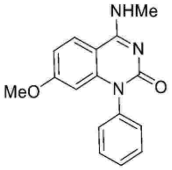
【化２－５】

29		7-クロロ-1-フェニル-4-(1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	
30		7-クロロ-4-(エチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
31		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
32		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イル-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
33		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
34		7-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
35		4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	

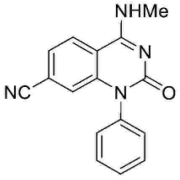
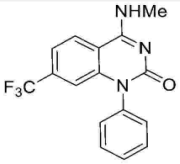
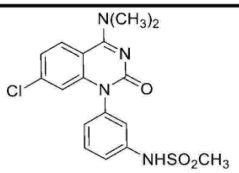
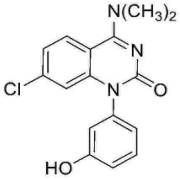
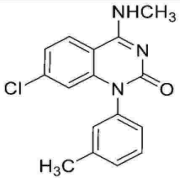
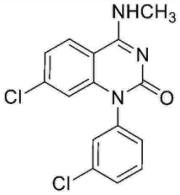
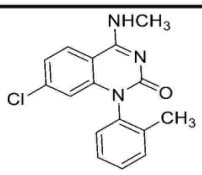
【化２－６】

36		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
37		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	
38		4-アゼチジニル-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
39		7-クロロ-4-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
40		4-アミノ-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
41		4-アミノ-7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-ヒドロ-キナゾリン-2-オン	
42		7,8-ジクロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	

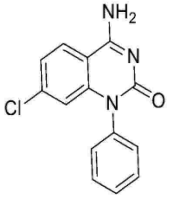
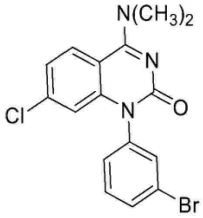
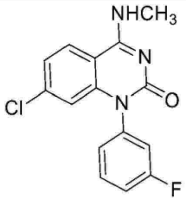
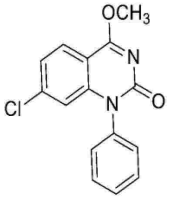
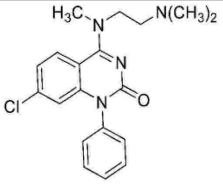
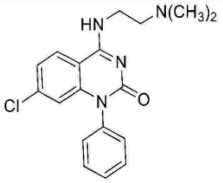
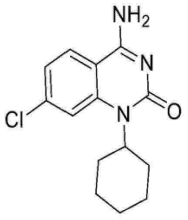
【化２－７】

43		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-8-メチル-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
44		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
45		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
46		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
47		7-クロロ-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-4-(メチルアミノ)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
48		7-クロロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-フェニル]-4-(メチルアミノ)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	
49		7-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	

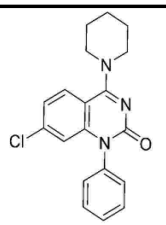
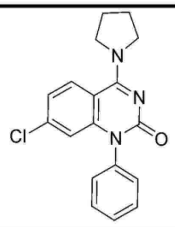
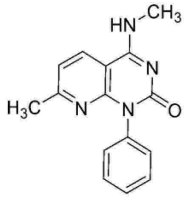
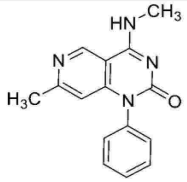
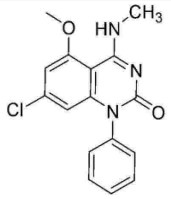
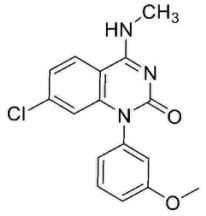
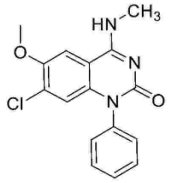
【化２－８】

50		4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-7-カルボニトリル	
51		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロ-メチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
52		N-(3-(7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)-メタンスルホンアミド	
54		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
55		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
56		7-クロロ-1-(3-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	
57		7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
58		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	

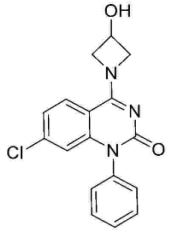
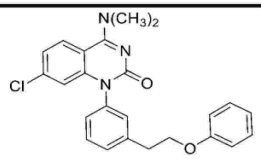
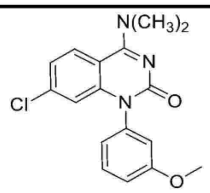
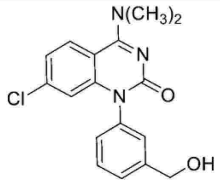
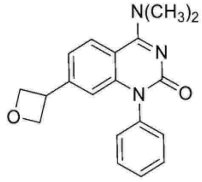
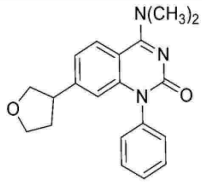
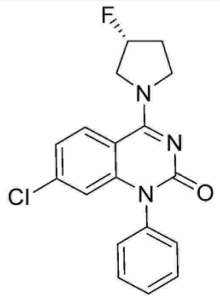
【化２－９】

59		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
60		1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
61		7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
62		7-クロロ-4-メトキシ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
63		7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)-(メチル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
64		7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
65		4-アミノ-7-クロロ-1-シクロヘキシル-キナゾリン-2(1H)-オン	

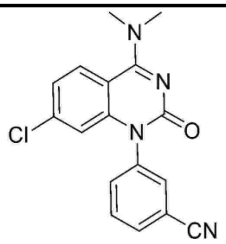
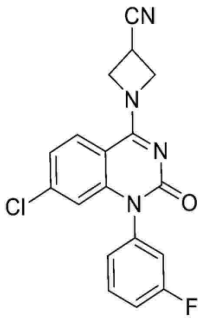
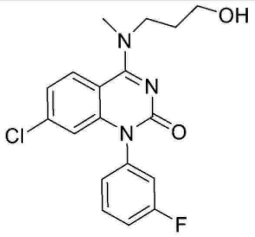
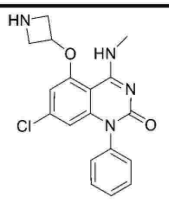
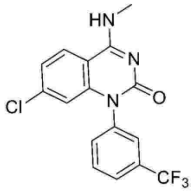
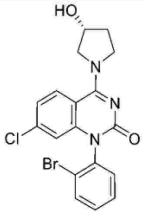
【化２－１０】

66		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
67		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
68		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
69		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
70		7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
71		7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
73		7-クロロ-6-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	

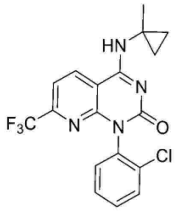
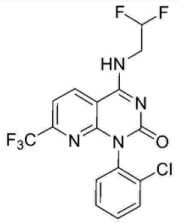
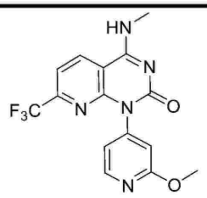
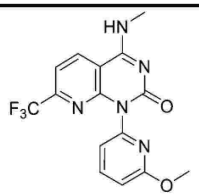
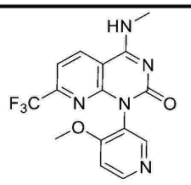
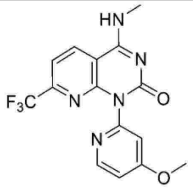
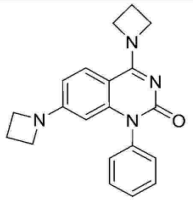
【化２－１１】

74		7-クロロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
75		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン	
76		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
77		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オン	
78		4-(ジメチルアミノ)-7-(オキセタン-3-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
79		4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	
80		(R)-7-クロロ-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	

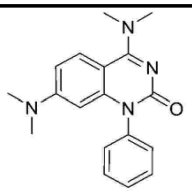
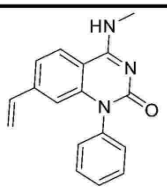
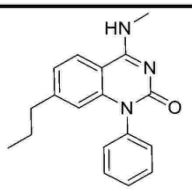
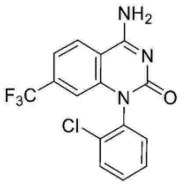
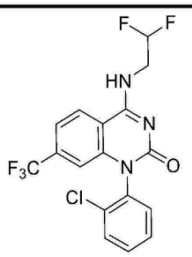
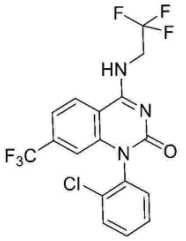
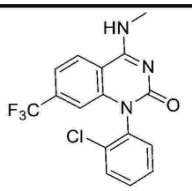
【化２－１２】

81		3-[4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-2-オキソヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	
82		1-(7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル	
83		7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
85		5-アゼチジン-3-イルオキシ-7-クロロ-4-(メチル-アミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 357.1
86		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 354.04
87		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 420.04

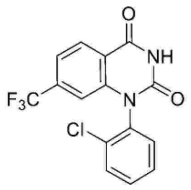
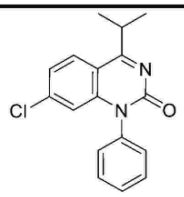
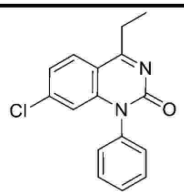
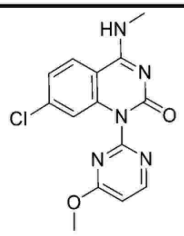
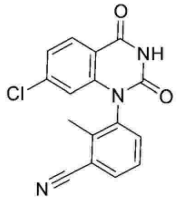
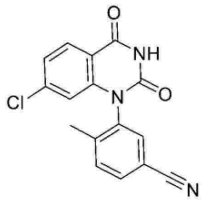
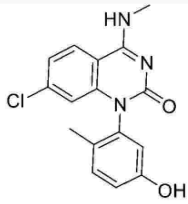
【化２－１３】

88		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチルシクロ-プロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 395.05
89		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2,2-ジフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 405.1
90		1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 352.0
91		1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 352.0
92		1-(4-メトキシピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 352.0
93		1-(4-メトキシピリジン-2-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 352.0
94		4,7-ジ(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 333.2

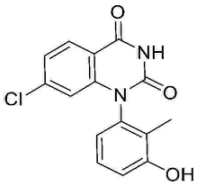
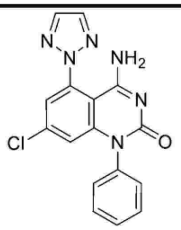
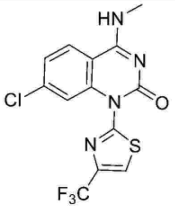
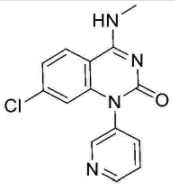
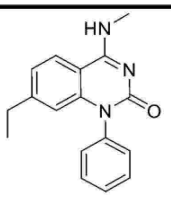
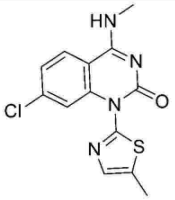
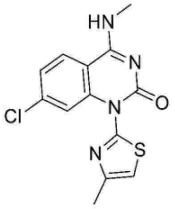
【化２－１４】

94		4,7-ビス(ジメチルアミノ)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 309.2
96		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-ビニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 278.15
97		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-プロピルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 294.2
99		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 340.0
100		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2,2-ジフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 404.0
101		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 422.0
102		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 354.1

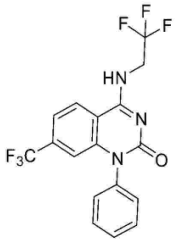
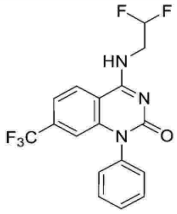
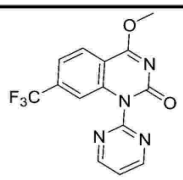
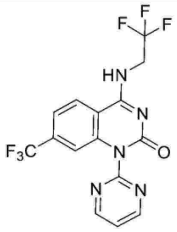
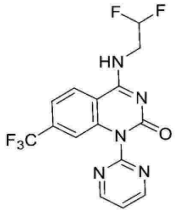
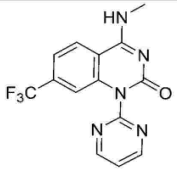
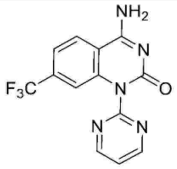
【化２－１５】

103		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 341.0
104		7-クロロ-4-(メチルエチル)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 299.19
105		7-クロロ-4-エチル-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 285.21
106		7-クロロ-1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 318.12
107		3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-1(2H)-イル)-2-メチル-ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 310.13
108		3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-1(2H)-イル)-4-メチル-ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 310.06
109		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 316.18

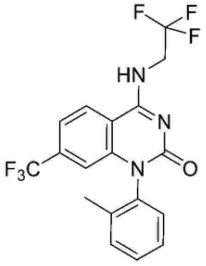
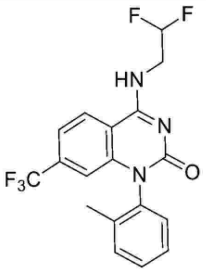
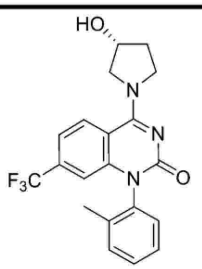
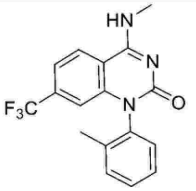
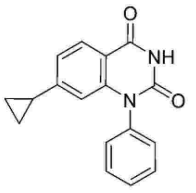
【化２－１６】

110		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 303.13
112		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 339.11
113		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-[4-(トリフルオロメチル)(1,3-チアゾール-2-イル)]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 361.0
114		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-ピリジル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 287.1
115		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 280.1
116		7-クロロ-1-(5-メチル(1,3-チアゾール-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 307.0
117		7-クロロ-1-(4-メチル(1,3-チアゾール-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 307.0

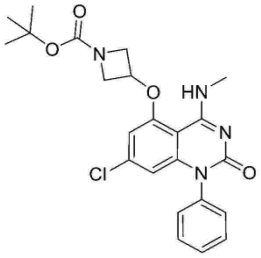
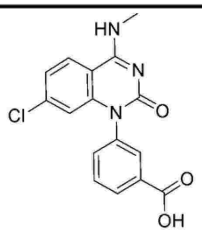
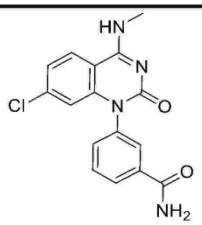
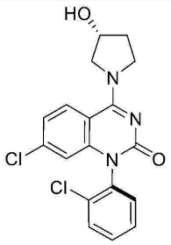
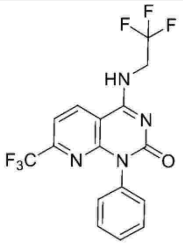
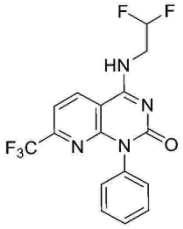
【化２－１７】

118		1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 388.0
119		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 370.0
120		4-メトキシ-1-ピリミジン-2-イル-7-(トリフルオロ-メチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 323.0
121		1-ピリミジン-2-イル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 390.0
122		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-ピリミジン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 372.0
123		4-(メチルアミノ)-1-ピリミジン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 322.0
124		4-アミノ-1-ピリミジン-2-イル-7-(トリフルオロ-メチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 308.0

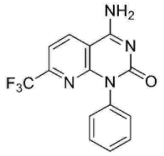
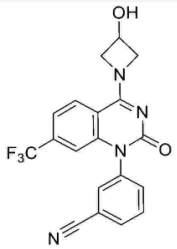
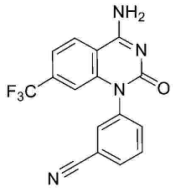
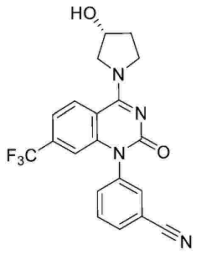
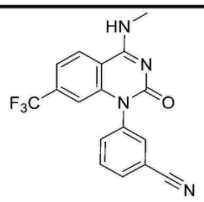
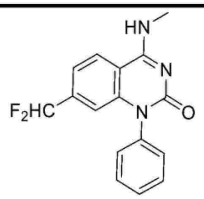
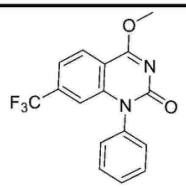
【化２－１８】

125		4-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 320.0
126		1-(2-メチルフェニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 402.0
127		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 384.0
128		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 390.0
129		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 334.0
130		7-シクロプロピル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-キナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 279.21

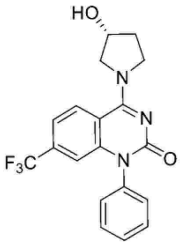
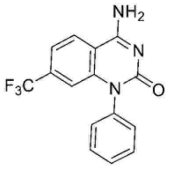
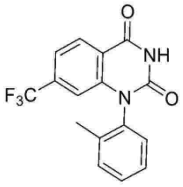
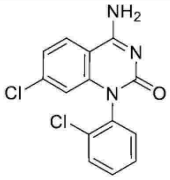
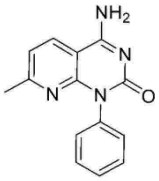
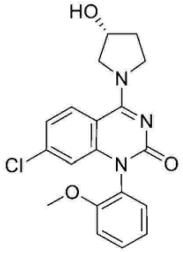
【化２－１９】

132		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-5-イル-オキシ]アゼチジンカルボン酸 tert-ブチル	m/z [M+H]+ 457.13
133		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリン-1-イル]安息香酸	m/z [M+H]+ 330.11
134		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリン-1-イル]ベンズアミド	m/z [M+H]+ 329.11
135		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 376.10
136		1-フェニル-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 389.0
137		4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 371.0

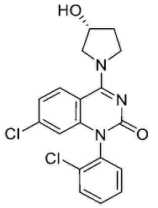
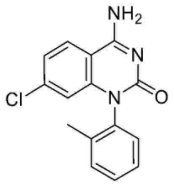
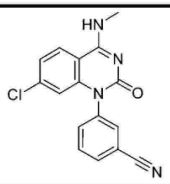
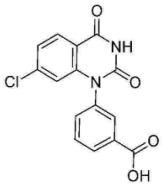
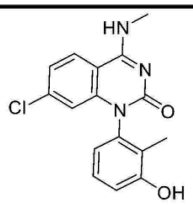
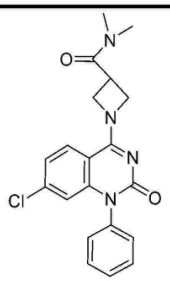
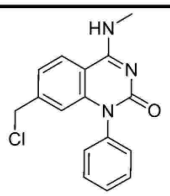
【化２－２０】

138		4-アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロピリジノ[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 307.0
139		3-[4-(3-ヒドロキシアゼチジニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリニル]-ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H]+ 387.0
140		3-[4-アミノ-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H]+ 331.0
141		3-[4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリニル]-ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H]+ 401.1
142		3-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロ-メチル)ヒドロキナゾリニル]ベンゼン-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 345.1
143		7-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 302.0
144		4-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 321.0

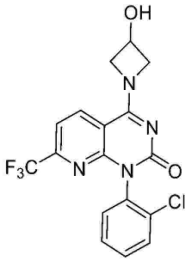
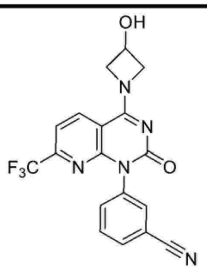
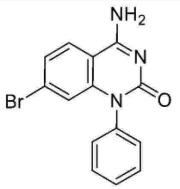
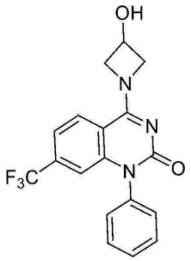
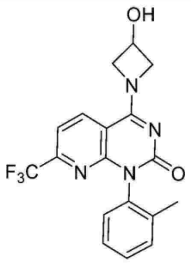
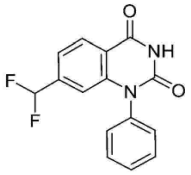
【化２－２１】

145		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 376.0
146		4-アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 306.0
147		1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 321.0
148		4-アミノ-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 307.06
149		4-アミノ-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 349.98
150		4-アミノ-7-メチル-1-フェニルヒドロ-ピリジノ[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 353.24
151		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 372.10

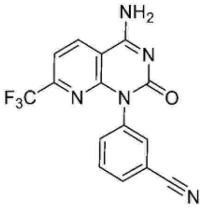
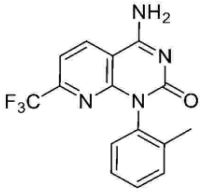
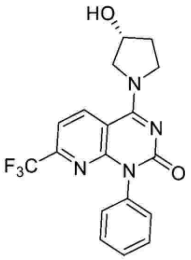
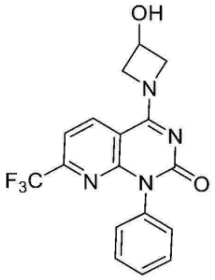
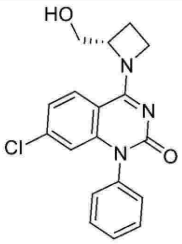
【化２－２２】

153		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 376.04
154		4-アミノ-7-クロロ-1-(2-メチルフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 386.0
155		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H]+ 311.12
156		3-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソヒドロ-キナゾリニル)安息香酸	m/z [M+H]+ 317.06
157		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 316.12
159		[1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N,N-ジメチルカルボキサミド	m/z [M+H]+ 383.1
160		7-(クロロメチル)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 300.0

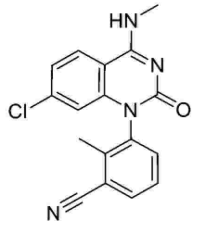
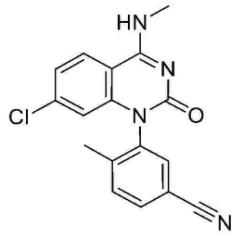
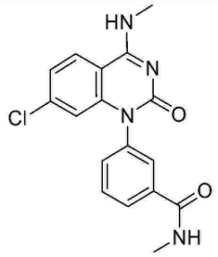
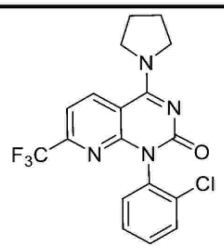
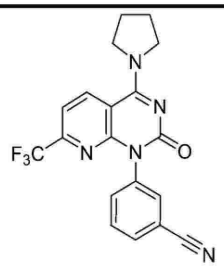
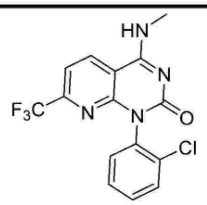
【化２－２３】

161		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-アゼチジニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 397.1
162		3-(4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 388.1
163		4-アミノ-7-ブロモ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 316.0
164		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 362.0
165		4-(3-ヒドロキシアゼチジニル)-1-(2-メチル-フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 377.24
166		7-(ジフルオロメチル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 289.0

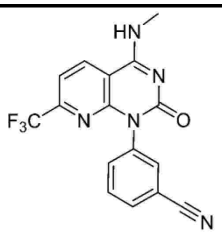
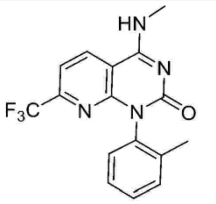
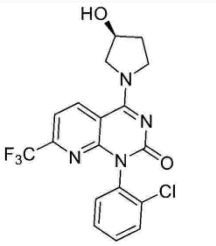
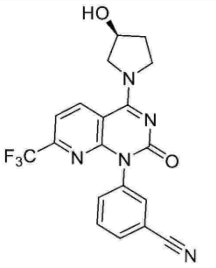
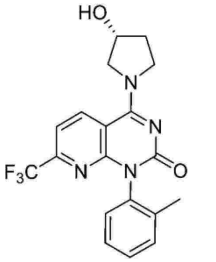
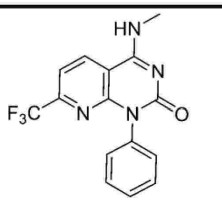
【化２－２４】

167		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 341.10
168		3-(4-アミノ-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)-ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 332.10
169		4-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 321.1
170		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 377.15
171		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 363.0
172		(S)-7-クロロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 342.1

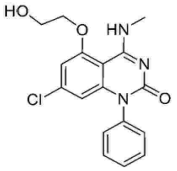
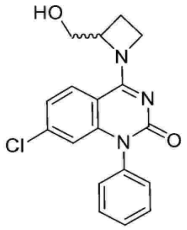
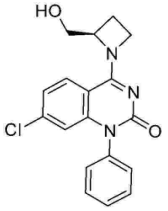
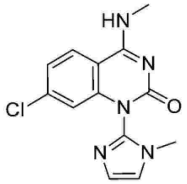
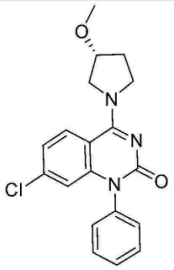
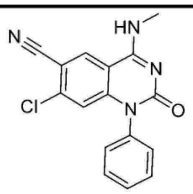
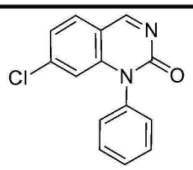
【化２－２５】

173		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリニル]-2-メチルベンゼン-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 325.11
174		3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)-2-メチル-ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 325.11
175		3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)ベンズアミド	m/z [M+H]+ 343.1
176		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 395.10
177		3-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 385.15
178		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 355.10

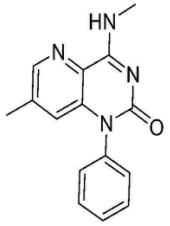
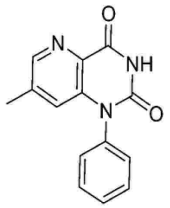
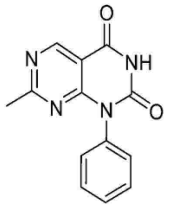
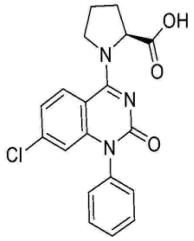
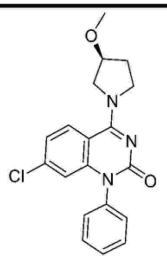
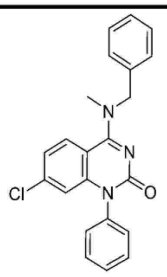
【化２－２６】

179		3-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 346.1
180		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 335.10
181		(S)-1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.10
182		(S)-3-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 402.1
183		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 391.2
184		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 321.1

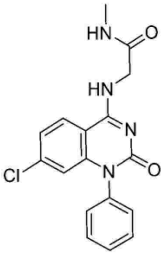
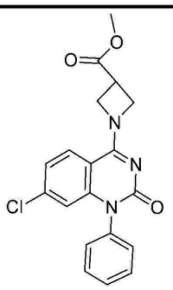
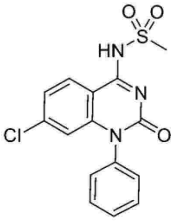
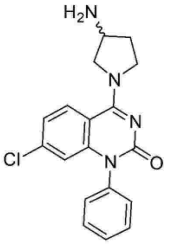
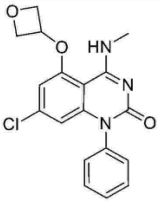
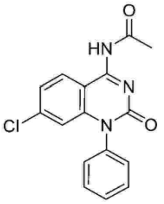
【化２－２７】

185		7-クロロ-5-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 346.17
186		7-クロロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 342.17
187		(R)-7-クロロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 342.17
188		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 290.0
189		(R)-7-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.24
190		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 311.18
191		7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 257.26

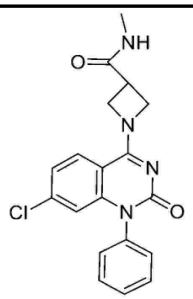
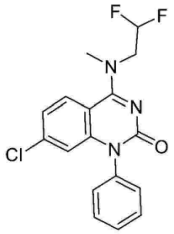
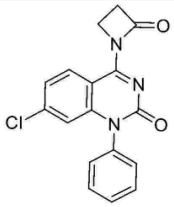
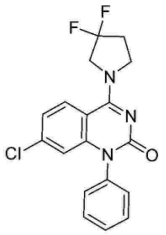
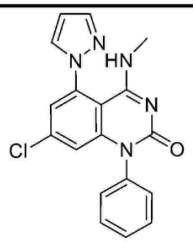
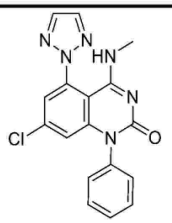
【化２－２８】

192		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 267.29
193		7-メチル-1-フェニルピリド[3,2-d]-ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 254.24
194		7-メチル-1-フェニルピリミド[4,5-d]-ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 254.26
195		(2S)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	m/z [M+H]+ 370.12
196		(S)-7-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.24
197		7-クロロ-4-[メチルベンジルアミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 376.24

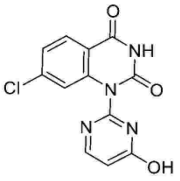
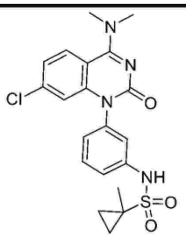
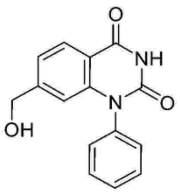
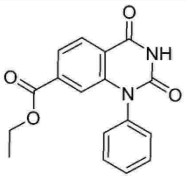
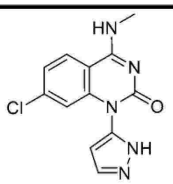
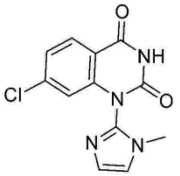
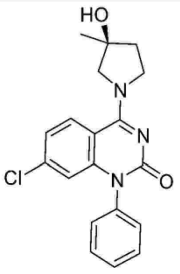
【化２－２９】

188		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N-メチルアセトアミド	m/z [M+H]+ 343.10
199		1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル	m/z [M+H]+ 370.10
200		N-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)メタン-スルホンアミド	m/z [M+H]+ 350.04
201		4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 341.11
202		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-オキセタン-3-イルオキシ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 358.10
203		N-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アセトアミド	m/z [M+H]+ 314.12

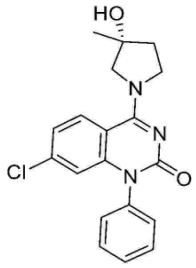
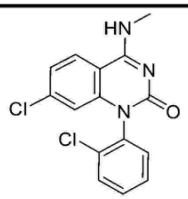
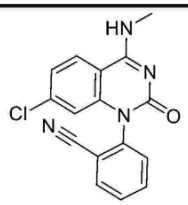
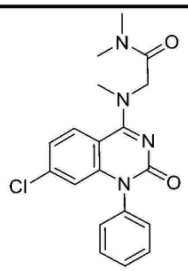
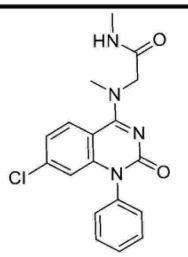
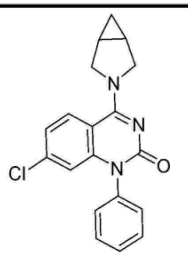
【化２－３０】

204		1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-N-メチル-アゼチジン-3-カルボキサミド	m/z [M+H]+ 369.22
205		4-[(2,2-ジフルオロエチル)メチルアミノ]-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 350.10
206		7-クロロ-4-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.17
207		4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 328.17
208		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 352.18
209		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 353.1

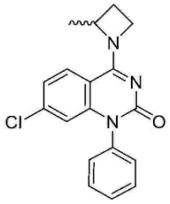
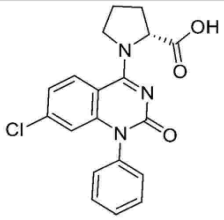
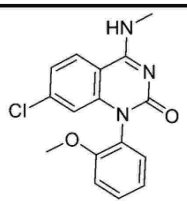
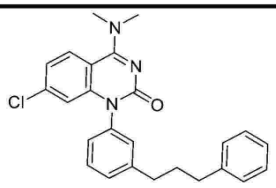
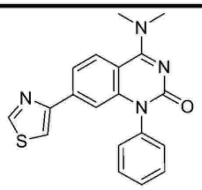
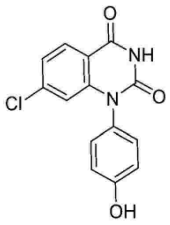
【化２－３１】

210		7-クロロ-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 291.0
211		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-{[(メチルシクロプロピル)スルホニル]アミノ}フェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 433.1
212		7-(ヒドロキシメチル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 269.0
213		2,4-ジオキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-キナゾリン-7-カルボン酸エチル	m/z [M+H]+ 311.0
214		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-ピラゾール-5-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 276.1
215		7-クロロ-1-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 277.1
216		4-((3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 256.12

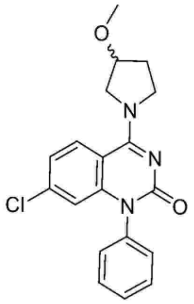
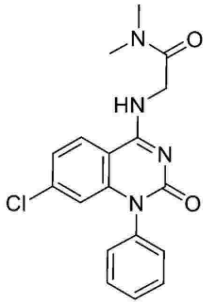
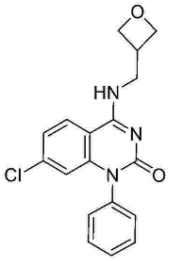
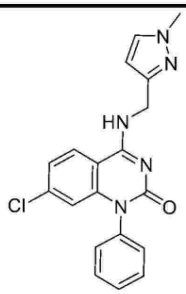
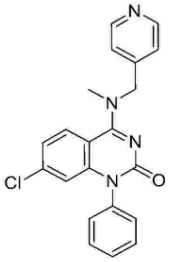
【化２－３２】

217		4-((3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 256.12
218		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 320.0
219		2-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H]+ 311.0
220		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド	m/z [M+H]+ 371.18
221		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-,N-メチルアセトアミド	m/z [M+H]+ 357.12
222		4-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 338.13

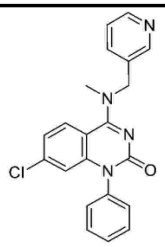
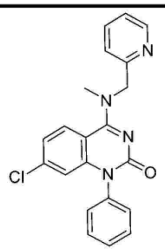
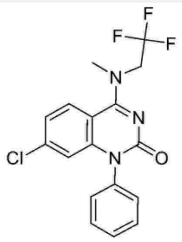
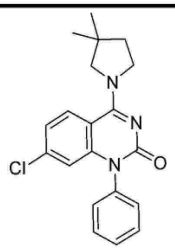
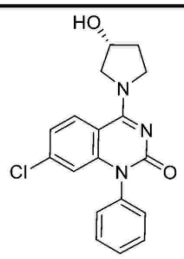
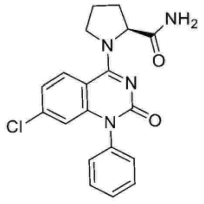
【化２－３３】

223		7-クロロ-4-(2-メチルアゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.13
224		(2R)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	m/z [M+H]+ 370.12
225		1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 364.0
226		7-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 316.0
227		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-[3-(3-フェニルプロピル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 418.2
228		4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(1,3-チアゾール-4-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 349.0
229		7-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 289.1

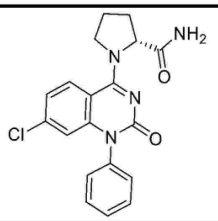
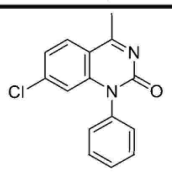
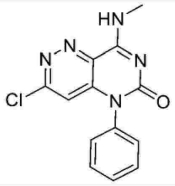
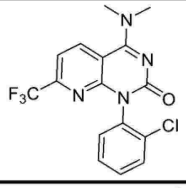
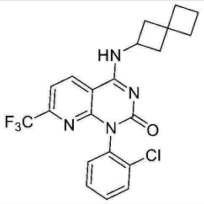
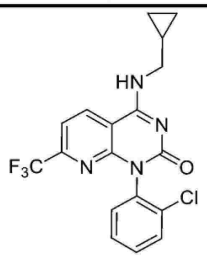
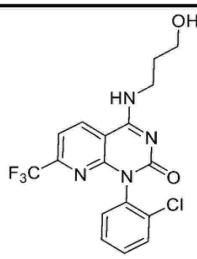
【化２－３４】

230		7-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.12
231		2-[(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]-N,N-ジメチルアセトアミド	m/z [M+H]+ 357.12
232		7-クロロ-4-[(オキセタン-3-イルメチル)アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 342.23
233		7-クロロ-4-{[(1-メチルピラゾール-3-イル)-メチル]アミノ}-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 366.24
234		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 377.1

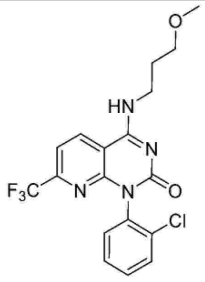
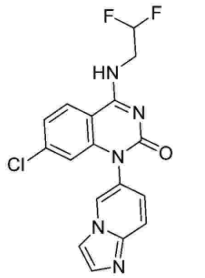
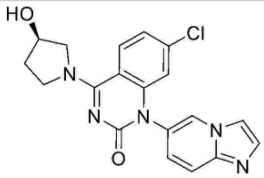
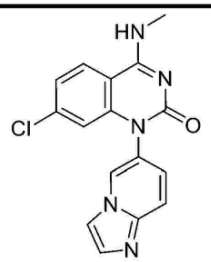
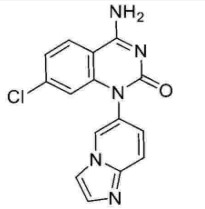
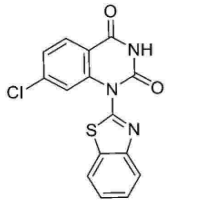
【化２－３５】

235		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 377.24
236		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 377.12
237		7-クロロ-4-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 368.18
238		4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 354.12
239		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 342.19
240		(2S)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	m/z [M+H]+ 369.18

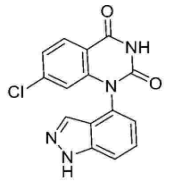
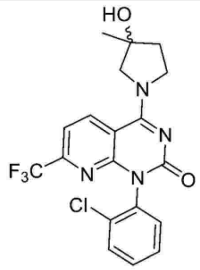
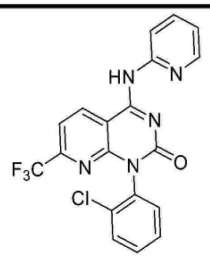
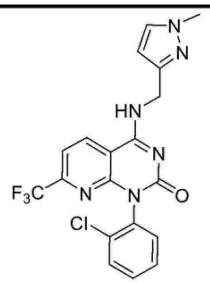
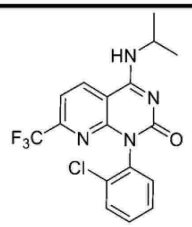
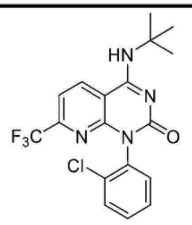
【化２－３６】

241		(2R)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	m/z [M+H]+ 369.19
242		7-クロロ-4-メチル-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 271.1
243		3-クロロ-8-(メチルアミノ)-5-フェニル-5-ヒドロピリミジノ[5,4-c]ピリダジン-6-オン	m/z [M+H]+ 288.16
244		1-(2-クロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 369.05
245		1-(2-クロロフェニル)-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 435.10
246		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 395.05
247		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-ヒドロキシ-プロピル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.05

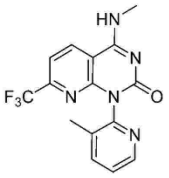
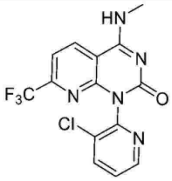
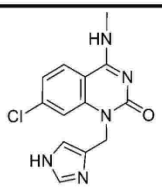
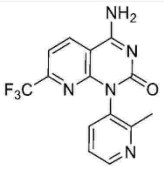
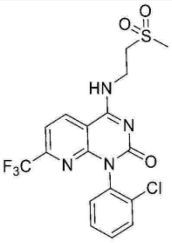
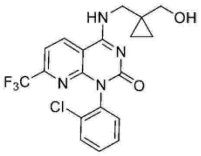
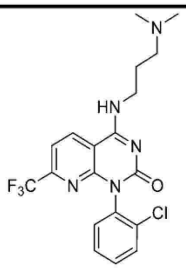
【化２－３７】

248		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-メトキシ-プロピル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 413.10
249		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 376.0
250		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 382.00
251		7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1,2-a]-ピリジン-6-イル)-4-(メチルアミノ)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.00
252		4-アミノ-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ-[1,2-a]ピリジン-6-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 312.00
253		1-ベンゾチアゾール-2-イル-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 330.0

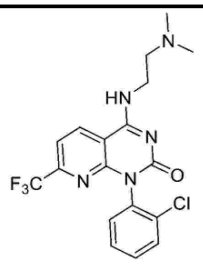
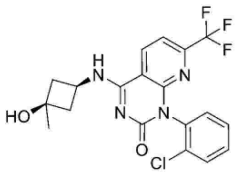
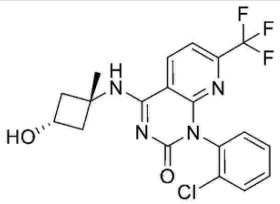
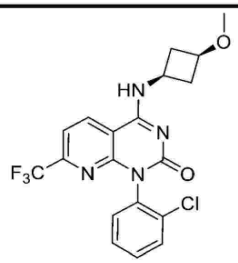
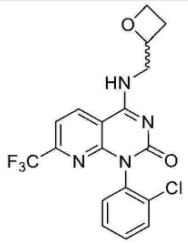
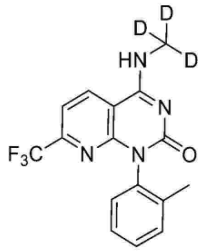
【化２－３８】

254		1-(1H-インダゾール-4-イル)-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 313.0
255		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ヒドロピリジノ-[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 425.37
256		1-(2-クロロフェニル)-4-(2-ピリジルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 418.35
257		1-(2-クロロフェニル)-4-{[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)メチル]アミノ}-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 435.35
258		1-(2-クロロフェニル)-4-[(メチルエチル)-アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 383.34
259		4-[(tert-ブチル)アミノ]-1-(2-クロロ-フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 397.39

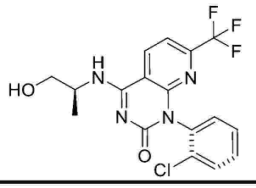
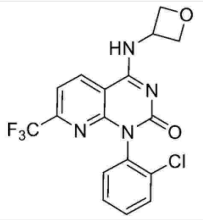
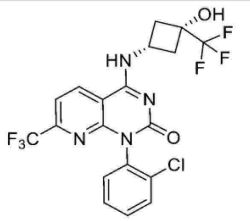
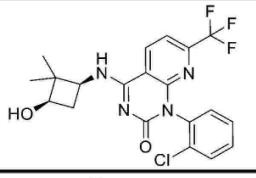
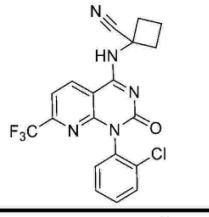
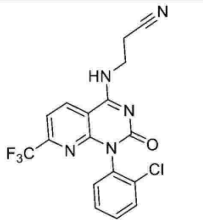
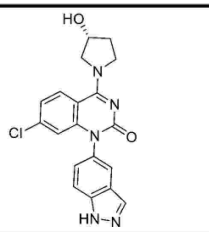
【化２－３９】

260		1-(3-メチル(2-ピリジル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.37
261		1-(3-クロロ(2-ピリジル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.36
262		7-クロロ-1-(イミダゾール-4-イルメチル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 290.36
263		4-アミノ-1-(2-メチル(3-ピリジル))-7-(トリフルオロメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 322.10
264		1-(2-クロロフェニル)-4-{[2-(メチル-スルホニル)エチル]アミノ}-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 447.00
265		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1-(ヒドロキシ-メチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.00
266		4-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 426.00

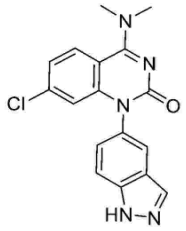
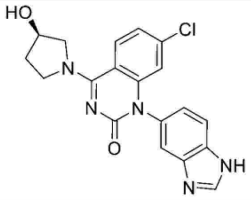
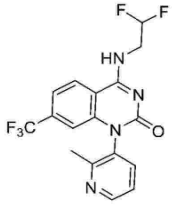
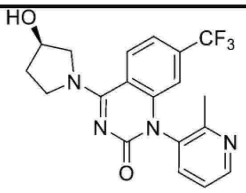
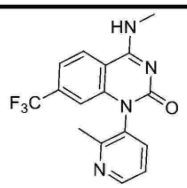
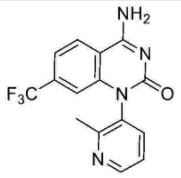
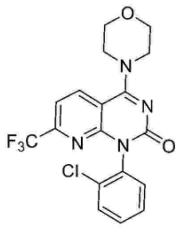
【化２－４０】

267		4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 412.00
268		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s,3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.00
269		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s,3s)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.00
270		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.00
271		1-(2-クロロフェニル)-4-[(オキセタン-2-イルメチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.00
272		4-((メチル-d3)アミノ)-1-(2-メチル-フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 338.20

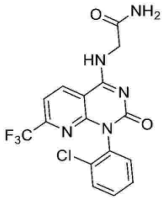
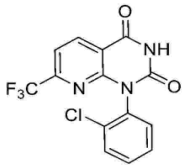
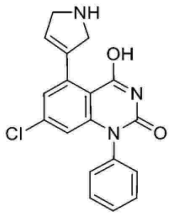
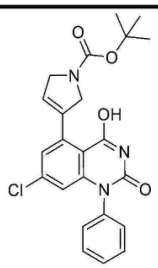
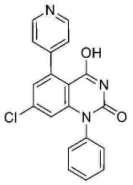
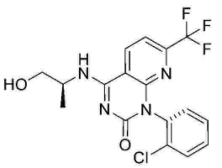
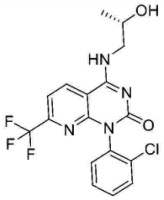
【化２－４１】

273		4-[((1S)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)アミノ]-(1Ra)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.00
274		1-(2-クロロフェニル)-4-(オキセタン-3-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 397.0
275		4-{[(cis)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-シクロブチル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 479.00
276		4-[((cis)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロ-ブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 439.00
277		1-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 420.00
278		3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロ-メチル)-1,2-ジヒドロピリド-[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-プロパンニトリル	m/z [M+H]+ 394.00
279		(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 382.0

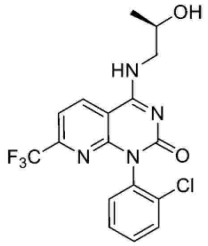
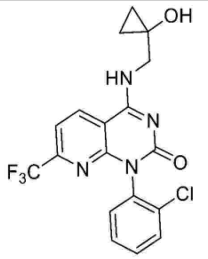
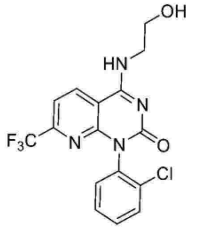
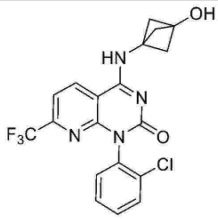
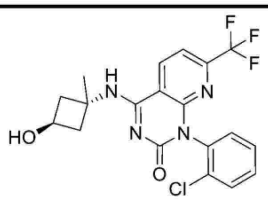
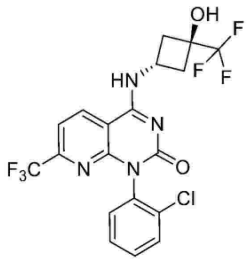
【化２－４２】

280		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(1H-インダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 340.0
281		(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 382.0
282		4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 385.0
283		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル))-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 391.0
284		1-(2-メチルピリジン-3-イル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 335.0
285		4-アミノ-1-(2-メチルピリジン-3-イル))-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 321.0
286		1-(2-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.40

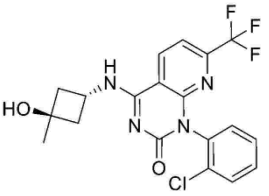
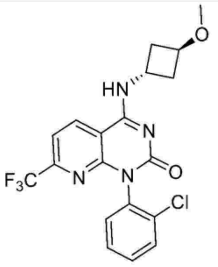
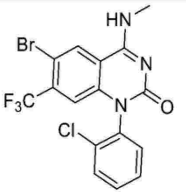
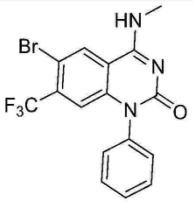
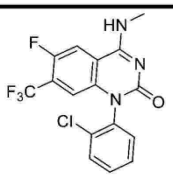
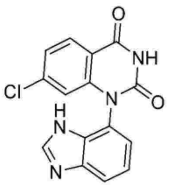
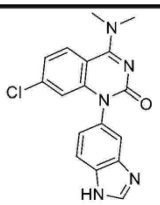
【化２－４３】

287		2-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド	m/z [M+H]+ 398.36
288		1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロピリジノ[2,3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 342.31
289		7-クロロ-5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 340.37
290		3-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル	m/z [M+H]+ 440.12
291		7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 350.09
292		4-[((1S)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)アミノ]-(1Sa)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
293		4-[((2S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10

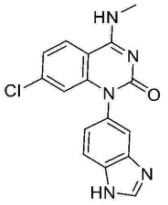
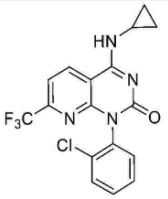
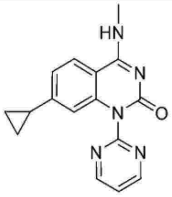
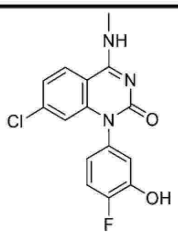
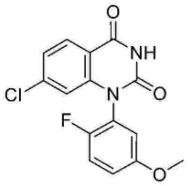
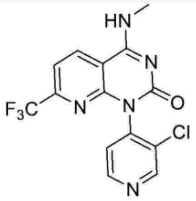
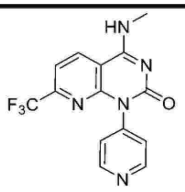
【化２－４４】

294		4-[((2R)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
295		1-(2-クロロフェニル)-4-{[(ヒドロキシシクロ-プロピル)メチル]アミノ}-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.10
296		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2-ヒドロキシ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 385.10
297		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-ヒドロキシ-ビシクロ[1.1.1]ペンチル)アミノ]-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 423.10
298		4-[((trans)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロ-ブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.10
299		4-{[(trans)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロ-メチル)シクロブチル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 479.10

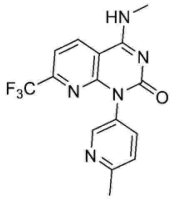
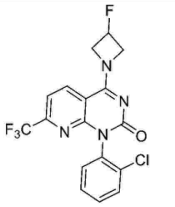
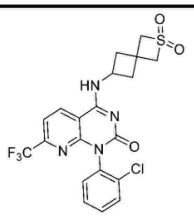
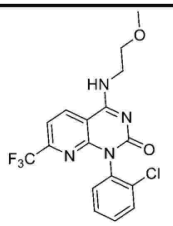
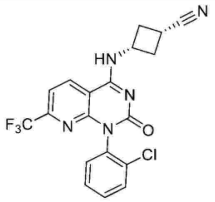
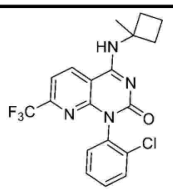
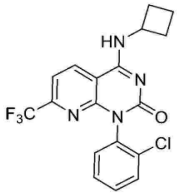
【化２－４５】

300		4-[((trans)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロ-ブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.10
301		4-[(trans)-3-メトキシシクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 425.10
302		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 432.0
303		6-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 398.0
304		1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 372.0
305		1-ベンゾイミダゾール-7-イル-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 313.0
306		1-ベンゾイミダゾール-5-イル-4-(ジメチルアミノ)-7-クロロヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 340.0

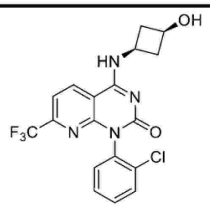
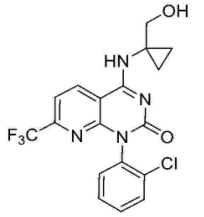
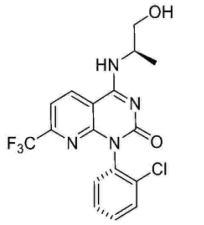
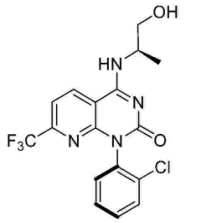
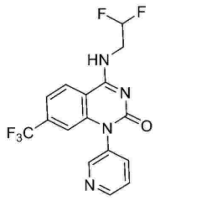
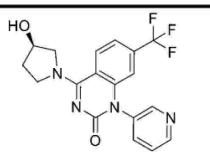
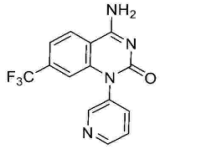
【化２－４６】

307		1-ベンゾイミダゾール-5-イル-7-クロロ-4-(メチル-アミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.0
308		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 381.28
309		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-ピリミジン-2-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 294.30
310		7-クロロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 320.34
311		7-クロロ-1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 321.31
312		1-(3-クロロ-ピリジン-4-イル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.00
313		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-4-イル))-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 322.00

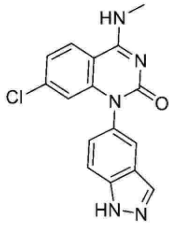
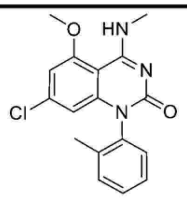
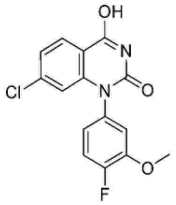
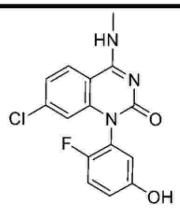
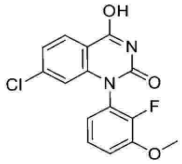
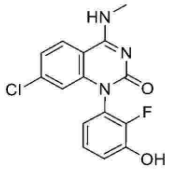
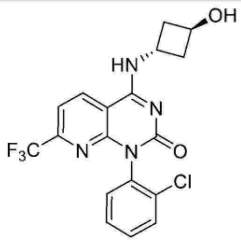
【化２－４７】

314		1-(6-メチル--ピリジン-3-イル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.0
315		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
316		1-(2-クロロフェニル)-4-((2,2-ジオキシド-2-チアスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 485.10
317		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2-メトキシエチル)-アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
318		(1s,3s)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 420.10
319		1-(2-クロロフェニル)-4-[(メチルシクロ-ブチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 409.20
320		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロブチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 395.10

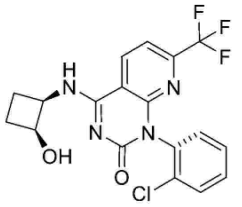
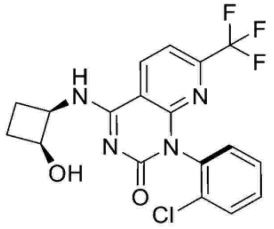
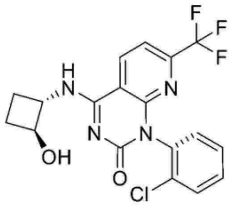
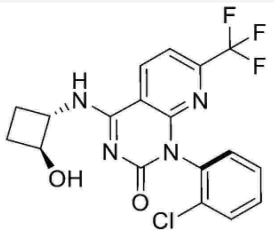
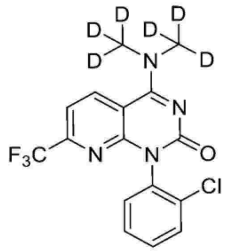
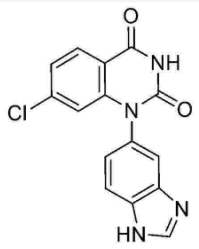
【化２－４８】

321		(1s,3s)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 411.10
322		1-(2-クロロフェニル)-4-{[(ヒドロキシ-メチル)シクロプロピル]アミノ}-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.10
323		(R)-(1S_a)-(2-クロロフェニル)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
324		(R)-(1R_a)-(2-クロロフェニル)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 399.10
325		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 371.0
326		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 372.0
327		4-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 307.0

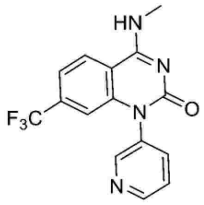
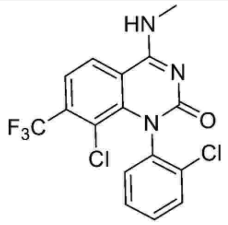
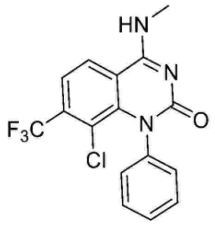
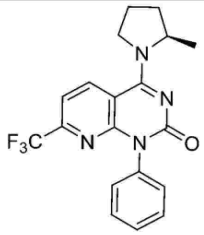
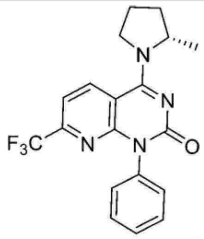
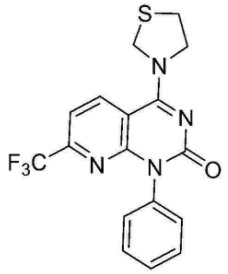
【化２－４９】

328		1-(1H-インダゾール-5-イル)-7-クロロ-4-(メチル-アミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.0
329		7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 330.1
330		7-クロロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 319.05
331		7-クロロ-1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 319.06
332		7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 320.06
333		7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 320.27
334		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.00

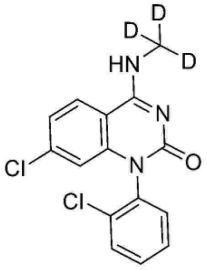
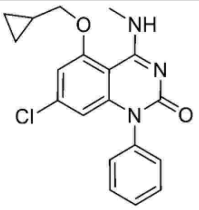
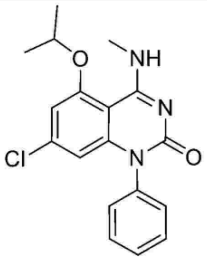
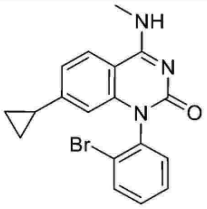
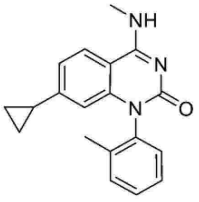
【化２－５０】

335		4-[((2S,1R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ]-(1S$_a$)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 411.00
336		4-[((2S,1R)-2-ヒドロキシシクロ-ブチル)アミノ]-(1R$_a$)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2,3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 411.00
337		4-[((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ]-(1Sa)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2,3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 411.00
338		4-[((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ]-(1Ra)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2,3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H]+ 411.00
339		4-(ビス(メチル-d3)アミノ)-1-(2-クロロ-フェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 375.00
340		1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7-クロロ-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 313.0

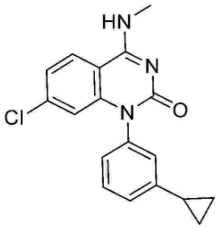
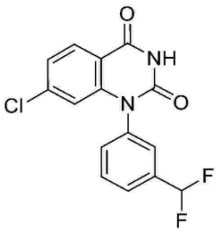
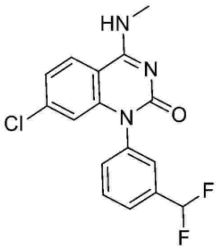
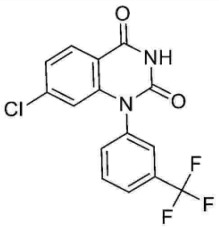
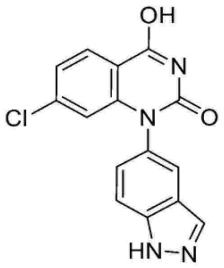
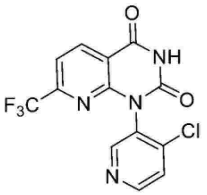
【化２－５１】

341		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 321.0
342		8-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 388.0
343		8-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 354.04
344		4-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 375.1
345		4-((2S)-2-メチルピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 375.1
346		1-フェニル-4-(1,3-チアゾリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 379.1

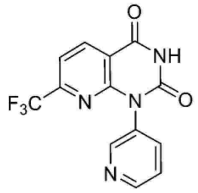
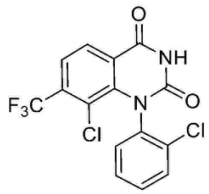
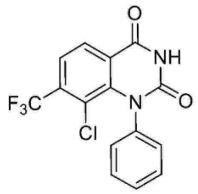
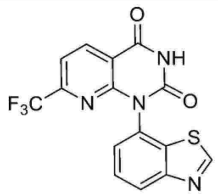
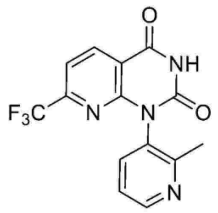
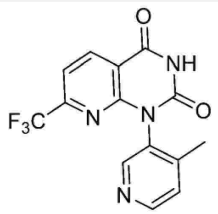
【化２－５２】

347		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-((メチル-d3)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 324.1
348		7-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 356.32
349		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-(メチル-エトキシ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 344.33
350		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 384.31
351		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 370.26
352		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 306.33

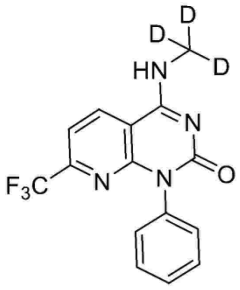
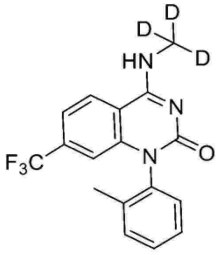
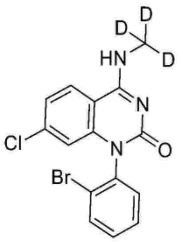
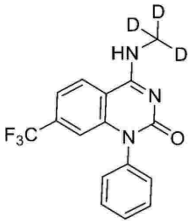
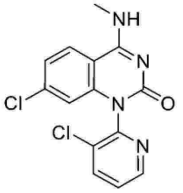
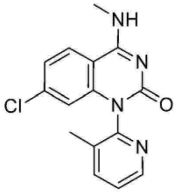
【化２－５３】

353		7-クロロ-1-(3-シクロプロピルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 326.32
354		7-クロロ-1-(3-ジフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 323.26
355		7-クロロ-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.30
356		7-クロロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 339.29
357		1-(1H-インダゾール-5-イル)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 313.0
358		1-(4-クロロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 343.0

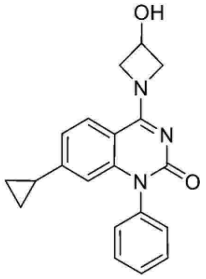
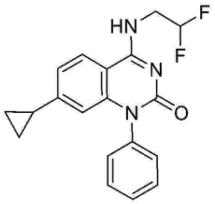
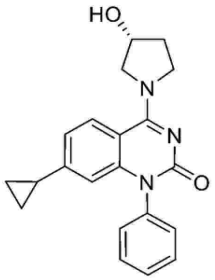
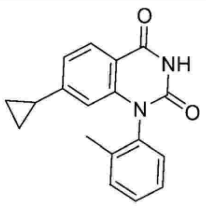
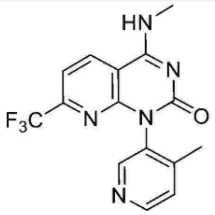
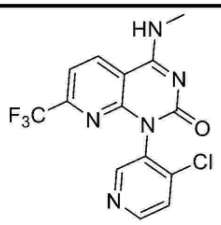
【化２－５４】

359		1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 309.00
360		8-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン-1	m/z [M-H]- 373.0
361		8-クロロ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M-H]- 339.0
362		1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 308.0
363		1-ベンゾチアゾール-7-イル-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 365.0
364		1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 323.1
365		1-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 323.1

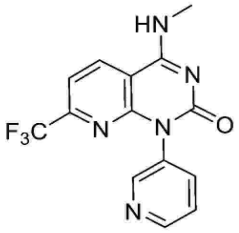
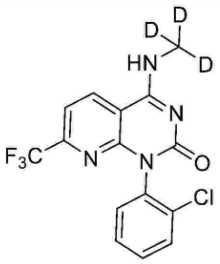
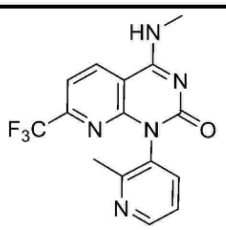
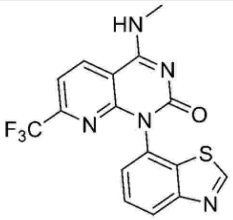
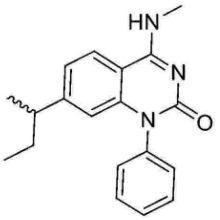
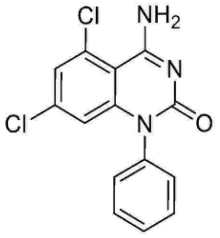
【化２－５５】

366		4-((メチル-d3)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 324.1
367		4-((メチル-d3)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 337.2
368		1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-((メチル-d3)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 367.0
369		4-((メチル-d3)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 323.2
370		7-クロロ-1-(3-クロロ(2-ピリジル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 321.26
371		7-クロロ-1-(3-メチルピリジン-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 301.3

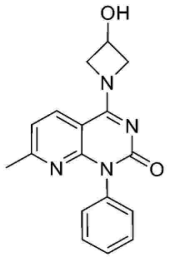
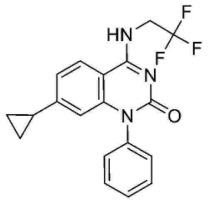
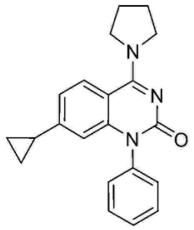
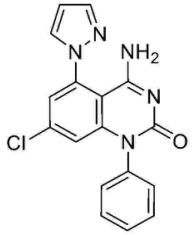
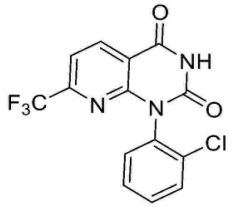
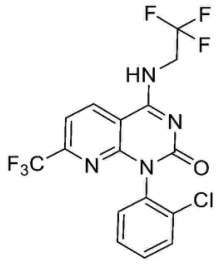
【化２－５６】

372		7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 334.36
373		7-シクロプロピル-4-((2-フルオロプロピル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 342.35
374		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-7-シクロプロピル-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 348.37
375		7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 293.25
376		4-(メチルアミノ)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.1
377		1-(4-クロロピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 356.00

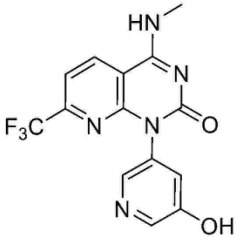
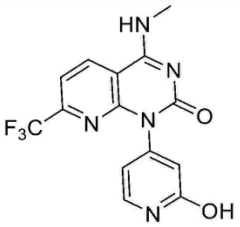
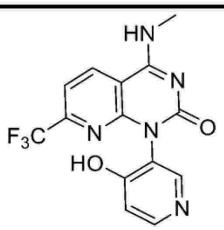
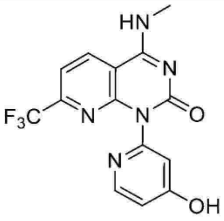
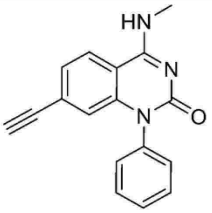
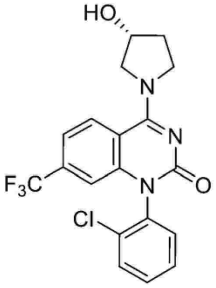
【化２－５７】

378		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 322.10
379		1-(2-クロロフェニル)-4-((メチル-d3)-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 358.00
380		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.1
381		1-ベンゾチアゾール-7-イル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 378.0
382		4-(メチルアミノ)-7-(メチルプロピル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 308.2
383		4-アミノ-5,7-ジクロロ-1-フェニル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 306.23

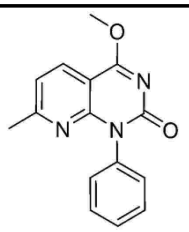
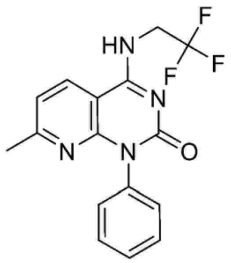
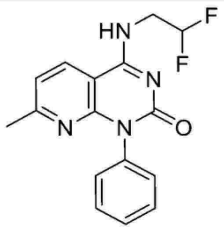
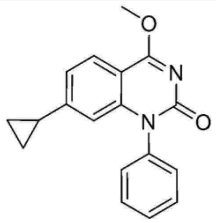
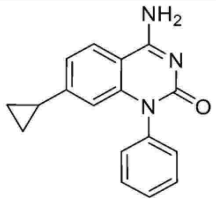
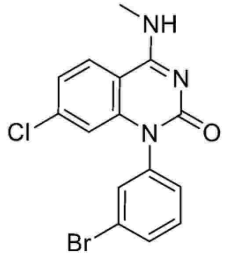
【化２－５８】

384		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-7-メチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 309.32
385		7-シクロプロピル-1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 360.36
386		7-シクロプロピル-1-フェニル-4-ピロリジン-1-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 332.38
387		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-ピラゾール-1-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 338.31
388		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロピリジノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	m/z [M+H]+ 342.0
389		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 423.10

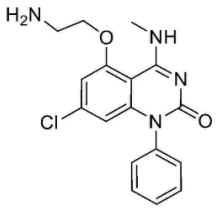
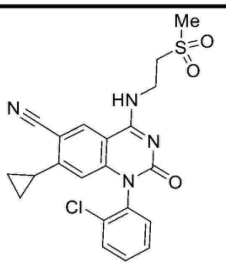
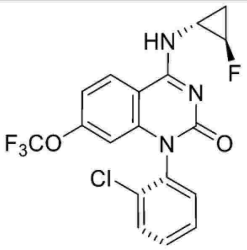
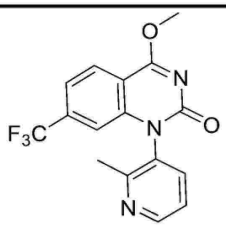
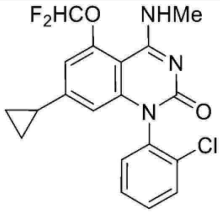
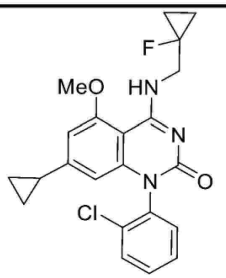
【化２－５９】

390		1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 338.10
391		1-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 338.10
392		1-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 338.10
393		1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 338.10
394		7-エチニル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 276.0
395		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 410.0

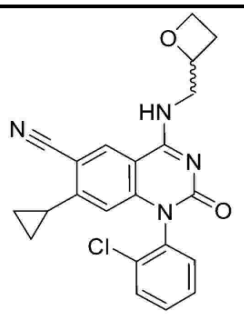
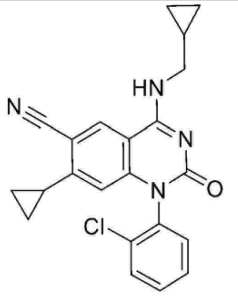
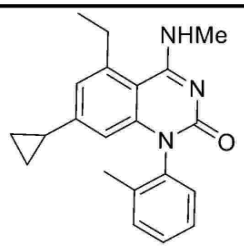
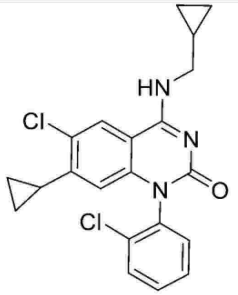
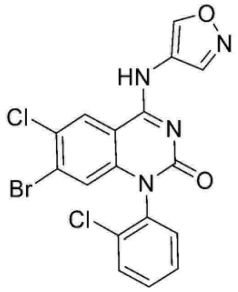
【化２－６０】

396		4-メトキシ-7-メチル-1-フェニルピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 268.12
397		7-メチル-1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 335.16
398		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-7-メチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 317.17
399		7-シクロプロピル-4-メトキシ-1-フェニル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 293.1
400		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 278.21
401		1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 363.97

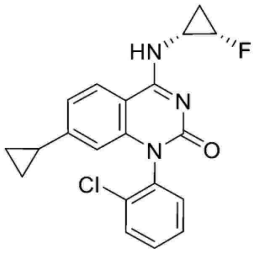
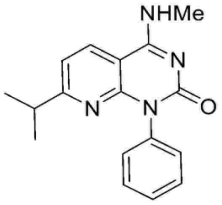
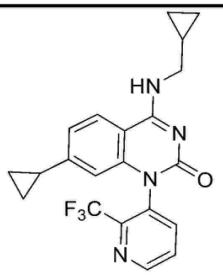
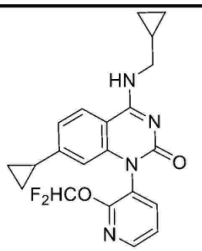
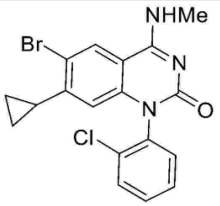
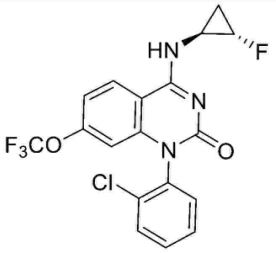
【化２－６１】

402		5-(2-アミノエトキシ)-7-クロロ-4-(メチル-アミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 345.1
403		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 443.1
404		4-[((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 414.0.
405		4-メトキシ-7-メチル-1-(2-メチル-ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 336.40
406		5-(ジフルオロメトキシ)-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 392.3.
407		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-{[(フルオロシクロプロピル)メチル]アミノ}-5-メトキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 414.39

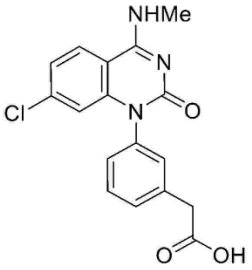
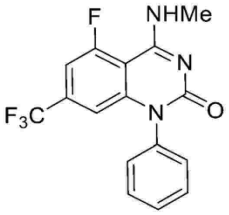
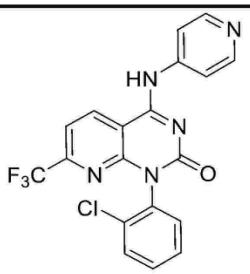
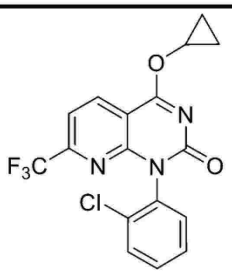
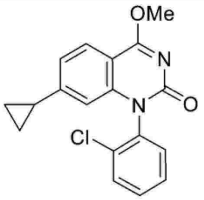
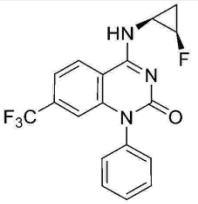
【化２－６２】

408		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 407.0
409		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H]+ 391.0
410		7-シクロプロピル-5-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 334.37.
411		6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロ-プロピル-4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 400.1.
412		7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 452.9 (メジャー)

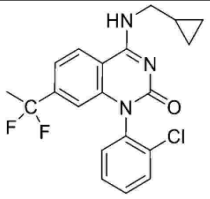
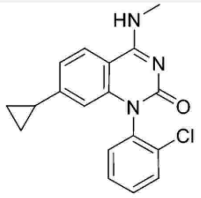
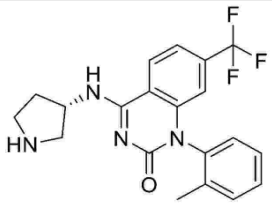
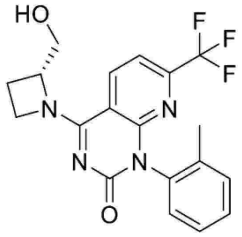
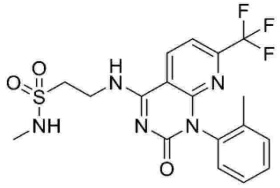
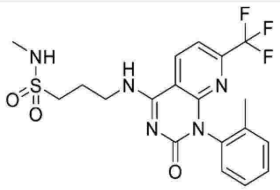
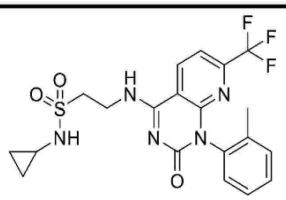
【化２－６３】

413		4-[((2S,1R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 370.0
414		4-(メチルアミノ)-7-(メチルエチル)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 295.1
415		7-シクロプロピル-4-[(シクロプロピルメチル)-アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)(3-ピリジル)]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 399.1
416		1-[2-(ジフルオロメトキシ)(3-ピリジル)]-7-シクロプロピル-4-[(シクロプロピルメチル)-アミノ]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 401.1.
417		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロ-プロピル-4-(メチルアミノ)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 404.0
418		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 414.0.

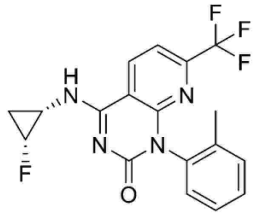
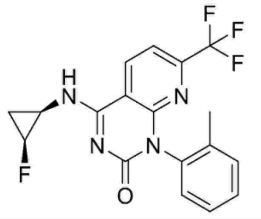
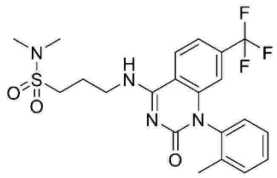
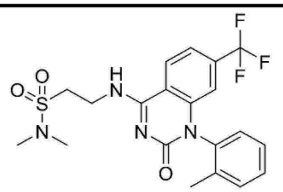
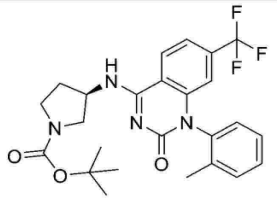
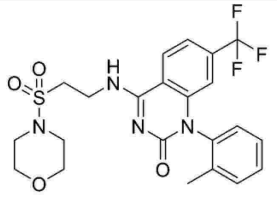
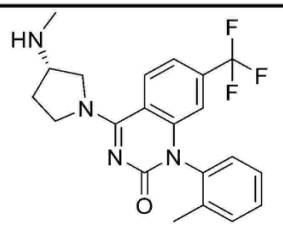
【化２－６４】

419		2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)酢酸	m/z [M+H]+ 344.30.
420		5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 338.1.
421		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 418.00.
422		1-(2-クロロフェニル)-4-シクロプロポキシ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 382.33
423		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-メトキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H]+ 327.16.
424		4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 364.1

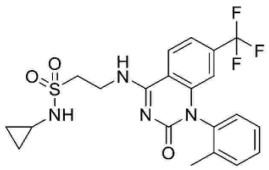
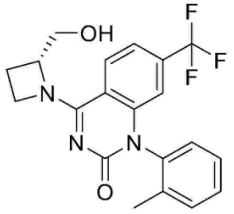
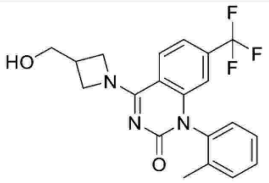
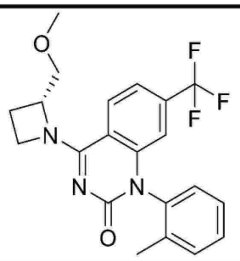
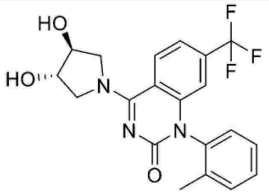
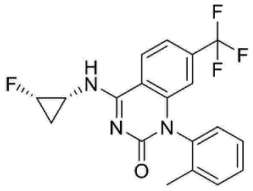
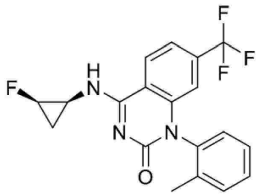
【化２－６５】

425		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 390.1
426		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 326.0
427		(S)-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 389.15
428		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 391.1
429		N-メチル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]+ 442.1
430		N-メチル-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]+ 456.1
431		N-シクロプロピル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]+ 468.1

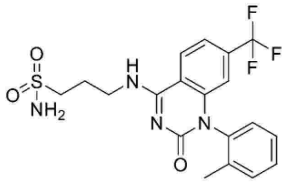
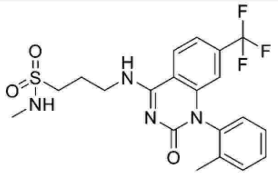
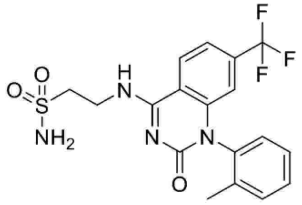
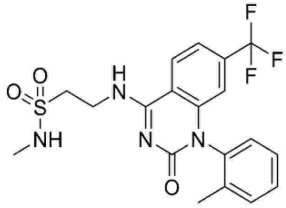
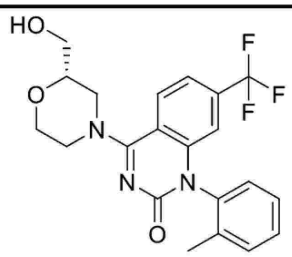
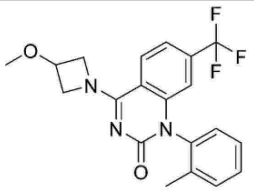
【化２－６６】

432		4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 379.1
433		4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 379.1
434		N,N-ジメチル-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 469.1
435		N,N-ジメチル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 455.1
436		(R)-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	m/z $[M+H]^+$ 489.2
437		4-((2-(モルホリノスルホニル)エチル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 497.1
438		(S)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.1

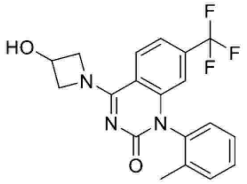
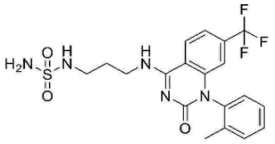
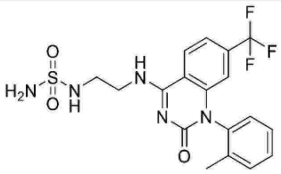
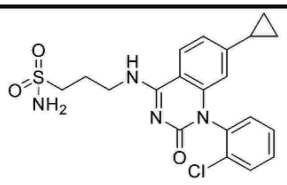
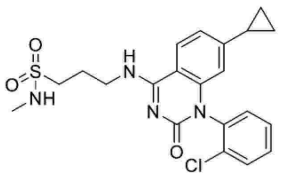
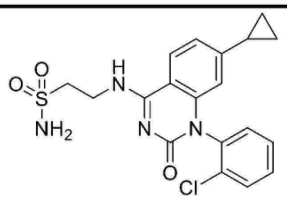
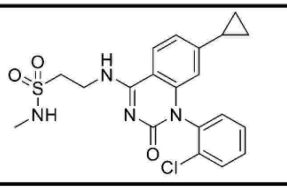
【化２－６７】

439		N-シクロプロピル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 467.1
440		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.1
441		4-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.1
442		(R)-4-(2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404
443		4-((3S,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 406.1
444		4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 378.1
445		4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 378.1

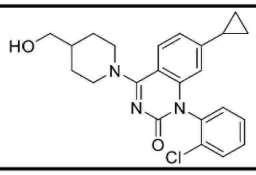
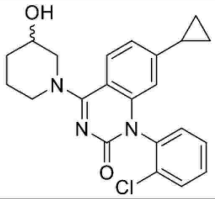
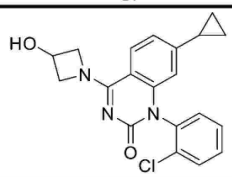
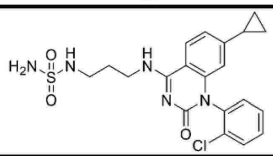
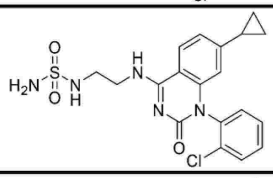
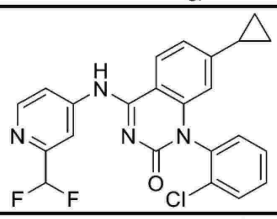
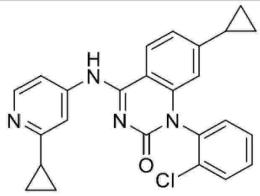
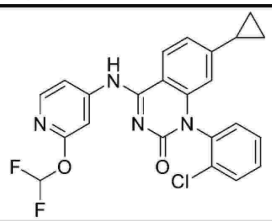
【化２－６８】

446		3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロ-メチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 441.1
447		N-メチル-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 455.1
448		2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロ-メチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 427.05
449		N-メチル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 441.1
450		(S)-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 420.1
451		4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.1
452		(4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 417.1

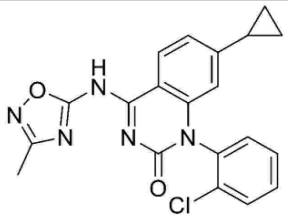
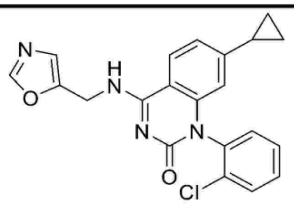
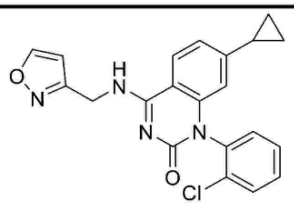
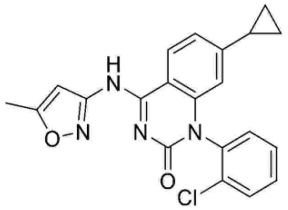
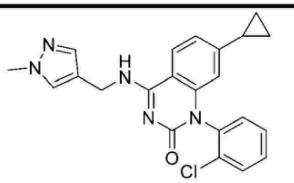
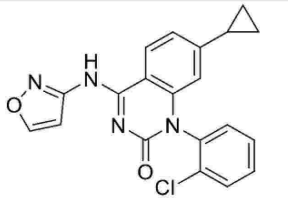
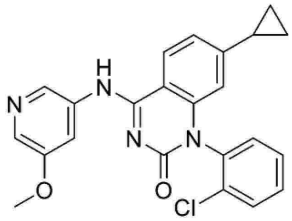
【化２－６９】

453		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 376.1
454		1-(2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル	m/z [M+H]$^+$ 385.1
455		アミノ(3-{[1-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-4-イル]-アミノ}プロピル)スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 456.1
456		アミノ(2-{[1-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-4-イル]-アミノ}エチル)スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 442.1
457		(3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 433.1
458		3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 447.0
459		2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 419.0
460		2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルエタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H]$^+$ 433.1

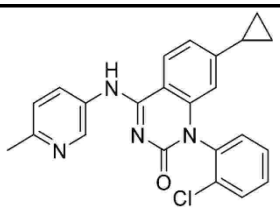
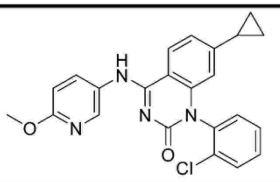
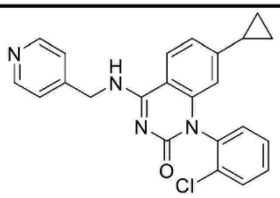
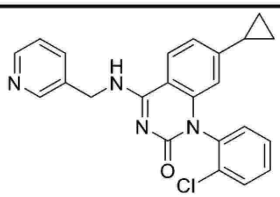
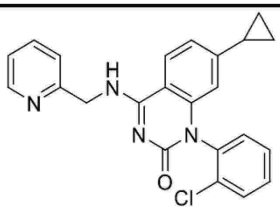
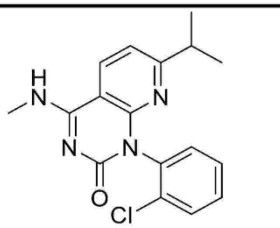
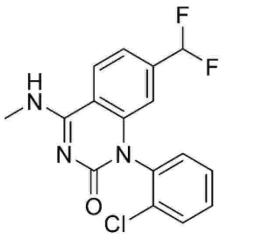
【化２－７０】

461		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 410.1
462		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 396.1
463		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 368.1
464		(3-{[1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソヒドロキナゾリン-4-イル]アミノ}-プロピル)スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 448.1
465		(2-{[1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソヒドロキナゾリン-4-イル]アミノ}-エチル)スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 434.0
466		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 439.1
467		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-シクロプロピルピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 429.1
468		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 455.1

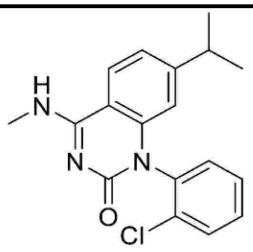
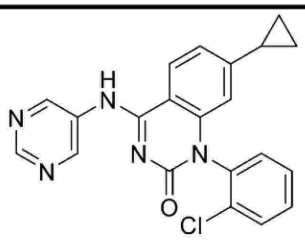
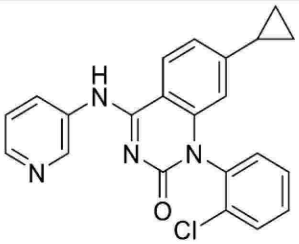
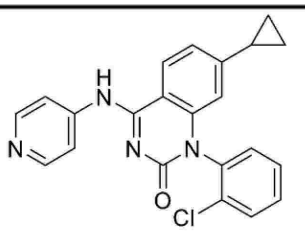
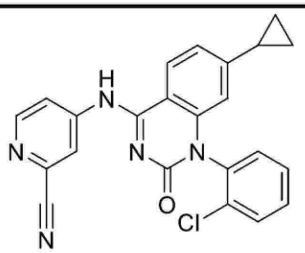
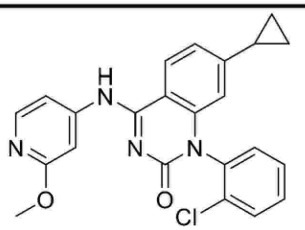
【化２－７１】

469		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.1
470		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキサゾール-5-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 393.1
471		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 393.1
472		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 393.1
473		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 406.1
474		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 379.05
475		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 419.1

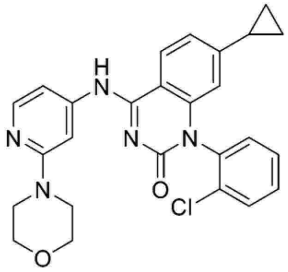
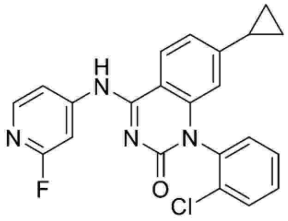
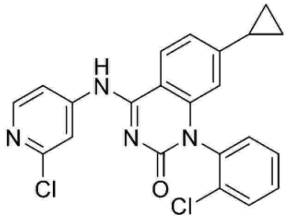
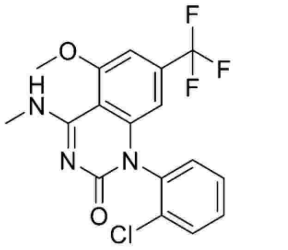
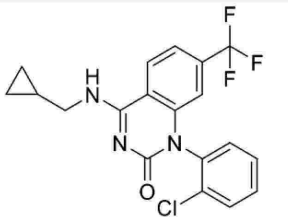
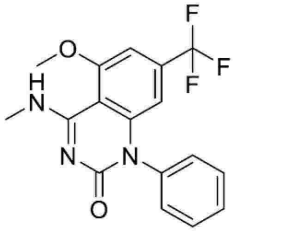
【化２－７２】

476		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.1
477		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 419.1
478		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.1
479		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.1
480		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.1
481		1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 329.1
482		1-(2-クロロフェニル)-7-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 336.0

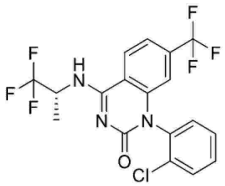
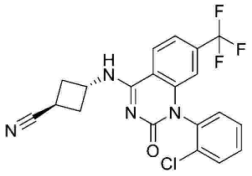
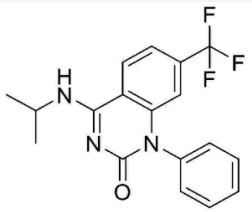
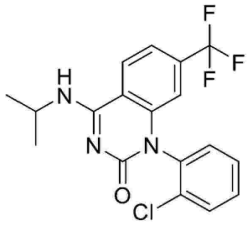
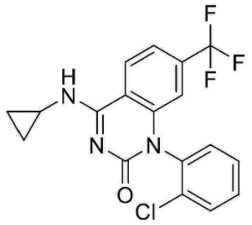
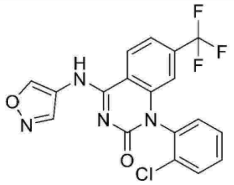
【化２－７３】

483		1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 328.1
484		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリミジン-5-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.05
485		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 389.05
486		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 389.05
487		4-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)ピコリノニトリル	m/z $[M+H]^+$ 414.1
488		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 419.1

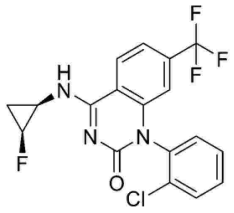
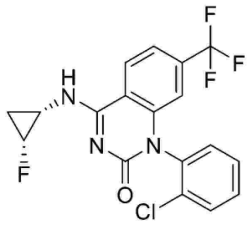
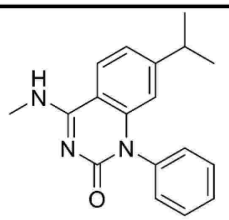
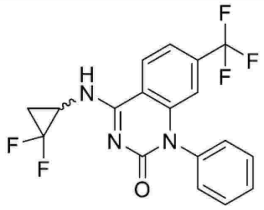
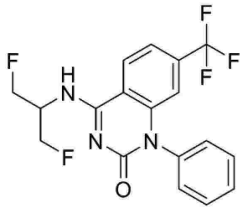
【化２－７４】

489		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 474.1
490		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 407.0
491		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 423.0
492		1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 384.1
493		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.1
494		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 350.1

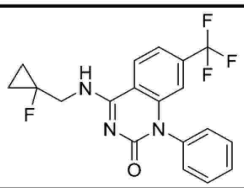
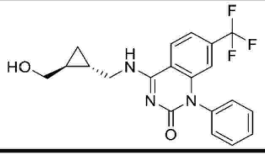
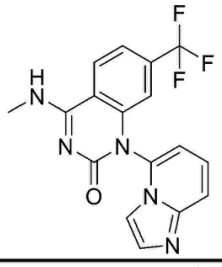
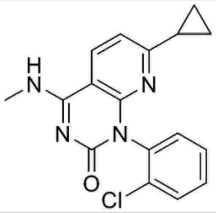
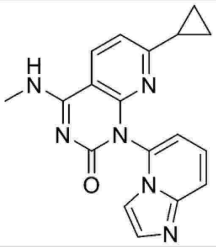
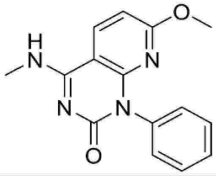
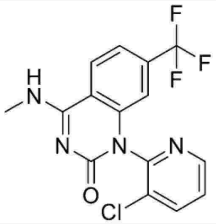
【化２－７５】

495		(R)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 436.0
496		(1,3-trans)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-4-イル)アミノ)-シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 419.05
497		4-(イソプロピルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 348.1
498		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.0
499		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 380.0
500		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 406.75
501		1-(2-クロロフェニル)-4-((1,3-ジフルオロ-プロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 418.1

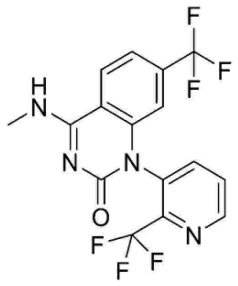
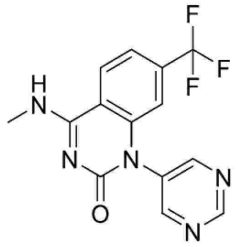
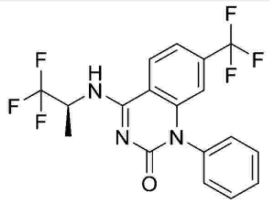
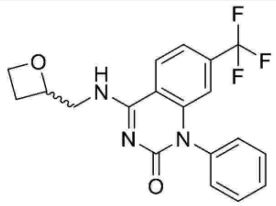
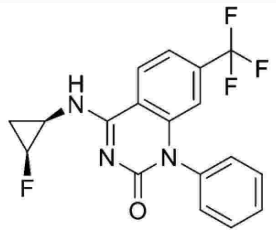
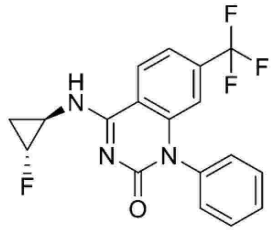
【化２－７６】

502		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 398.05
503		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 398.1
504		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 360.1
505		7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 294.2
506		4-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.05
507		4-((1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 384.1
508		(R)-4-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 374.1

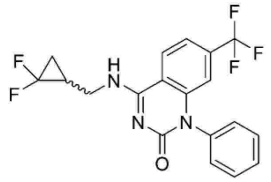
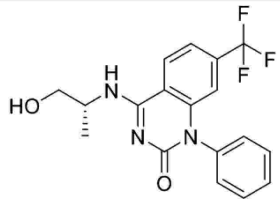
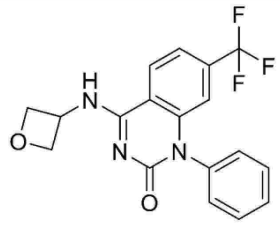
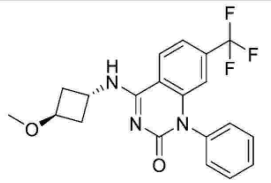
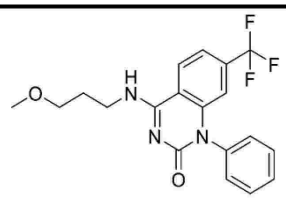
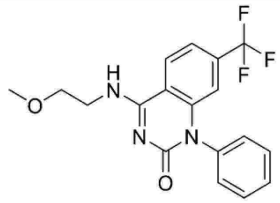
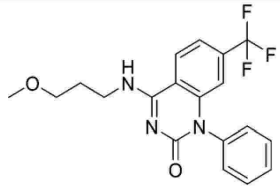
【化２－７７】

509		4-(((1-フルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 378.1
510		4-((((trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロ-プロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 390.1
511		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 360.1
512		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 327.1
513		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 333.1
514		7-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 283.1
515		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 355.0

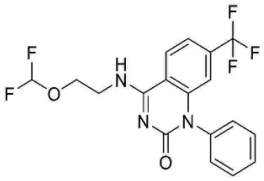
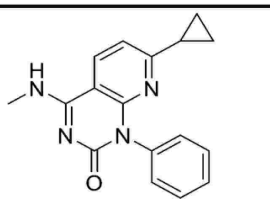
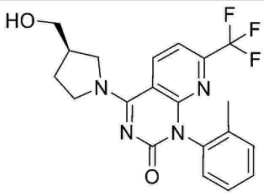
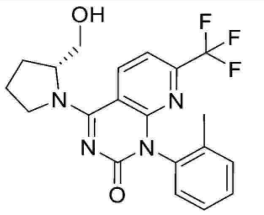
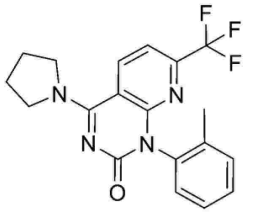
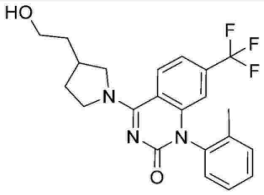
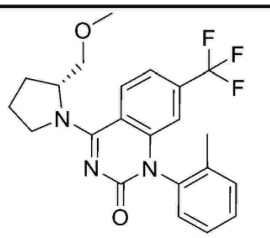
【化２－７８】

516		4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 389.1
517		4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 322.1
518		(S)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 402.1
519		4-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 376.1
520		4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 364.1
521		4-(((1,2-trans)-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 364.1

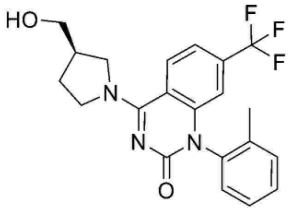
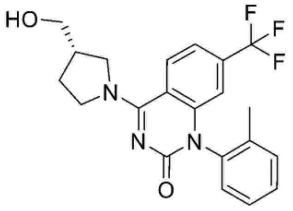
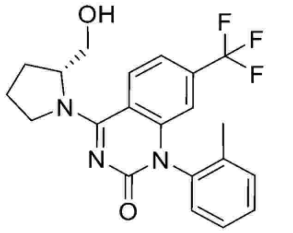
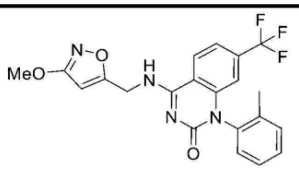
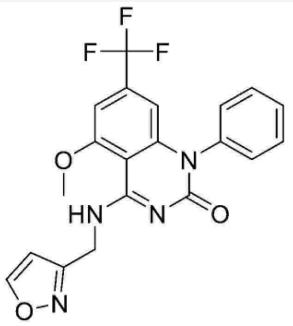
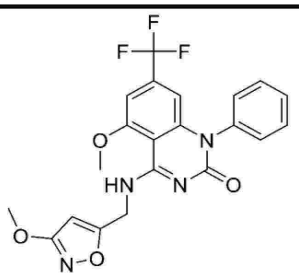
【化２－７９】

522		4-(((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 396.1
523		(R)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 364.1
524		4-(オキセタン-3-イルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 362.1
525		4-(((1,3-trans)-3-メトキシシクロブチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 390.1
526		4-((3-メトキシプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 378.1
527		4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 364.1
528		4-((3-メトキシプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 378.1

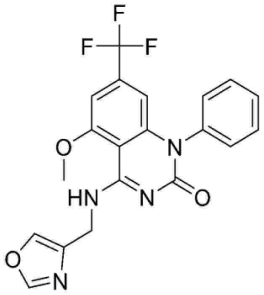
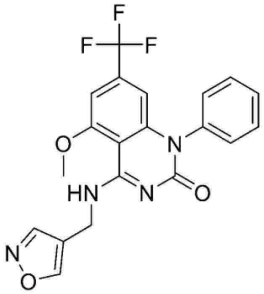
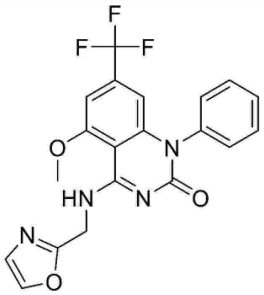
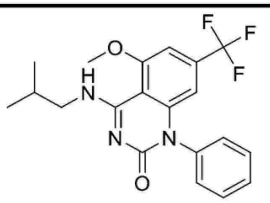
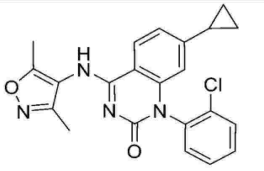
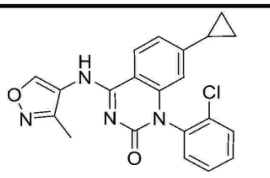
【化２－８０】

530		4-((2-(ジフルオロメトキシ)エチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 400.1
531		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 293.1
532		(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 405.00
533		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 405.00
534		4-(ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 375.2
535		4-(3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 418.1
536		(R)-4-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 418.1

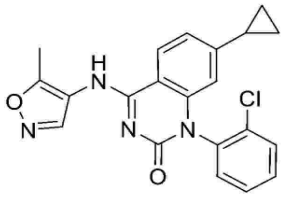
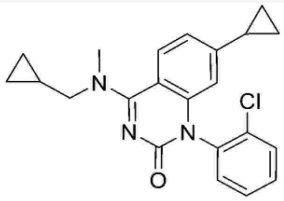
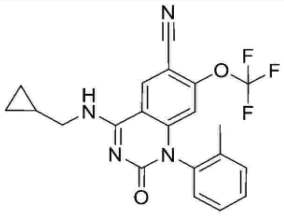
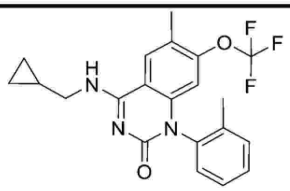
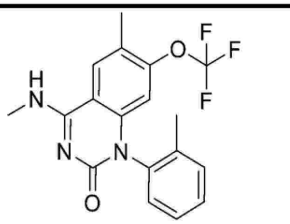
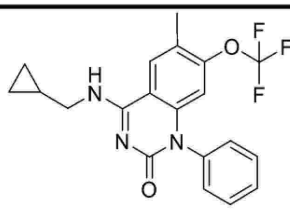
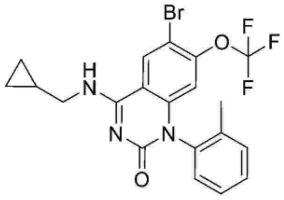
【化２－８１】

537		(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404.1
538		(S)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404.1
539		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404.1
540		4-(((3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)メチル)-アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 431.1
541		4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 417.1
542		5-メトキシ-4-(((3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 447.1

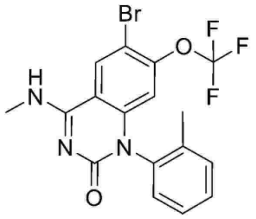
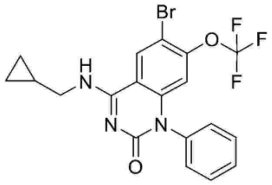
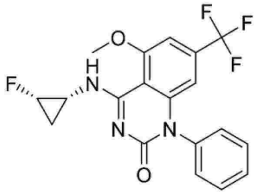
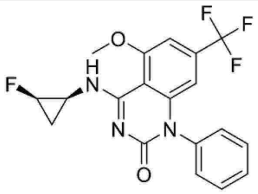
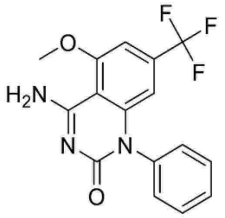
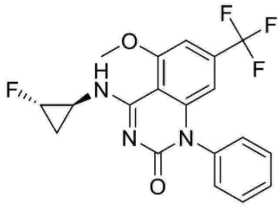
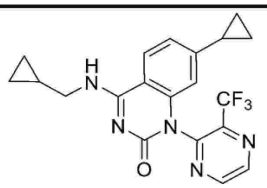
【化２－８２】

543		5-メトキシ-4-((オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 417.1
544		4-((イソオキサゾール-4-イルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 417.1
545		5-メトキシ-4-((オキサゾール-2-イルメチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 417.1
546		4-(イソブチルアミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 392.15
547		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 407.1
548		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチルイソオキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 393.1

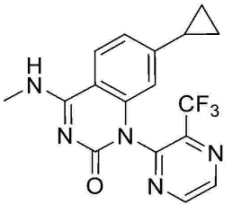
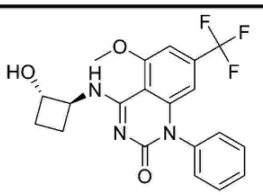
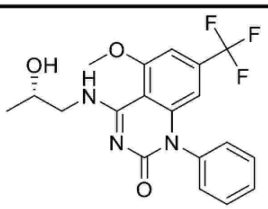
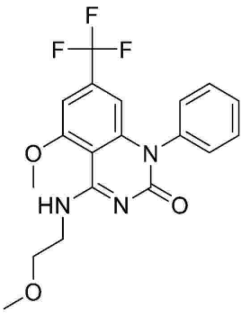
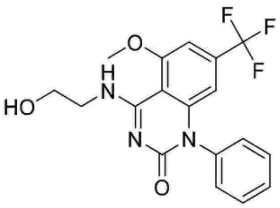
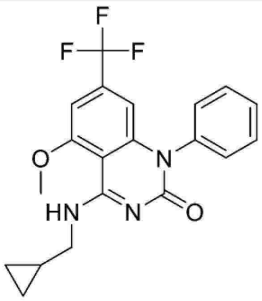
【化２－８３】

549		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソオキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 393.1
550		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 380.15
551		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 415.1
552		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404.1
553		6-メチル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 364.1
554		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.1
555		6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 468.0, 470.0

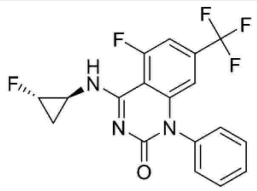
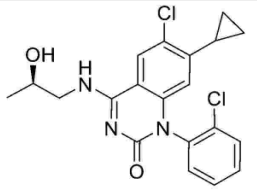
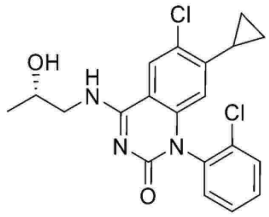
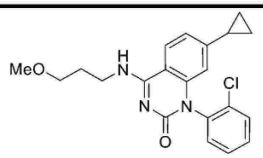
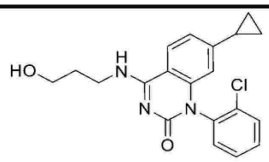
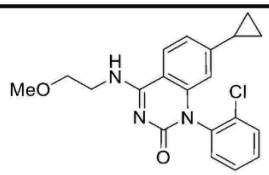
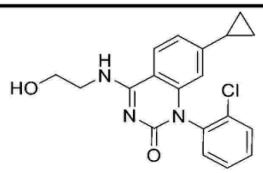
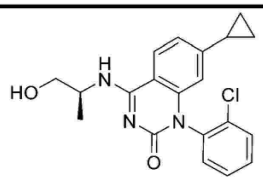
【化２－８４】

556		6-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 430.0, 428.0
557		6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 456.1, 454.1
558		4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.05
559		4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.05
560		4-アミノ-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 336.0
561		4-(((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.05
562		7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 402.1

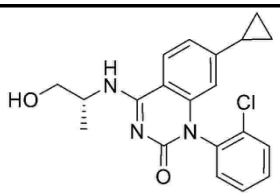
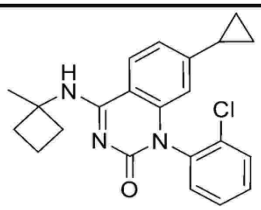
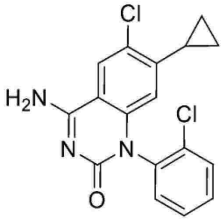
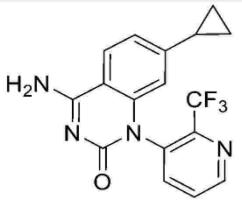
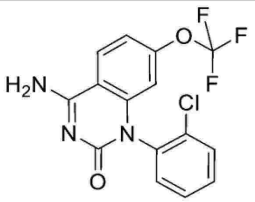
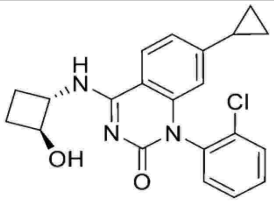
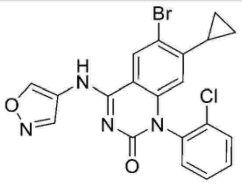
【化２－８５】

563		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 362.1
564		4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 406.1
565		(S)-4-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 394.1
566		5-メトキシ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 394.1
567		4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 380.1
568		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 390.1

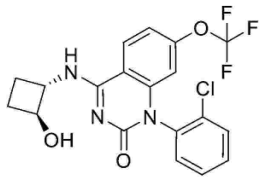
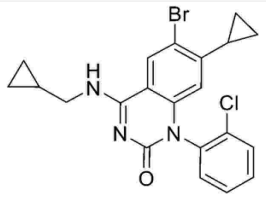
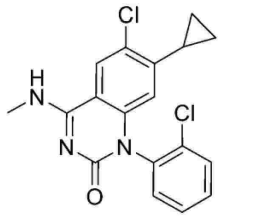
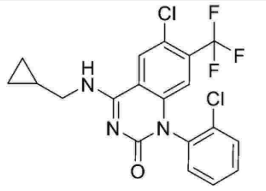
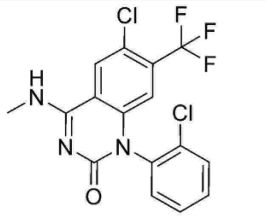
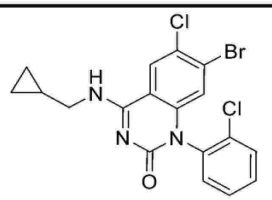
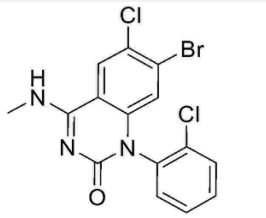
【化２－８６】

569		5-フルオロ-4-((trans-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.1
570		(R)-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシプロピル)-アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 405.05
571		(S)-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシプロピル)-アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 405.1
572		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 384.1
573		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1
574		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1
575		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.1
576		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1

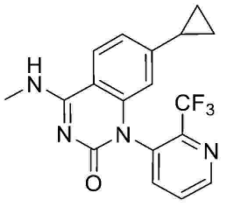
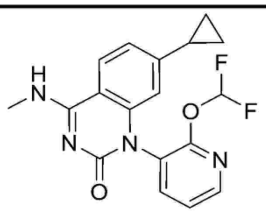
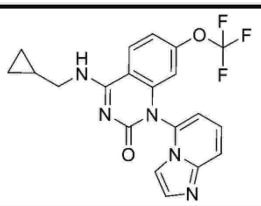
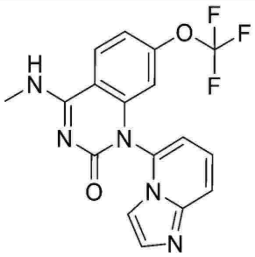
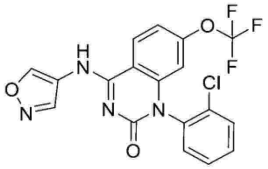
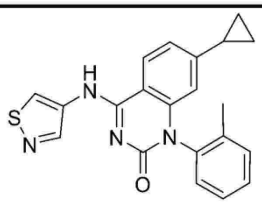
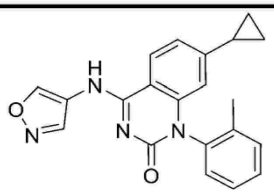
【化２－８７】

577		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1
578		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチルシクロブチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 380.15
579		4-アミノ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 347.0
580		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロ-メチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 347.0
581		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.0
582		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.1
583		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 458.0

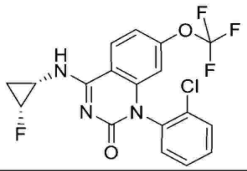
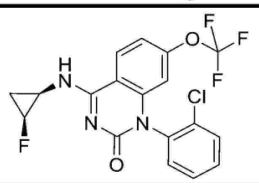
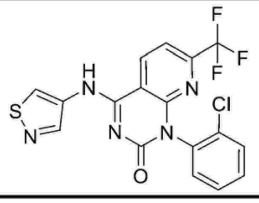
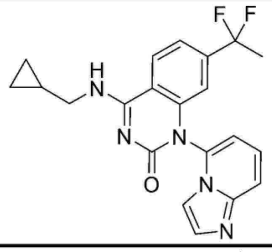
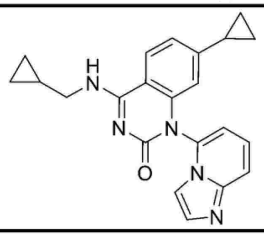
【化２－８８】

584		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 426.1
585		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 445.0
586		6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 360.0
587		6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 428.0
588		6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 388.0
589		7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 439.9
590		7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 399.9

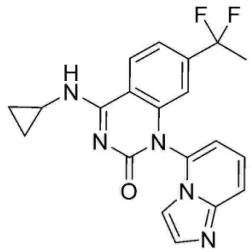
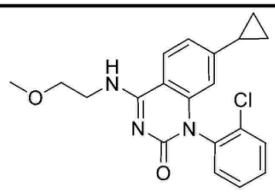
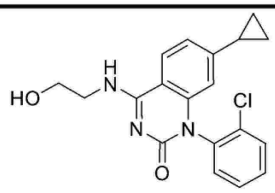
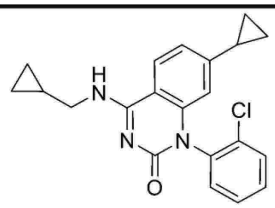
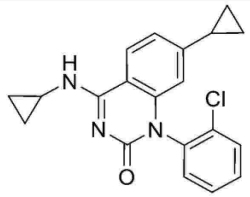
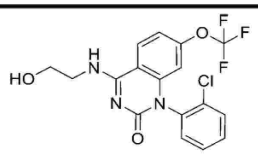
【化２－８９】

591		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 361.1
592		7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロ-メトキシ)ピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 359.1
593		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 416.1
594		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 376.1
595		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 423.0
596		7-シクロプロピル-4-(iso チアゾール-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 375.1
597		7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 359.1

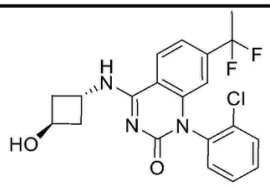
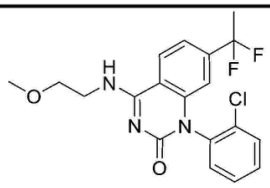
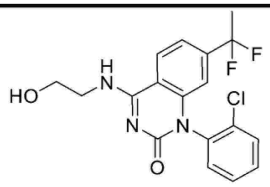
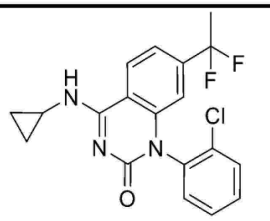
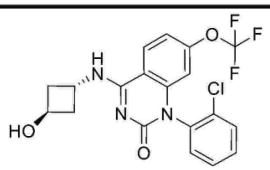
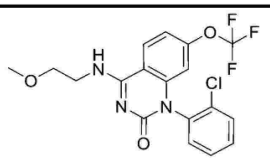
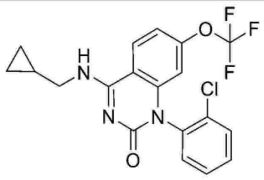
【化２－９０】

598		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 414.05
599		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 414.05
600		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 424.0
601		4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 322.1
602		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 396.2
603		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 372.15
604		4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 322.1

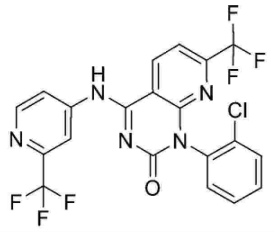
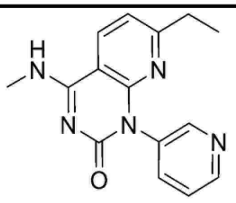
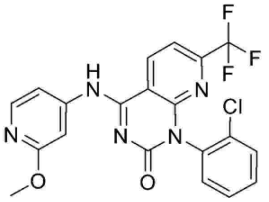
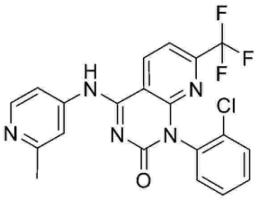
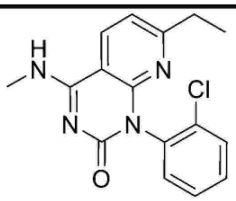
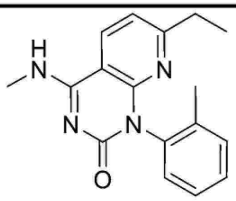
【化２－９１】

605		4-(シクロプロピルアミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.2
606		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1
607		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.1
608		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 366.1
609		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 352.1
610		7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.1
611		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-ヒドロキシエチル)-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 400.1

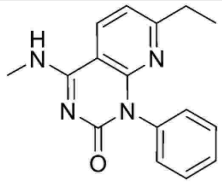
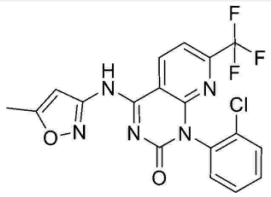
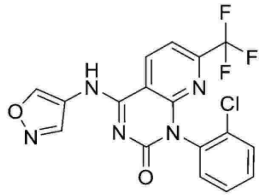
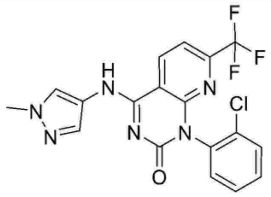
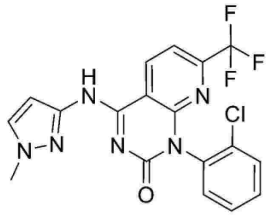
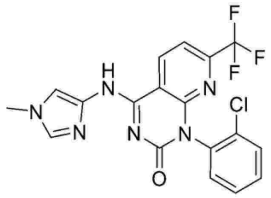
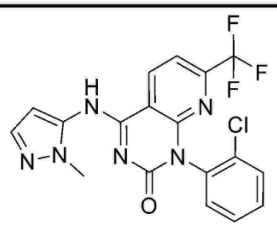
【化２－９２】

612		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 406.1
613		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 394.05
614		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 380.05
615		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 376.1
616		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 426.1
617		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシエチル)-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 414.0
618		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 410.0
619		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 396.0

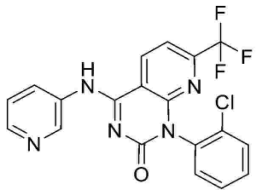
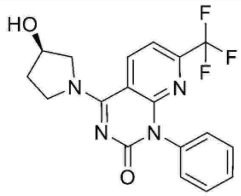
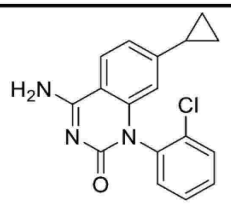
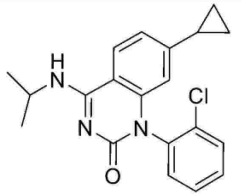
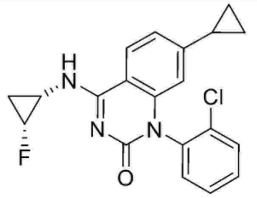
【化２－９３】

620		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 486.05
621		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 282.15
622		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシ-ピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 448.1
623		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
624		7-エチル-1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチル-アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 299.1
625		1-(2-クロロフェニル)-7-エチル-4-(メチル-アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 315.1
626		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 295.15

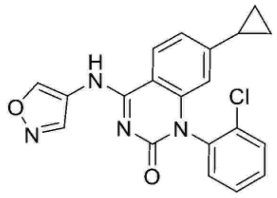
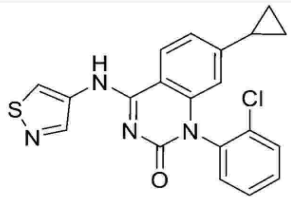
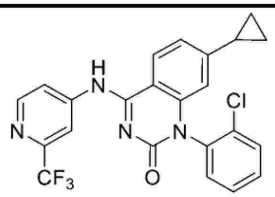
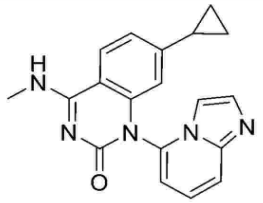
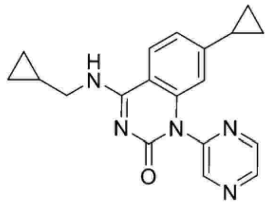
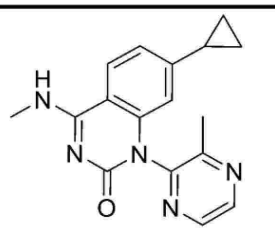
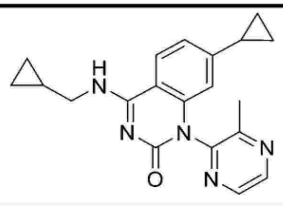
【化２－９４】

627		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 281.2
628		1-(2-クロロフェニル)-4-((5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 422.05
629		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 408.0
630		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 421.0
631		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 421.0
632		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 421.0
633		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 421.0

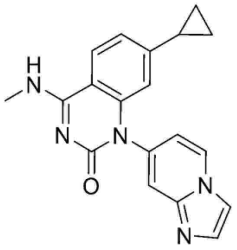
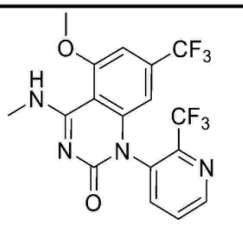
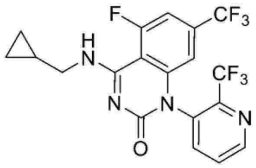
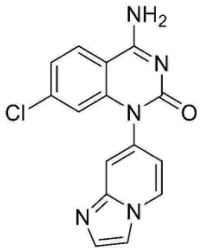
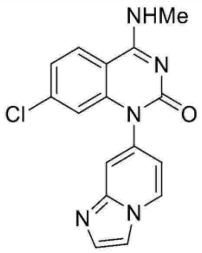
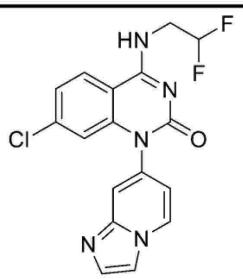
【化２－９５】

634		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-3-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 418.0
635		1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 339.1
636		1-(2-ブロモフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 401.0, 399.0
637		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 377.1
638		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 312.00
639		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 354.20
640		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.00

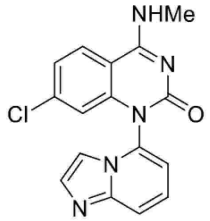
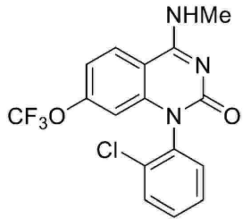
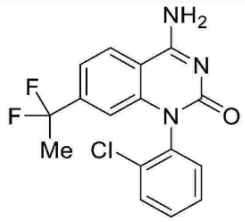
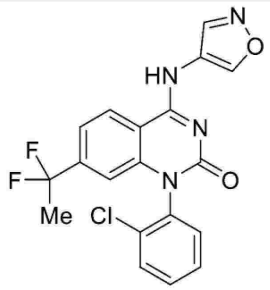
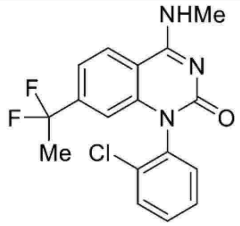
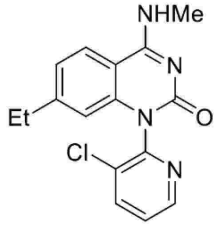
【化２－９６】

641		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 379.00
642		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 395.00
643		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 457.00
644		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 332.00
645		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 334.20
646		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 308.20
647		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 348.20

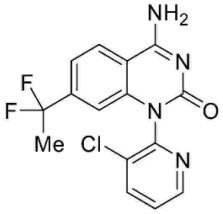
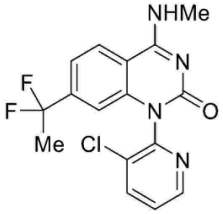
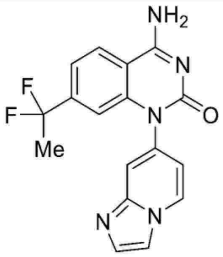
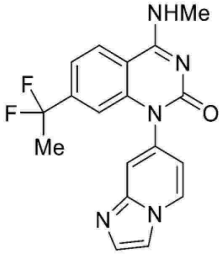
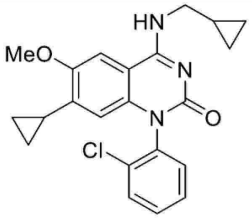
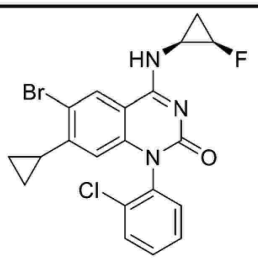
【化２－９７】

648		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 332.00
649		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 419.00
650		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロ-メチル)-ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 447.00
651		4-アミノ-7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]-ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 312.0
652		7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 326.0
653		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 376.0

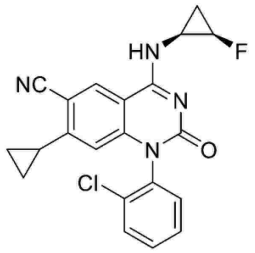
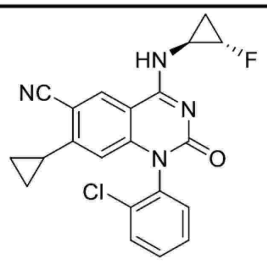
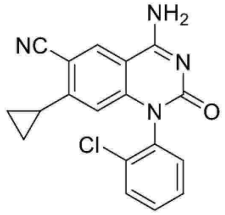
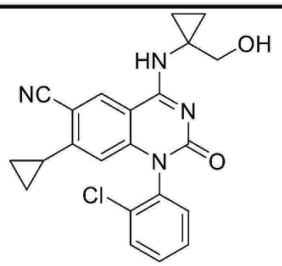
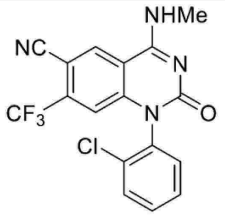
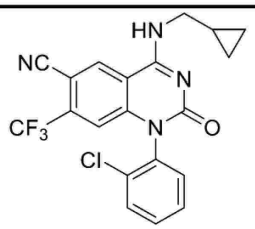
【化２－９８】

654		7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 326.0
655		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 370.1
656		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 336.1
657		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 403.0
658		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 350.1
659		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-エチル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 315.0

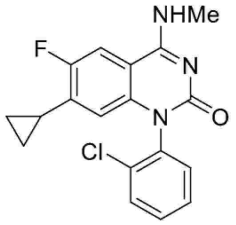
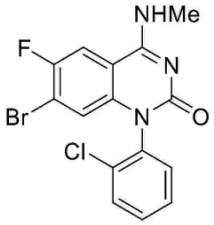
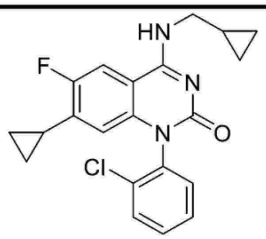
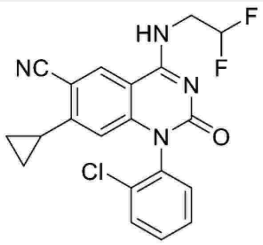
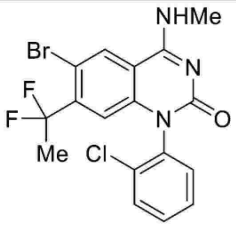
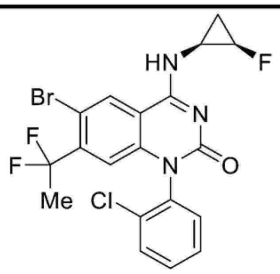
【化２－９９】

660		4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 337.0.
661		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 351.0
662		4-アミノ-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 342.1
663		7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.0
664		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 396.2
665		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロ-プロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 448.0/450.0

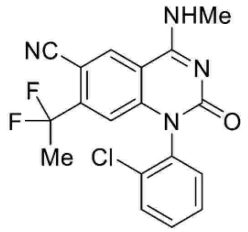
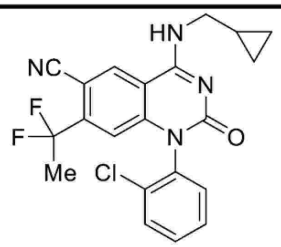
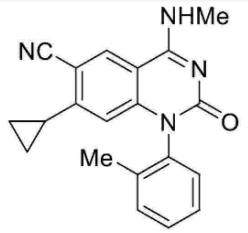
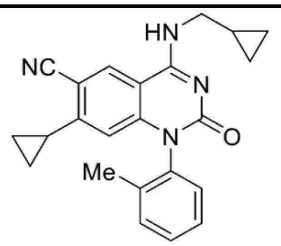
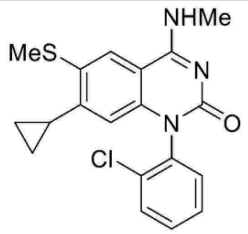
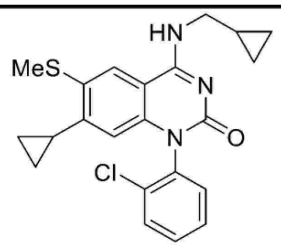
【化２－１００】

666		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 395.0
667		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 395.0
668		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 337.0
669		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 421.0
670		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 379.0
671		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロ-メチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 419.0

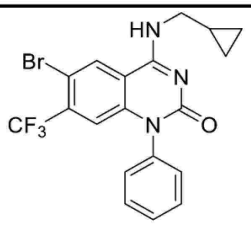
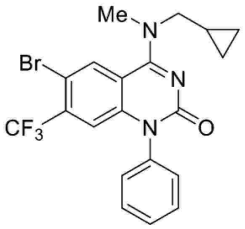
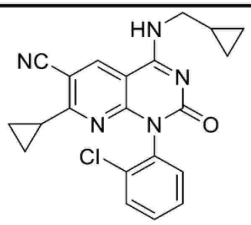
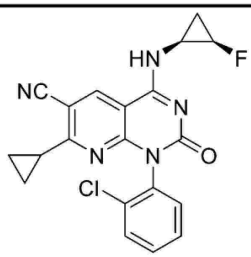
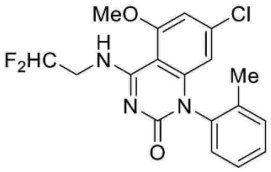
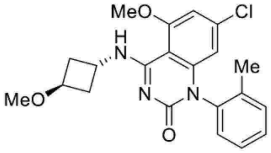
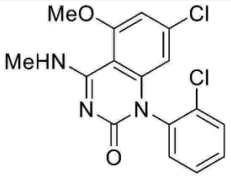
【化２－１０１】

672		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 344.0
673		7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 381.9/384.0.
674		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-フルオロ-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 384.0
675		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 410.1
676		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 428.0/430.0
677		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 472.0/474.0

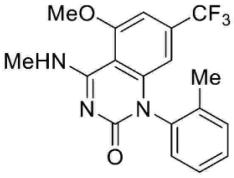
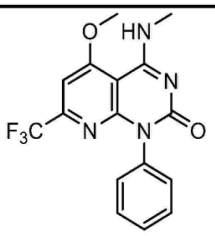
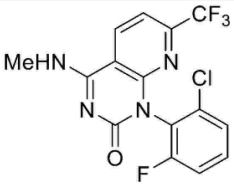
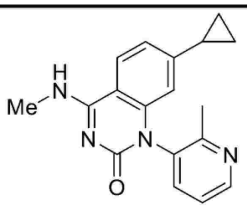
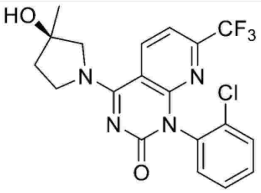
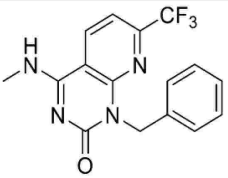
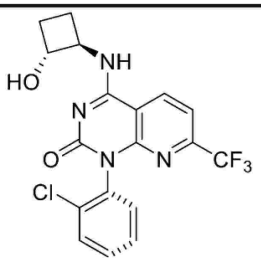
【化２－１０２】

678		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 375.0
679		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 415.0
680		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(o-トリル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 331.2
681		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-2-オキソ-1-(o-トリル)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 371.2
682		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-6-(メチルチオ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 372.0
683		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-(メチルチオ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 412.0

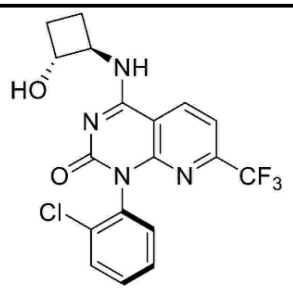
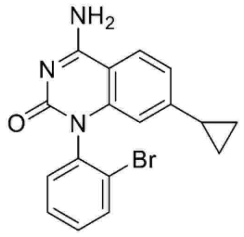
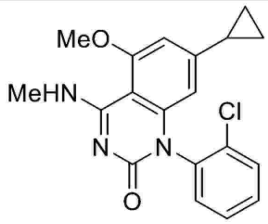
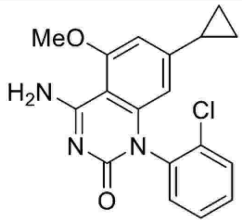
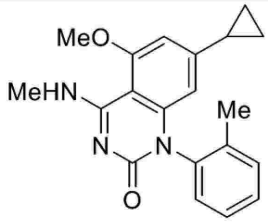
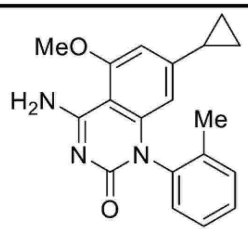
【化２－１０３】

684		6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 438.0/440.0
685		6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)-(メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 452.0/454.0
686		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 392.1
687		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 396.0
688		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 380.35
689		7-クロロ-5-フルオロ-4-(((1r,3r)-3-メトキシ-シクロブチル)アミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 400.33
690		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 350.2

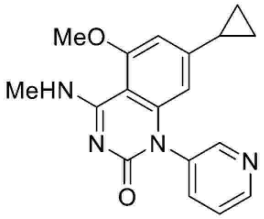
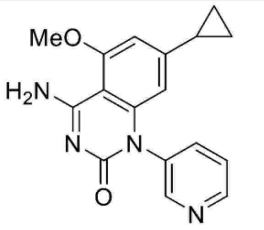
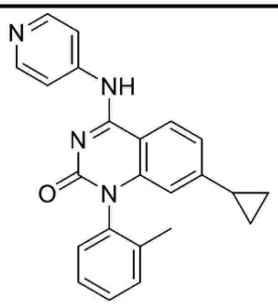
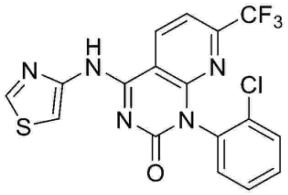
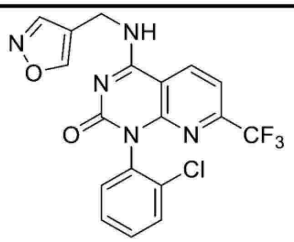
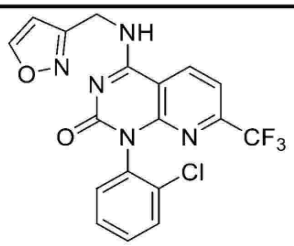
【化２－１０４】

691		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 364.19
692		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 351.3
693		1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 373.2
694		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)オン	m/z $[M+H]^+$ 307.22
695		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 425.1
696		1-ベンジル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 335.3
697		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 411.3

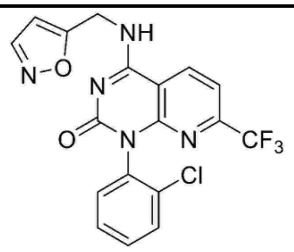
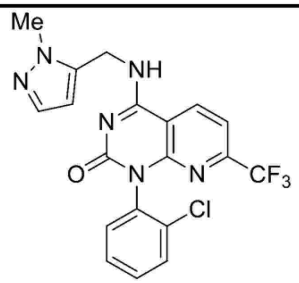
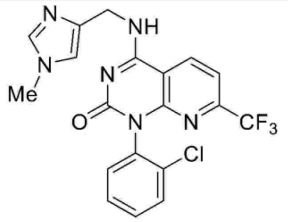
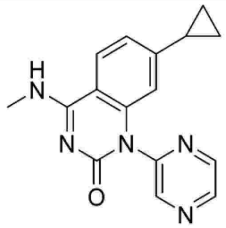
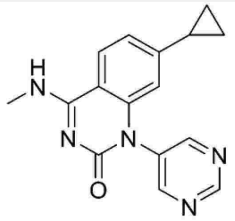
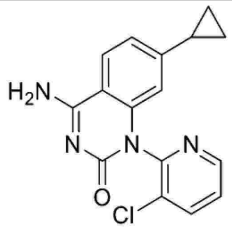
【化２－１０５】

698		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 411.3
699		4-アミノ-1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.1
700		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.35
701		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 342.31
702		7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 366.44
703		4-アミノ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 322.36

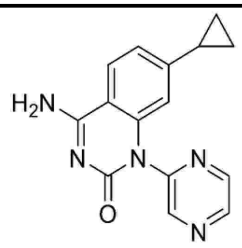
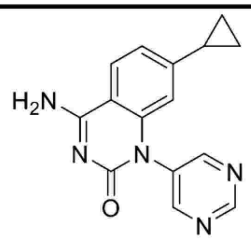
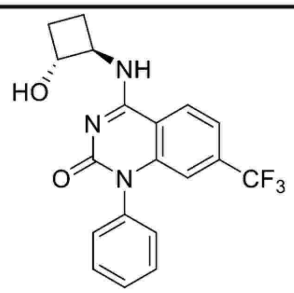
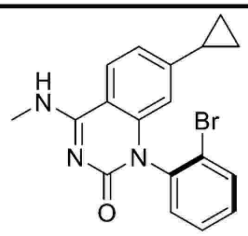
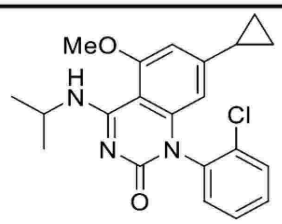
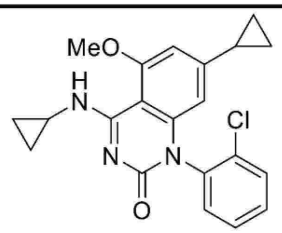
【化２－１０６】

704		7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチル-アミノ)-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 323.36
705		4-アミノ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 309.36
706		7-シクロプロピル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 369.39
707		1-(2-クロロフェニル)-4-(チアゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 424.2
708		1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-4-イル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 422.3
709		1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-3-イル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]$^+$ 422.3

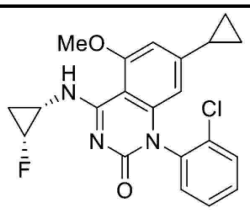
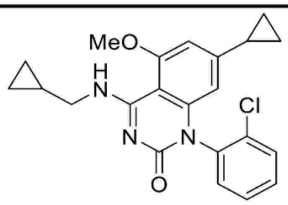
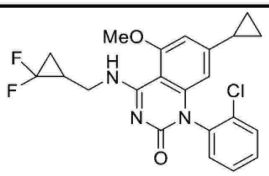
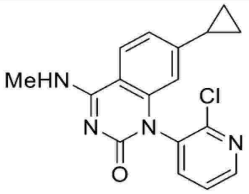
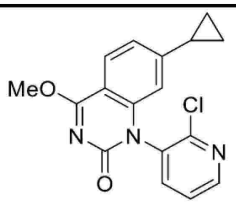
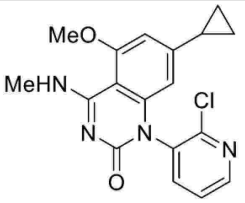
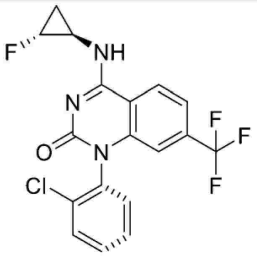
【化２－１０７】

710		1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-5-イル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 422.2
711		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$: 435.27
712		2-クロロフェニル)-4-(((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 435.27
713		シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 294.4
714		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 294.33
715		4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 313.3

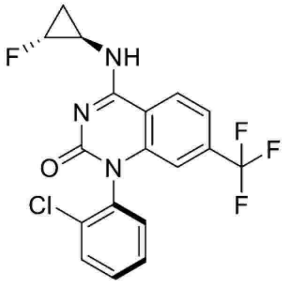
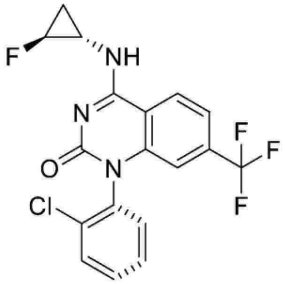
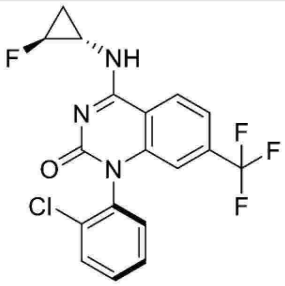
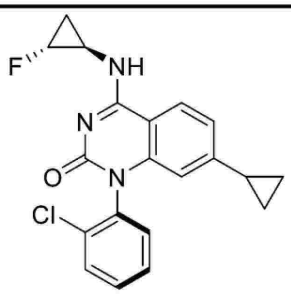
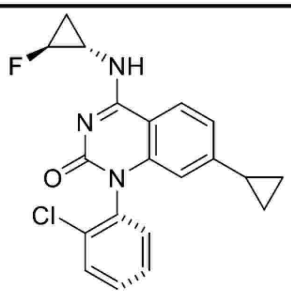
【化２－１０８】

716		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 280.4
717		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 280.26
718		4-((trans-2-ヒドロキシシクロブチル) アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 376.36
719		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一のアトロプ異性体	m/z [M+H] 370.3
720		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 384.4
721		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)-5-メトキシ-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 382.35

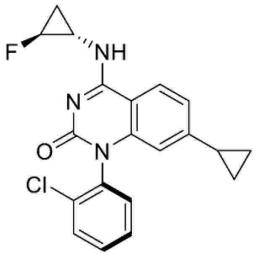
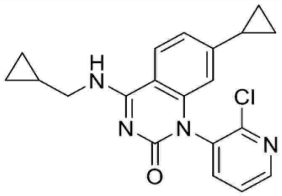
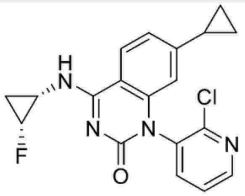
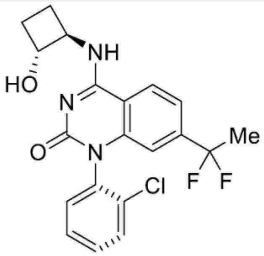
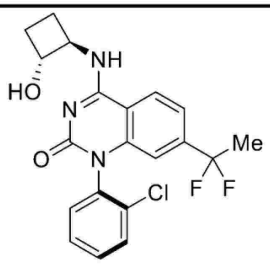
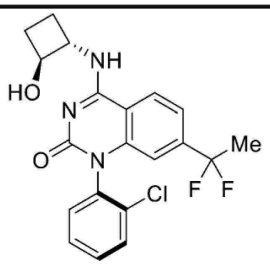
【化２－１０９】

722		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル) アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 400.33
723		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシ-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 396.4
724		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 432.4
725		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 327.3
726		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 328.3
727		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 357.37
728		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 398.3

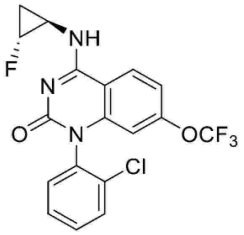
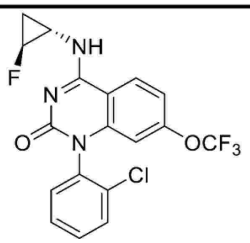
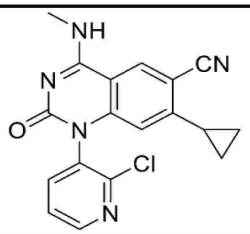
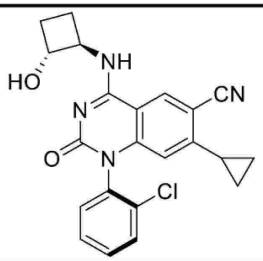
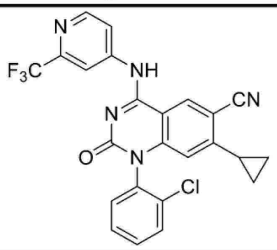
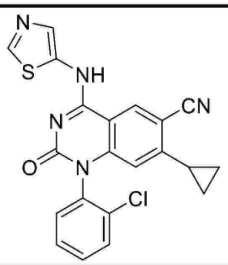
【化２－１１０】

729		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 398.3
730		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 398.3
731		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 398.3
732		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 370.34
733		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 370.34

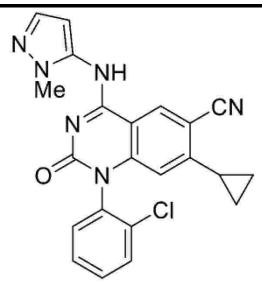
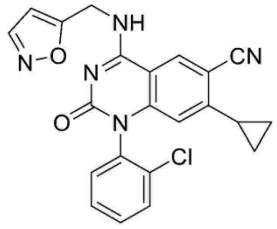
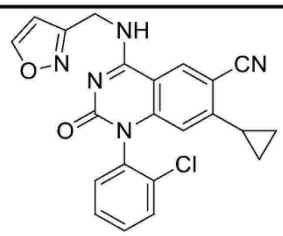
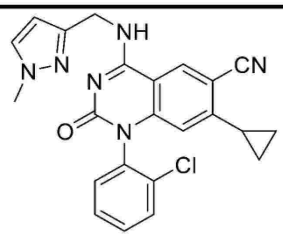
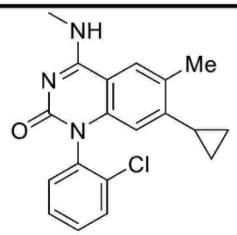
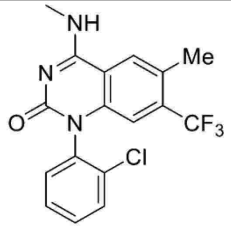
【化２－１１１】

734		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 370.34
735		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 367.4
736		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル) アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 371.3
737		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 406.37
738		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 406.37
739		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 406.37

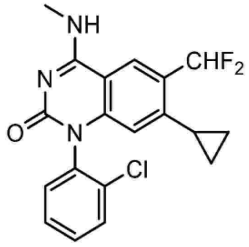
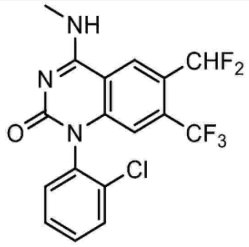
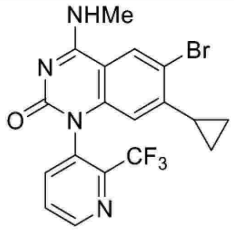
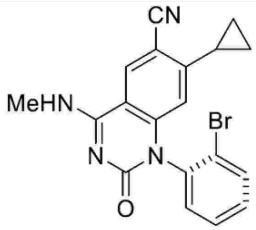
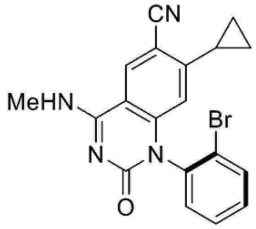
【化２－１１２】

740		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 414.3
741		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 414.3
742		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 352.4
743		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル、単一の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 407.47
744		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-アミノ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 482.5
745		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-4-(チアゾール-5-イルアミノ)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 420.1

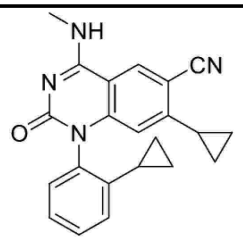
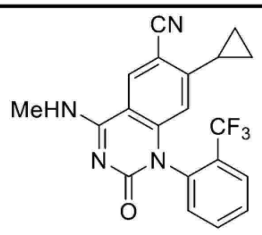
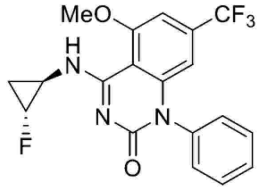
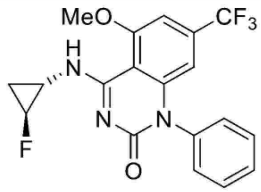
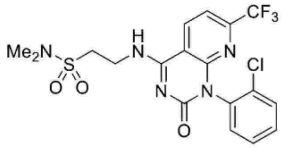
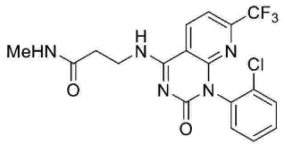
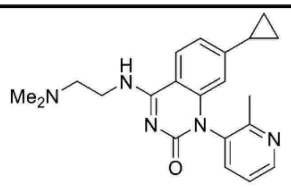
【化２－１１３】

746		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 417.36
747		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-5-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 418.35
748		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 418.3
749		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 431.38
750		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-メチル-4-(メチルアミノ) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 340.34
751		1-(2-クロロフェニル)-6-メチル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 368.4

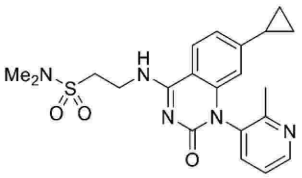
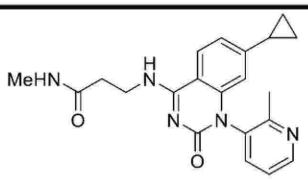
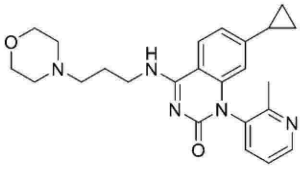
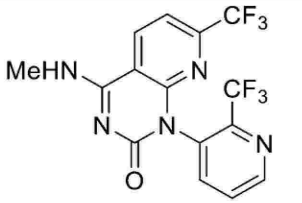
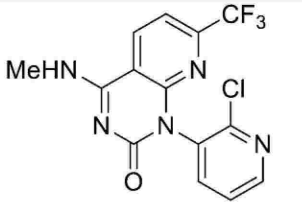
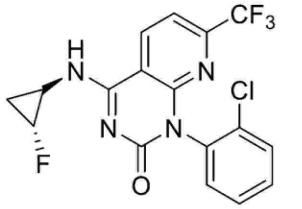
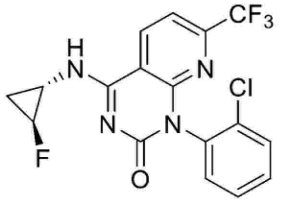
【化２－１１４】

752		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 376.4
753		1-(2-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 404.4
754		6-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 405.2
755		6-ブロモ-7-シクロプロピル-4-(メチル-アミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 439.4
756		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル、単一の未知のアトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 395.41
757		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル、単一の未知のアトロプ異性体	m/z $[M+H]^+$ 395.41

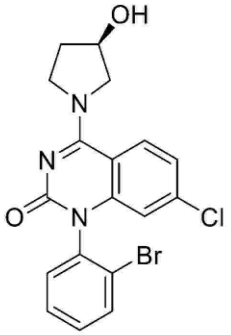
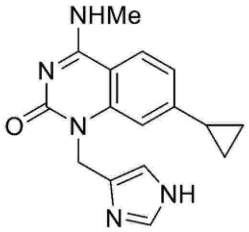
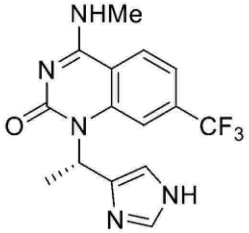
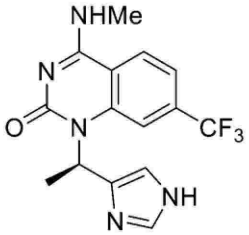
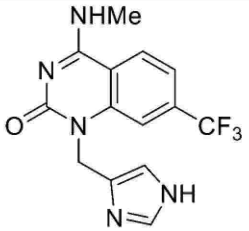
【化２－１１５】

758		7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 357.40
759		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル	m/z $[M+H]^+$ 385.44
760		4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 394.4
761		4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 394.4
762		2-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 454.19
763		3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド	m/z $[M+H]^+$ 426.4.
764		7-シクロプロピル-4-((2-(ジメチルアミノ)-エチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M-H]^+$ 362.52

【化２－１１６】

765		2-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)-N,N-ジメチルエタン-1-スルホンアミド	m/z $[M+H]^+$ 428.49
766		3-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)-N-メチルプロパンアミド	m/z $[M+H]^+$ 378.47
767		7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 420.31
768		4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.4
769		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 356.3
770		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 399.4.
771		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z $[M+H]^+$ 399.4

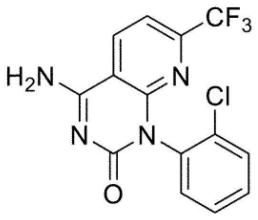
【化２－１１７】

772		(R)-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 420.0, 422.0
773		1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 294.4
774		(S)-1-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] 338.3.
775		(R)-1-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単一の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] 338.3
776		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-6-(メチルチオ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 324.35

【０１８２】

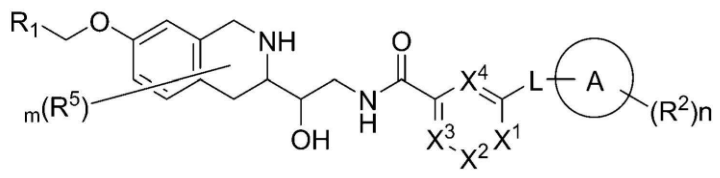
別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤は、化合物Ａ：

【化１６】



又はその薬学的に許容される塩である。化合物Ａは、表１において化合物１６７とも称される。

【０１８３】
本明細書に記載されるメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤、その合成、及びＭＡＴ２Ａに対する生物学的活性は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０６５２６０（ＷＯ２０２０１２３３９５）に見出すことができ、その全体が参照により援用される。
【０１８４】
一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）阻害剤、又はタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）阻害剤である。別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤（ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤）である。更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ７（ＰＲＭＴ７）阻害剤（ＩＩ型ＰＲＭＴ７阻害剤）である。また別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ９（ＰＲＭＴ９）阻害剤（ＩＩ型ＰＲＭＴ９阻害剤）である。
【０１８５】
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）阻害剤（ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤）である。
【０１８６】
別の実施形態において、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡ非競合的又はＭＴＡ協働的に結合する。更に別の実施形態において、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡの存在下におけるＰＲＭＴ５への結合が、ＭＴＡ不在下における同じ阻害剤の結合よりも増加する。
【０１８７】
一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩの化合物：
【化１７】



（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩である
（式中、
X^1、X^2、X^3、及びX^4は、それぞれ独立して、Ｎ又はCR^Xであり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＨ－又は－Ｏ－であり、
環Ａは、炭素環、複素環又は単環式５～６員ヘテロアリールであり、
R^1は、０～３個のR^4で置換された５～６員ヘテロアリールであり、
各R^2は、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、$-C_1-C_6$アルキル、$-C_1-C_6$ヘテロアルキル、$-C_1-C_6$ハロアルキル、$-C_3-C_9$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、$-OR^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)R^3$、$-C(=O)OR^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)0R^3$、$-C(=O)N(R^3)_2$、$-OC(=O)N(R^3)_2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-SR^3$、$-S(=O)(=NR^3)R^3$、$-NR^3S(=O)_2R^3$及び$-S(=O)_2N(R^3)_2$から独立して選択され、
各R^3は、Ｈ、C_1-C_6アルキル、$-C_1-C_6$ヘテロアルキル、C_3-C_9カルボシクリル、３～７員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、５～６員ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、シクロアル

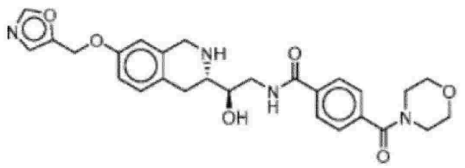
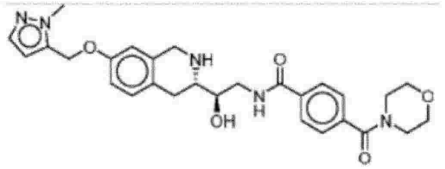
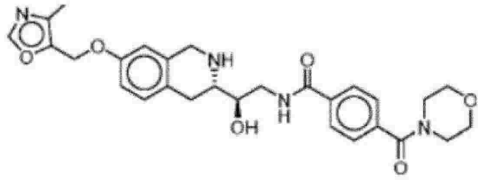
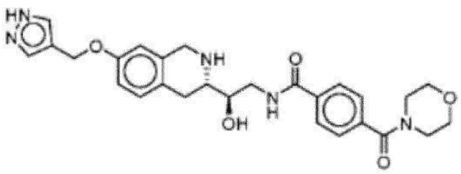
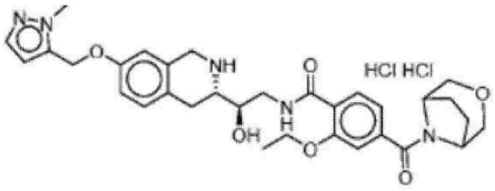
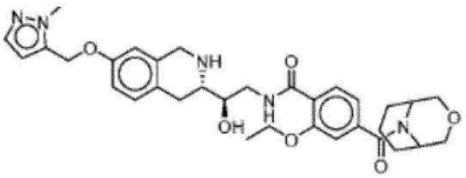
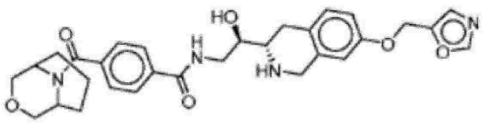
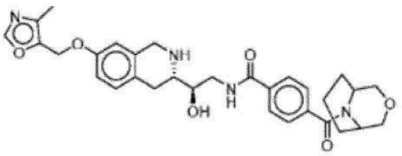
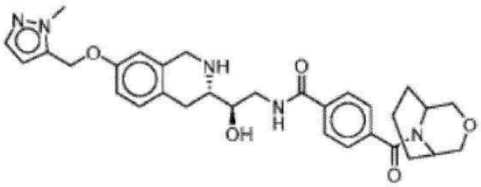
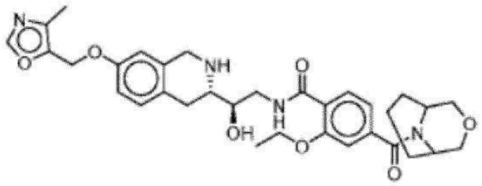
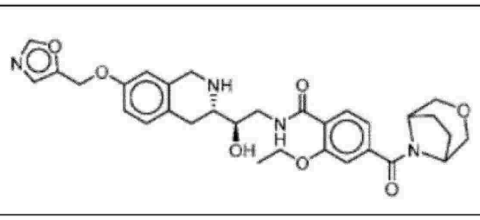
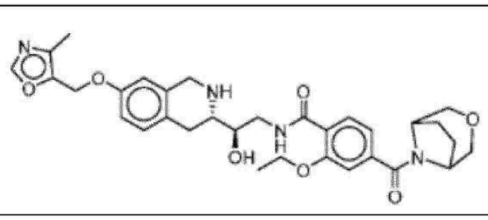
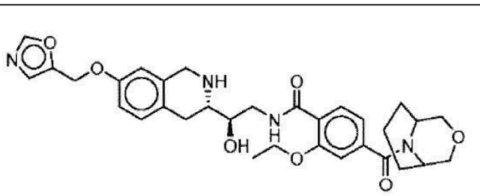
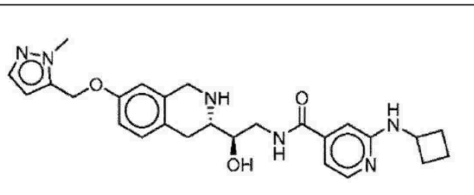
キルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルは、任意選択により置換され、
各R^4は、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－C_1－C_6アルキル、－C_1－C_6ヘテロアルキル、－C_1－C_6ハロアルキル、－C_3－C_9カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、－OR^3、－$N(R^3)_2$、－$C(=O)R^3$、－$C(=O)OR^3$、－$NR^3C(=O)R^3$、－$NR^3C(=O)OR^3$、－$C(=O)N(R^3)_2$、－$OC(=O)N(R^3)_2$、－$S(=O)R^3$、－$S(=O)_2R^3$、－SR^3、－$S(=O)(=NR^3)R^3$、－$NR^3S(=O)_2R^3$及び－$S(=O)_2N(R^3)_2$から独立して選択され、
各R^xは、水素、ハロ、－ＣＮ、－C_1－C_6アルキル、－C_1－C_6ヘテロアルキル、－C_1－C_6ハロアルキル、－C_3－C_9カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、－OR^3、－$N(R^3)_2$、－$C(=O)R^3$、－$C(=O)OR^3$、－$NR^3C(=O)R^3$、－$NR^3C(=O)0R^3$、－$C(=O)N(R^3)_2$、－$OC(=O)N(R^3)_2$、－$S(=O)R^3$、－$S(=O)_2R^3$、－SR^3、－$S(=O)(=NR^3)R^3$、－$NR^3S(=O)_2R^3$及び－$S(=O)_2N(R^3)_2$から独立して選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキルは、任意選択により置換され、
各R^5は、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－C_1－C_6アルキル、－C_1－C_6ヘテロアルキル、－C_1－C_6ハロアルキル、－C_3－C_9カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－OR^3、－$N(R^3)_2$、－$C(=O)R^3$、－$C(=O)OR^3$、－$NR^3C(=O)R^3$、－$NR^3C(=O)0R^3$、－$C(=O)N(R^3)_2$、－$OC(=O)N(R^3)_2$、－$S(=O)R^3$、－$S(=O)_2R^3$、－SR^3、－$S(=O)(=NR^3)R^3$、－$NR^3S(=O)_2R^3$、－$S(=O)_2N(R^3)_2$から独立して選択されるか、又は２つのR^5は、それらが結合している原子と一緒になって、－C_3－C_9カルボシクリルもしくは３～１０員ヘテロシクリルを形成し得、
ｍは、０、１、２又は３であり、
ｎは、０、１、２又は３である）。

【０１８８】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、表２の化合物からなる群から選択される（ＷＯ２０２１／０８６８７９の表１参照；その全体が参照により援用される）

【表３－１】

表２．

10

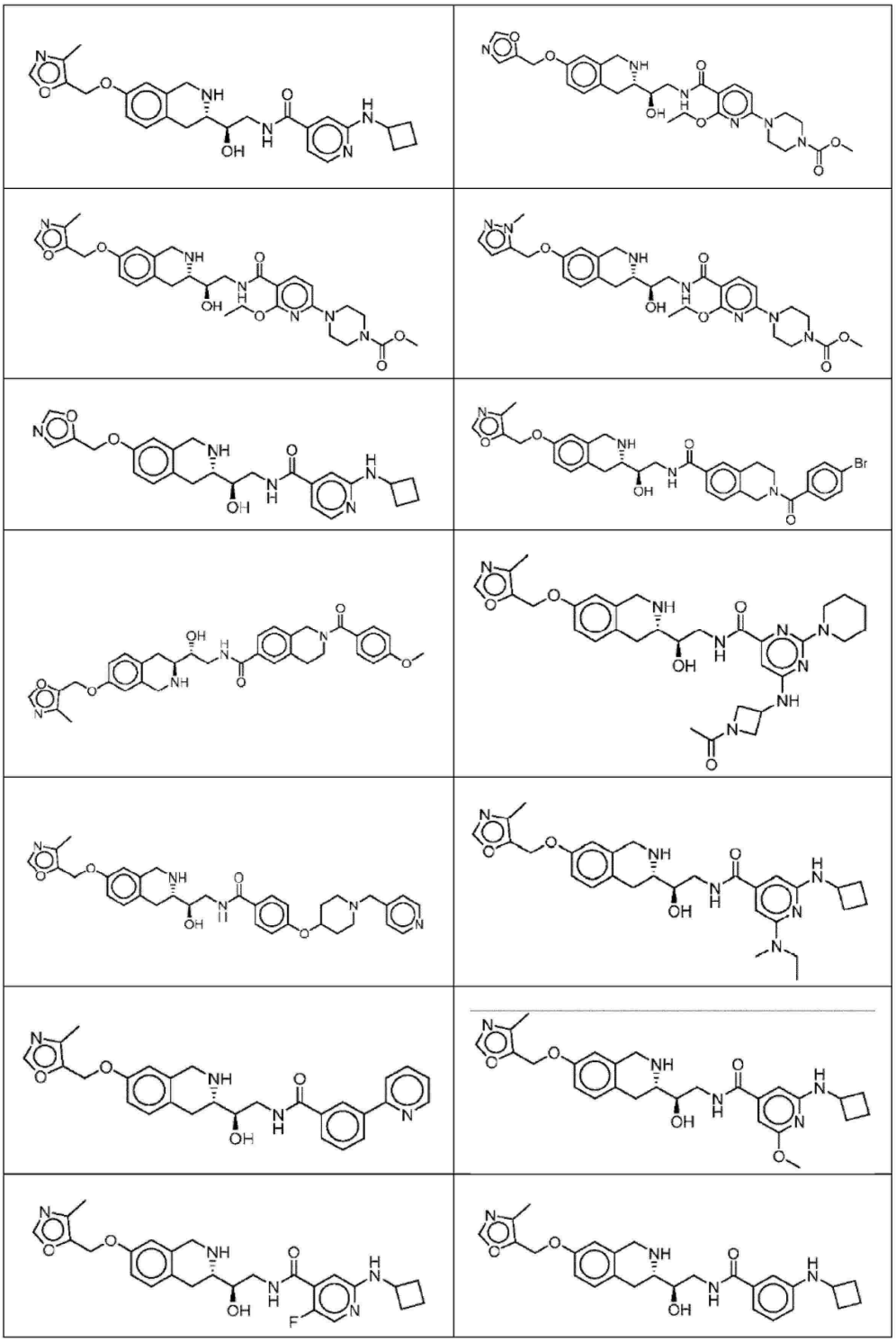
20

30

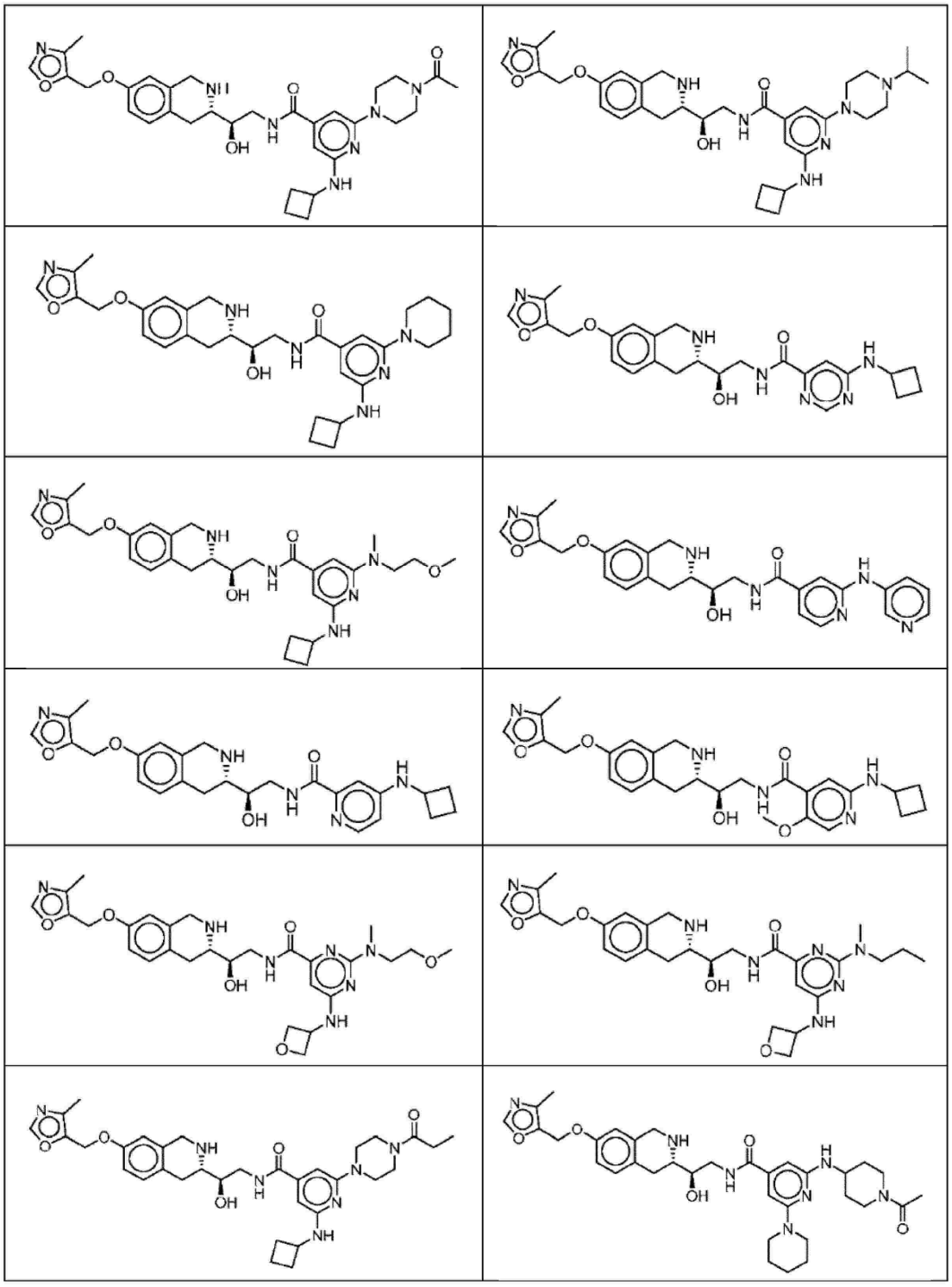
40

50

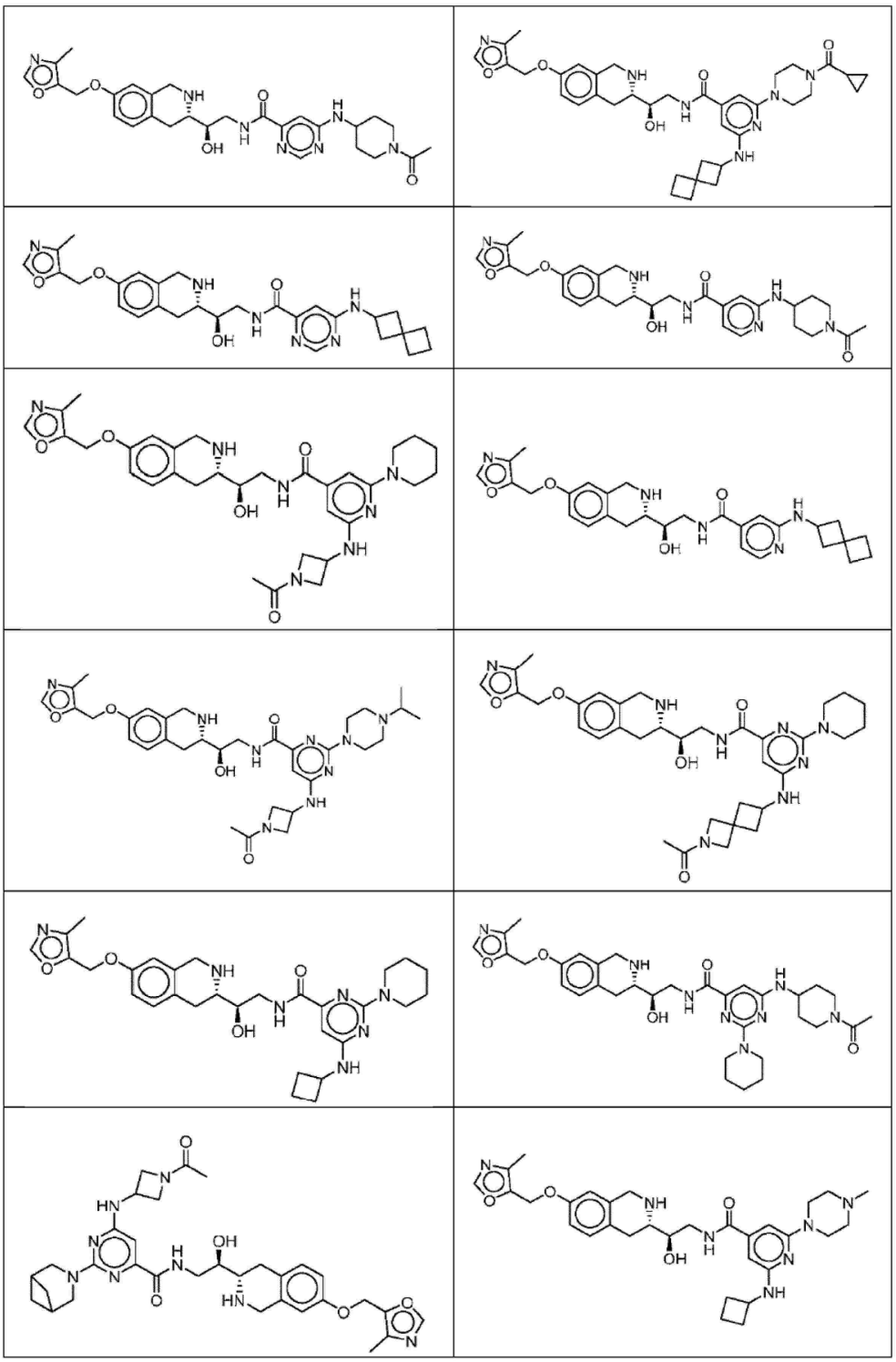
【化３－２】



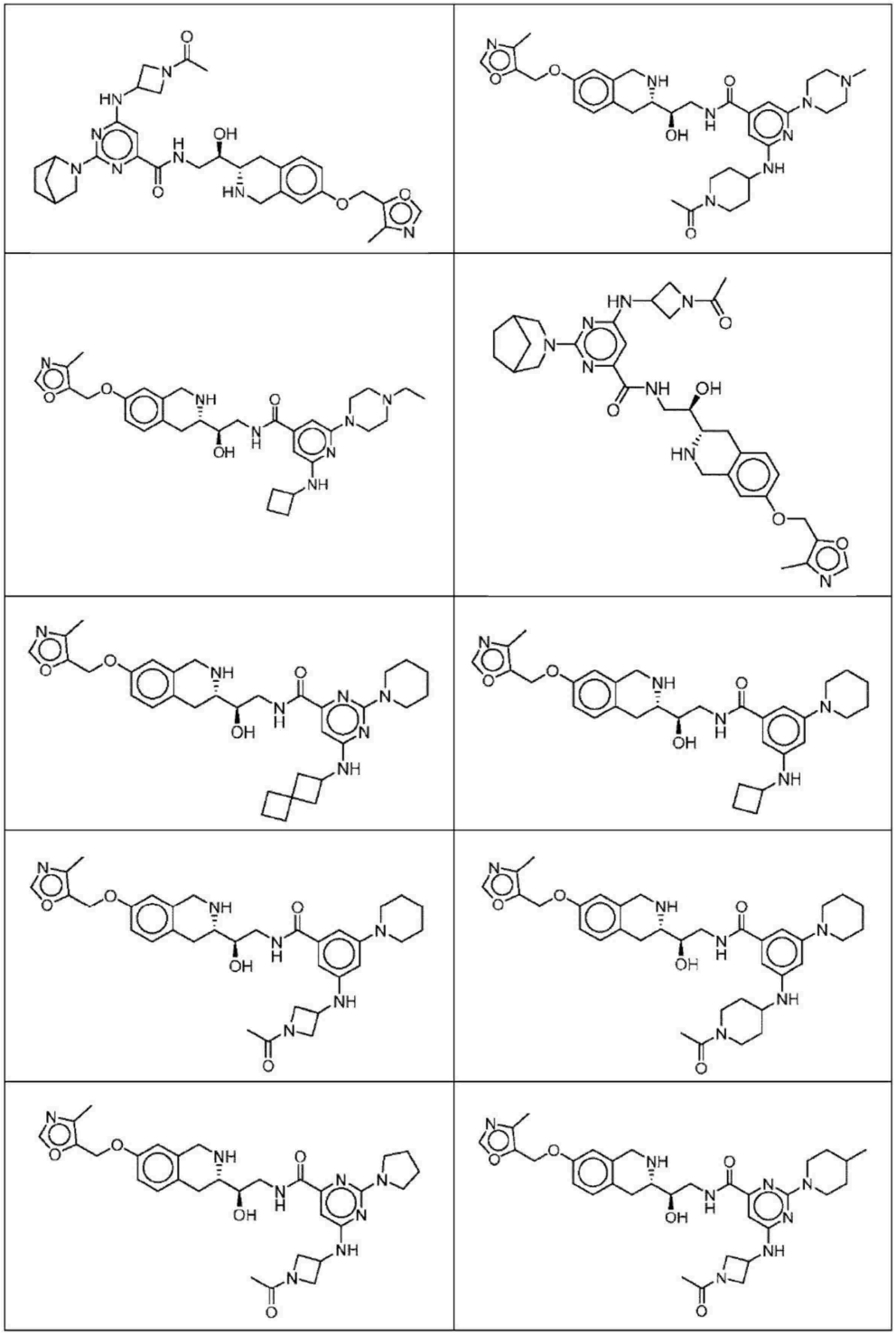
【化３－３】



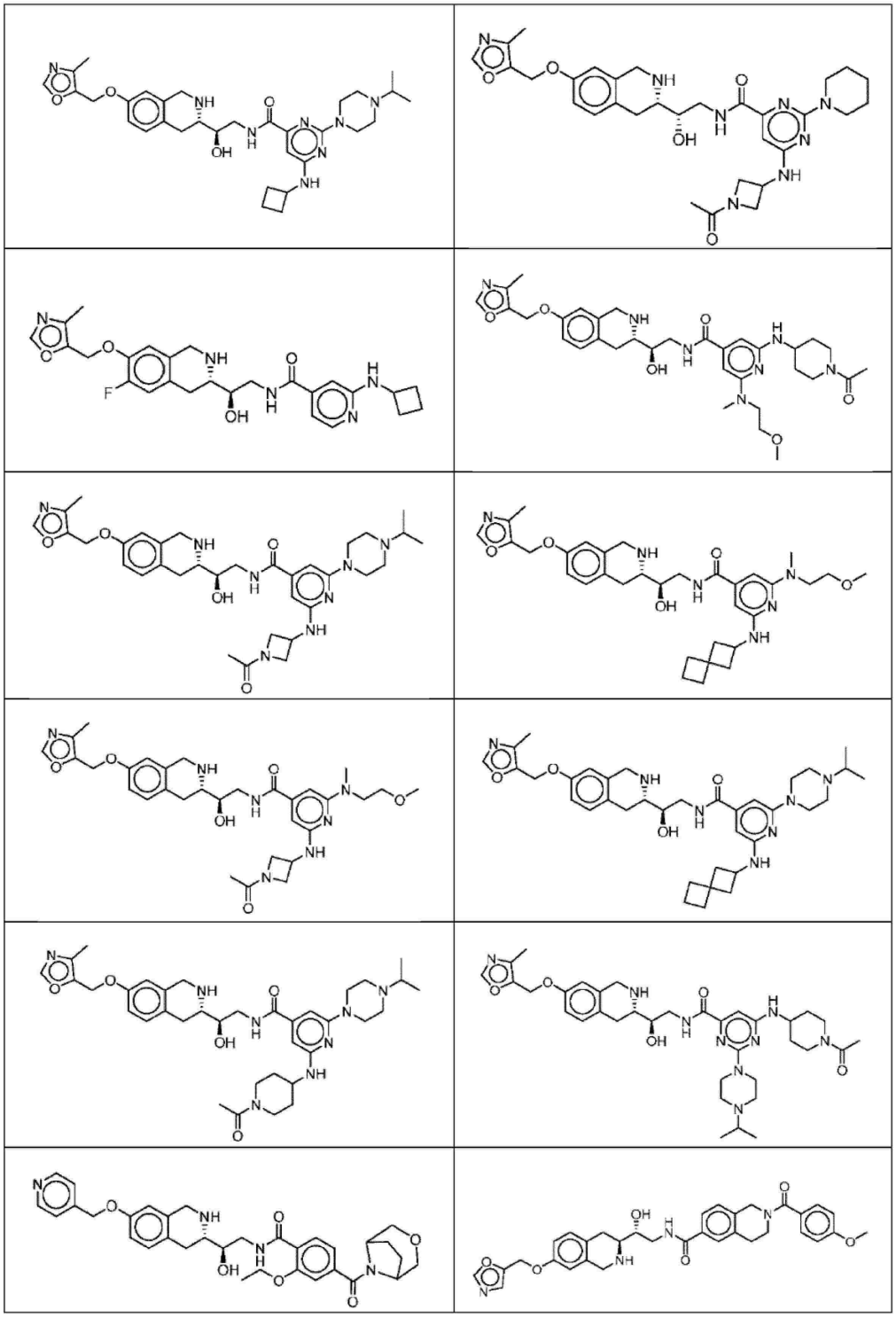
【化３－４】



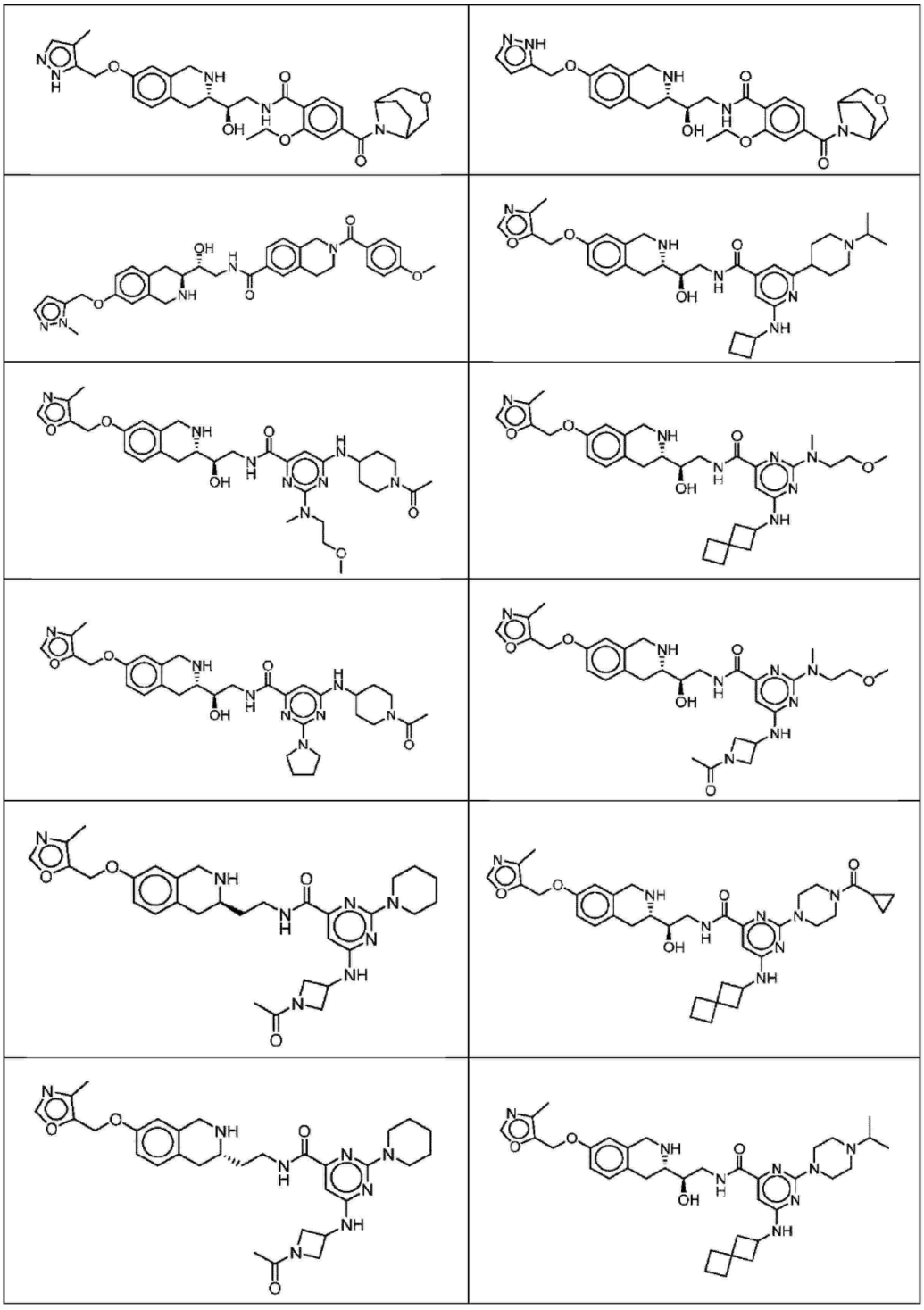
【化３－５】



【化３－６】



【化３－７】

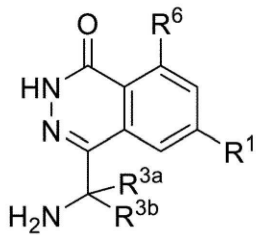


又はその薬学的に許容される塩。

【０１８９】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩＩの化合物：

【化１８】

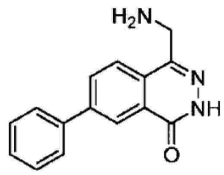
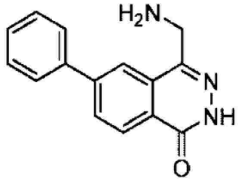
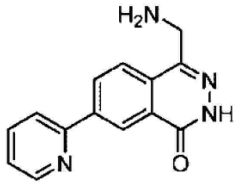
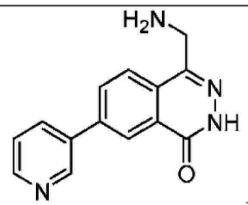
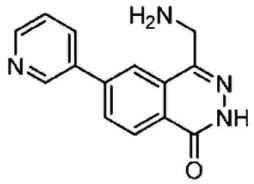
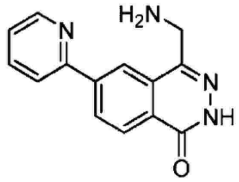
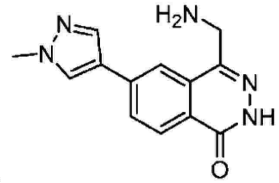
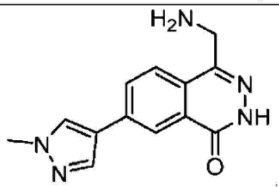
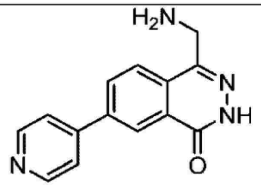
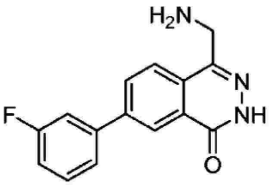
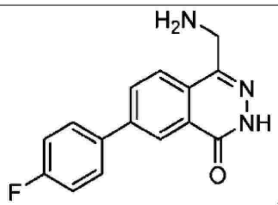
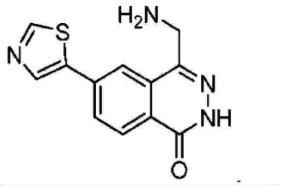
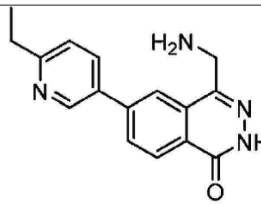
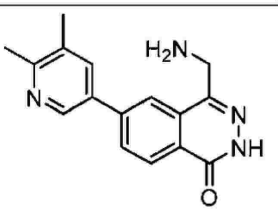
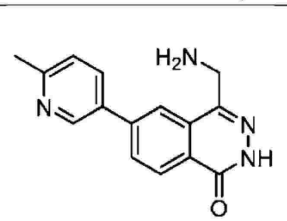
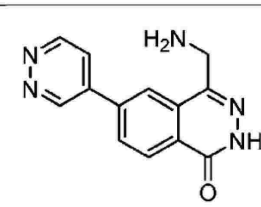
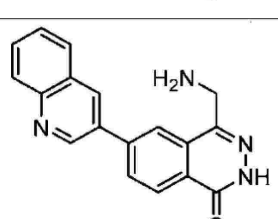
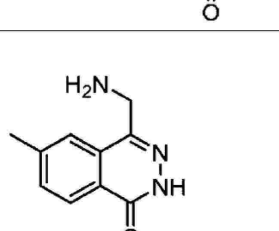
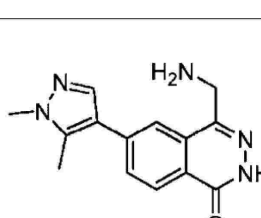
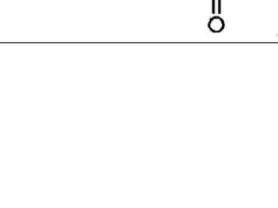
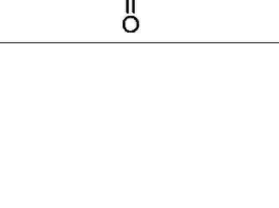
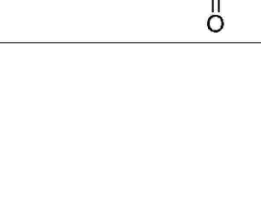


（ＩＩＩ）

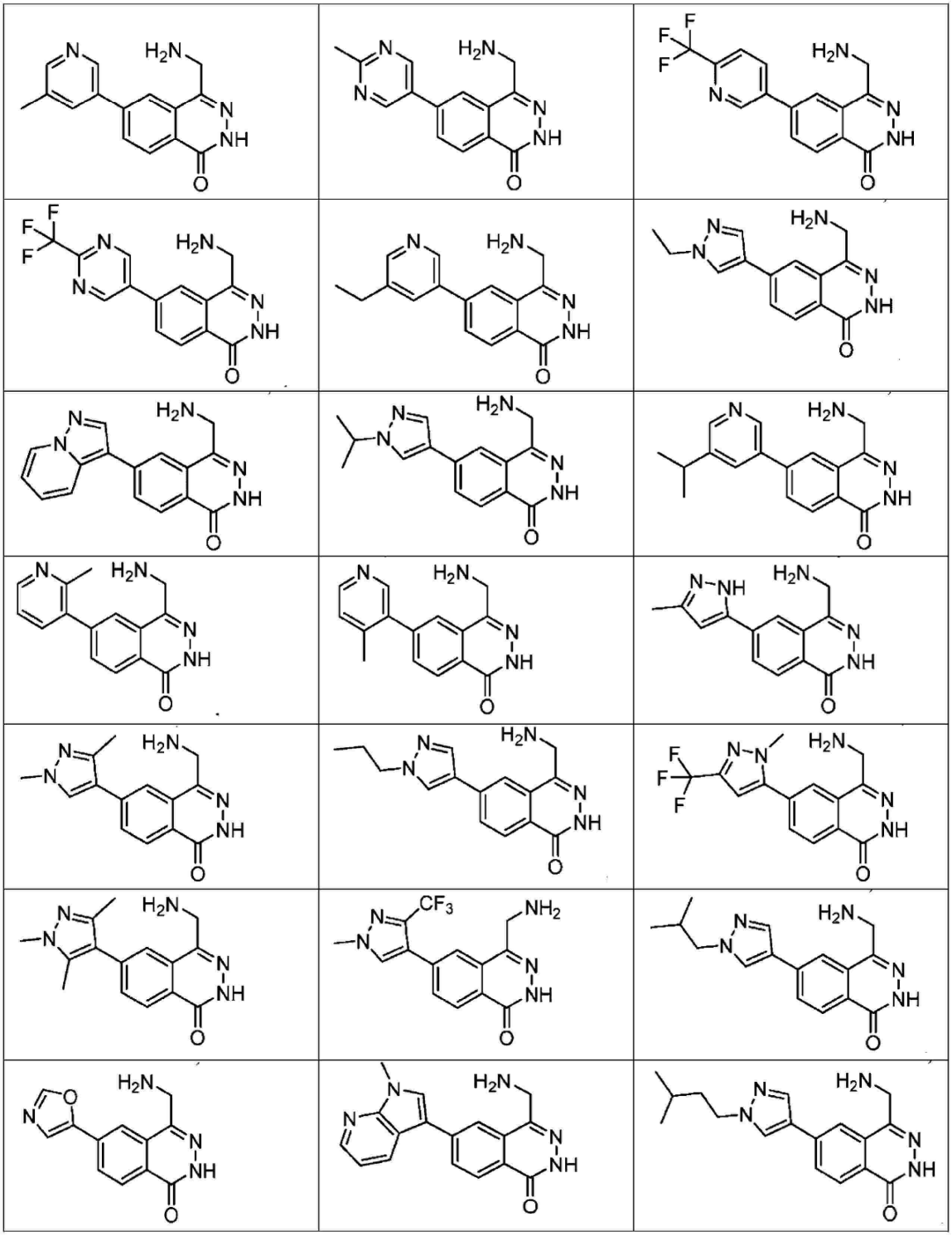
又はその薬学的に許容される塩である
（式中、
R^1は、水素、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、－Ｌ－ＣＮ、－Ｙ－C_1－C_5アルキル、－Ｙ－シクロアルキル、－Ｙ－ヘテロシクリル、－Ｙ－アリール、－Ｙ－ａｒC_1－C_3アルキル又は－Ｙ－ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール部分は、１つ以上のR^2でそれぞれ任意選択により置換され、
各Ｙは、独立して、結合又は－NR^4－であり、
各R^2は、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、シアノメチル、－（NR^4）$_2$、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、－SO_2C_1－C_3アルキル、－Ｘ－ａｒC_1－C_3アルキル、ヘテロアルキル、C_2－C_4アルキニル、－Ｘ－ハロアルキル、－Ｘ－C_1－C_5アルキル、－Ｚ－C_1－C_5アルキル、ヘテロシクリル、－Ｘ－Ｌ－シクロアルキル、－Ｚ－シクロアルキル、－Ｘ－アリール、－Ｚ－アリール、又は－Ｘ－ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、１つ以上のR^5で任意選択により置換され、
各Ｘは、独立して、結合、Ｏ、Ｓ、－NR^4－又は－NR^4Ｃ（Ｏ）－であり、
各Ｚは、独立して、結合、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＨ（ＯＨ）－又は－Ｃ（Ｏ）－であり、
各Ｌは、独立して、結合又はC_1－C_3　アルキレンであり、
R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、水素もしくは重水素であるか、又はR^{3a}及びR^{3b}は一緒になってオキソであり、
各R^4は、独立して、水素又はC_1－C_3アルキルであり、
各R^5は、独立して、シアノ、オキソ、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、－Ｘ－ハロアルキル、－Ｚ－シクロアルキル、－Ｘ－ａｒC_1－C_3アルキル、シアノ－Ｘ－Ｌ－シクロアルキルで置換されたＸ－ａｒC_1－C_3アルキル、１つ以上のＣ１－Ｃ３アルキルもしくはオキソで任意選択により置換された－Ｘ－Ｌ－ヘテロアリール、又は－Ｘ－アリールであり、
R^6は、水素、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、ハロアルキル又はアルコキシである）。
【０１９０】
　別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、表３の化合物からなる群から選択される（ＷＯ２０２１／０５０９１５参照；その全体が参照により援用される）。

【表４－１】

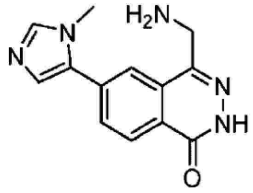
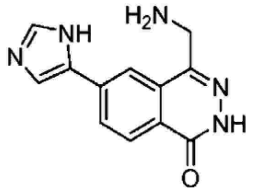
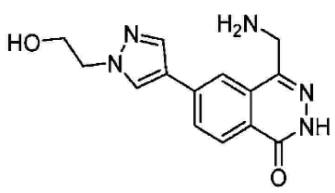
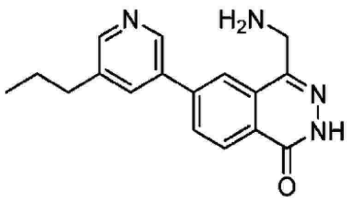
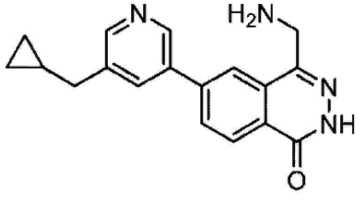
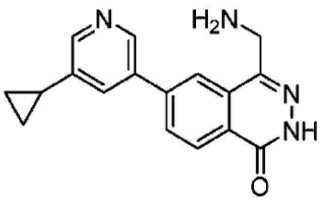
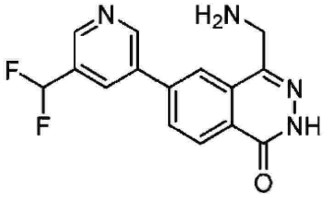
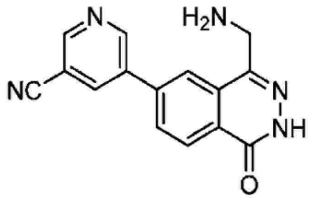
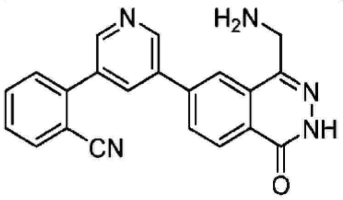
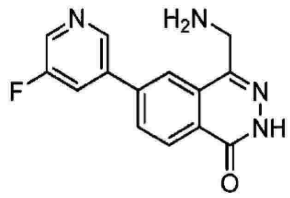
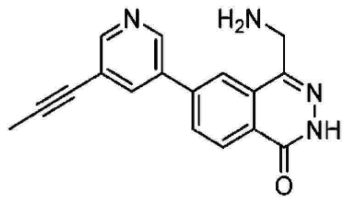
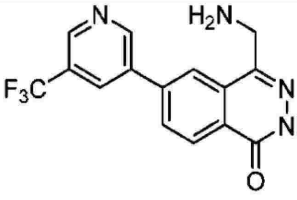
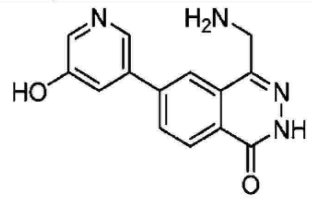
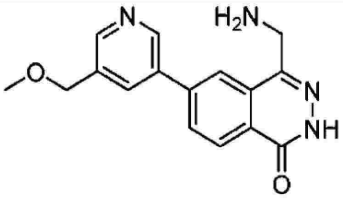
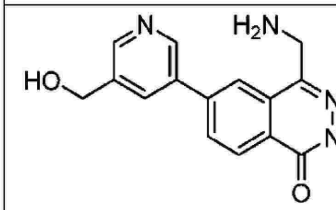
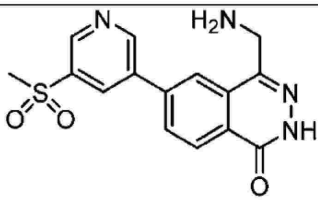
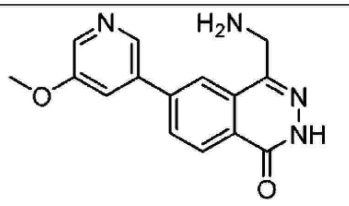
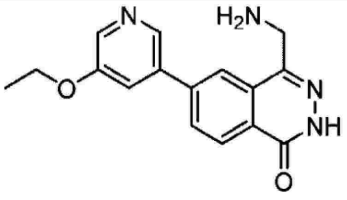
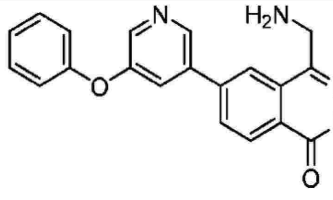
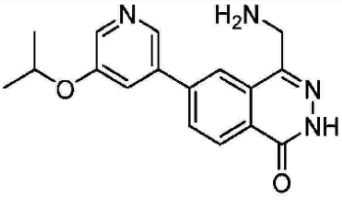
表３.

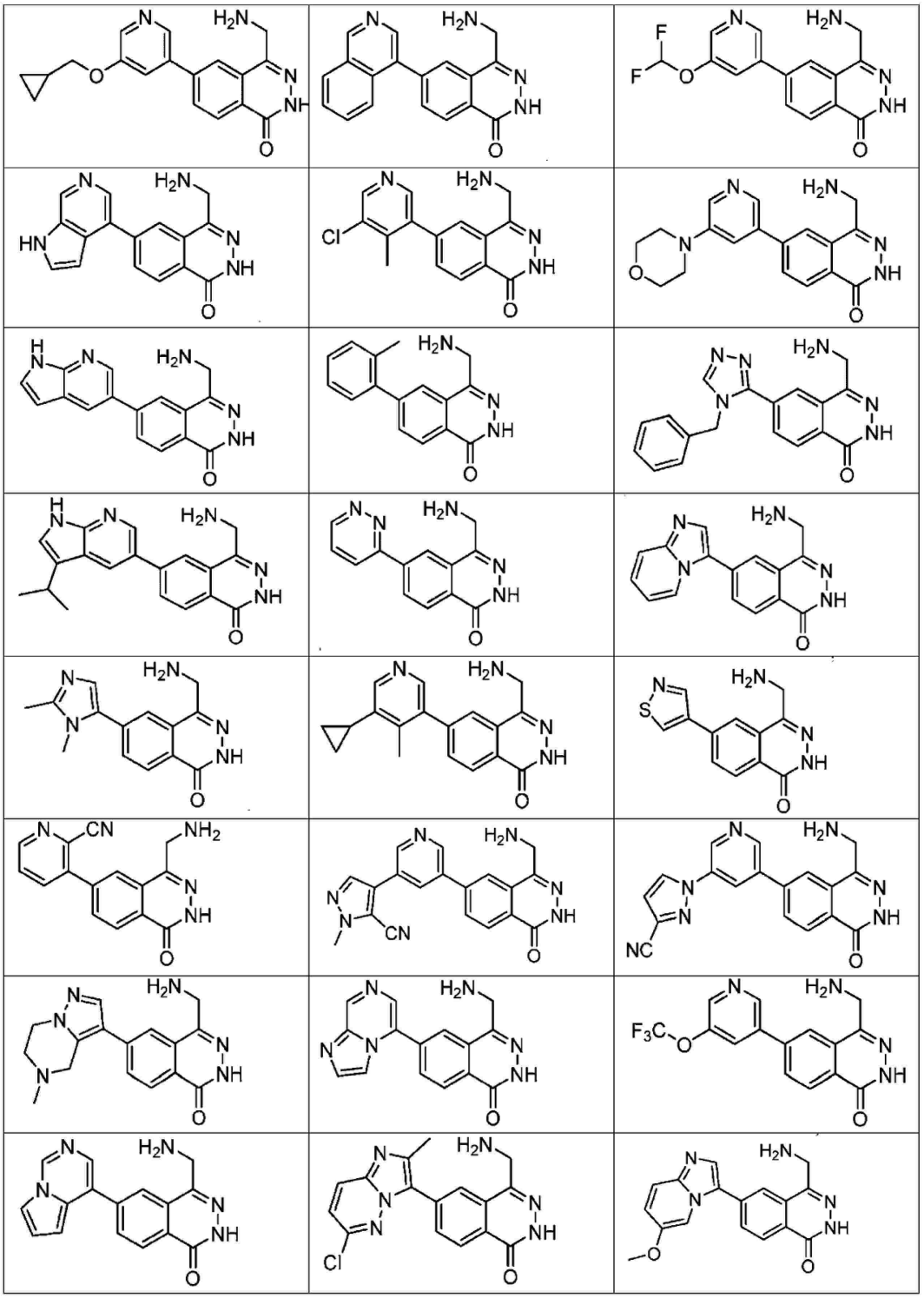
【化４－２】



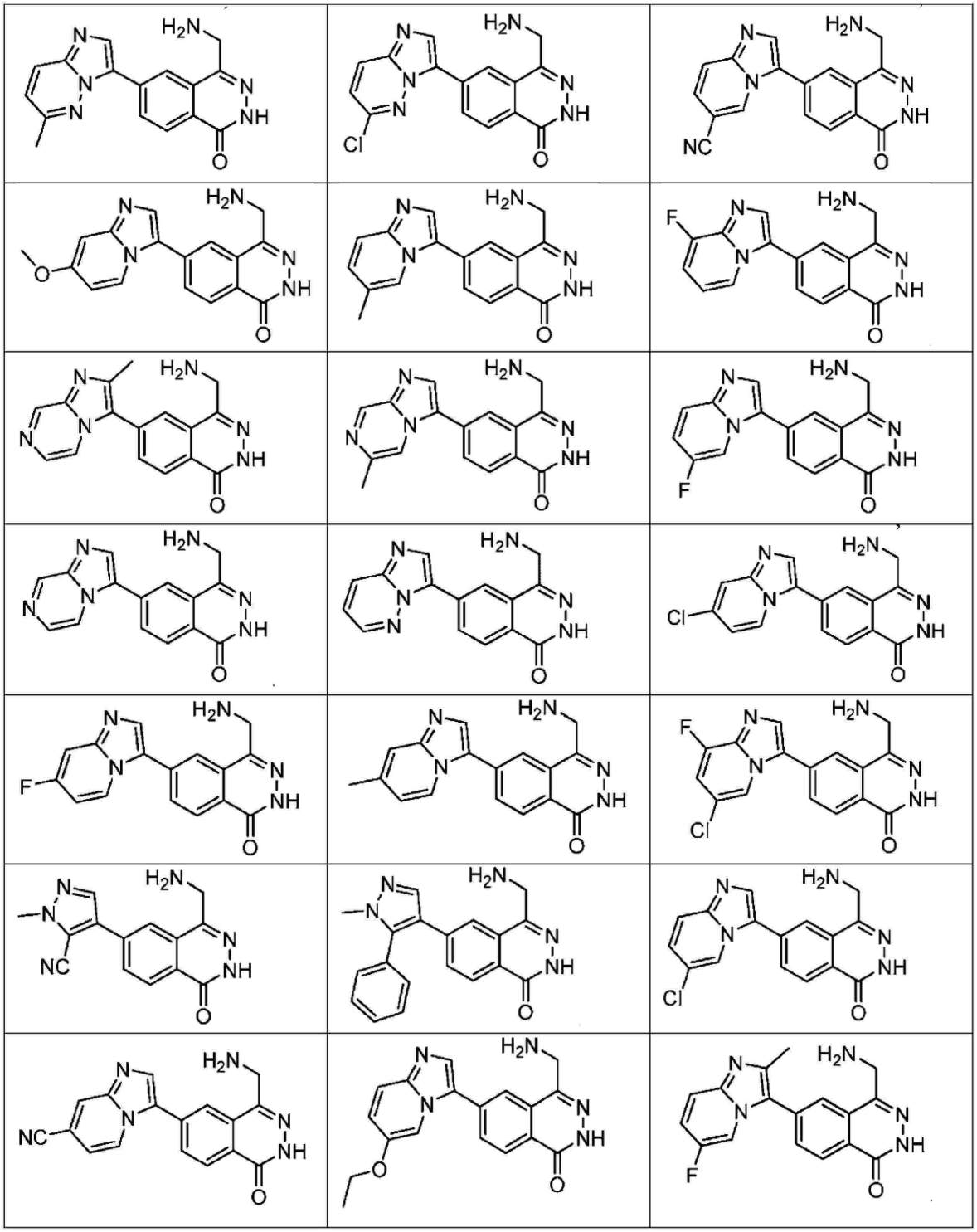
【化４－３】

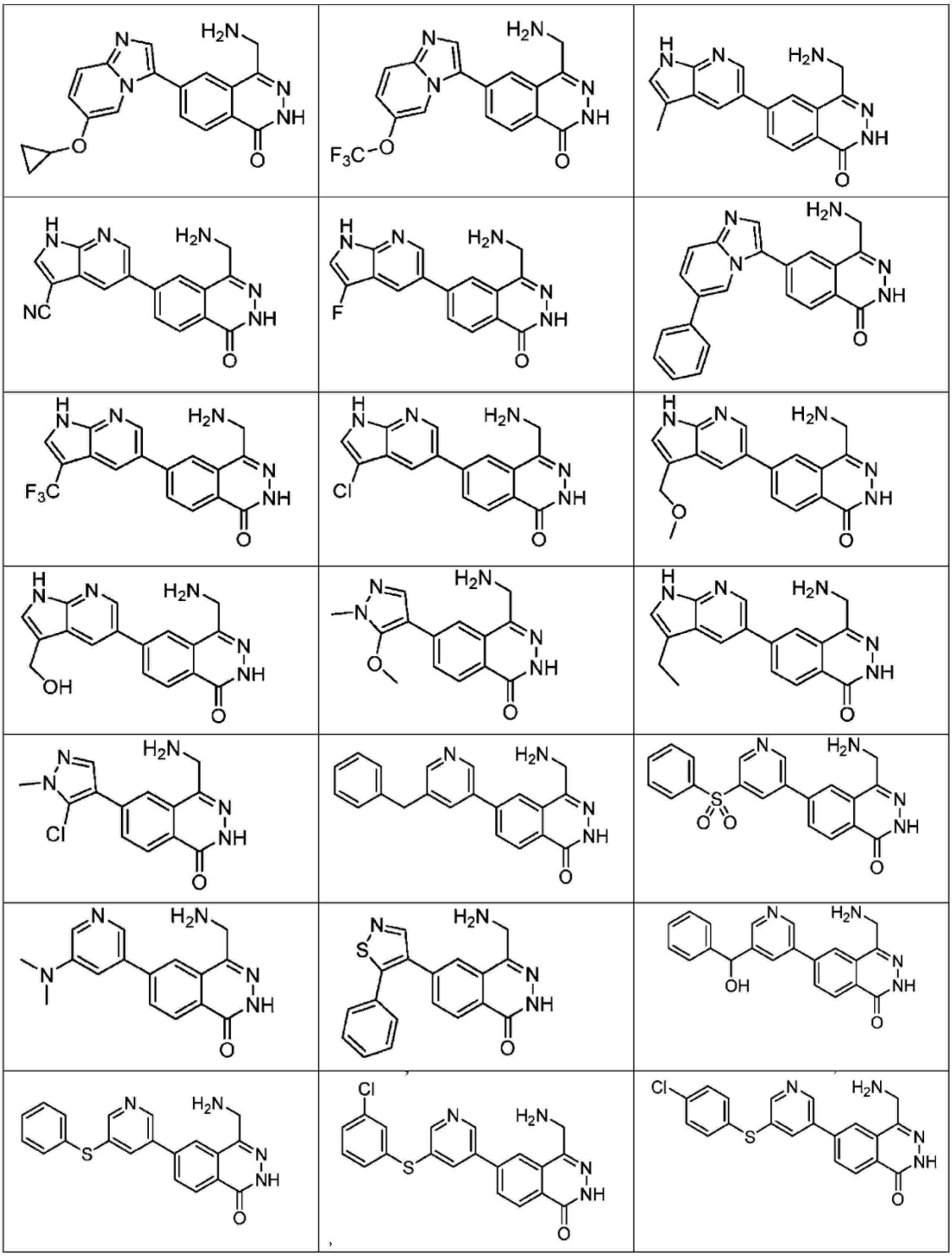
【化４－４】



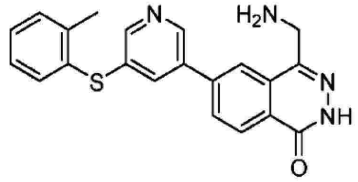
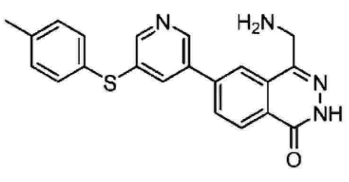
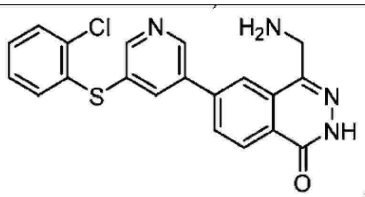
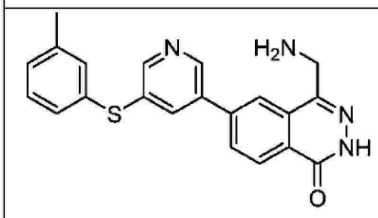
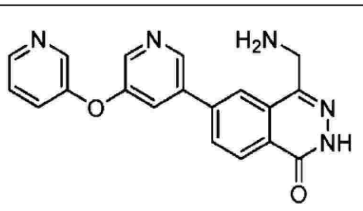
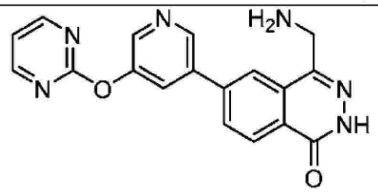
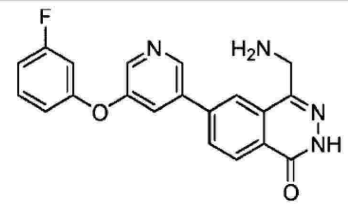
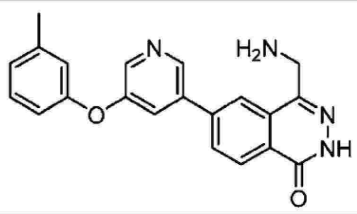
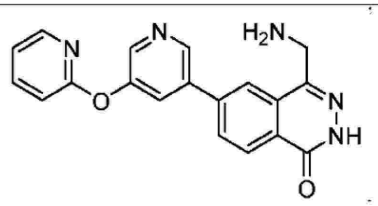
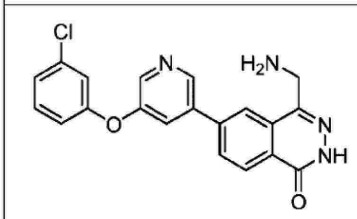
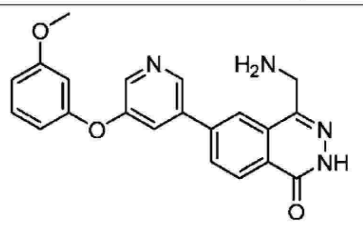
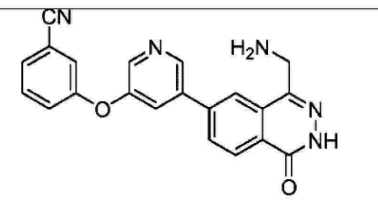
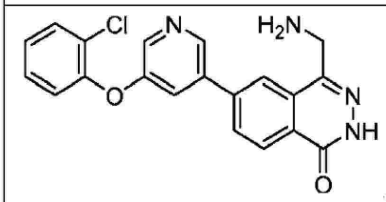
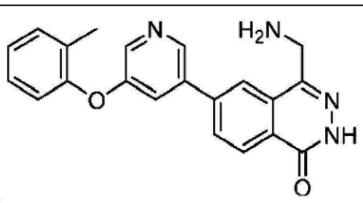
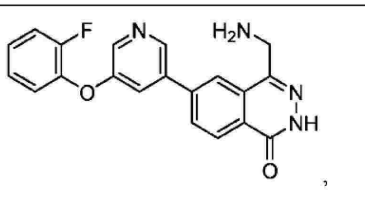
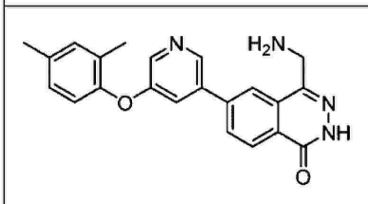
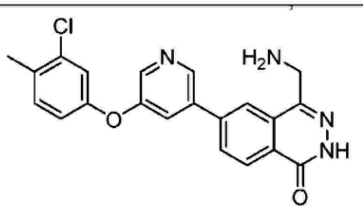
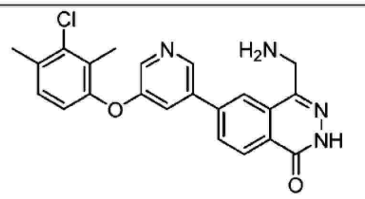
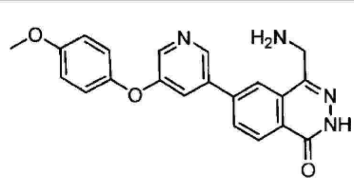
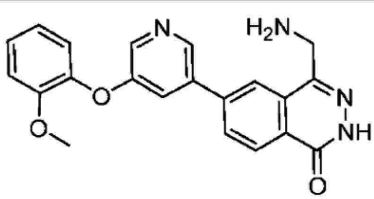
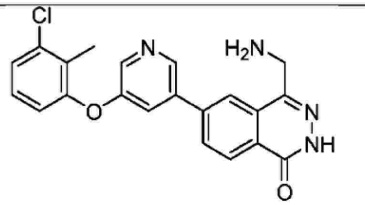
【化４－５】



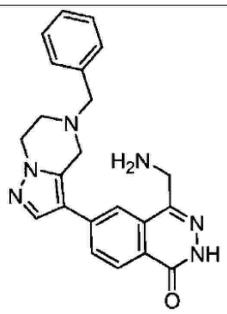
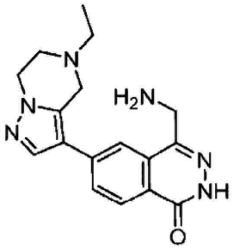
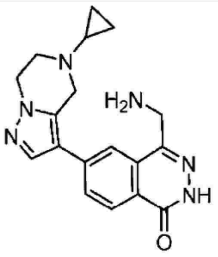
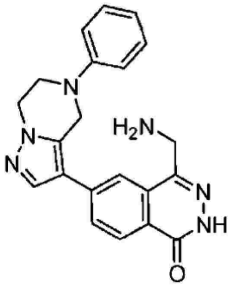
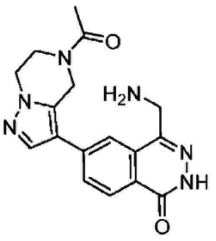
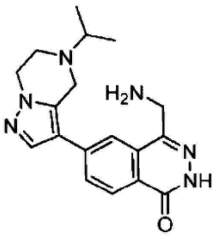
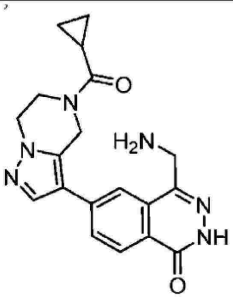
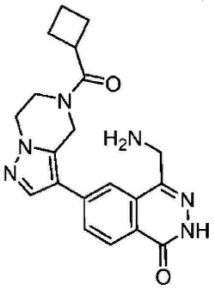
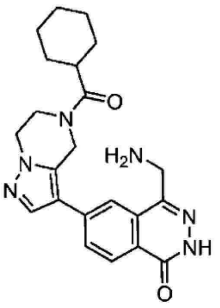
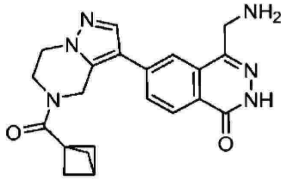
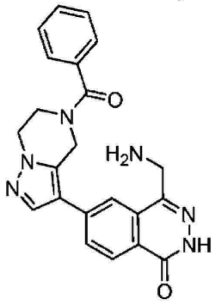
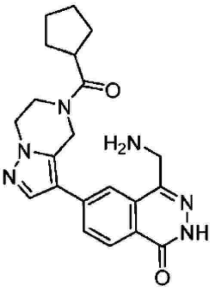
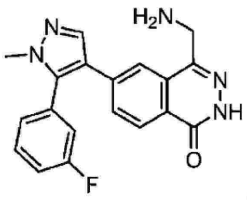
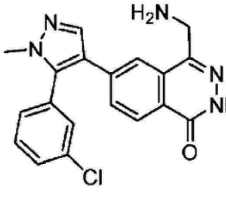
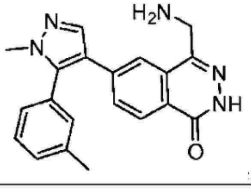
【化４－６】



【化４－７】

【化４－８】

10

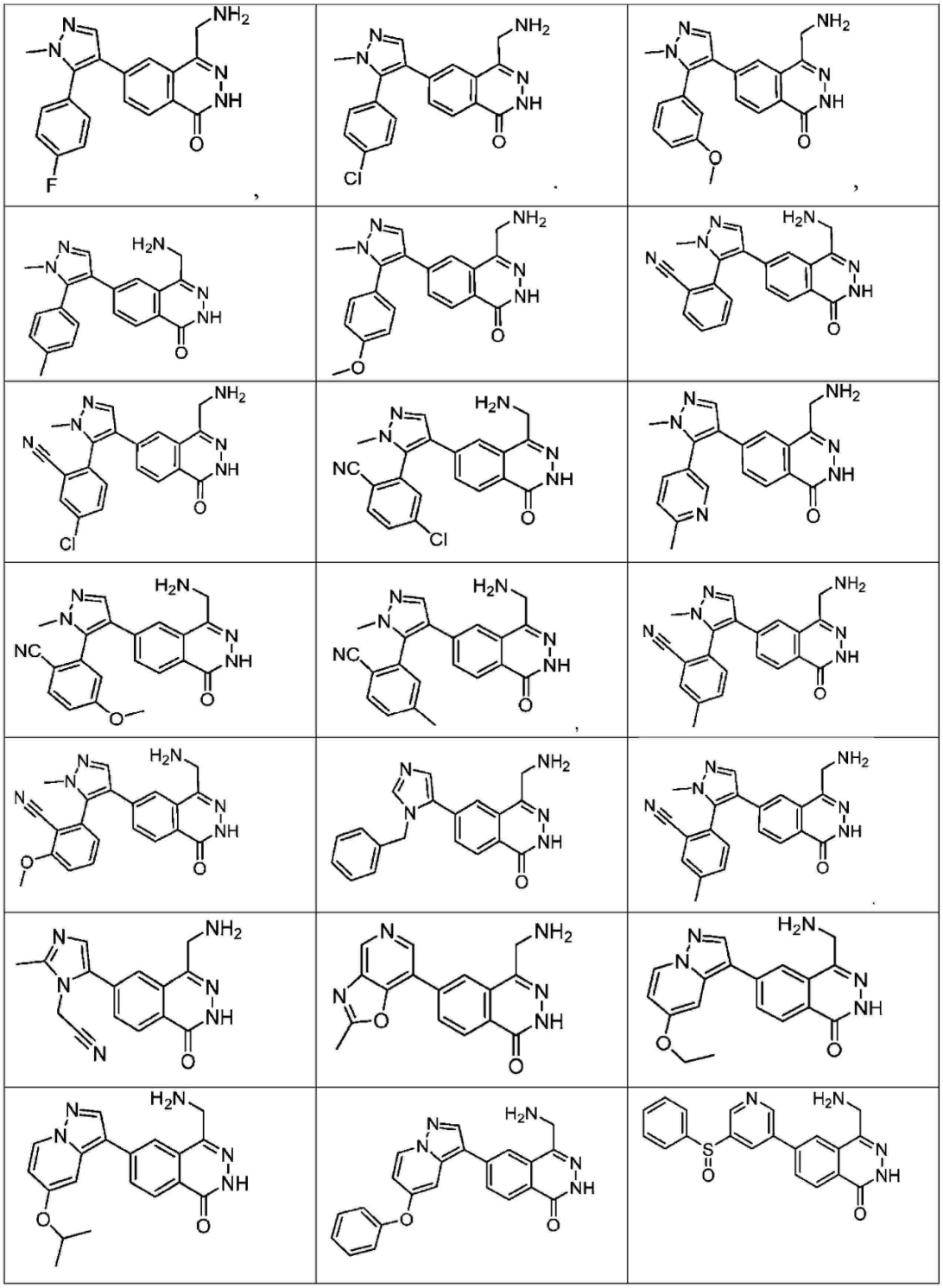
20

30

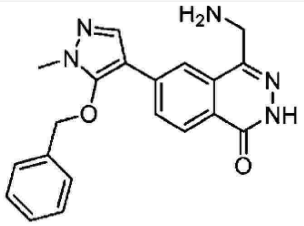
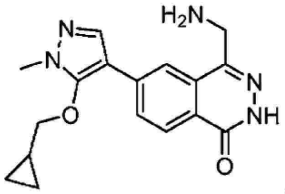
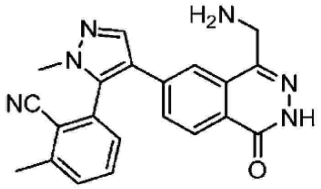
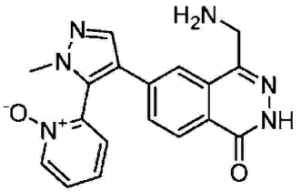
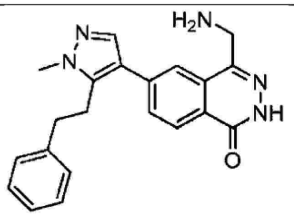
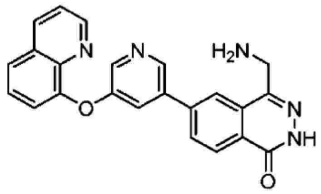
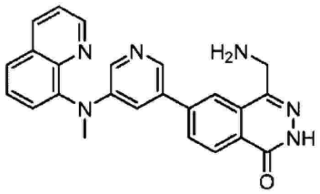
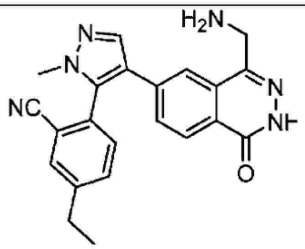
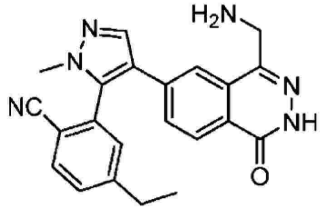
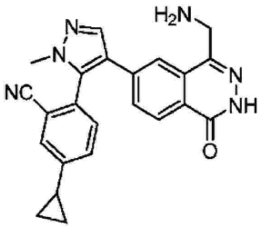
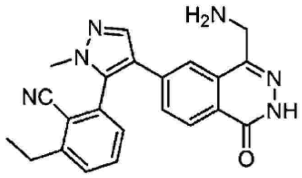
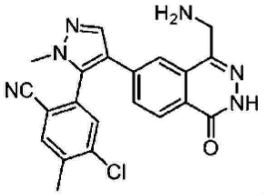
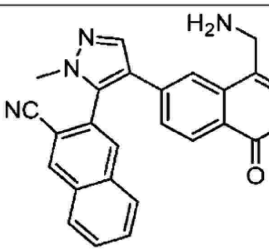
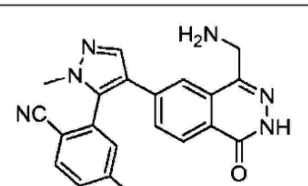
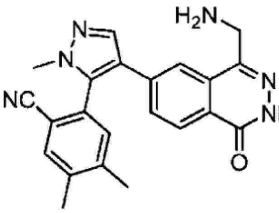
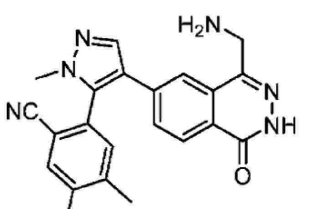
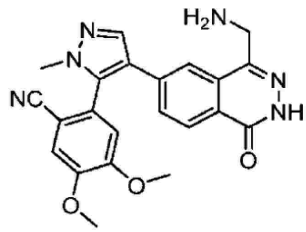
40

50

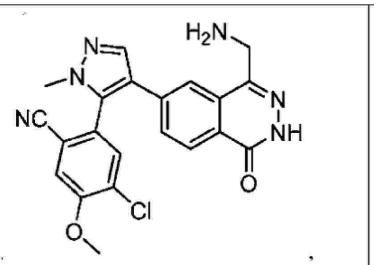
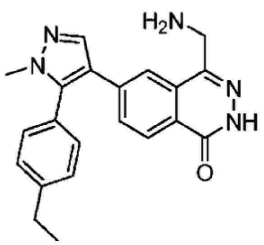
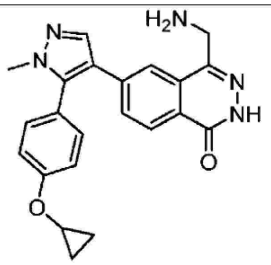
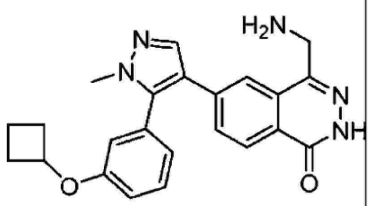
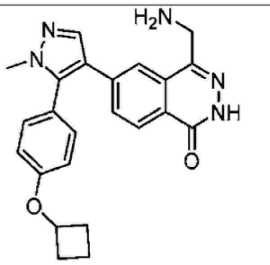
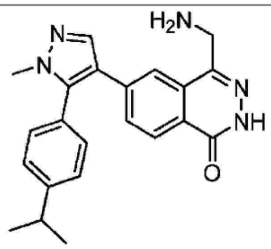
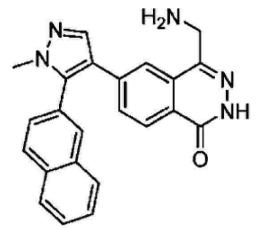
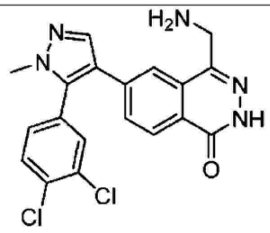
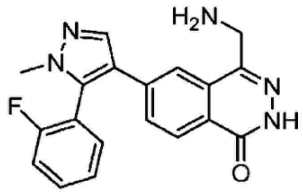
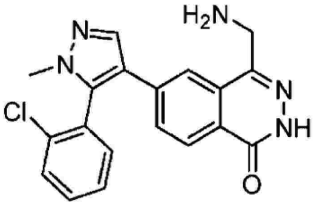
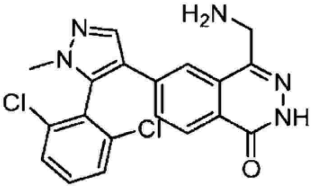
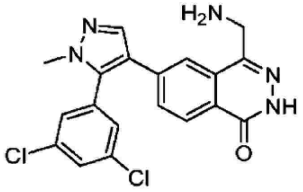
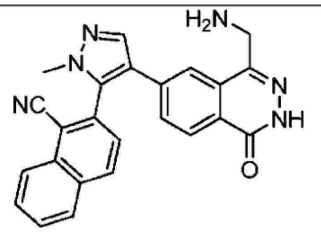
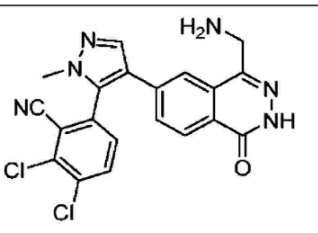
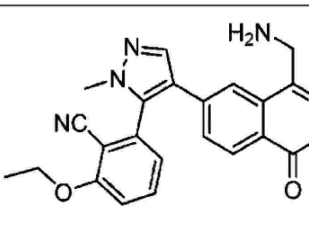
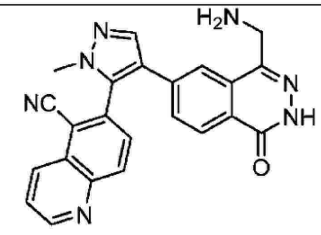
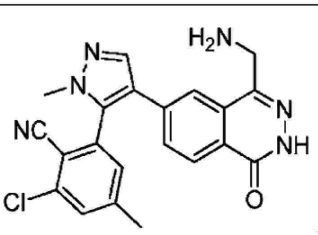
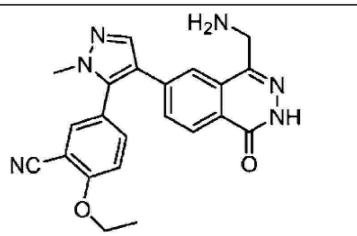
【化４－９】



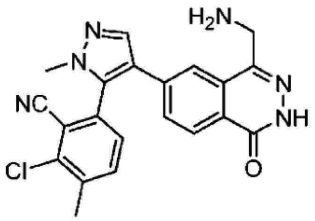
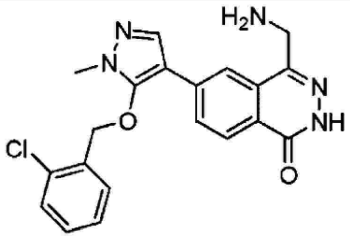
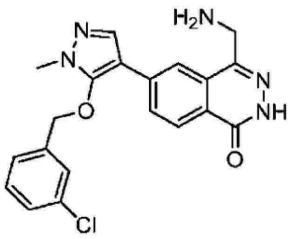
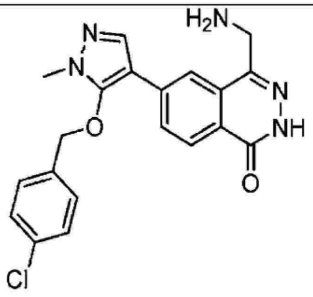
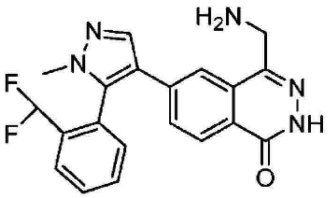
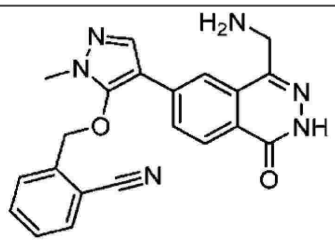
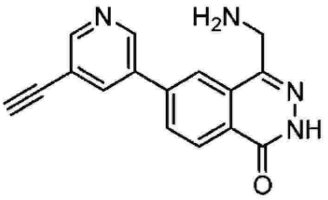
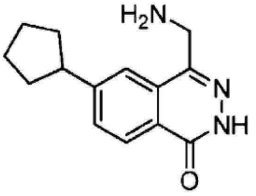
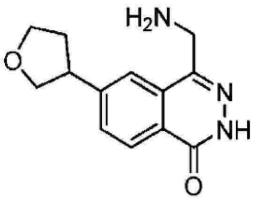
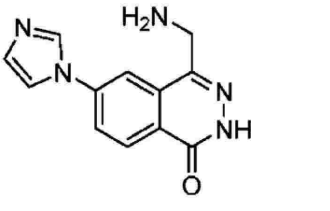
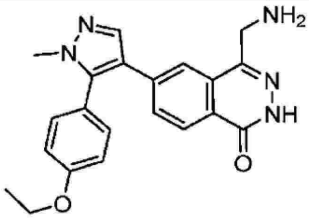
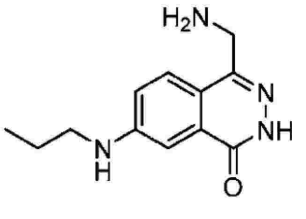
【化４－１０】

【化４－１１】

【化４－１２】

10

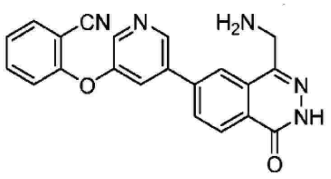
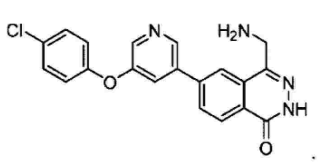
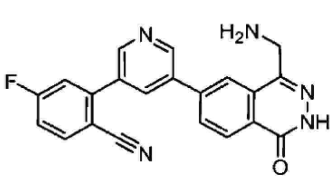
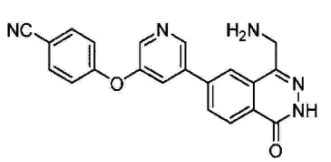
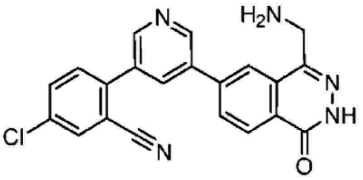
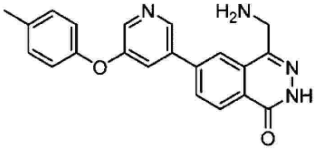
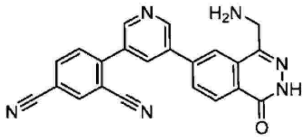
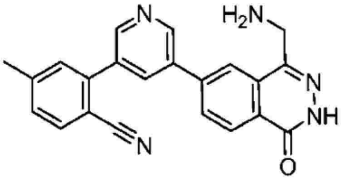
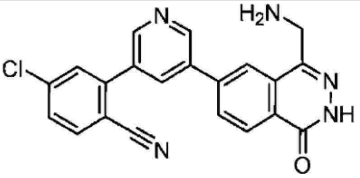
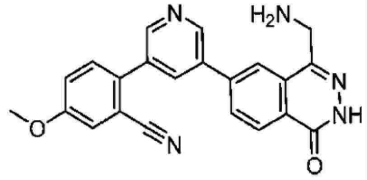
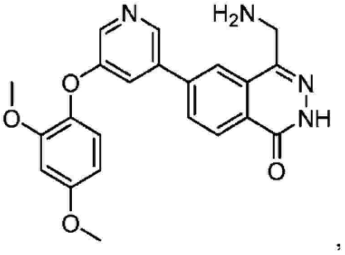
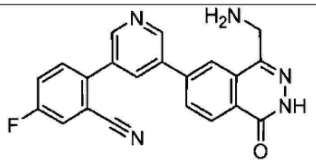
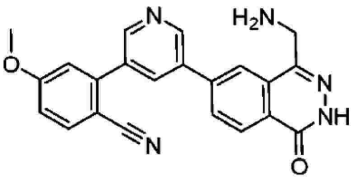
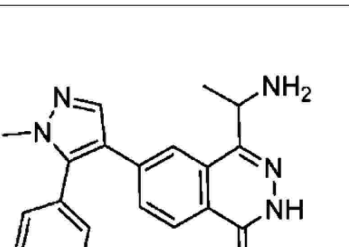
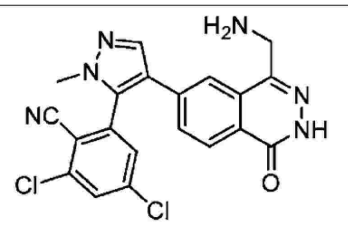
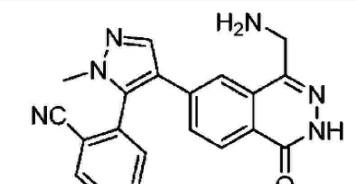
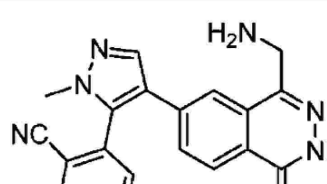
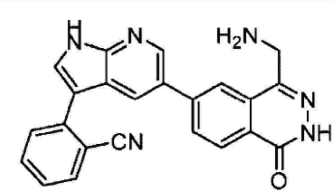
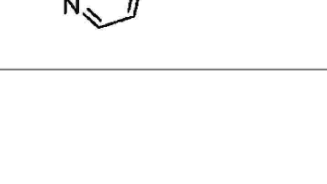
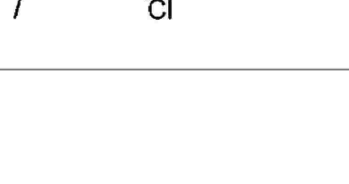
20

30

40

50

【化４－１３】

10

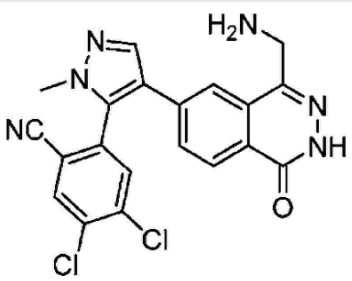
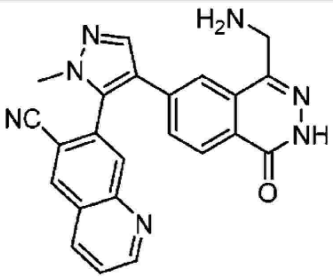
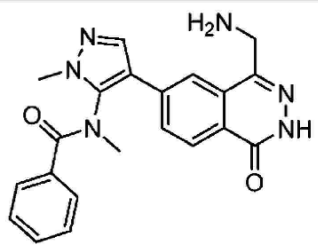
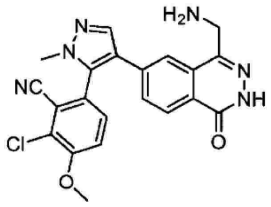
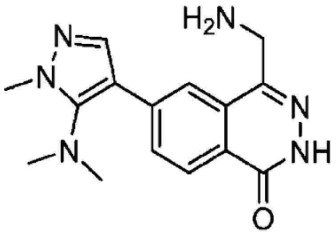
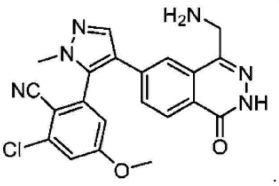
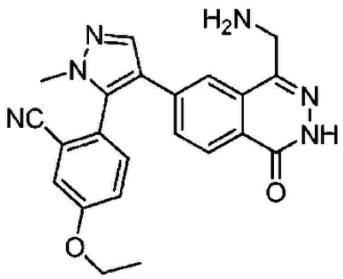
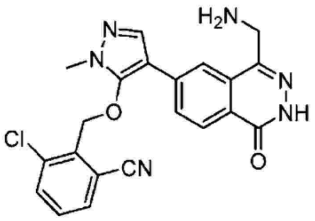
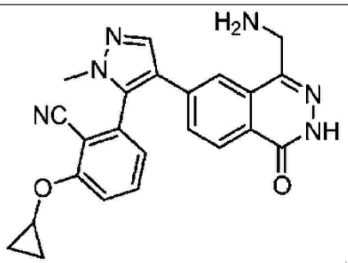
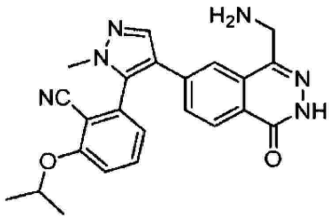
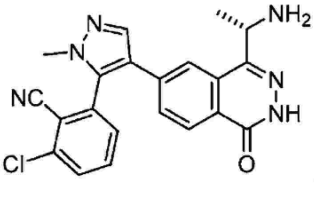
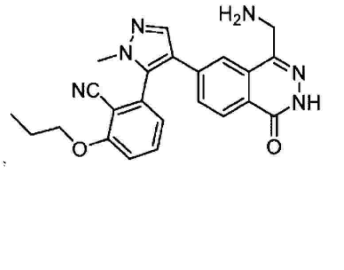
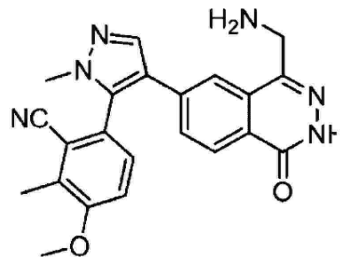
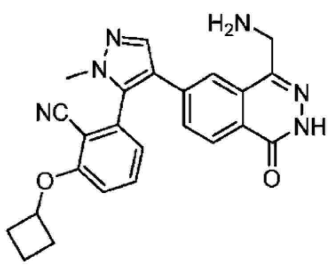
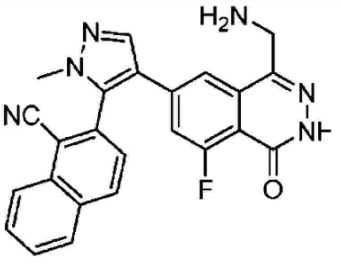
20

30

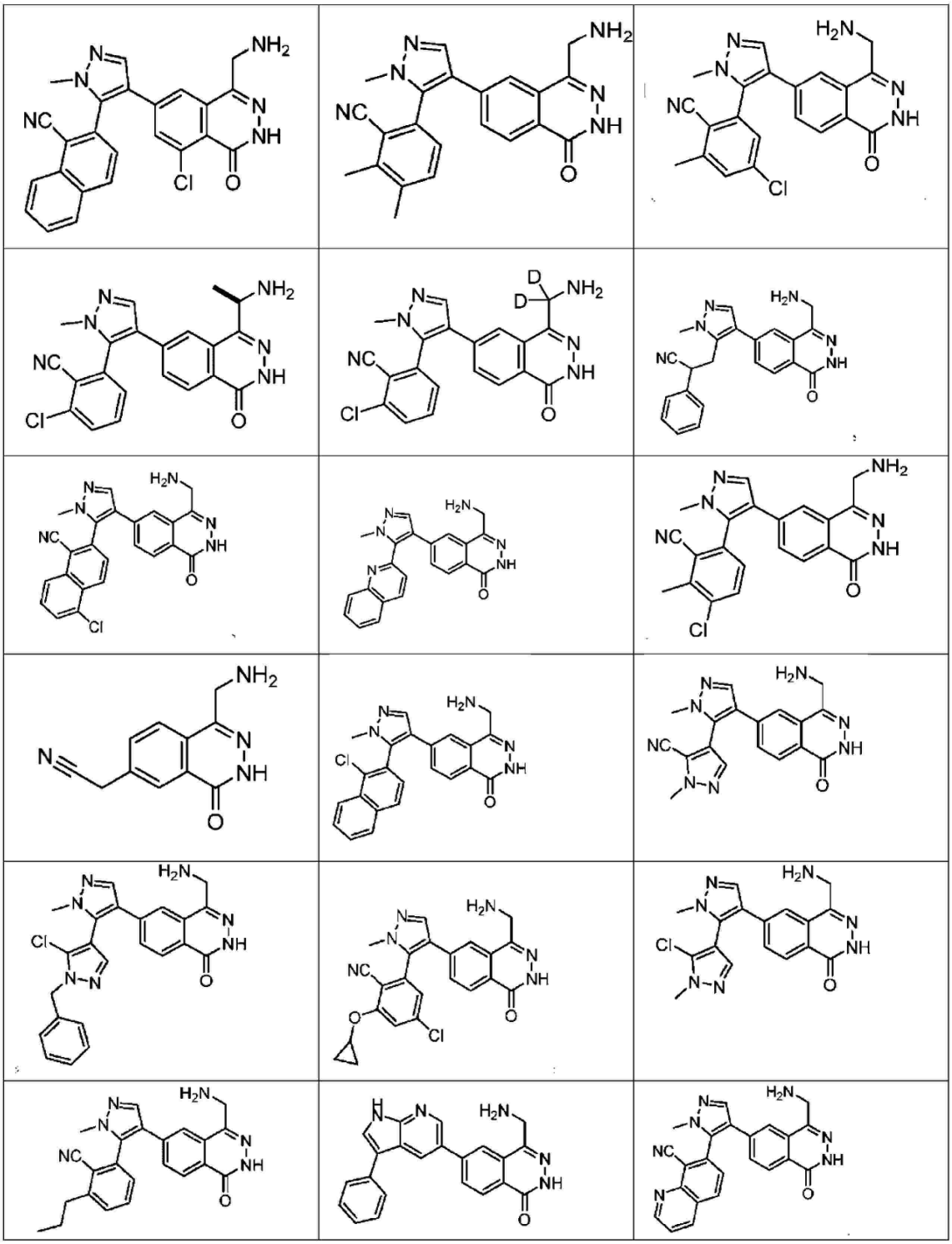
40

50

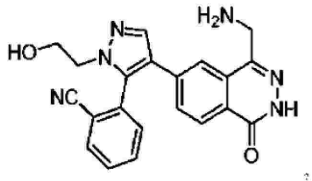
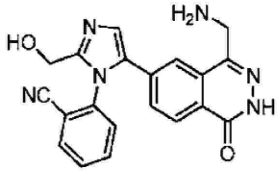
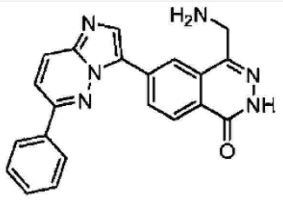
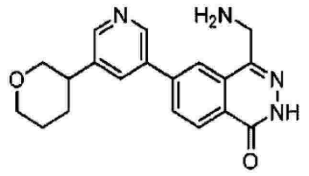
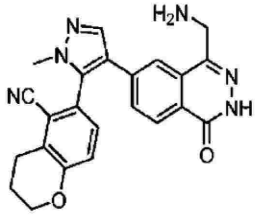
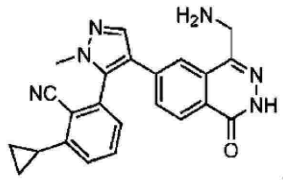
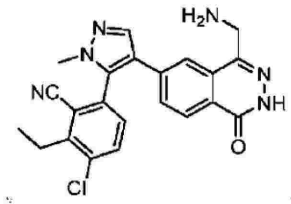
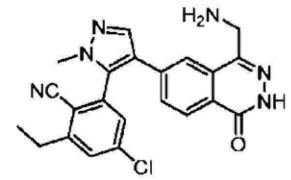
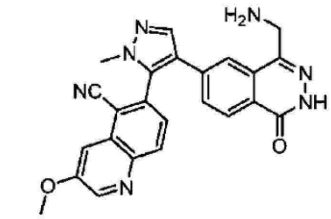
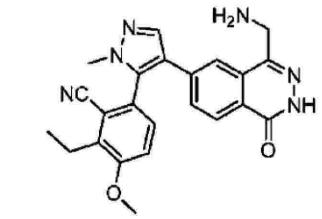
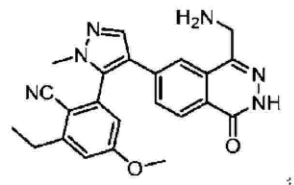
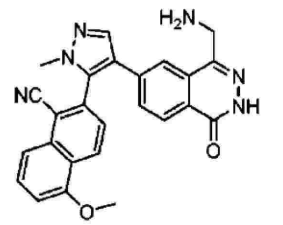
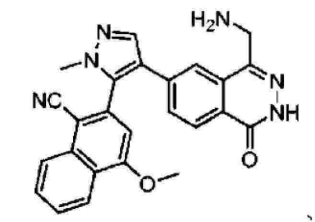
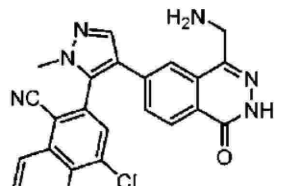
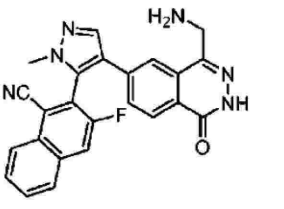
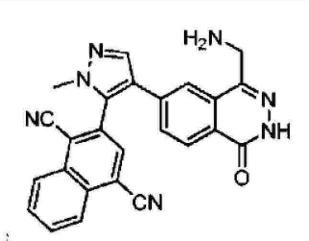
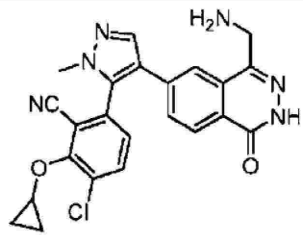
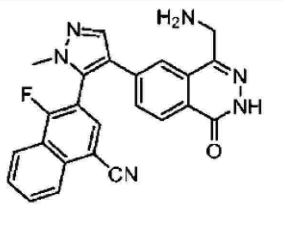
【化４－１４】

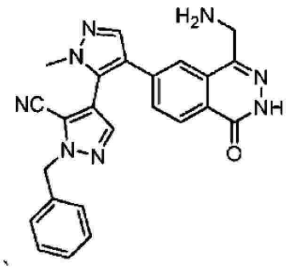
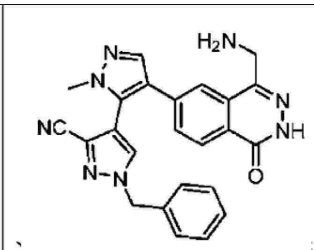
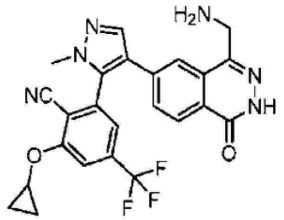
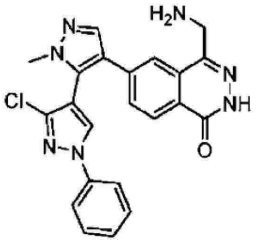
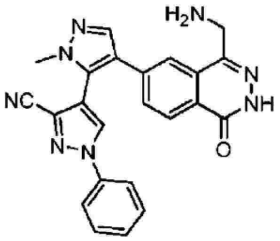
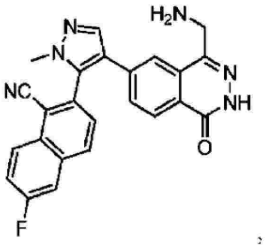
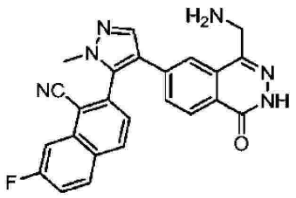
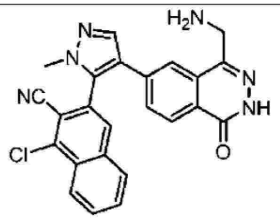
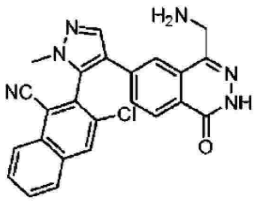
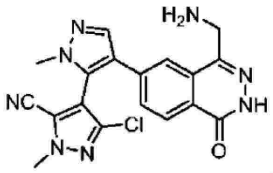
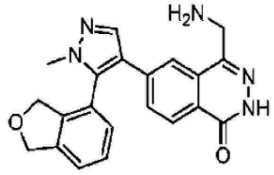
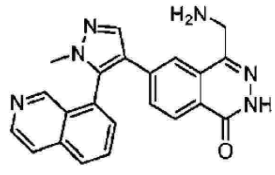
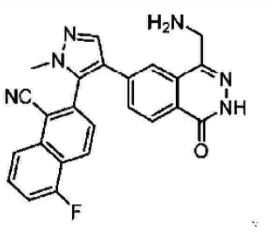
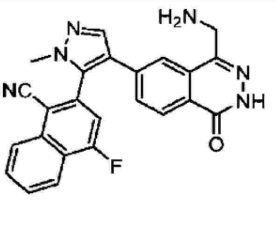
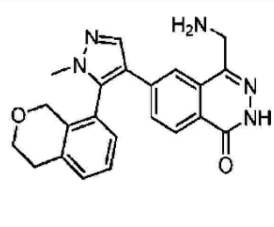
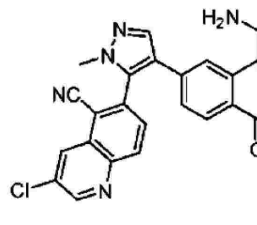
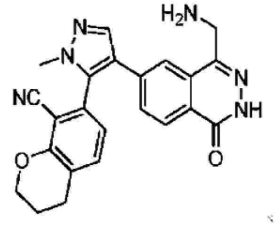
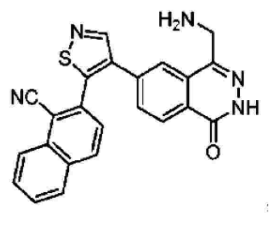
【化４－１５】



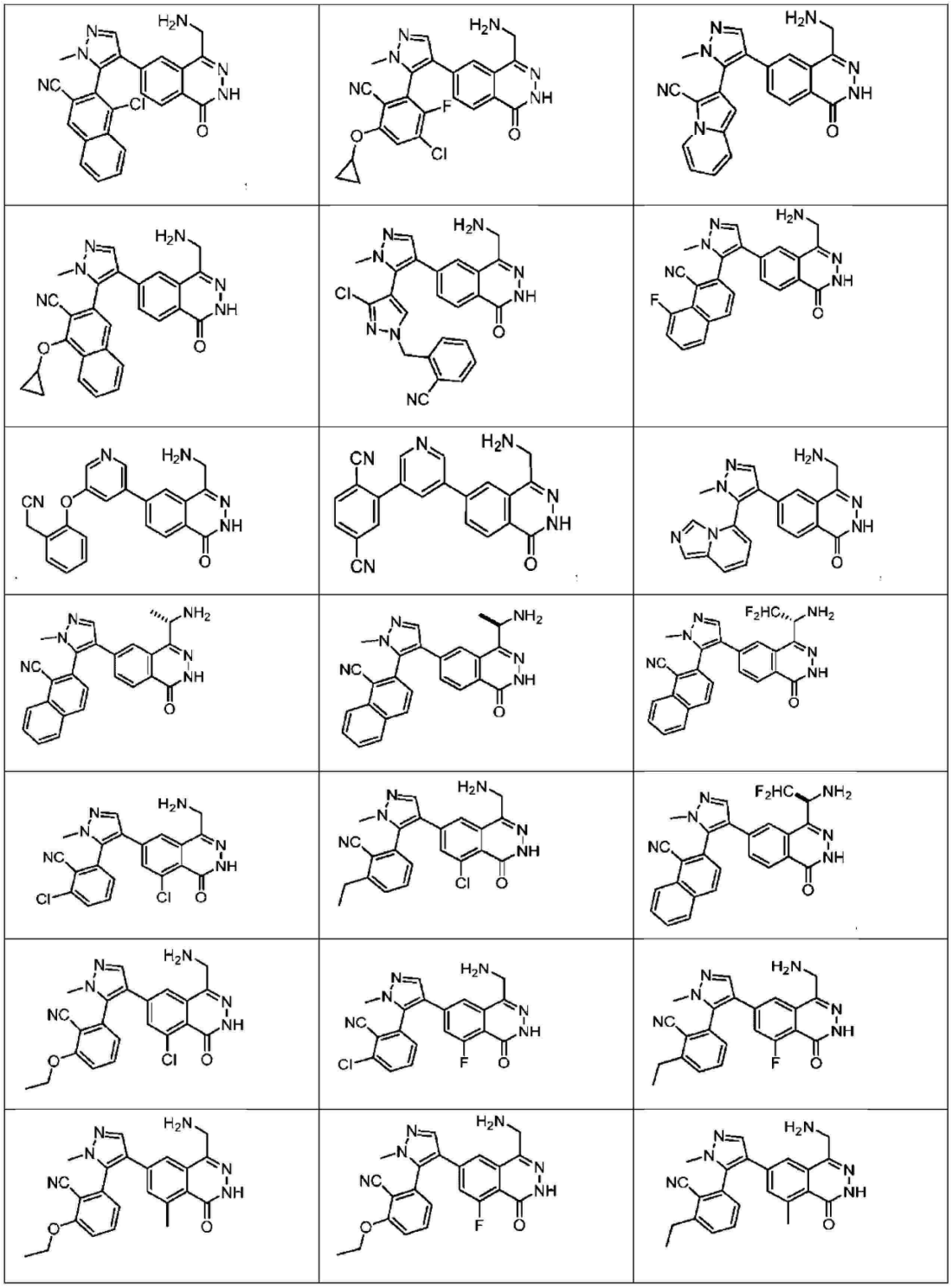
【化４－１６】

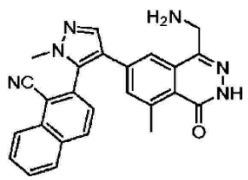
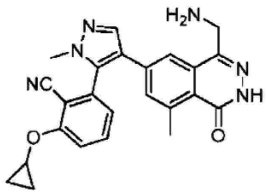
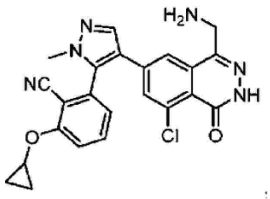
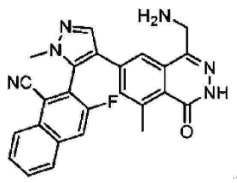
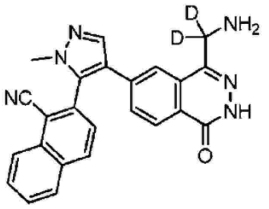
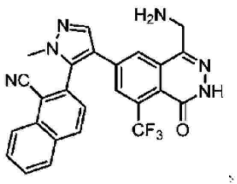
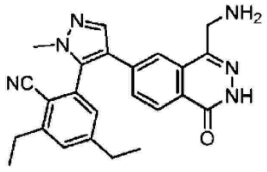
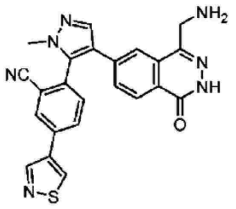
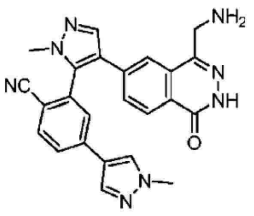
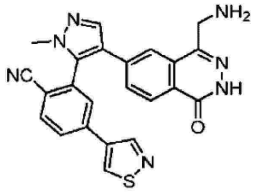
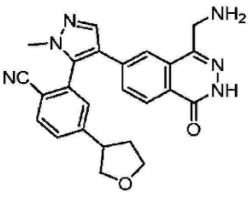
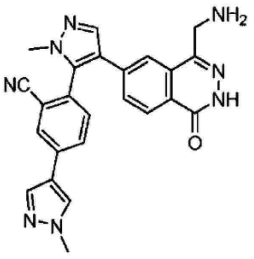
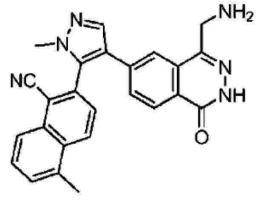
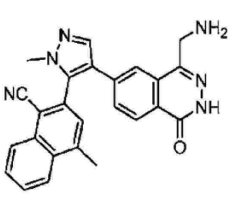
【化４－１７】

【化４－１８】



【化４－１９】

10

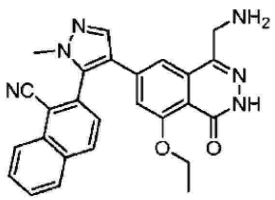
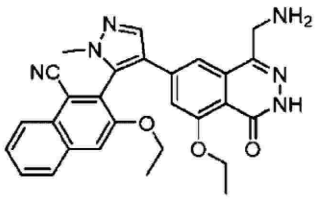
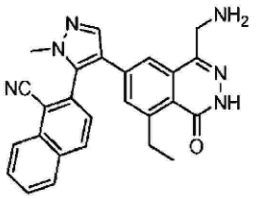
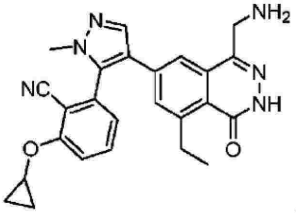
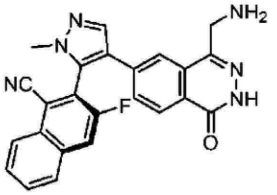
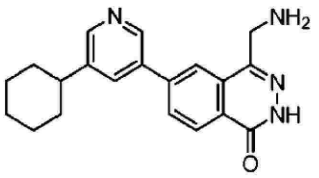
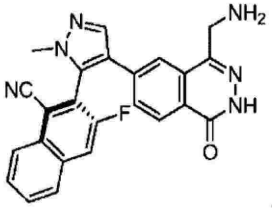
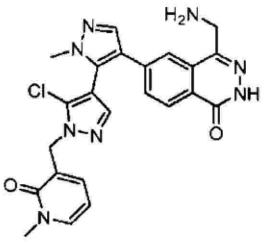
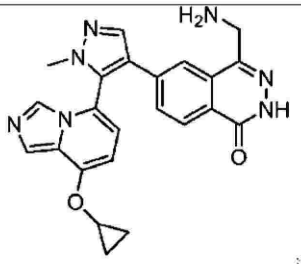
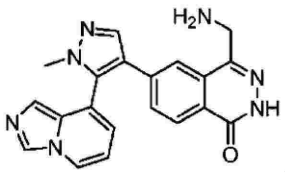
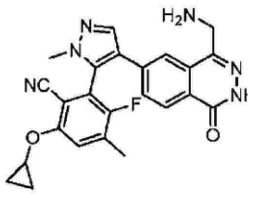
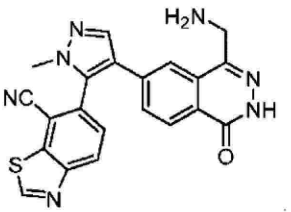
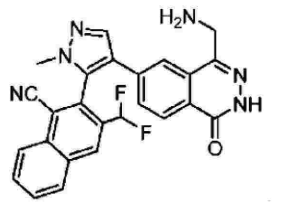
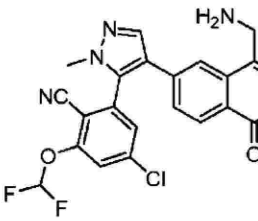
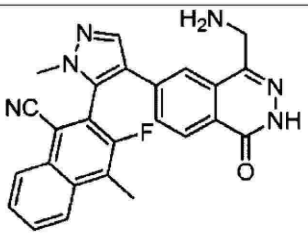
20

30

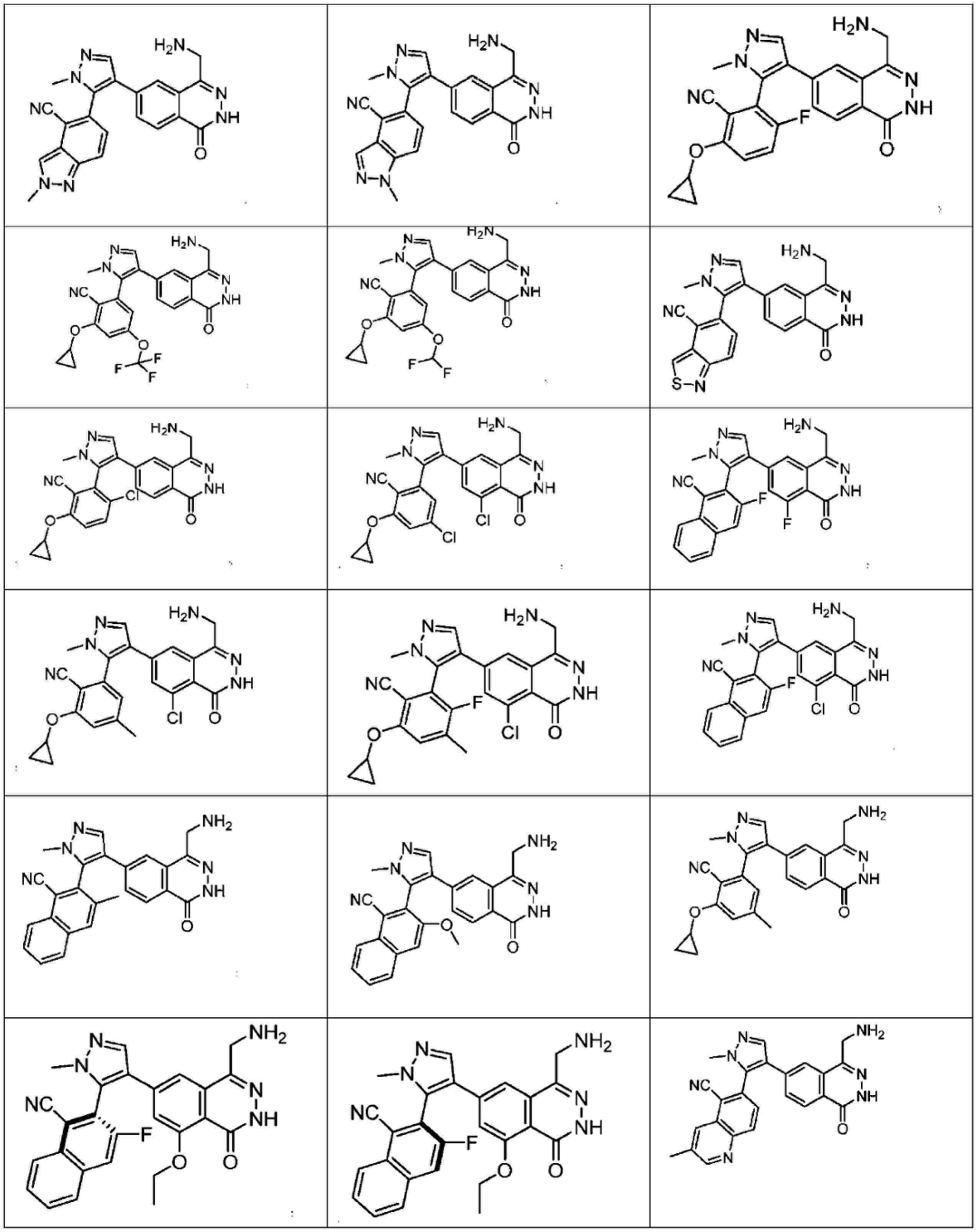
40

50

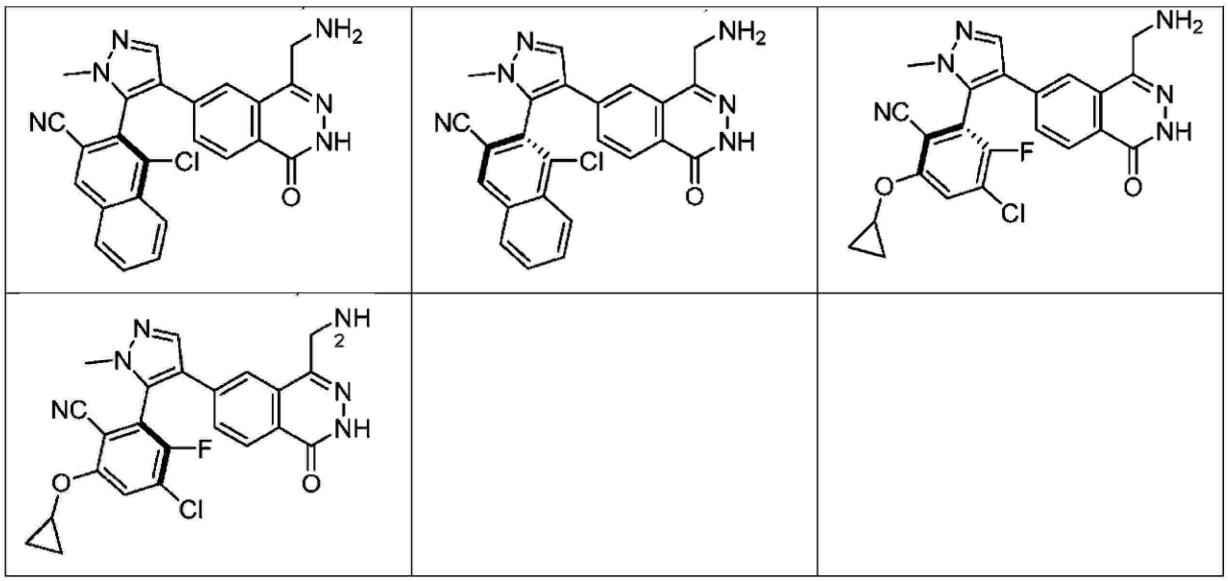
【化４－２０】

【化４－２１】



【化４－２２】

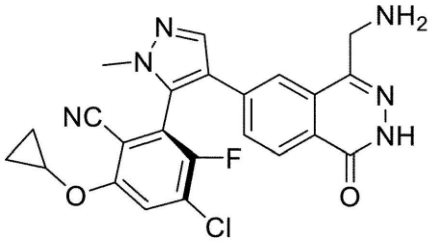


又はその薬学的に許容される塩。

【０１９１】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｃ：

【化１９】



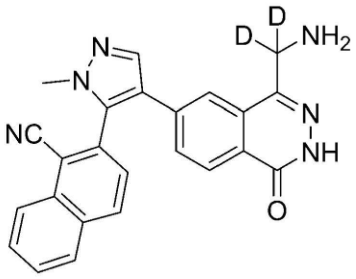
化合物Ｃ

又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９２】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｄ：

【化２０】



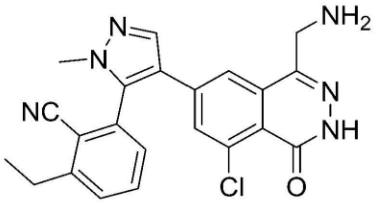
化合物Ｄ

又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９３】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｅ：

【化２１】



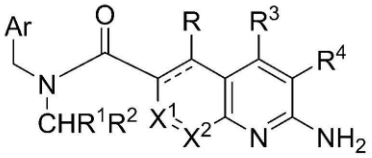
化合物Ｅ

又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９４】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＶの化合物：

【化２２】



（ＩＶ）

又はその薬学的に許容される塩である

（式中、

X^1及びX^2は両方とも、それぞれの場合において、独立してＮ又はＣであり、ここで、X^1は、Ｃである場合、ハロ又はC_{1-6}アルキルで任意選択により置換され得、

Ａｒは、０～２個のＮ原子を有する６員芳香環であり、ここで、各Ａｒは、独立して、０～２個のR^a基で置換され得、

ここで、R^aは、それぞれの場合において、シアノ、ハロ、任意選択により置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、OR^b、NR^cR^d、－Ｃ（Ｏ）NR^cR^d、＝Ｓ、－SO_2、－SO_2C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）OC_{1-6}アルキル、ジフルオロ－ピロリジニル、ならびにＯ及びＮから独立して選択される０～２個のヘテロ原子を含む４～６員複素環式環から独立して選択され、複素環式環は、独立して、０～２個のハロゲン、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル又は任意選択により置換されたシクロアルコキシルで更に置換され得、

ここで、各R^bは、それぞれの場合において、Ｈ、任意選択により置換されたC_{1-6}アルキル（ここで、置換基は、ハロから選択することができる）又はオキセタニルから独立して選択され、ここで、各R^c及びR^dは、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル又は－ＣＯから独立して選択され、

ここで、R^eは、それぞれの場合において、Ｈ又はC_{1-6}アルキルから選択され、

ここで、R^f及びR^gは、それぞれの場合において、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され、ここで、Ｒは、Ｈ又はメチルであり、

ここで、R^1及びR^2は、それぞれの場合において、Ｈ、任意選択により置換されたC_{1-6}アルキル、任意選択により置換されたC_{1-6}アルキニル、－Ｃ（ＯR^e）、任意選択により置換された０～３個のＮ、Ｓ又はＯ原子を有する単一及び二重シクリルから独立して選択され、

置換基は、ハロ、任意選択により置換されたC_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）NR^fR^g、ＯＨ及び任意選択により置換された０～３個のＮ原子を有する５員環から選択されるか、あるいは、R^1とR^2及びそれらが結合している炭素原子は、任意選択により置換された単一又は二重炭素環式環又は複素環式環を形成し得、これらは、飽和、部分飽和又は芳香族であってもよく、更に、複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２

又は３個のヘテロ原子を含み、
置換基は、任意選択により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{e}及び－Ｃ（ＯＲ^{e}）からなる群から選択され、
ただし、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、同時に両方がＨであることはないことを条件とし、
ここで、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれの場合において、Ｈ、ハロゲン、アルキニル、シアノ及びハロ又は重水素で任意選択により置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである）。
【０１９５】
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、以下の表１１に列挙される化合物からなる群から選択される（ＷＯ２０２１／１６３３４４参照；その全体が参照により援用される）。

【表５－１】

表１１

2-アミノ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(6-シアノ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((3S,4R)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3S,4R)-3-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-ピリミジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-ピラジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5-メチル-2-ピラジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２】

2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-(2-ピラジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピラジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-ピリミジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリミジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-(2-ピリミジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-(2-ピリミジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-ピリミジニルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-フルオロ-2-ピリミジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-メチル-N-((1R)-1-(2-ピラジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

【表５－３】

2-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3,5-ジフルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3,5-ジフルオロ-2-ピリジニル)メチル)-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シクロプロピル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピラジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピラジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-イソキノリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－４】

2-アミノ-N-((1R)-1-シクロプロピルエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((1R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(メチルスルホニル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(シクロプロピルスルホニル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(5-クロロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－５】

2-アミノ-N-((1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-エチニル-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((7R)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピラジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
6-((((2-アミノ-3-メチル-6-キノリニル)カルボニル)((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)アミノ)メチル)-3-ピリジンカルボン酸メチル、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
6-((((2-アミノ-3-メチル-6-キノリニル)カルボニル)((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)アミノ)メチル)-3-ピリジンカルボン酸メチル、
2-アミノ-N-((5-(ジメチルカルバモイル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1-(2-ピリミジニル)シクロプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5-((~2~H_3_)メチルオキシ)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－６】

2-アミノ-N-(4-カルバモイルベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((3R)-1-メチル-2-オキソ-3-ピペリジニル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-(ジメチルカルバモイル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、 2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((4R)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-(4-ピリジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-((3-メチル-2-ピリジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-(4-(1-ピペリジニル)ベンジル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-(シクロブチルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-3-メチル-N-((5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-4-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－７】

2-アミノ-4-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-N-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-アミノ-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1,3-オキサゾール-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3R)-1-メチル-2-オキソ-3-ピペリジニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-4-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3R)-2-オキソ-3-ピペリジニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-4-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R)-1-シクロプロピル-2-オキソ-3-ピペリジニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－８】

2-アミノ-N-((5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-3-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-シアノベンジル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピラジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-シクロプロピル-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-7-クロロ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-メトキシ-2-ピラジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5R)-2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-5-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピラジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－９】

2-アミノ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
6-((((2-アミノ-3-メチル-6-キノリニル)カルボニル)((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)アミノ)メチル)-3',6'-ジヒドロ[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 2-メチル-2-プロパニル、2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3,7-ジメチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
N-((1'-アセチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ[3,4'-ビピリジン]-6-イル)メチル)-2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-カルバモイル-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(1H-インダゾール-5-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-(~2~H_3_)メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-(2-キノリニルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-(3-キノリニルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１０】

2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-(~2~H_3_)メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-((1S)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-エトキシ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-クロロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１１】

2-アミノ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3,4-ジメチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3,4-ジメチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(1H-インダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(シクロプロピルオキシ)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-(~2~H_3_)メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-1-メトキシ-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド

【表５－１２】

2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-(~2~H_3_)メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-(ジメチルアミノ)-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((6-(4-モルホリニル)-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-エトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
6-((((2-アミノ-3-メチル-6-キノリニル)カルボニル)((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)アミノ)メチル)-3',6'-ジヒドロ[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸メチル、2-アミノ-N-((1R,2S)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(3,3-ジフルオロ-1-アゼチジニル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(1,3-ジメトキシ-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１３】

2-アミノ-3-メチル-N-((5R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノキサリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノキサリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((3S)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-クロロ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１４】

2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((1R)-1-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)エチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-クロロ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-(ジフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-クロロ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１５】

2-アミノ-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
N-((5-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-2-ピリジニル)メチル)-2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-(3-オキセタニルオキシ)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5-(3-オキセタニルオキシ)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノキサリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-クロロ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((6-エトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-3-フラニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-(6-シアノ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１６】

2-アミノ-N-((3S,4S)-4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-1-メトキシ-2-プロパニル)-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-2-メチル-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-2-メチル-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
4-(6-((((2-アミノ-3-メチル-6-キノリニル)カルボニル)((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)アミノ)メチル)-3-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボン酸メチル、
2-アミノ-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(2-フルオロ-4-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((2R)-1-メトキシ-2-プロパニル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１７】

2-アミノ-N-((6-シアノ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-エトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3,5-ジメチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-1-メトキシ-2-プロパニル)-3,5-ジメチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5S)-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
N-((5-アセチル-2-ピリジニル)メチル)-2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((6-(4-モルホリニル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-メトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-クロロ-N-((3-フルオロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1S)-1-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-メトキシ-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シクロプロピル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１８】

7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((6-(4-モルホリニル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4S)-3-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((R)-シクロプロピル(2-ピリミジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-イソキノリニルメチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-イソキノリニルメチル)-3-メチル-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R,2R)-2-メトキシシクロヘキシル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1S,2S)-2-メトキシシクロヘキシル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-3-クロロ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－１９】

2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-ブロモ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(3-オキセタニル)ベンジル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(3-オキセタニル)ベンジル)-N-((1S)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-シクロプロピル-2-メトキシエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-シクロプロピル-2-メトキシエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R,4R)-4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(6-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-N-((6-(4-モルホリニル)-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-N-((5-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-6-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((1R)-1-(6-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-シクロプロピル-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２０】

2-アミノ-N-((1S,2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-クロロ-3-ピリダジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-シアノ-2-メチル-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-メチルプロピル)-3-フェニル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-5-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-シクロプロピル-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-クロロ-5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-メチル-N-((6-(メチルアミノ)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ブロモ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-5-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S)-1-シクロプロピル-2-メトキシエチル)-N-((6-(4-モルホリニル)-3-ピリダジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((4-クロロ-5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S)-2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-((3R)-テトラヒドロ-3-フラニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-((3R)-テトラヒドロ-3-フラニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２１】

2-アミノ-3-ブロモ-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-クロロ-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((5-シアノ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)メチル)-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((3S,4R)-3-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R,2R)-2-メチルシクロペンチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロペンチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S,2R)-2-メチルシクロペンチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S,2S)-2-メチルシクロペンチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２２】

2-アミノ-3-ブロモ-N-((2R,3R)-2-シクロプロピルテトラヒドロ-3-フラニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((2R,3S)-2-シクロプロピルテトラヒドロ-3-フラニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((2S,3R)-2-シクロプロピルテトラヒドロ-3-フラニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((2S,3S)-2-シクロプロピルテトラヒドロ-3-フラニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-ブロモ-N-((1S)-2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-クロロ-5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)プロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-3-ヨード-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-シクロプロピル-3-ピリダジニル)メチル)-3-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-7-ヒドロキシ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-6-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((6-エトキシ-3-ピリダジニル)メチル)-6-ヨード-N-((1R)-1-(2-ピリミジニル)エチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２３】

2-アミノ-N-((4R)-2-クロロ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4S)-2-クロロ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-フルオロ-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-(4-カルバモイル-1-ピペリジニル)ベンジル)-N-((2R)-2-シクロプロピルプロピル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２４】

2-アミノ-N-(4-(4-カルバモイル-1-ピペリジニル)ベンジル)-N-((2S)-2-シクロプロピルプロピル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-2-シクロプロピルプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S)-2-シクロプロピルプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
(6R)-2-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-6-キノリンカルボキサミド、
(6S)-2-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-2-エトキシプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S)-2-エトキシプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1,3-ジメチル-1H-インドール-2-イル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-N-((5-フルオロ-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
7-アミノ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
7-アミノ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-6-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、

【表５－２５】

2-アミノ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-7-フルオロ-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-2-シアノシクロペンチル)-N-((5-シアノ-2-ピリジニル)メチル)-7-フルオロ-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-[1,1'-ビ(シクロプロピル)]-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-[1,1'-ビ(シクロプロピル)]-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-[1,1'-ビ(シクロプロピル)]-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-[1,1'-ビ(シクロプロピル)]-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-2,2-ジメチルシクロプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-2,2-ジメチルシクロプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-(4-カルバモイル-1-ピペリジニル)ベンジル)-3-メチル-N-((4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-(4-カルバモイル-1-ピペリジニル)ベンジル)-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-3-メチル-N-(4-(1-ピペリジニル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２６】

2-アミノ-N-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-シクロブチルエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロール-3-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-(1,2-オキサゾール-3-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-N-(cis-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロブチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-N-(trans-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロブチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-フルオロ-4-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メチル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4S)-3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R,3R)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R,3S)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S,3R)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S,3S)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R,4R)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R,4S)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２７】

2-アミノ-3-メチル-N-((1S,4R)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S,4S)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4S)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7R)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7S)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4R)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((4S)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3R)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3S)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-2-メトキシ-3-メチルブチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S)-2-メトキシ-3-メチルブチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7R)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((7S)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２８】

2-アミノ-N-(1H-インダゾール-6-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(1-ベンゾフラン-6-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(1H-インドール-5-イルメチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(5-ピリミジニルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,4R,7aR)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,4R,7aS)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,4S,7aR)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,4S,7aS)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,4R,7aR)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,4R,7aS)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,4S,7aR)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,4S,7aS)-オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－２９】

2-アミノ-3-メチル-N-((2R)-4-メチル-2-ペンタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S)-4-メチル-2-ペンタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6-カルバモイル-3-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-クロロ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((3-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-ブタニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R,3S)-3-ヒドロキシ-2-ブタニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-ブタニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-ブタニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R)-3-メチル-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S)-3-メチル-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-(4-(1-ピロリジニル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-N-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(1-ピロリジニル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－３０】

2-アミノ-3-メチル-N-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ピリジニル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(2-プロピン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2R)-3-ブチン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((2S)-3-ブチン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-ブチン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-ヒドロキシ-2-ブチン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-ブチン-1-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-((1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(4-((1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンジル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－３１】

2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジニル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((8R)-4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((8S)-4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6R)-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-6-キナゾリニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((6S)-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-6-キナゾリニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,5R,7aR)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,5R,7aS)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,5S,7aR)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aR,5S,7aS)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,5R,7aR)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,5R,7aS)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,5S,7aR)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((3aS,5S,7aS)-オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((6R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－３２】

2-アミノ-3-メチル-N-((6S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4R)-1-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((4S)-1-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2R)-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R,2S)-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2R)-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S,2S)-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－３３】

2-アミノ-N-(((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R,3R)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2R,3S)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S,3R)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((2S,3S)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブタニル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1R)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロピル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1R)-3-アミノ-3-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((1S)-3-アミノ-3-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミド、
2-アミノ-N-((3,5-ジフルオロ-4-ピリジニル)メチル)-3-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-N-(1H-ピロール-2-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-(2-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-6-キノリンカルボキサミド、
2-アミノ-N-((5-アミノ-2-ピリジニル)メチル)-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-6-キノリンカルボキサミド、

【表５－３４】

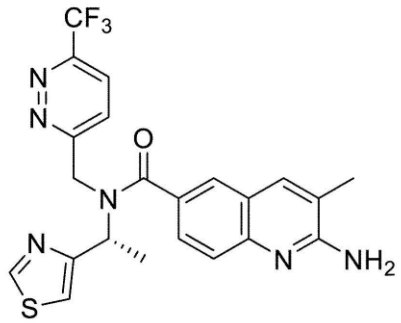
2-アミノ-3-メチル-N-(4-ペンチン-1-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2R)-1-シアノ-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2S)-1-シアノ-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2R)-2-シアノプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2S)-2-シアノプロピル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-(2-シクロプロピルエチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2R)-1-シクロプロピル-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-((2S)-1-シクロプロピル-2-プロパニル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-(cis-3-シアノシクロブチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド、 2-アミノ-N-(trans-3-シアノシクロブチル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド及び 2-アミノ-N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-N-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)メチル)-6-キノリンカルボキサミド;

又はその薬学的に許容される塩。

【０１９６】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｆ：

【化２３】



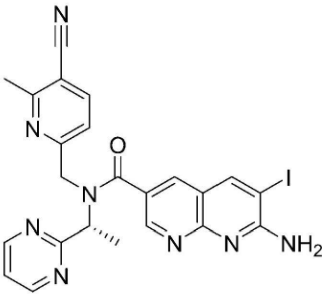
化合物F

又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９７】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｇ：

【化２４】



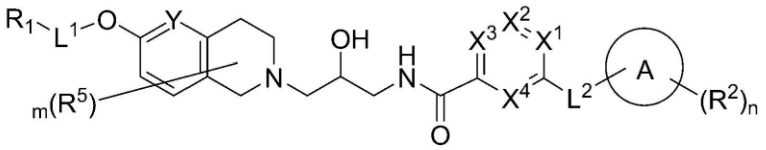
化合物Ｇ

又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９８】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式（Ｖ）の化合物：

【化２５】



（Ｖ）

又はその薬学的に許容される塩である

（式中、

X^1、X^2、X^3、及びX^4は、それぞれ独立して、Ｎ又はCR^xであり、

Ｙは、Ｎ、ＣＨ又はCR^5であり、

L^1は、結合又は０～２個のR^6で置換されたC_1－C_4－アルキレンであり、

L^2は、結合、－－ＮＨ－－又は－－Ｏ－－であり、

環Ａは、炭素環、複素環、５～６員単環式ヘテロアリール又は単環式アリールであり、

R^1は、０～３個のR^4で置換された、３～７員炭素環、４～７員複素環又は５～６員ヘテロアリールであり、

各R^2は、＝Ｏ、ハロ、－－ＣＮ、－－C_1－C_6アルキル、－－C_1－C_6ヘテロアルキル、－－C_1－C_6ハロアルキル、－－C_3－C_9カルボシクリル、－－C_3－C_9ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、－－OR^3、－－$N(R^3)_2$、－－$C(=O)R^3$、－－$C(=O)R^3$、－－$CH_2C(=O)R^3$、－－$NR^3C(=O)R^3$、－－$NR^3C(=O)OR^3$、－－$C(=O)N(R^3)_2$、－－$OC(=O)N(R^3)_2$、－－$S(=O)R^3$、－－$S(=O)_2R^3$、－－SR^3、－－$S(=O)(=NR^3)R^3$、－－$NR^3S(=O)_2R^3$及び－－$S(=O)_2N(R^3)_2$から独立して選択され、

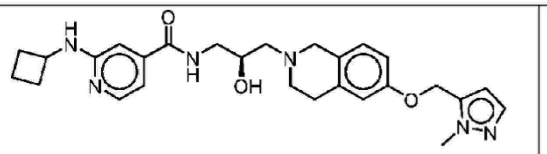
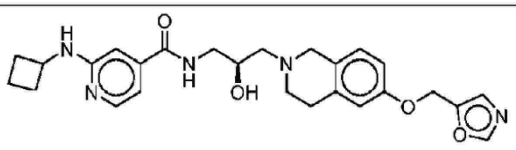
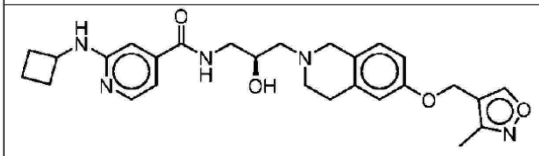
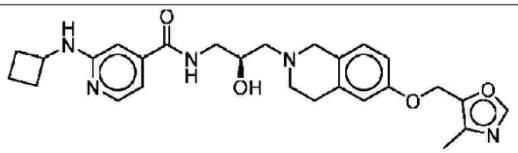
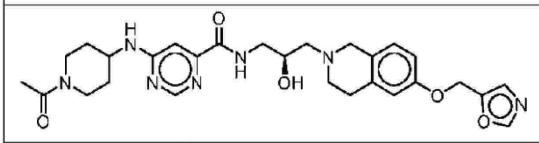
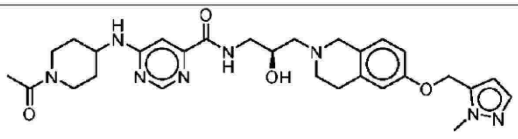
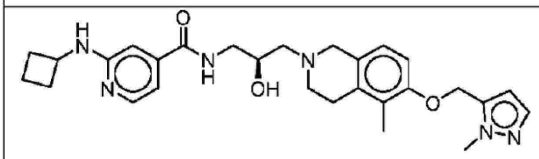
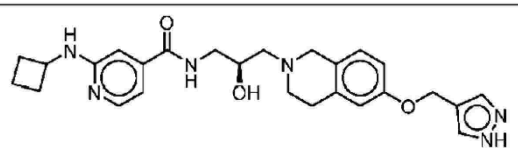
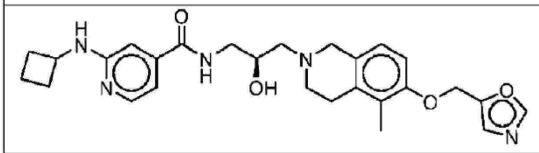
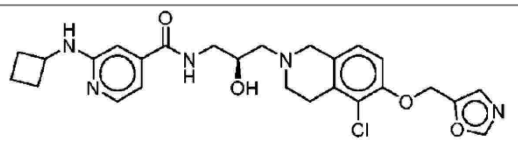
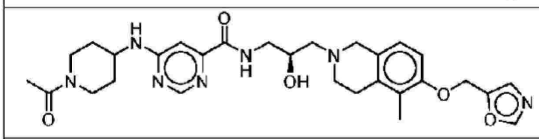
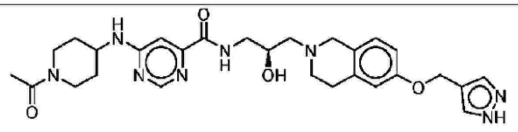
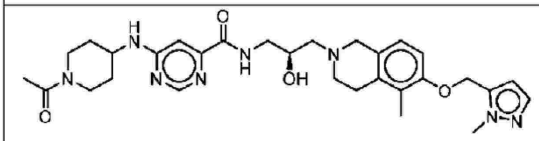
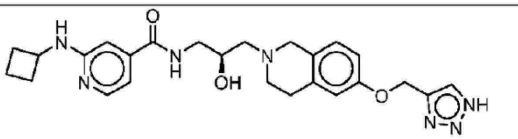
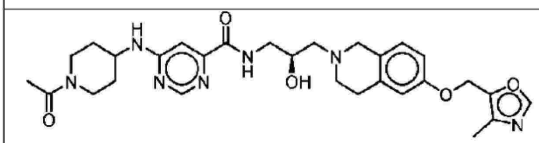
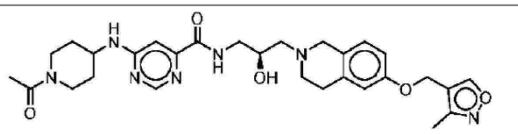
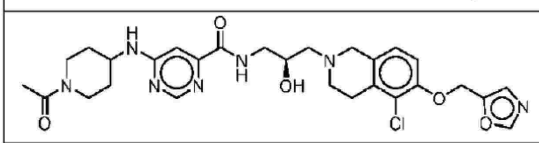
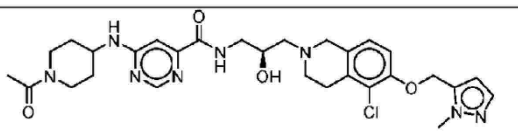
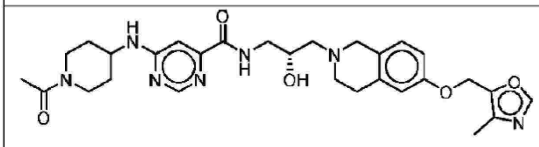
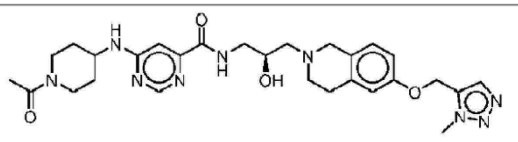
各R^3は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヘテロアルキル、C_3－C_7カルボシクリル、C_3－C_7ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、５～６員ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルは、任意選択により置換され、

各R^4は、＝Ｏ、ハロ、－－ＣＮ、－－C_1－C_6アルキル、－－C_1－C_6ヘテロアルキル、－－C_1－C_6ハロアルキル、－－C_3－C_9カルボシクリル、－－C_3－C_9ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、－－OR^3、－－$N(R^3)_2$、－－$C(=O)R^3$、－－$C(=O)OR^3$、－－$NR^3C(=O)R^3$、－－$NR^3C(=O)OR^3$、－－$C(=O)N(R^3)_2$、－－$OC(=O)N(R^3$

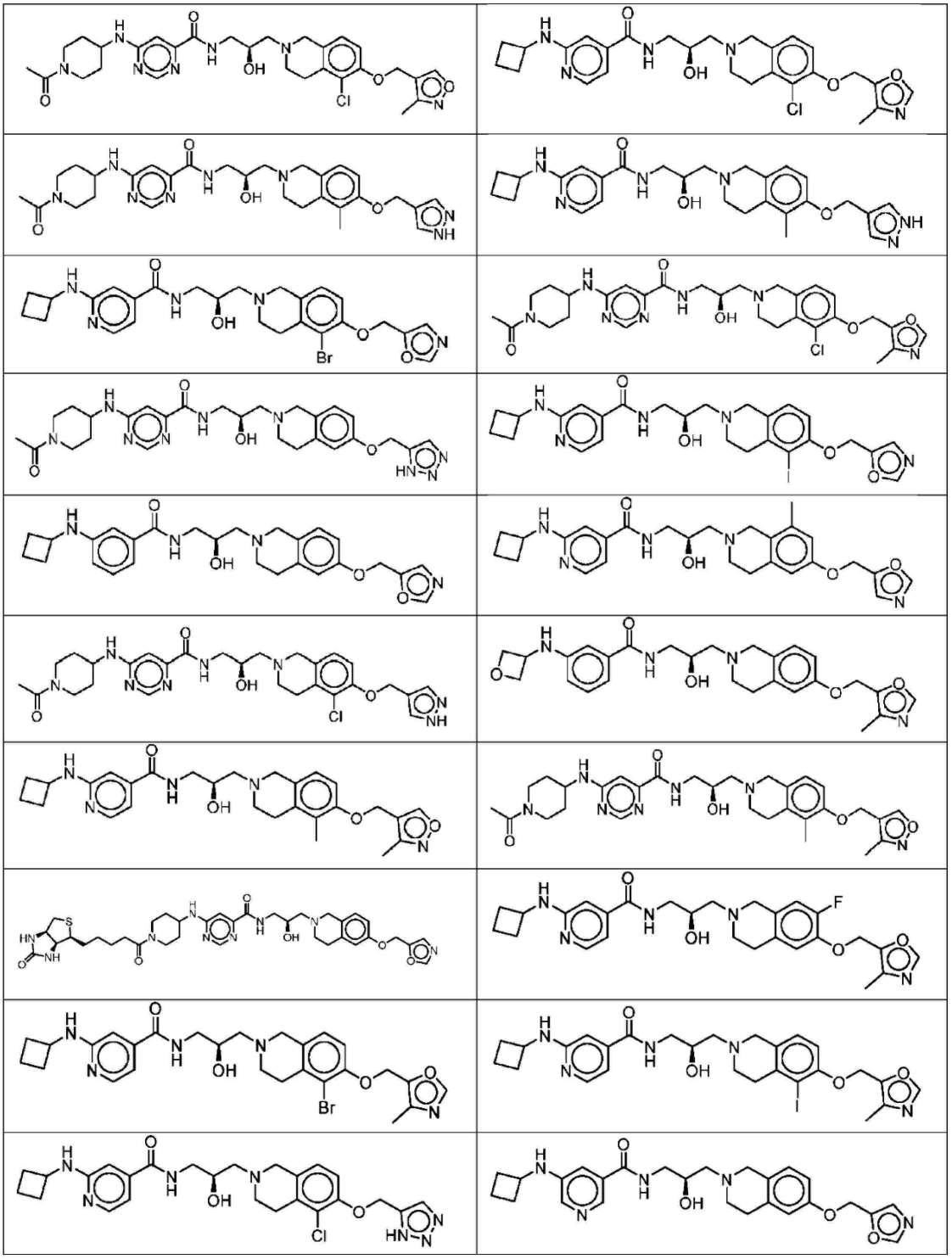
）$_2$、－－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^3、－－ＳＲ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^3）Ｒ^3、－－ＮＲ^{3}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{3}及び－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^3）$_2$から独立して選択され、
各Ｒ^{x}は、水素、ハロ、－－ＣＮ、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$カルボシクリル、－－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、－－ＯＲ^3、－－Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^3、－－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^3、－－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^3、－－ＳＲ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^3）Ｒ^3、－－ＮＲ^{3}Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{3}及び－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^3）$_2$から独立して選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキルは、任意選択により置換され、
各Ｒ^{5}は、＝Ｏ、ハロ、－－ＣＮ、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$カルボシクリル、－－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－－ＯＲ^3、－－Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^3、－－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－ＮＲ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^3、－－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^3）$_2$、－－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^3、－－ＳＲ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^3）Ｒ^3、－－ＮＲ^{3}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^3、－－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^3）$_2$から独立して選択されるか、又は２つのＲ^{5}は、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$炭素環もしくはＣ$_3$－Ｃ$_9$複素環を形成し得、
各Ｒ^{6}は、ハロ、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、－－ＯＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－－ＯＣ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキルから独立して選択されるか、又は２つのＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$炭素環もしくはＣ$_3$－Ｃ$_7$複素環を形成し得、
ｍは、０、１、２又は３であり、
ｎは、０、１、２又は３である）。
【０１９９】
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、表４の化合物からなる群から選択される（ＵＳ１１，０７７，１０１参照；その全体が参照により援用される）。

【表６－１】

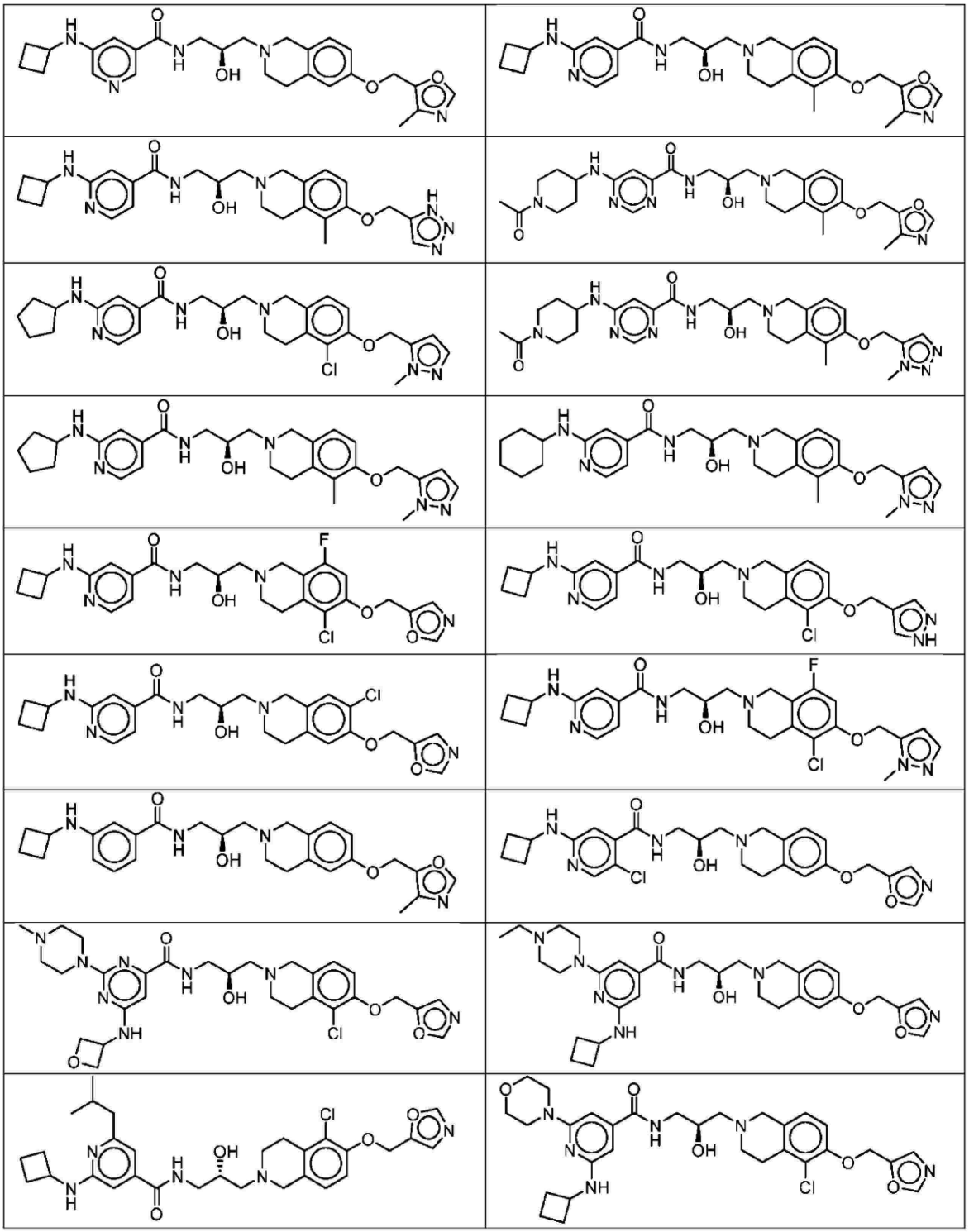
表４

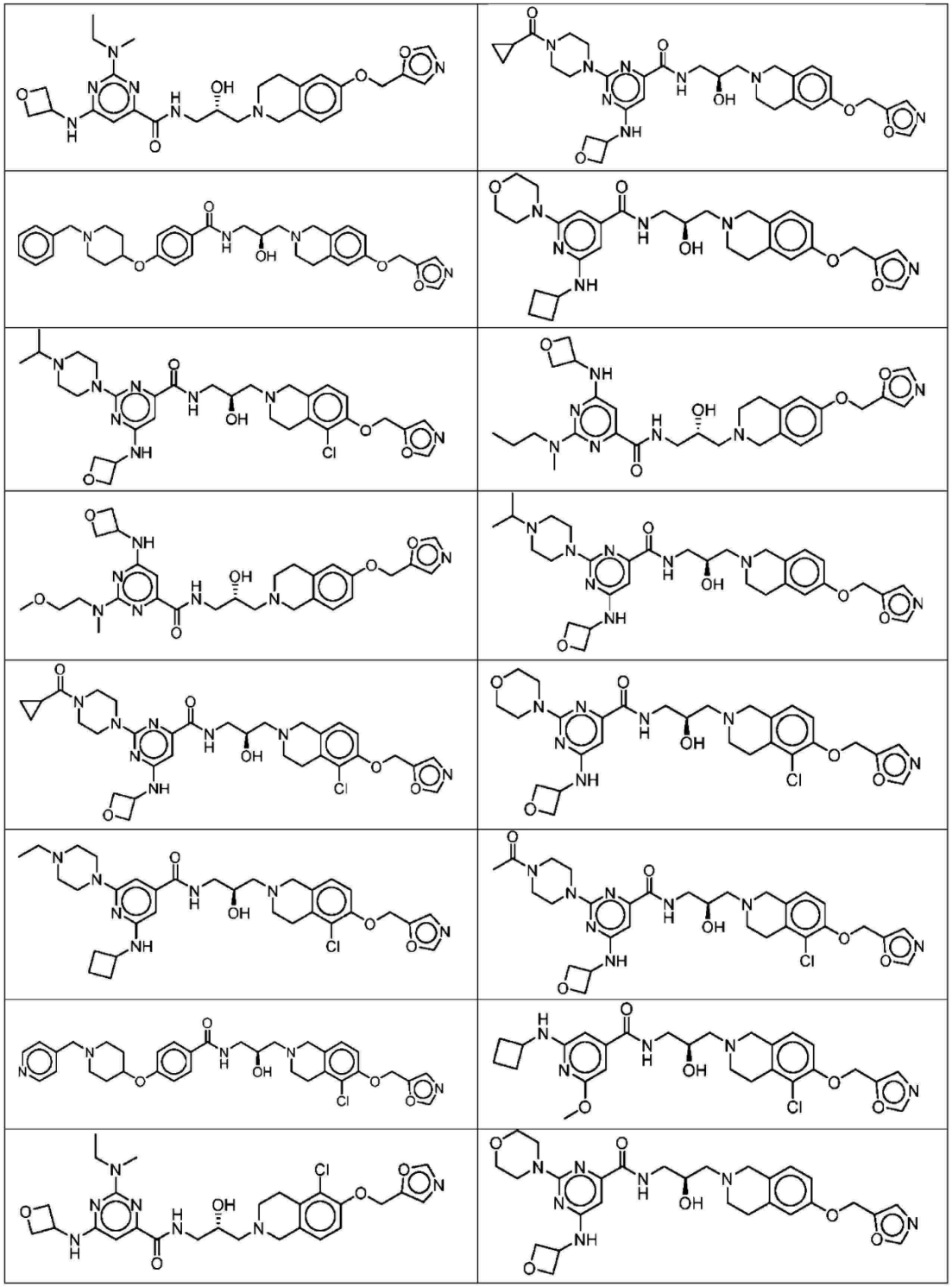
【化６－２】



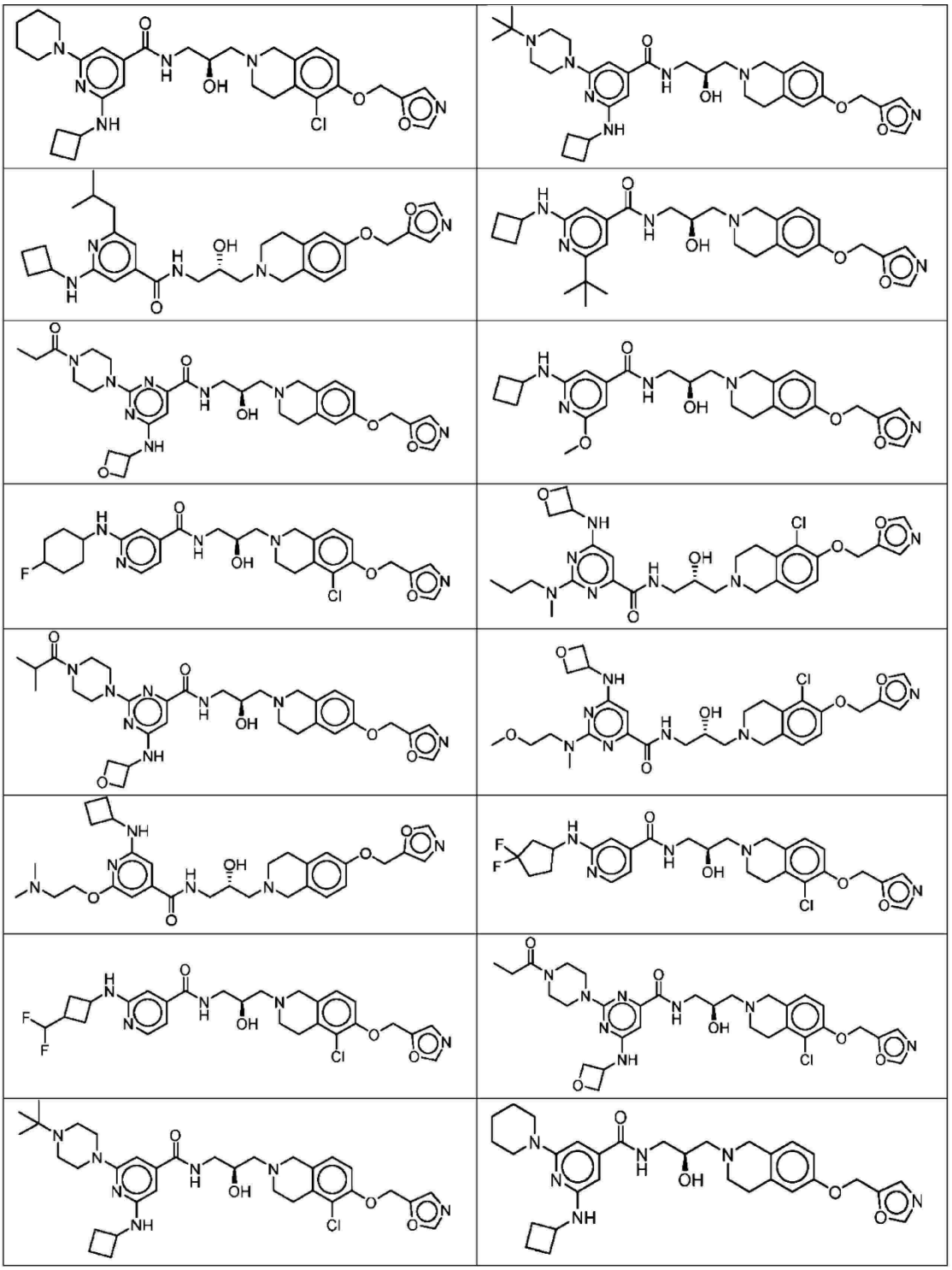
【化６－３】



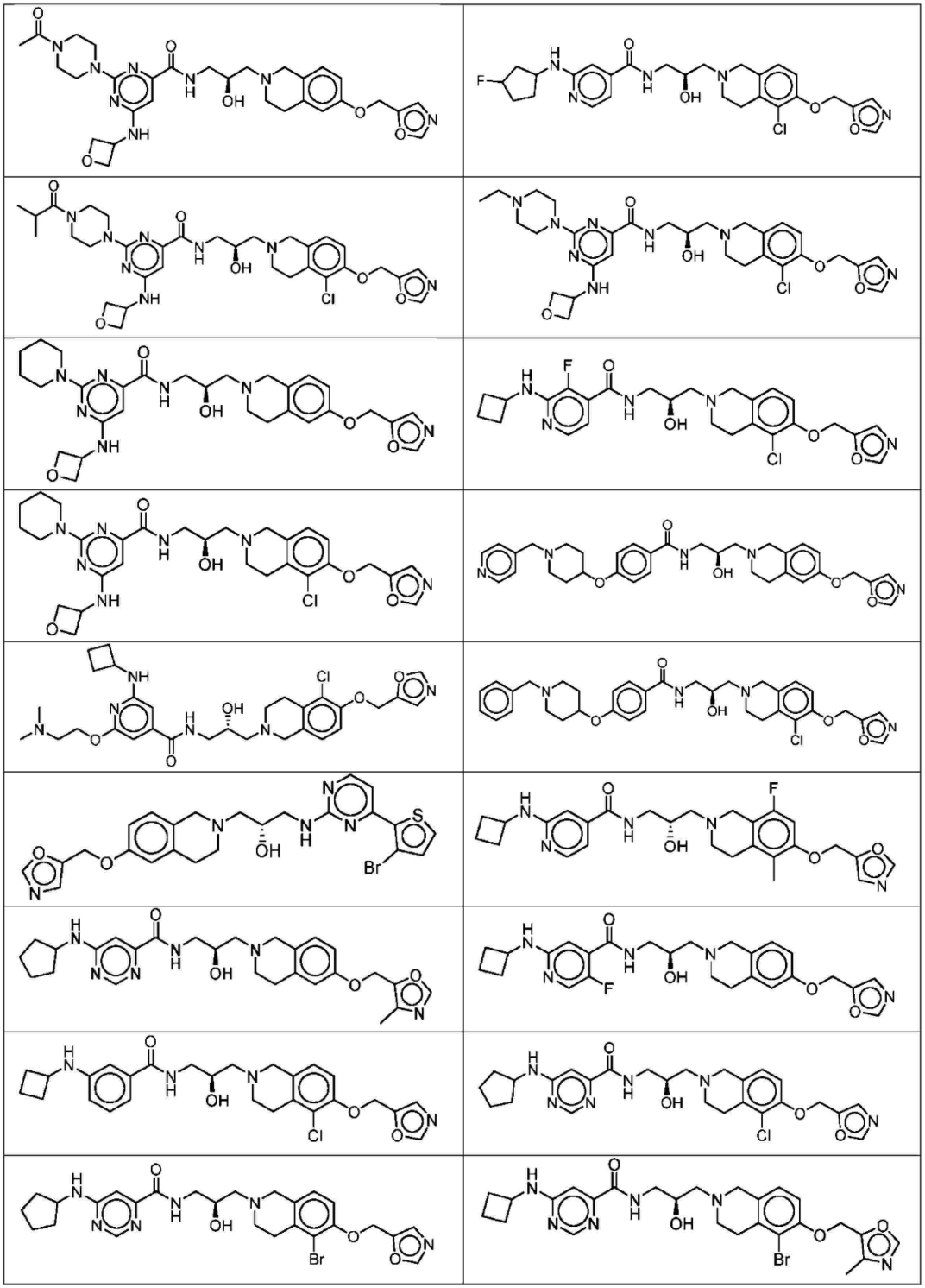
【化６－４】



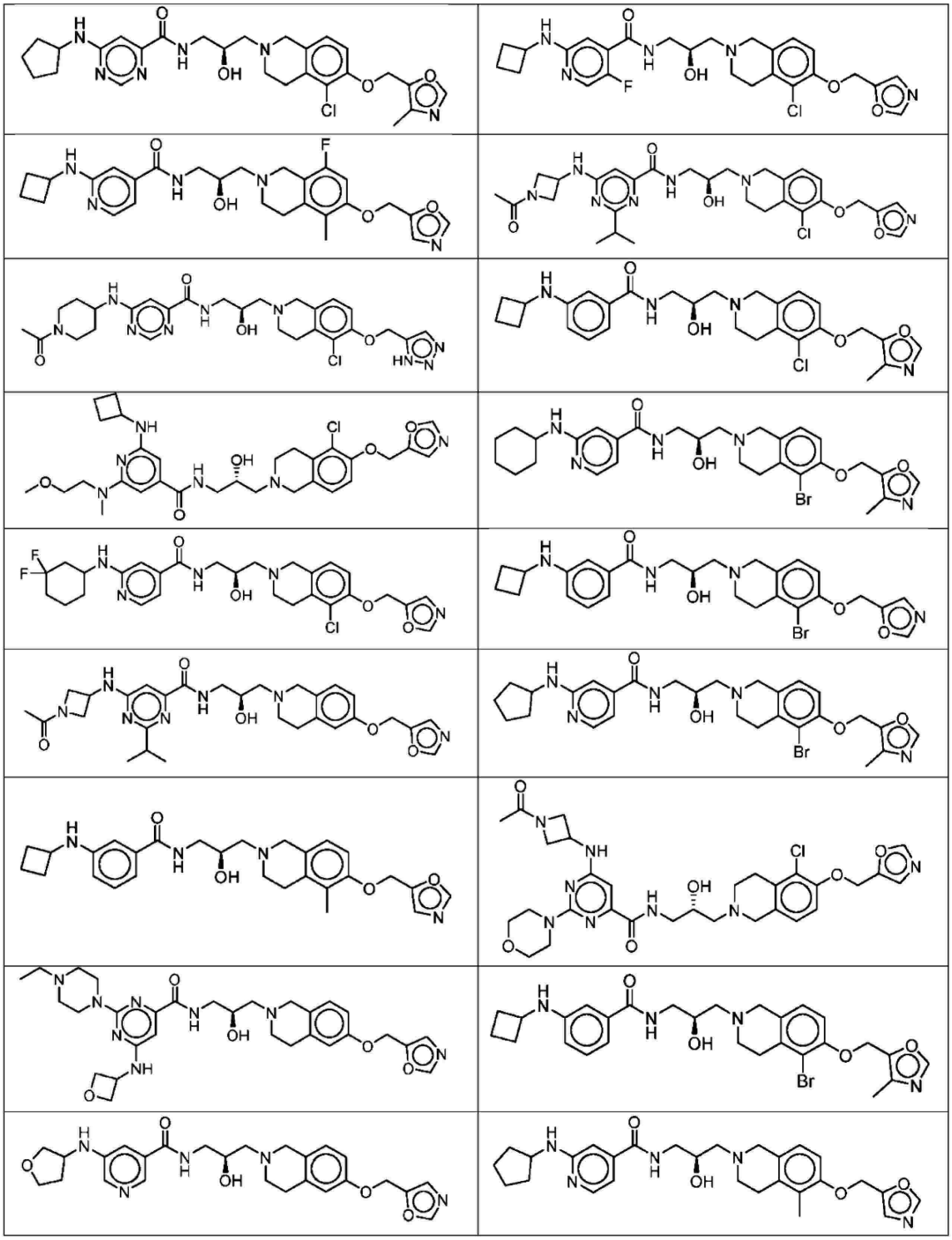
【化６－５】



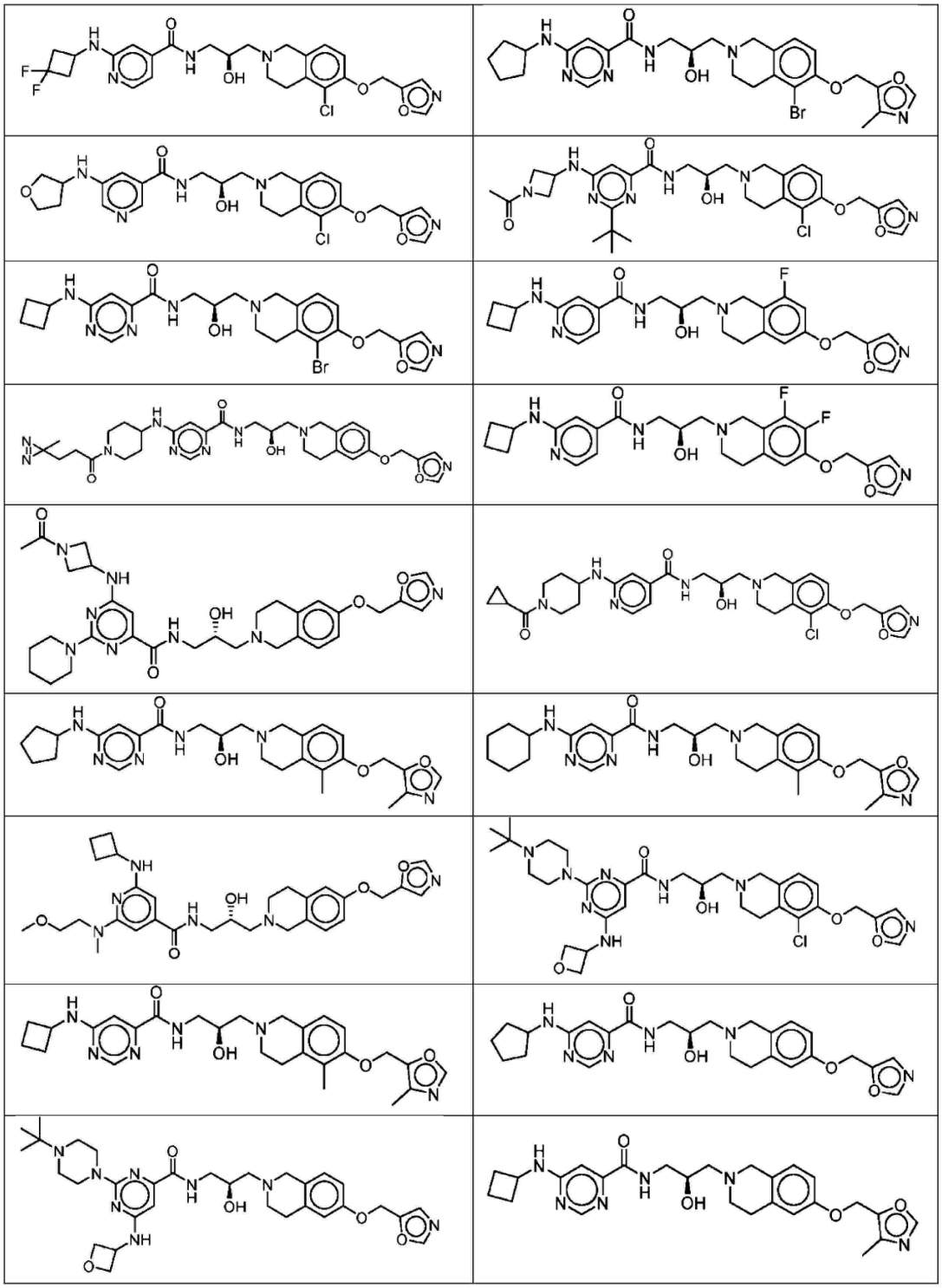
【化６－６】



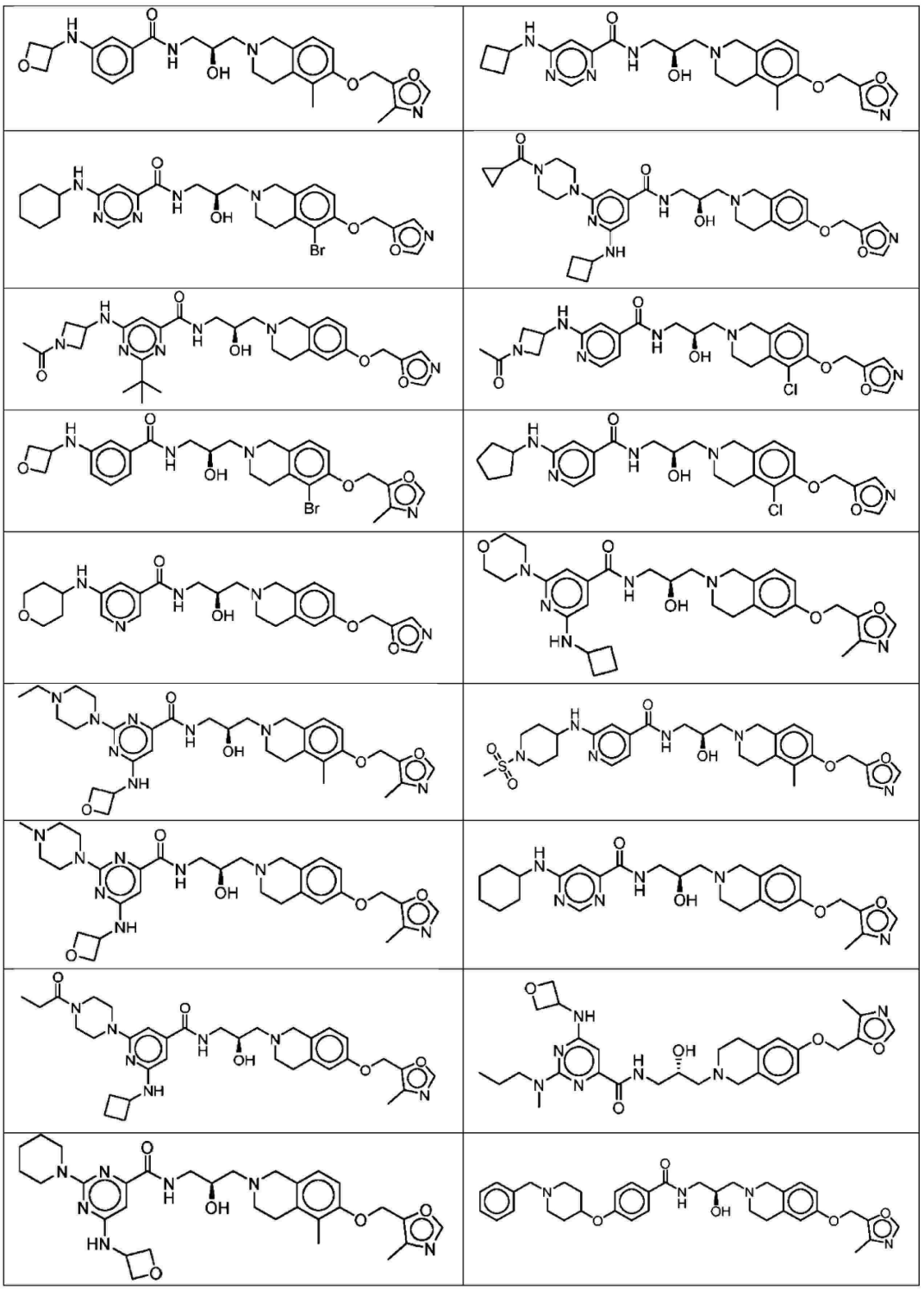
【化６－７】



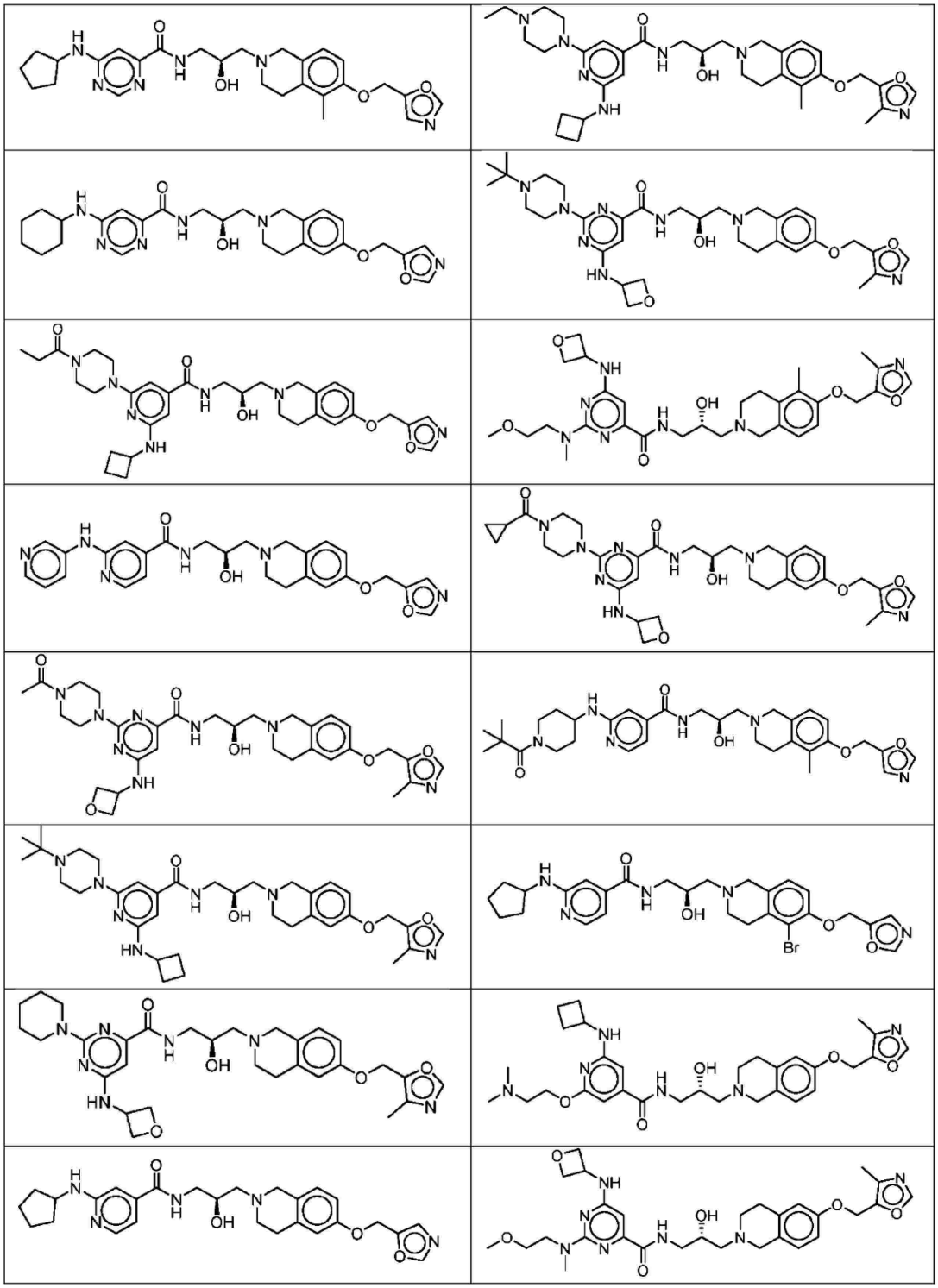
【化６－８】



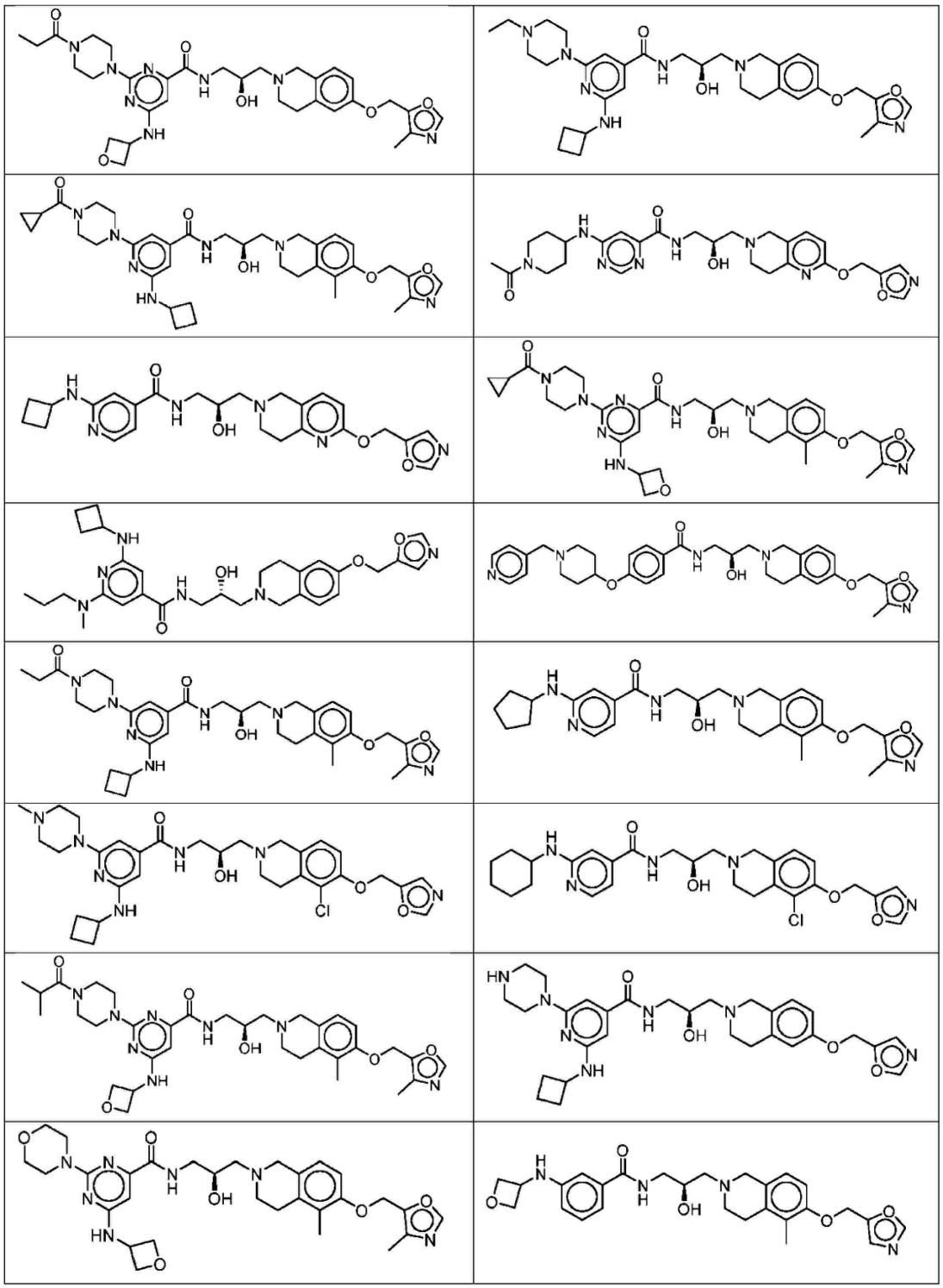
【化６－９】



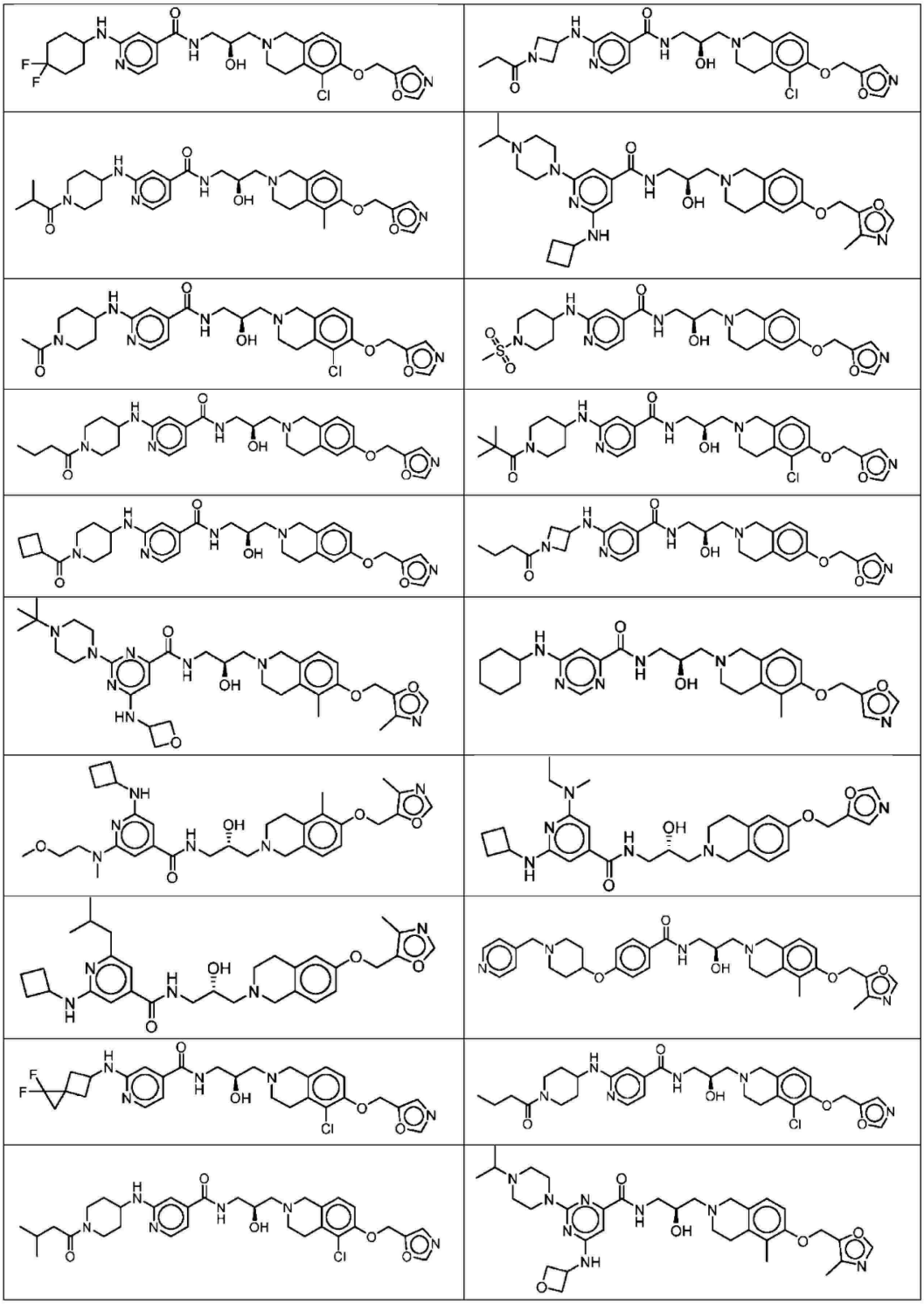
【化６－１０】



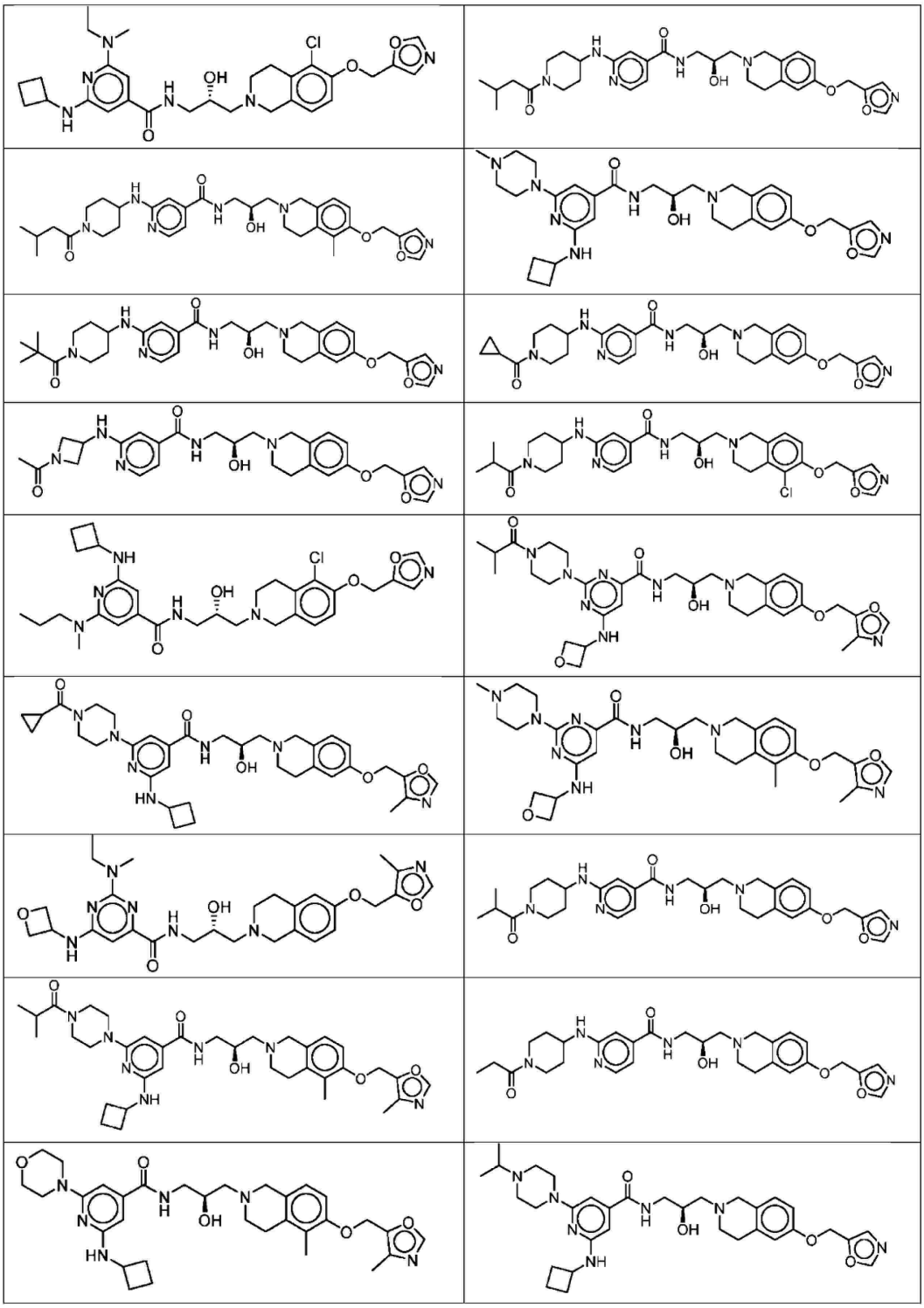
【化６－１１】



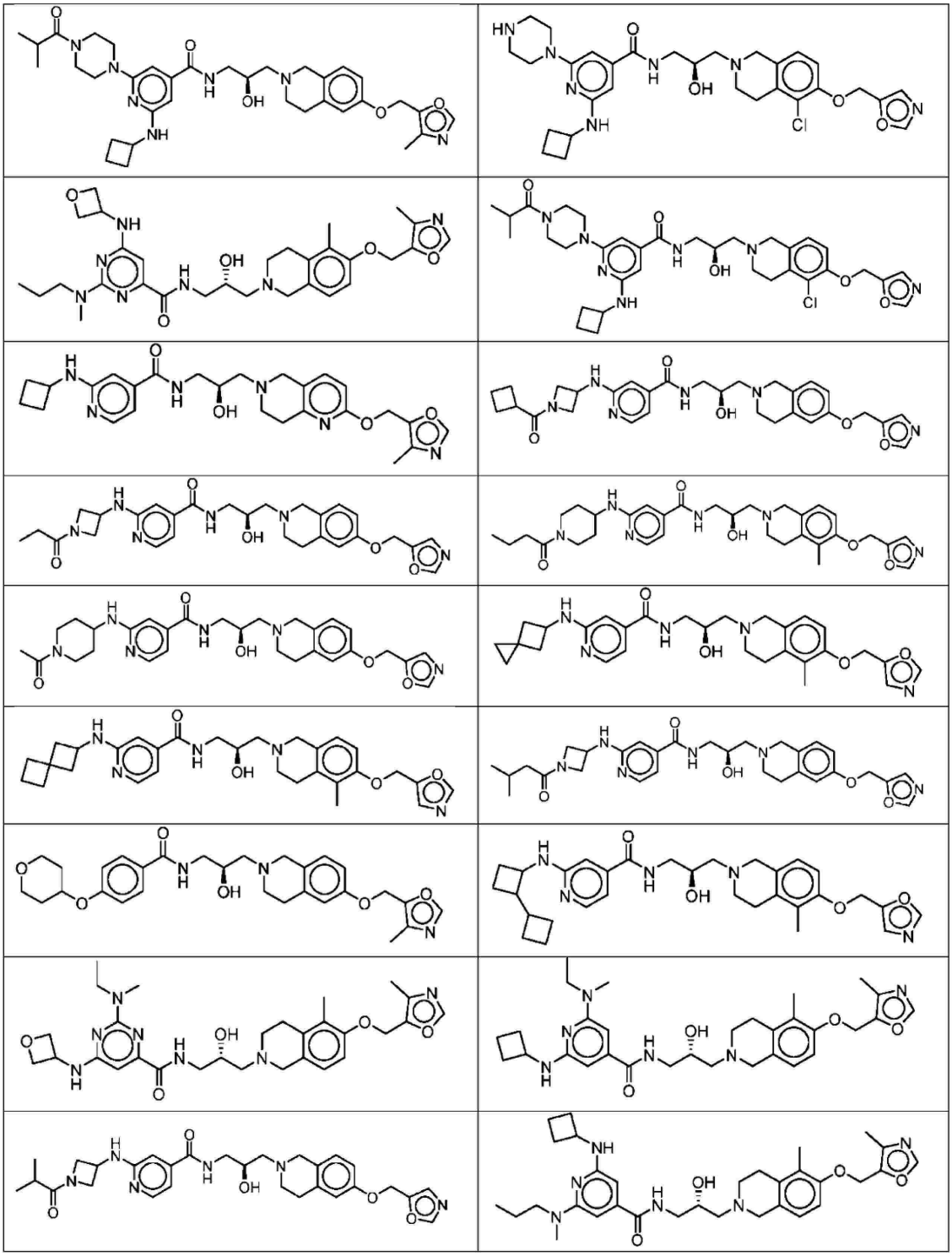
【化６－１２】



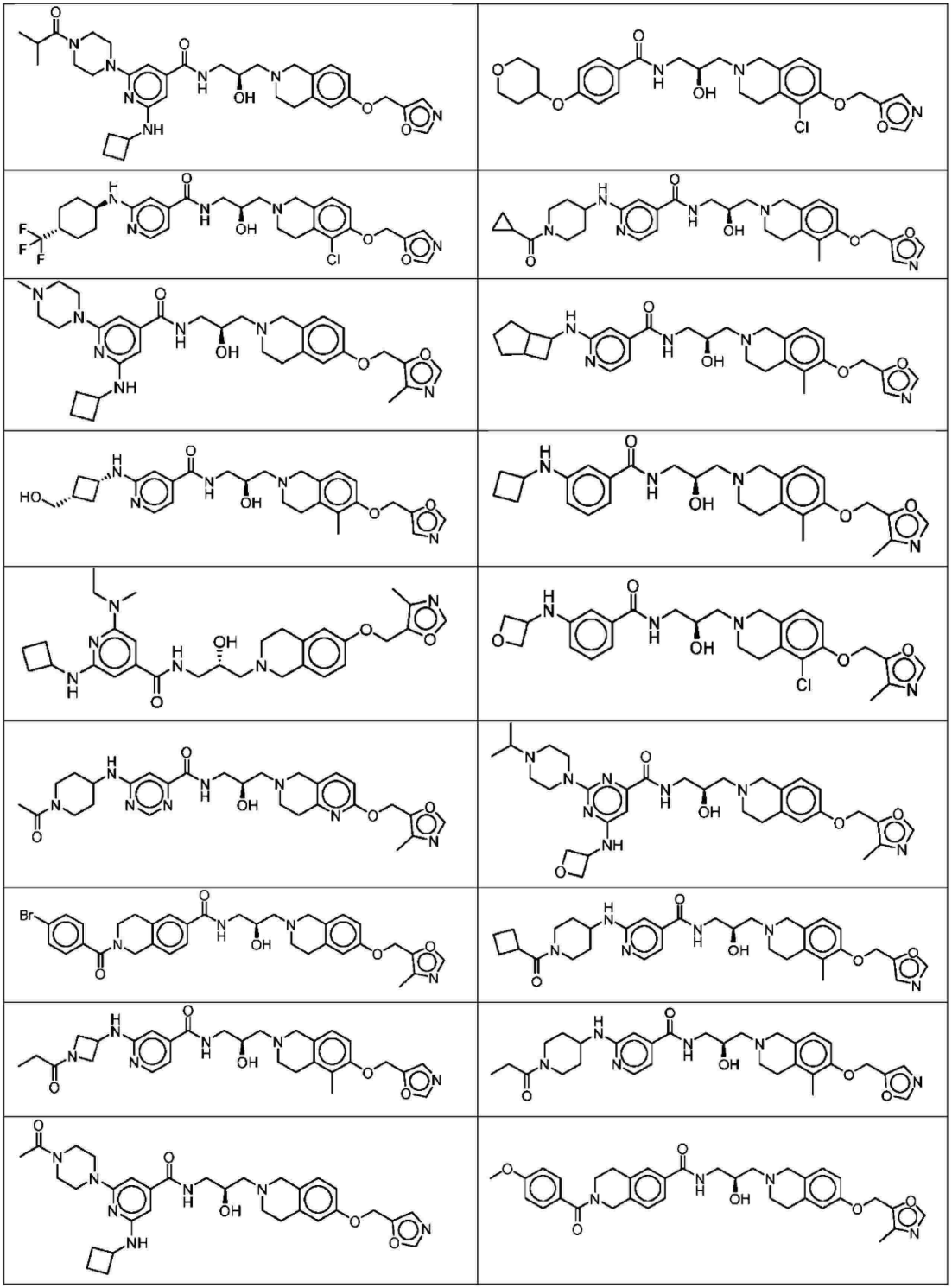
【化６－１３】



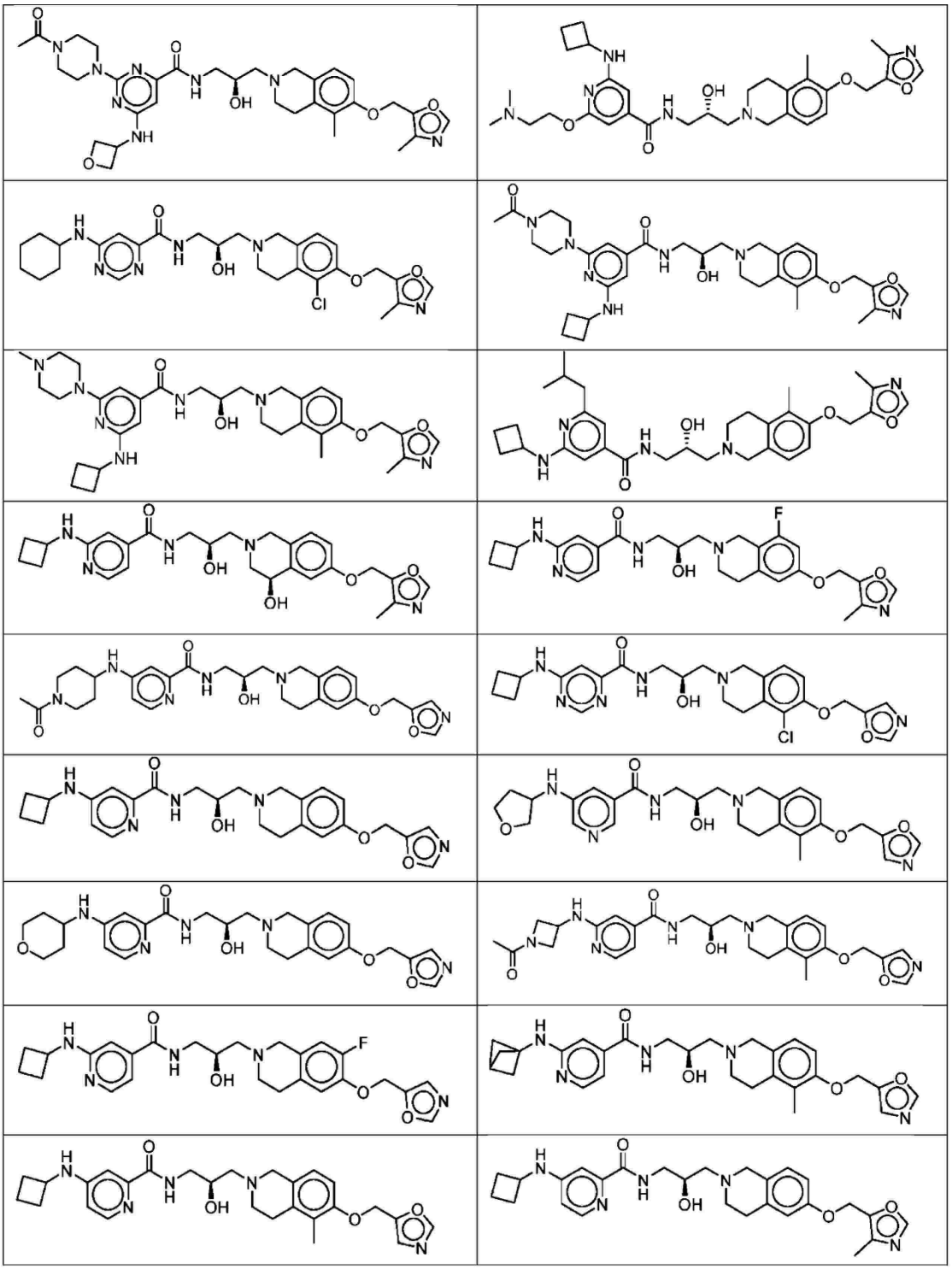
【化６－１４】



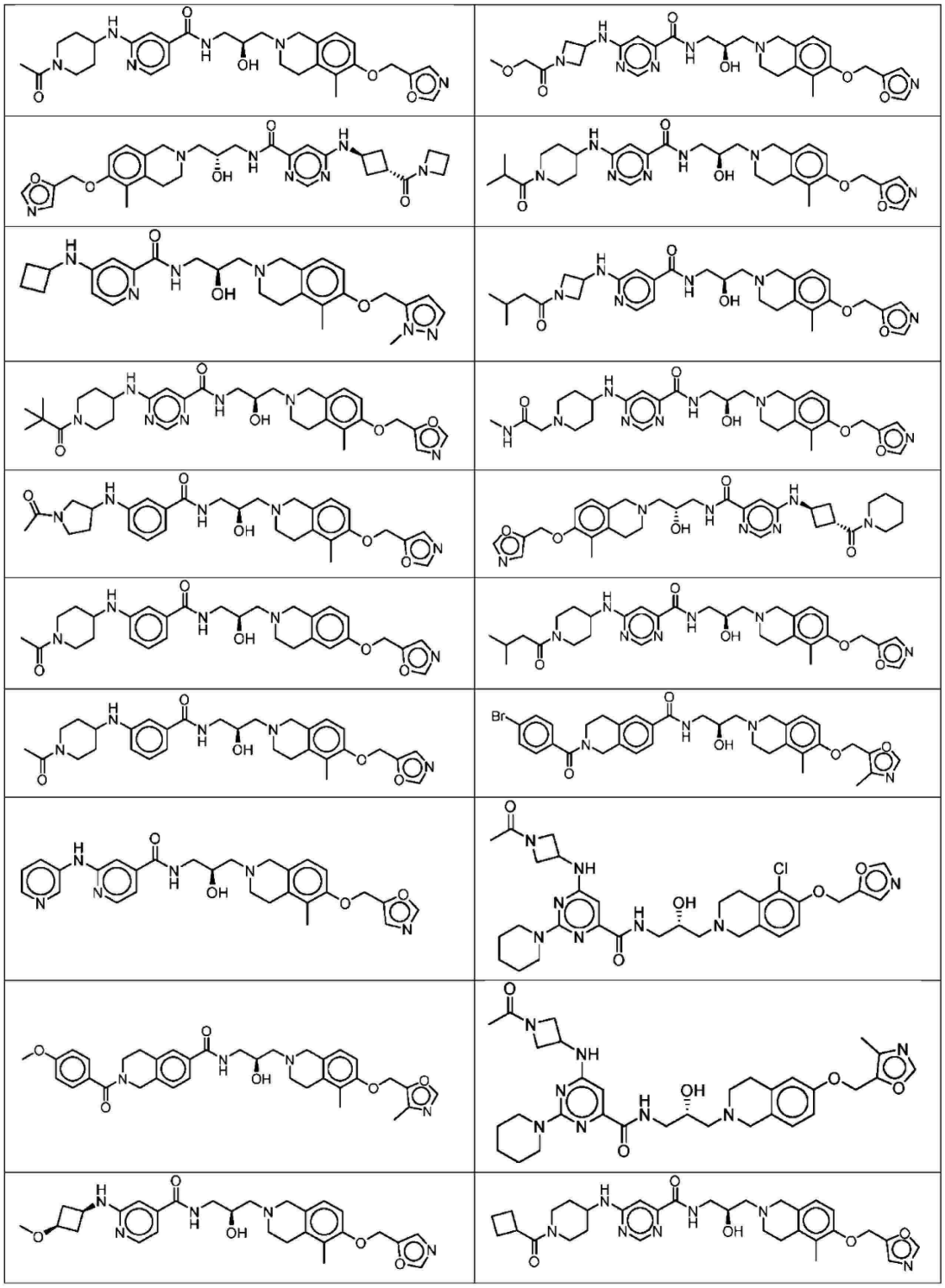
【化６－１５】



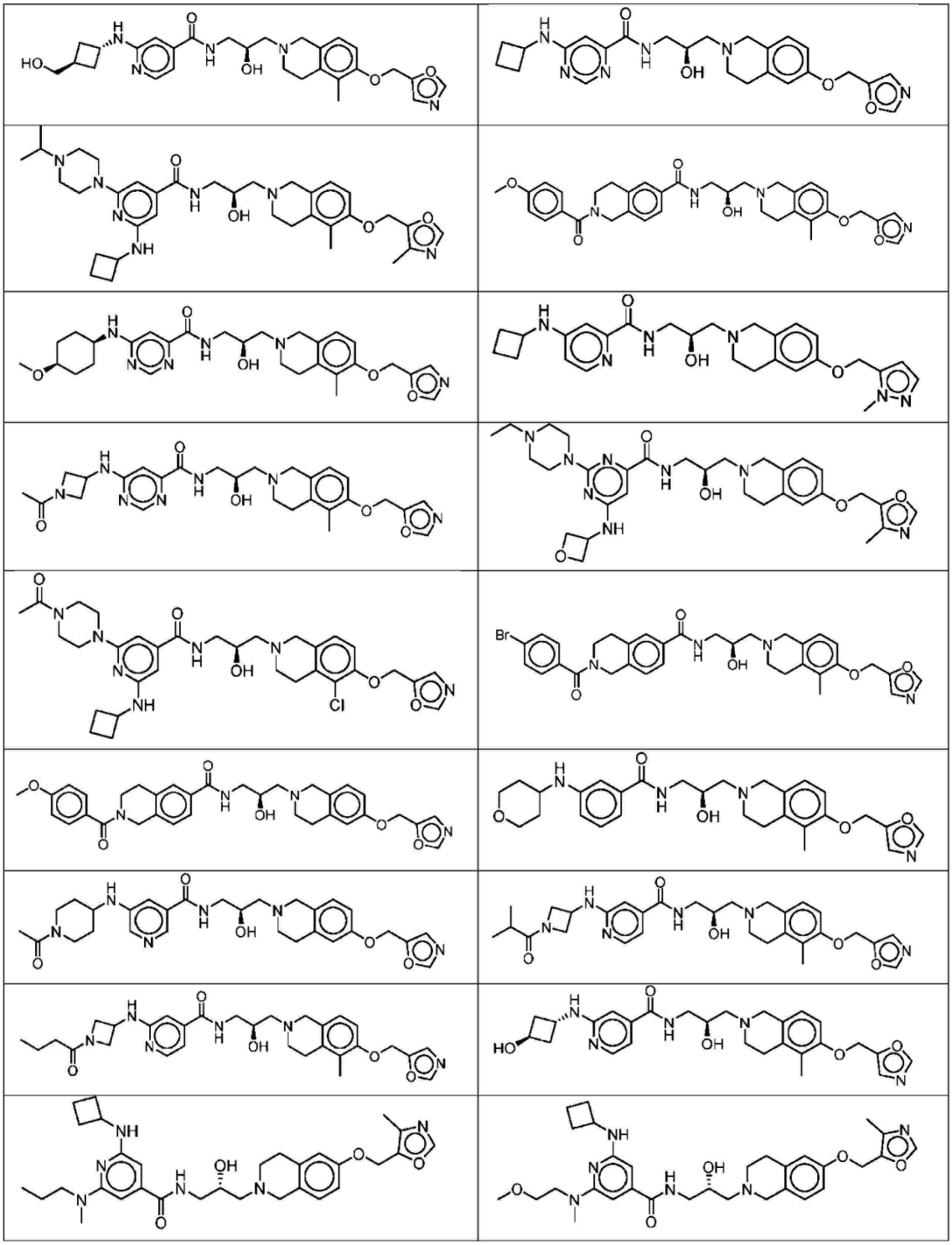
【化６－１６】



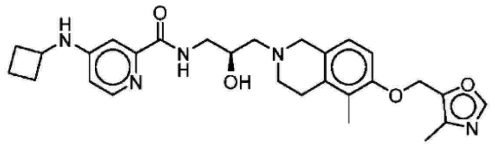
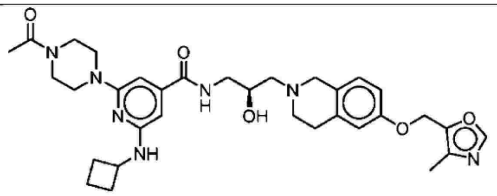
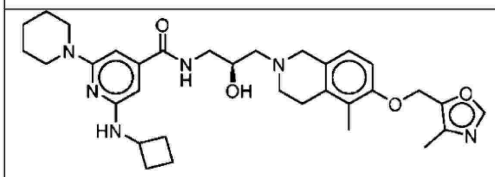
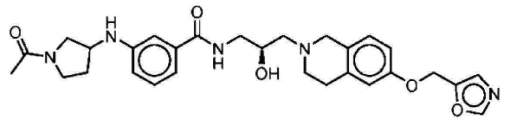
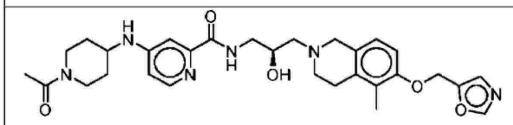
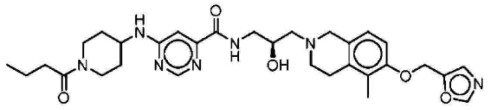
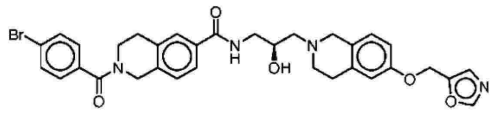
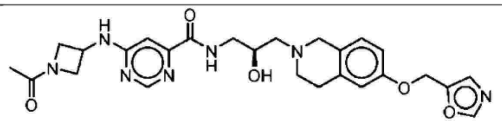
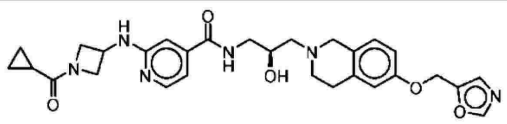
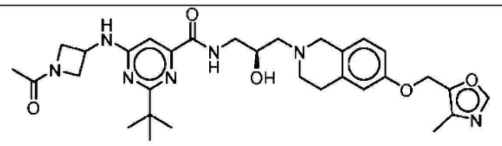
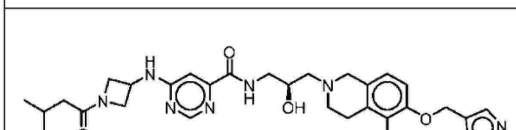
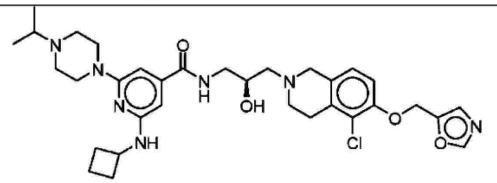
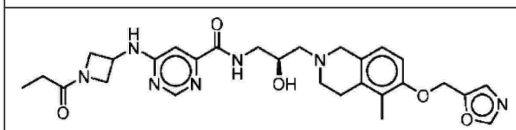
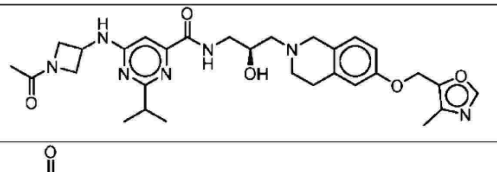
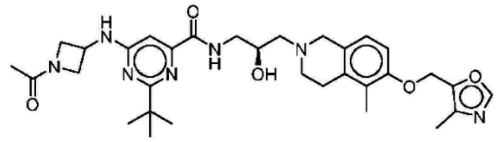
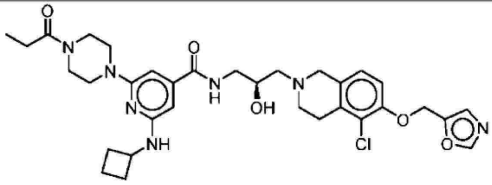
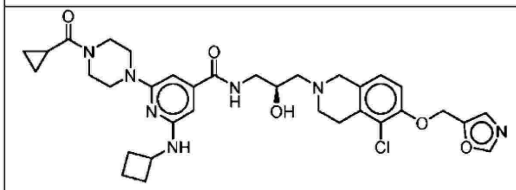
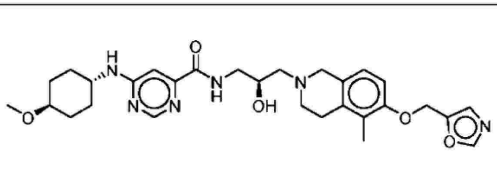
【化６－１７】



【化６－１８】



【表６－１９】

10

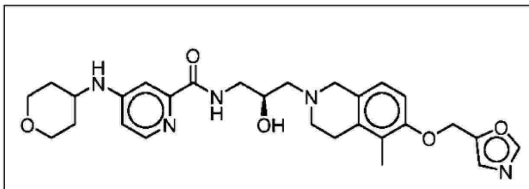
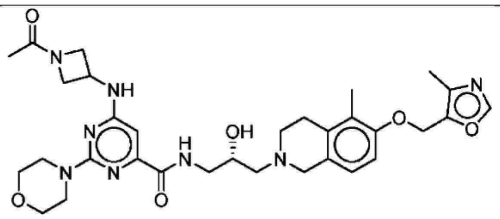
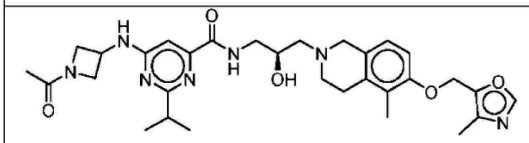
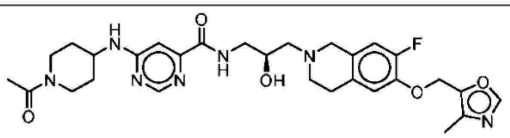
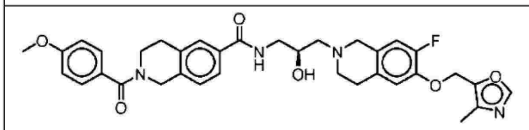
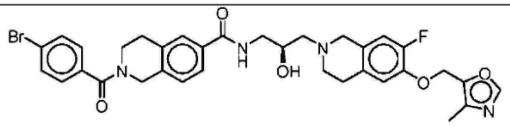
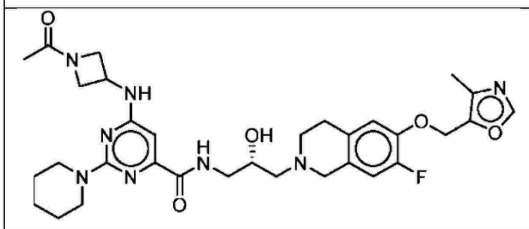
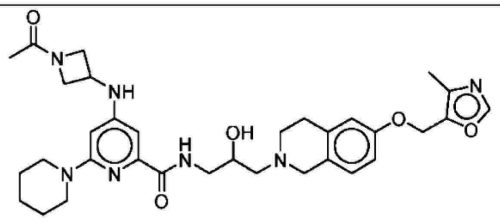
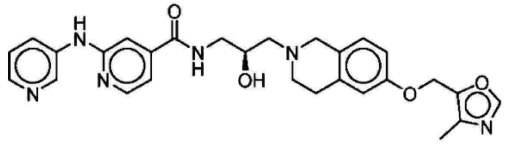
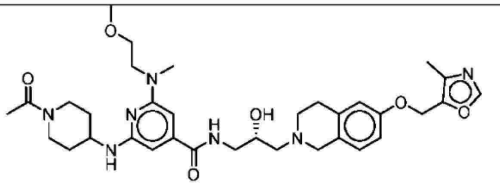
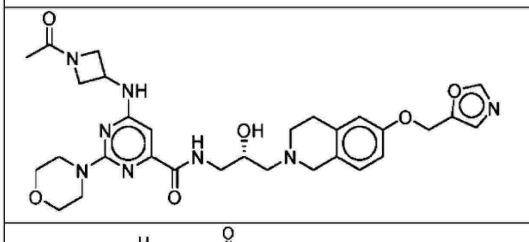
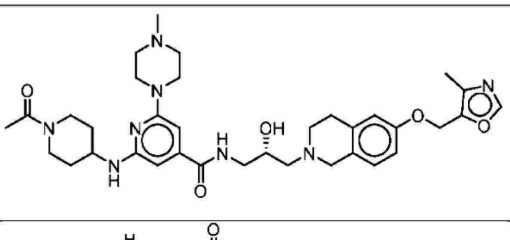
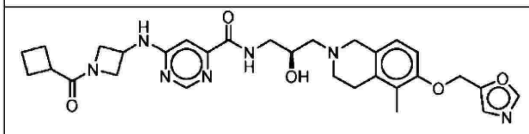
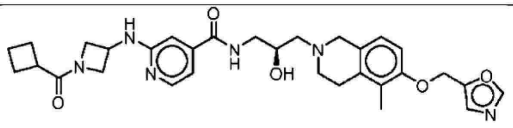
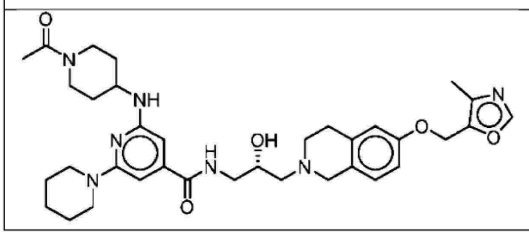
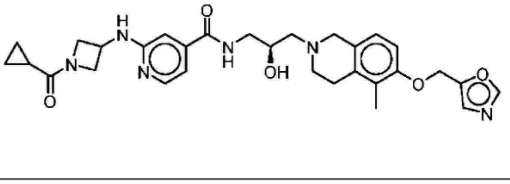
20

30

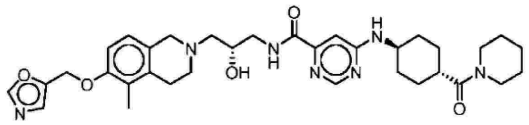
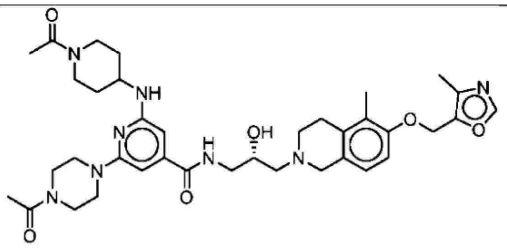
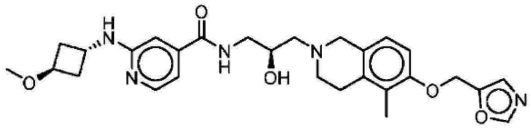
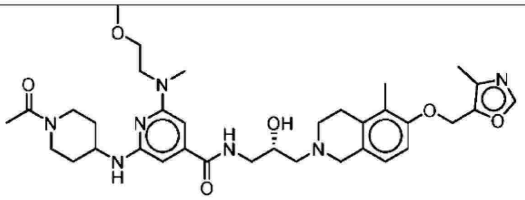
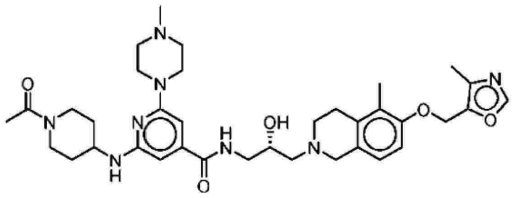
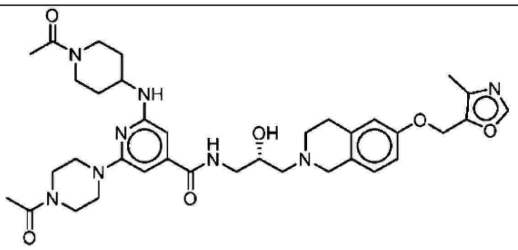
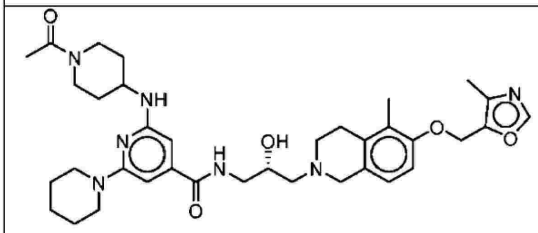
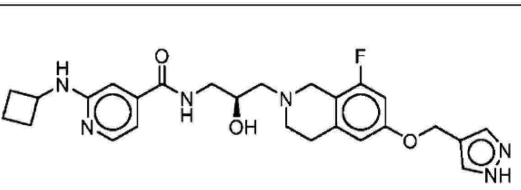
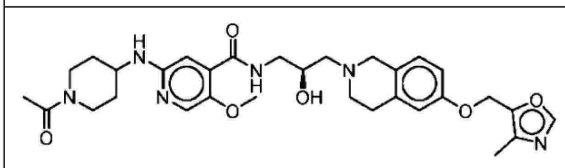
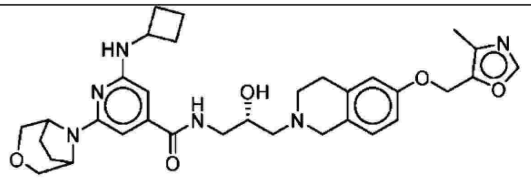
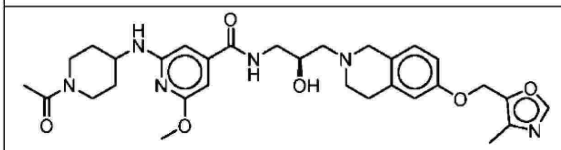
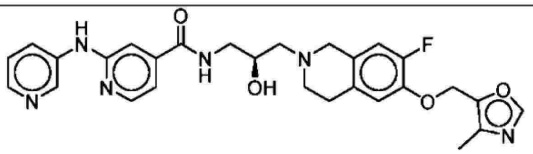
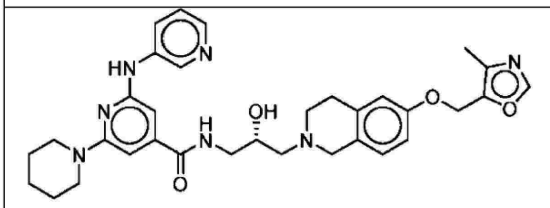
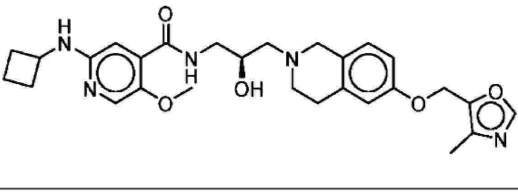
40

50

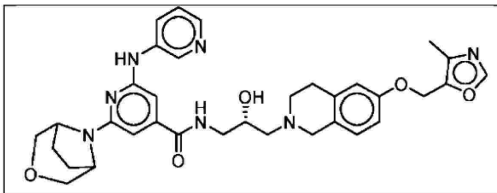
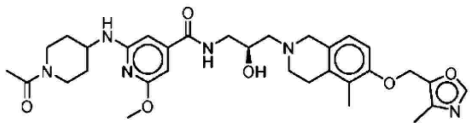
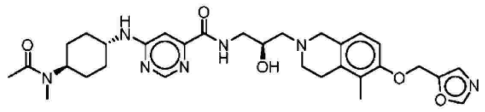
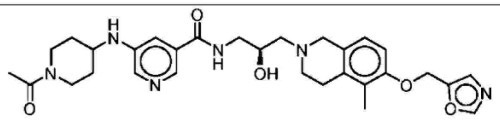
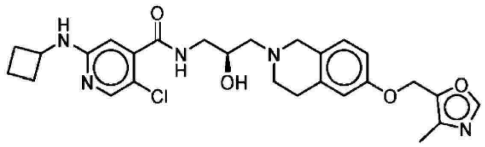
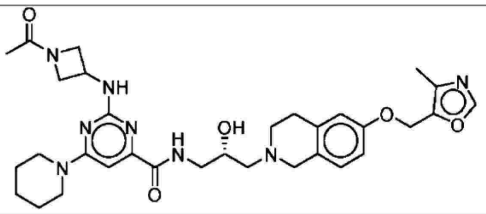
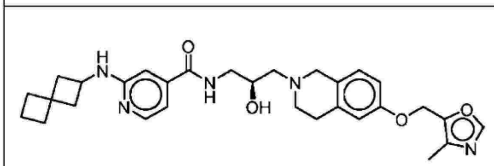
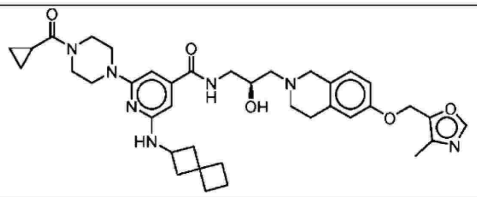
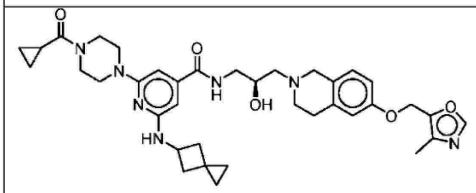
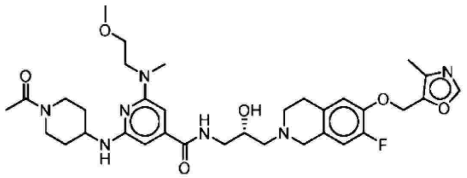
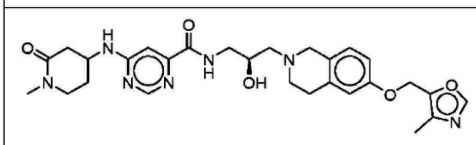
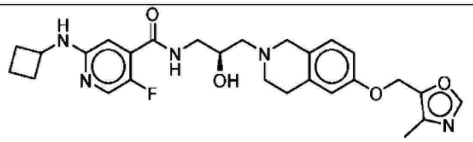
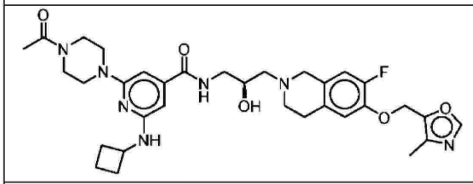
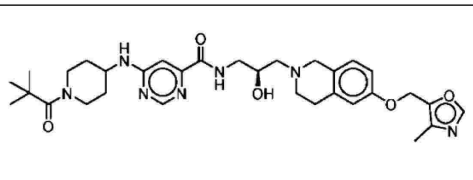
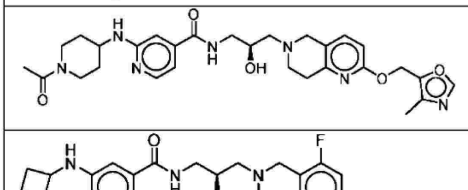
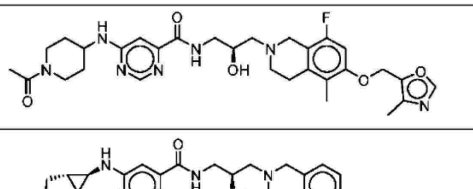
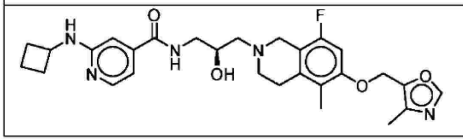
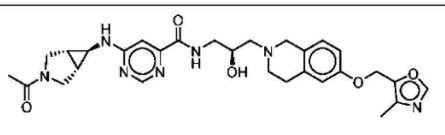
【表６－２０】

【表６－２１】

【表６－２２】

10

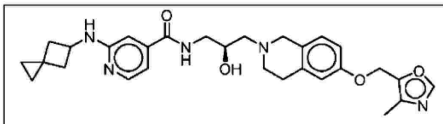
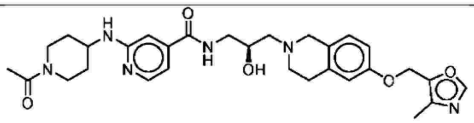
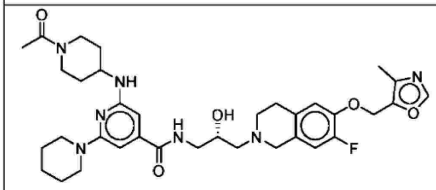
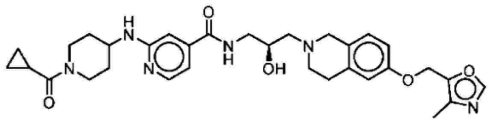
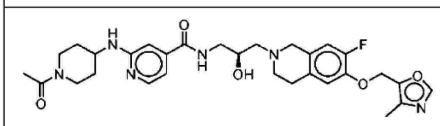
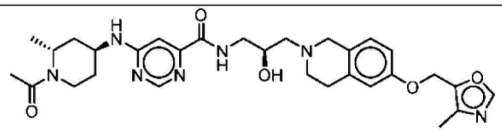
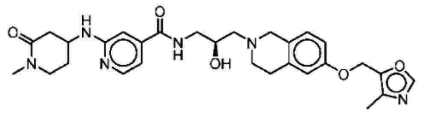
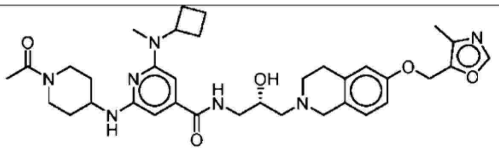
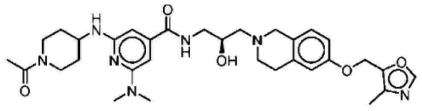
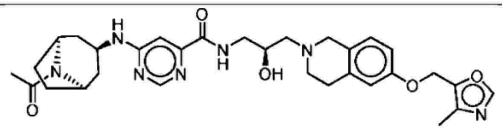
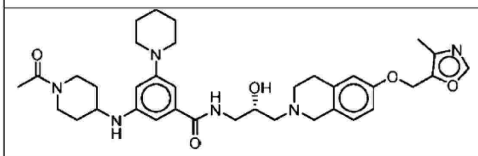
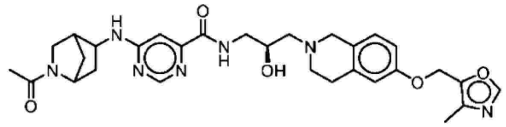
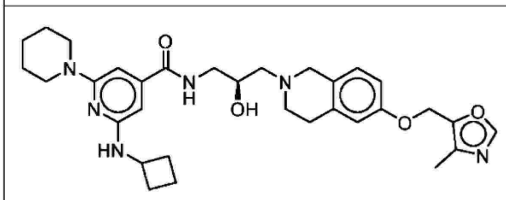
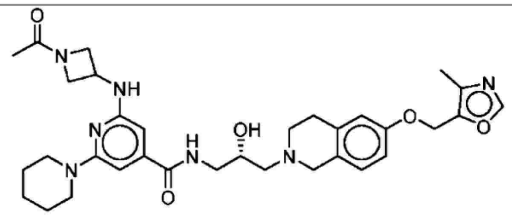
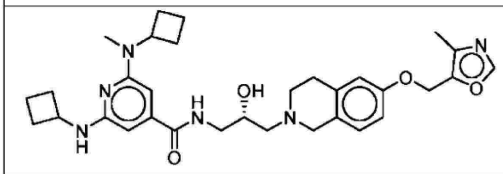
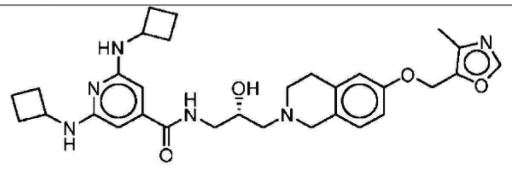
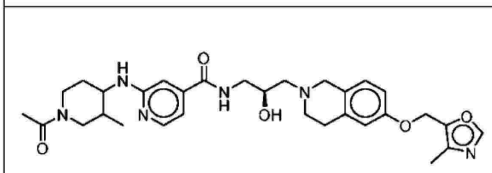
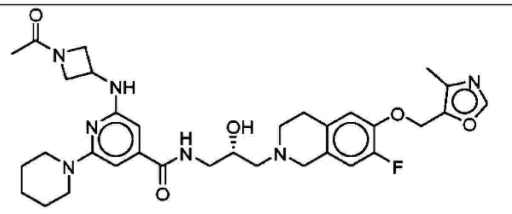
20

30

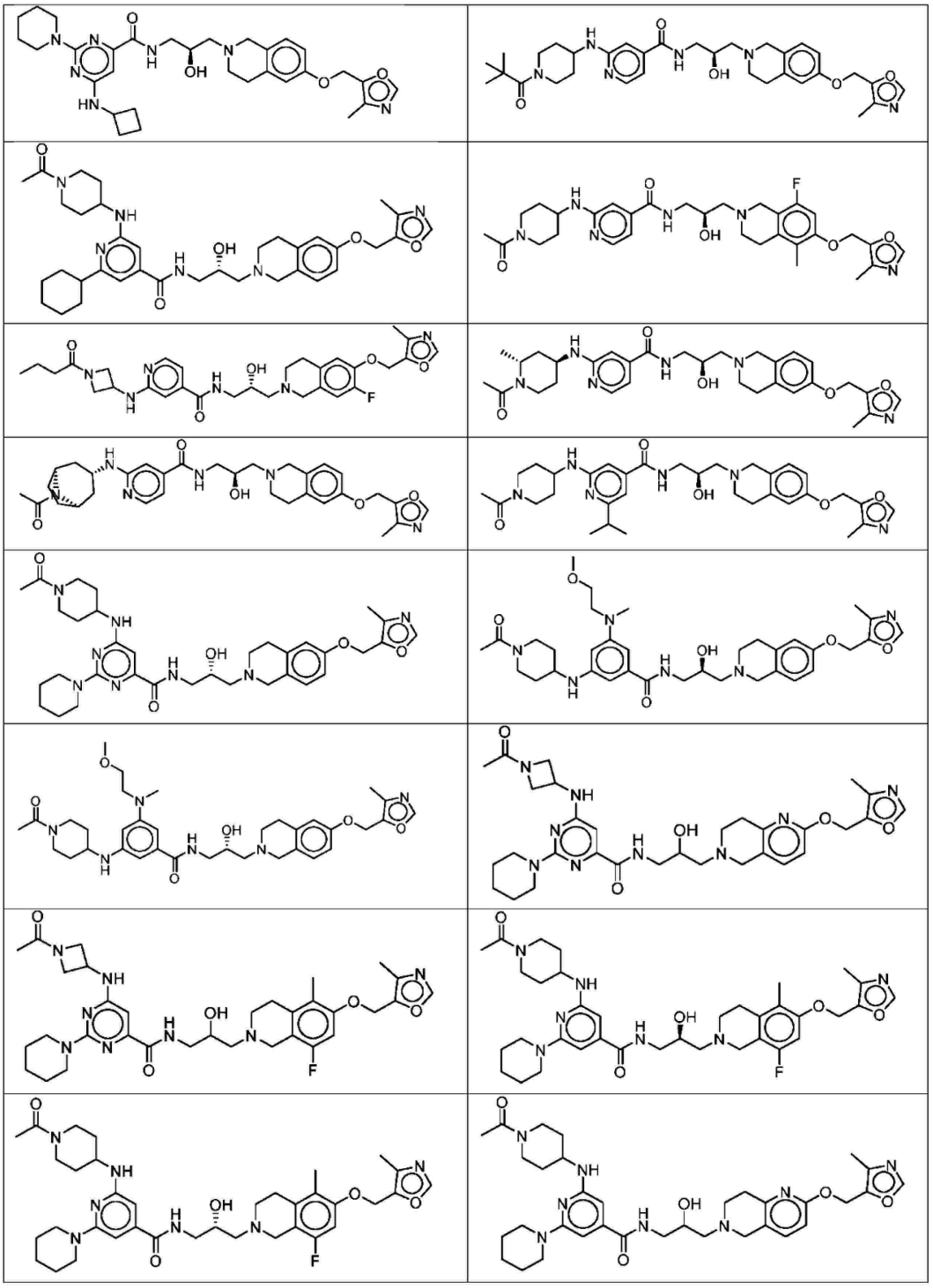
40

50

【表６－２３】

【表６－２４】

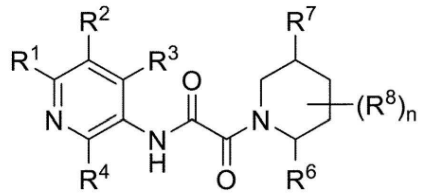


又はその薬学的に許容される塩。

【０２００】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＶＩの化合物：

【化２６】



（ＶＩ）

又はその薬学的に許容される塩である

（式中、

各Ｒ^{1}は、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{ａ１}、－Ｎ（Ｒ^{ａ１}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ１}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ１}、－ＮＲ^{ａ１}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ１}、－ＮＲ^{ａ１}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ１}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ１}）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ１}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ１}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ１}、－ＳＲ^{ａ１}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{ａ１}）Ｒ^{ａ１}、－ＮＲ^{ａ１}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ１}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ａ１}）$_{2}$から独立して選択され、

各Ｒ^{2}は、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{ａ２}、－Ｎ（Ｒ^{ａ２}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ２}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ２}、－ＮＲ^{ａ２}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ２}、－ＮＲ^{ａ２}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ２}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ２}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ^{ａ２}）（Ｒ^{ａ２}）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ２}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ２}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ２}、－ＳＲ^{ａ２}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{ａ２}）Ｒ^{ａ２}、－ＮＲ^{ａ２}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ２}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ａ２}）２から独立して選択され、

各Ｒ^{3}は、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{ａ３}、－Ｎ（Ｒ^{ａ３}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ３}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ３}、－ＮＲ^{ａ３}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ３}、－ＮＲ^{ａ３}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ３}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ３}）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ３}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ３}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ３}、－ＳＲ^{ａ３}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{ａ３}）Ｒ^{ａ３}、－ＮＲ^{ａ３}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ３}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ａ３}）$_{2}$から独立して選択され、

各Ｒ^{4}は、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{ａ４}、－Ｎ（Ｒ^{ａ４}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ４}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ４}、－ＮＲ^{ａ４}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ４}、－ＮＲ^{ａ４}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ４}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ４}）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ４}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ４}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ａ４}、－ＳＲ^{ａ４}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{ａ４}）Ｒ^{ａ４}、－ＮＲ^{ａ４}Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ^{ａ４}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ａ４}）$_{2}$から独立して選択され、

各Ｒ^{6}は、独立して、不在であるか、又はＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{ａ６}、－Ｎ（Ｒ^{ａ６}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ６}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ６}、－ＮＲ^{ａ６}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ａ６}、－ＮＲ^{ａ６}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ａ６}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ６}

）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a6}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a6}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a6}、－ＳＲ^{a6}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{a6}）Ｒ^{a6}、－ＮＲ^{a6}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a6}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{a6}）$_2$から選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルは、任意の可能な位置で任意選択により置換され、

各Ｒ^{7}は、独立して、不在であるか、又はＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{a7}、－Ｎ（Ｒ^{a7}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a7}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a7}、－ＮＲ^{a7}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a7}、－ＮＲ^{a7}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a7}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a7}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a7}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a7}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a7}、－ＳＲ^{a7}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{a7}）Ｒ^{a7}、－ＮＲ^{a7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a7}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{a7}）$_2$から選択され、

各Ｒ^{8}は、Ｈ、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{a8}、－Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a8}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a8}、－ＮＲ^{a8}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a8}、－ＮＲ^{a8}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a8}、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$、－ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a8}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a8}、－ＳＲ^{a8}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{a8}）Ｒ^{a8}、－ＮＲ^{a8}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a8}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{a8}）$_2$から独立して選択され、２個のＲ^{8}は、それらが結合している１つ又は複数の原子と一緒になって、３～１０員シクロアルキル又はヘテロシクリル環（例えば、構造Ｉのピペリジン環と一緒になって架橋、縮合又はスピロ二環式複素環式環を形成し得る環）を形成し得、

各Ｒ^{a1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{a3}、Ｒ^{a4}、Ｒ^{a6}、Ｒ^{a7}及びＲ^{a8}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、５～６員ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルは、任意の可能な位置で任意選択により置換され（例えば、０、１、２又は３個のＲ^{9}で置換され、ここで、各Ｒ^{9}は、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ^b、－Ｎ（Ｒ^b）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^b、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^b、－ＳＲ^b、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^b）Ｒ^b、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{b}及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^b）$_2$から独立して選択され、ここで、各Ｒ^{b}は、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－^{i}Ｐｒ、－^{n}Ｂｕ、－^{t}Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）から独立して選択される）、

ｎは、０、１、２又は３であり、

ただし、

（ｉ）Ｒ^{1}がＨである場合、Ｒ^{2}は、ハロ、－ＯＰｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$又は－ＣＦ$_3$ではなく、

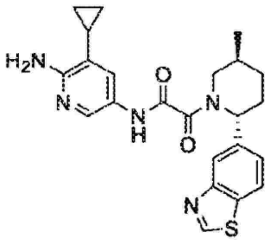
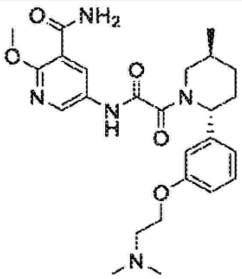
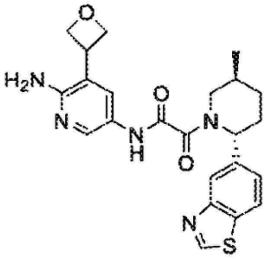
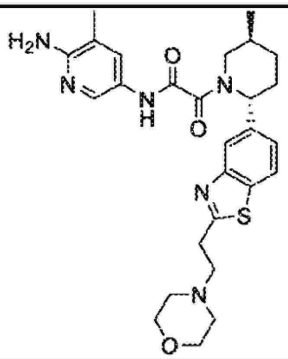
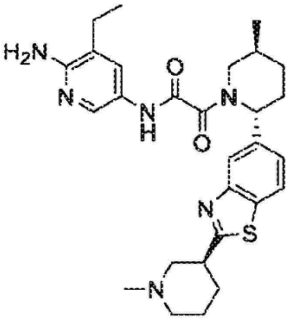
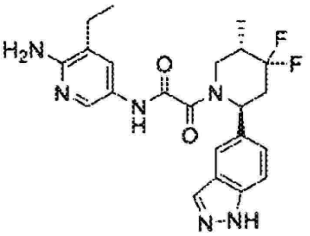
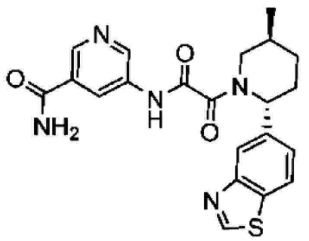
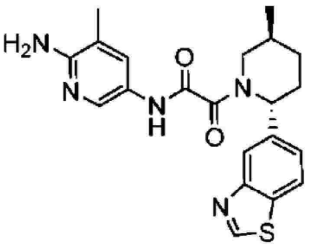
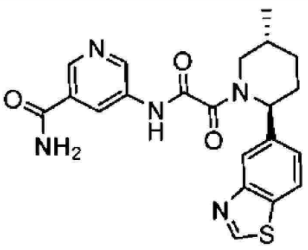
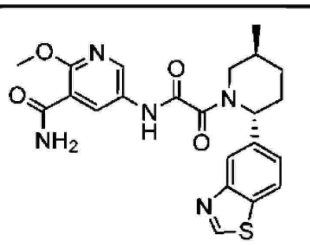
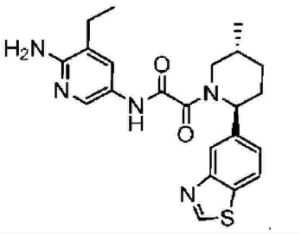
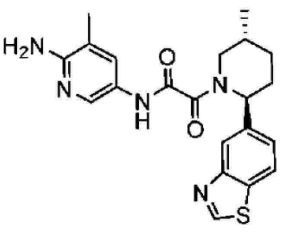
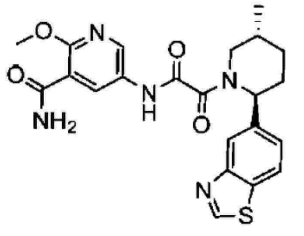
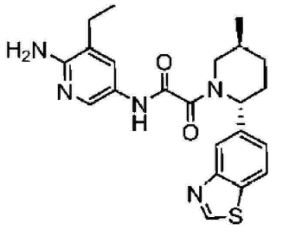
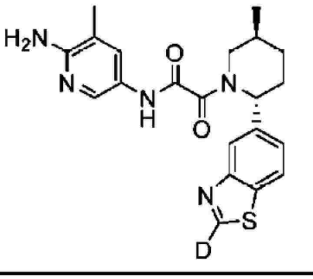
（ｉｉ）R^1がOR^{a1}である場合、R^2は、$-OR^{a2}$ではなく、
（ｉｉｉ）R^1がＨであり、R^2が－ＣＨ３である場合、R^8基は、一緒になって環を形成することはなく、R^6は、不在でもＨでもなく、チアゾリル、フラニル又はピロリルでもなく、
（ｉｖ）R^2がＭｅである場合、R^1は、任意選択により置換されたピペリジンではなく、
（ｖ）化合物は、
Ａ．５－（２－（５－メチル－２－（ｐ－トリル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド又はそのエナンチオマーもしくはジアステレオマーのいずれか、
Ｂ．２－（２－（４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（５，６－ジメチルピリジン－３－イル）－２－オキソアセトアミド又はそのエナンチオマーもしくはジアステレオマーのいずれか、
Ｃ．２－シアノ－５－（２－（５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド又はそのエナンチオマーもしくはジアステレオマーのいずれかではないことを条件とする）。

【０２０１】

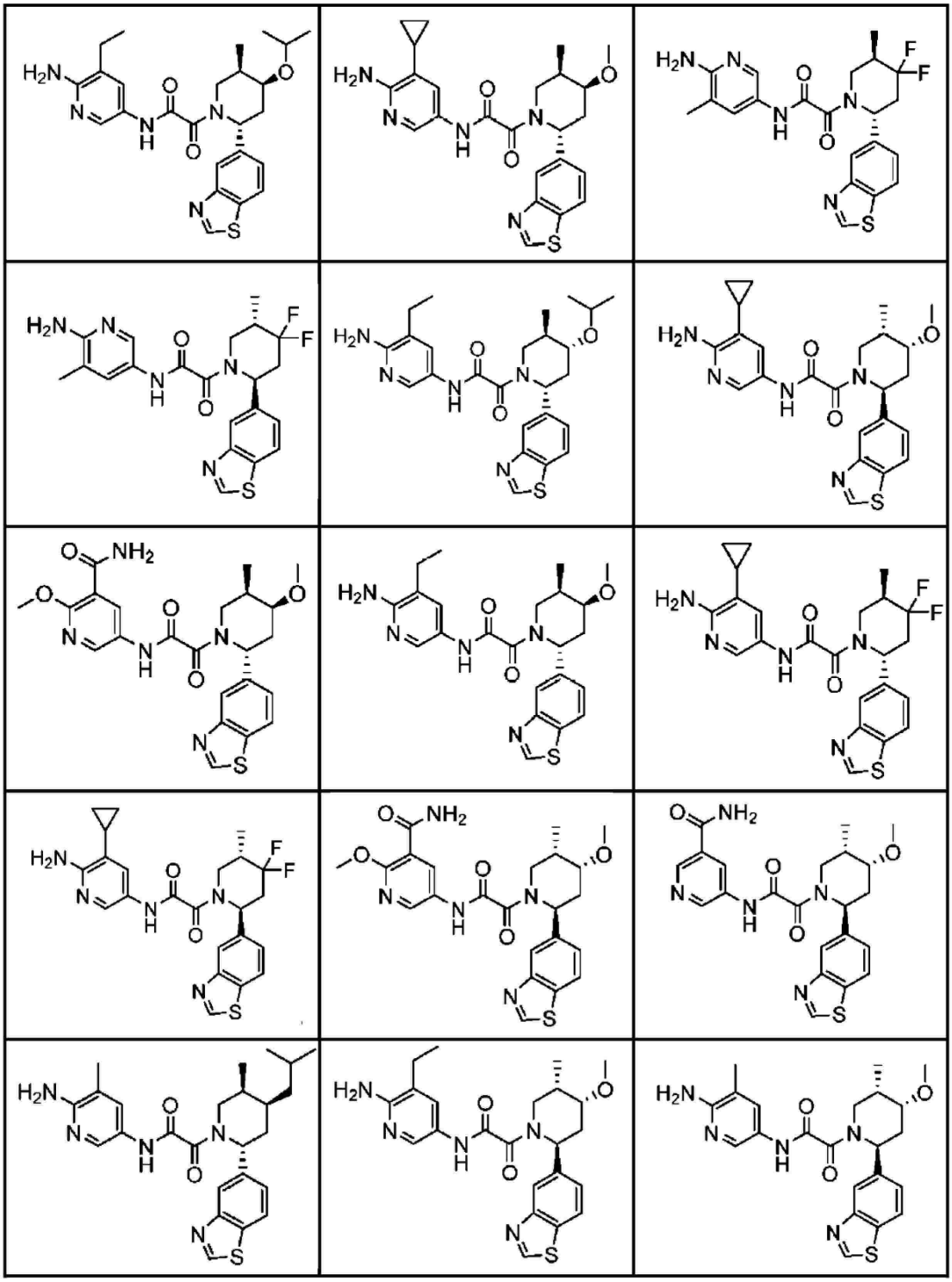
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、表５の化合物からなる群から選択される（ＷＯ２０２２／０２６８９２参照；その全体が参照により援用される）。

【表７－１】

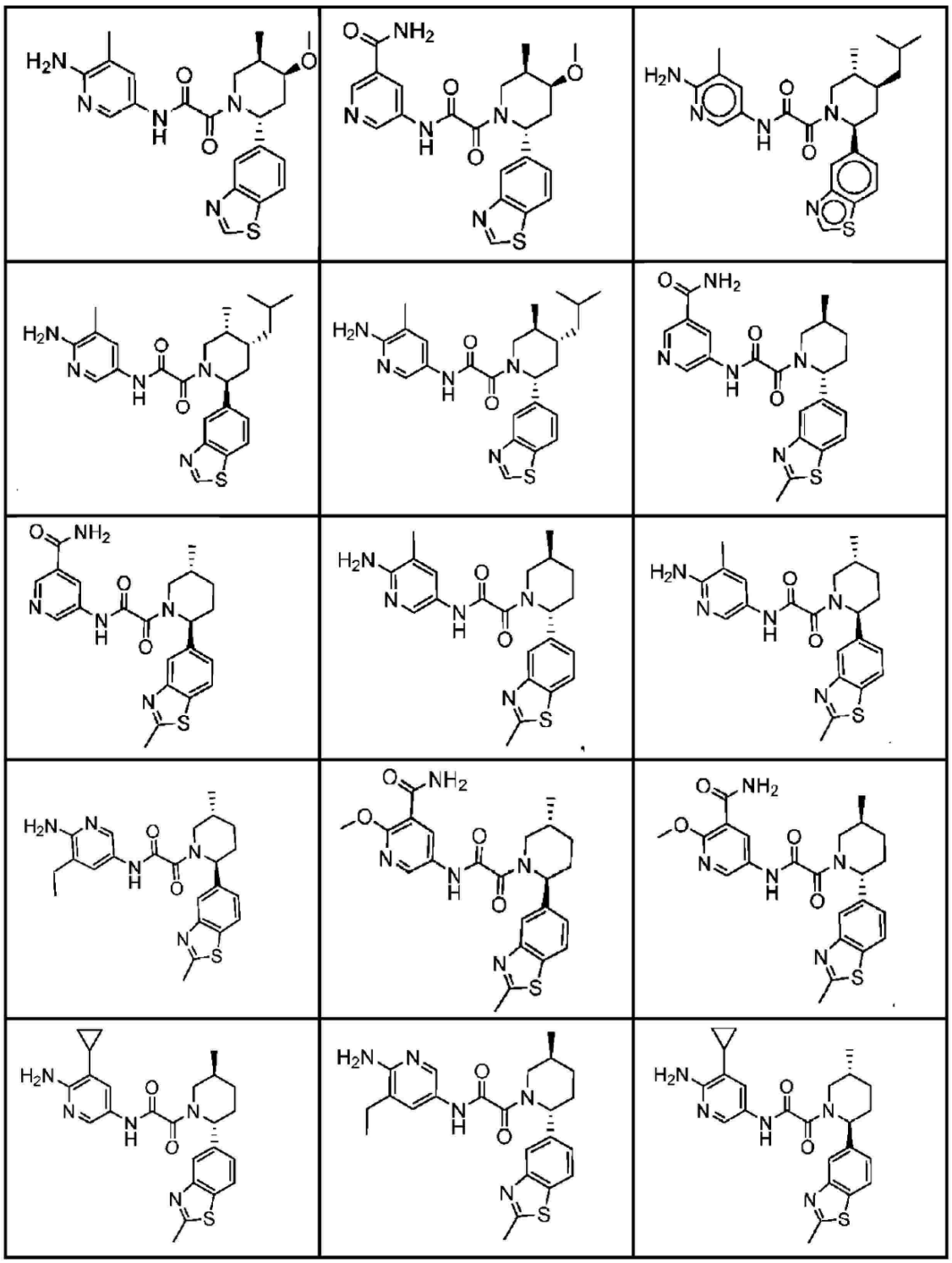
表５

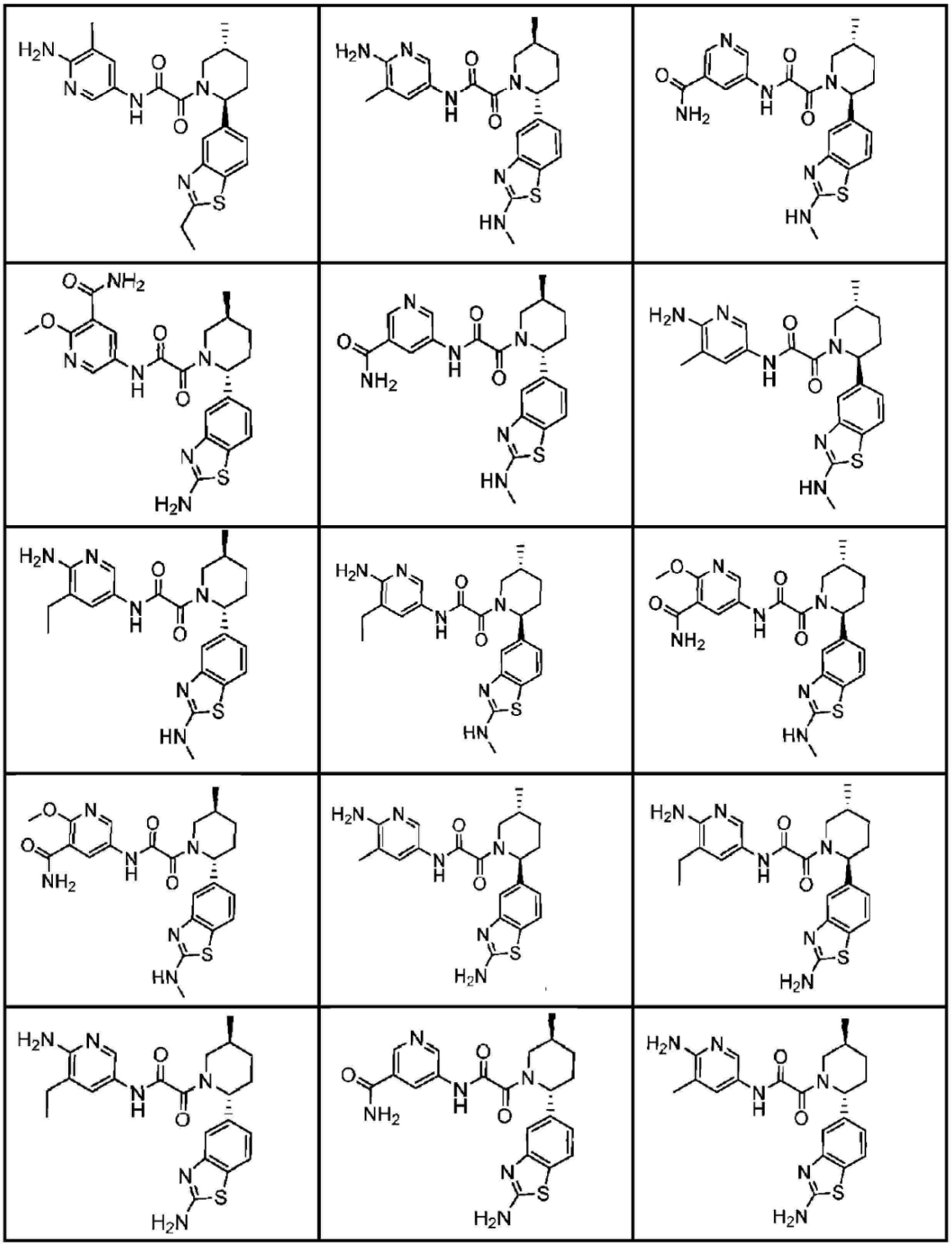
【化７－２】



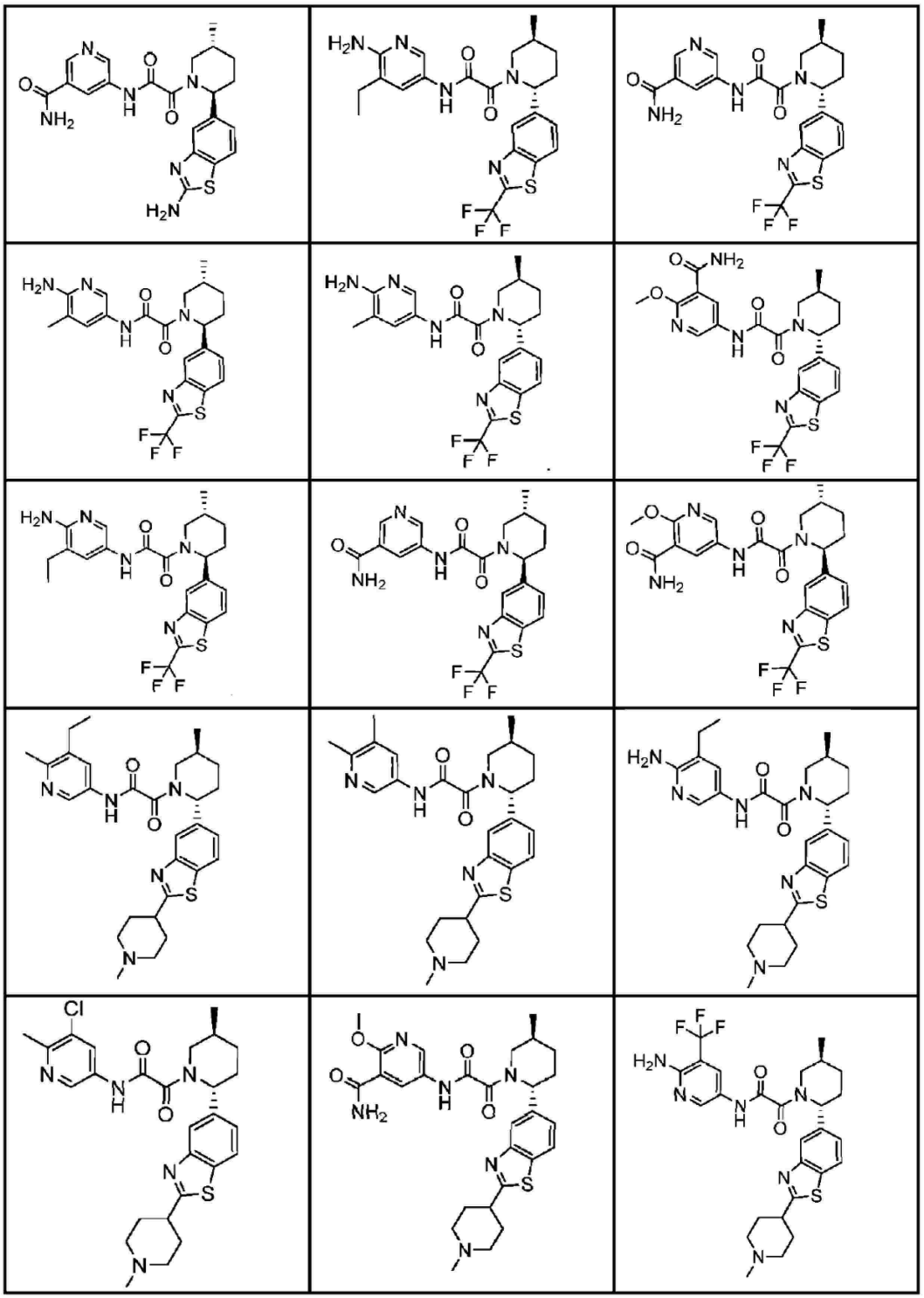
【化７－３】



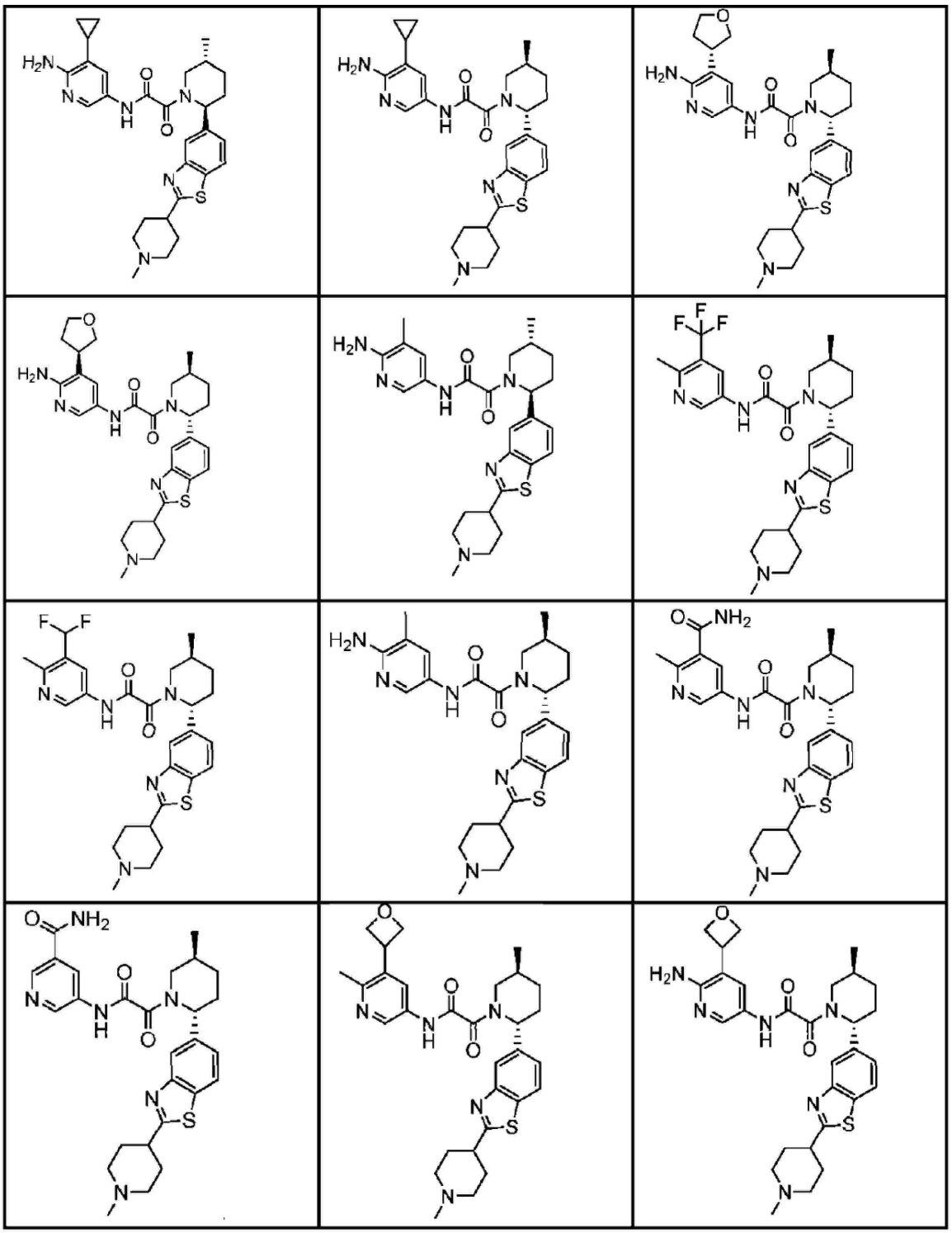
【化７－４】



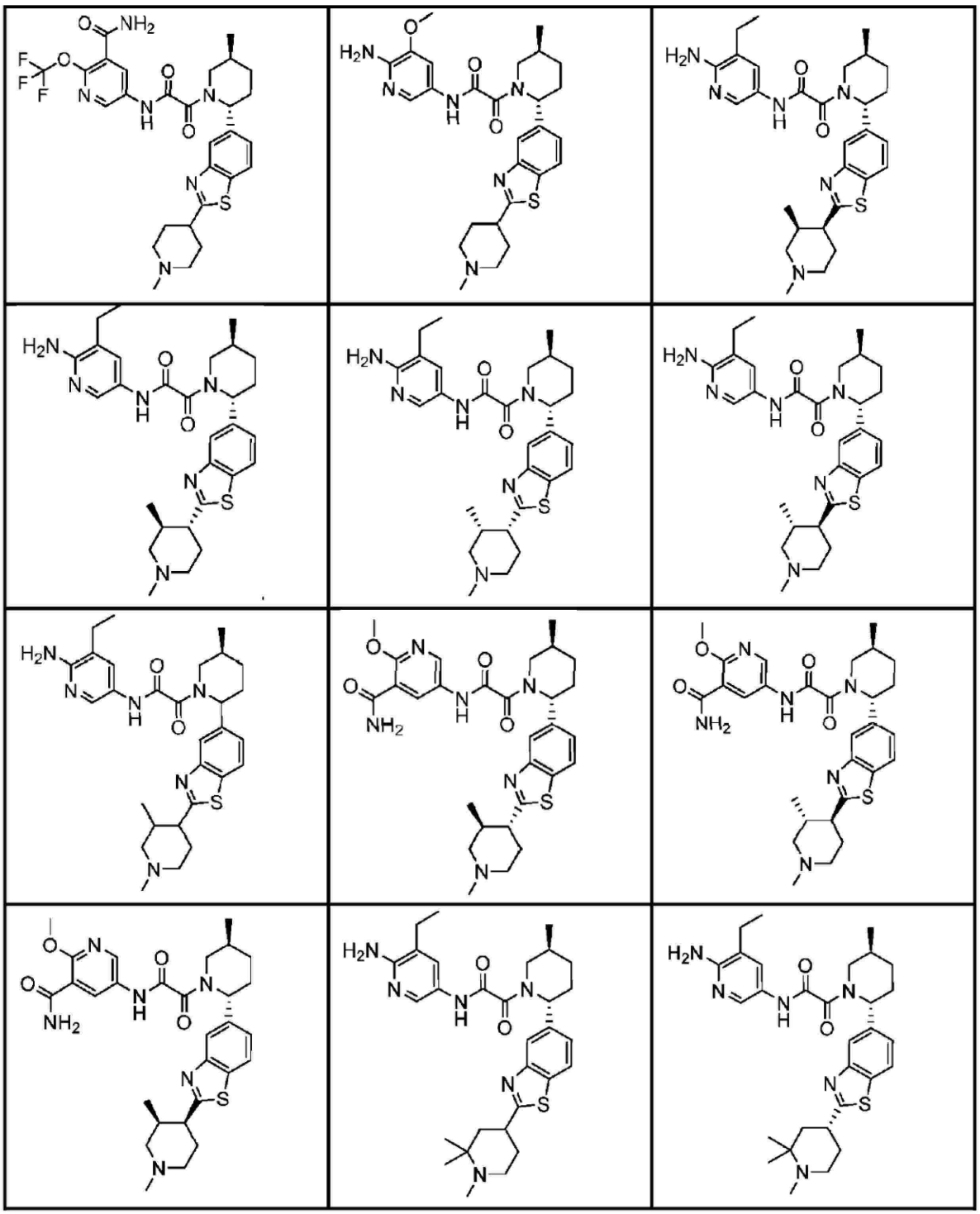
【化７－５】



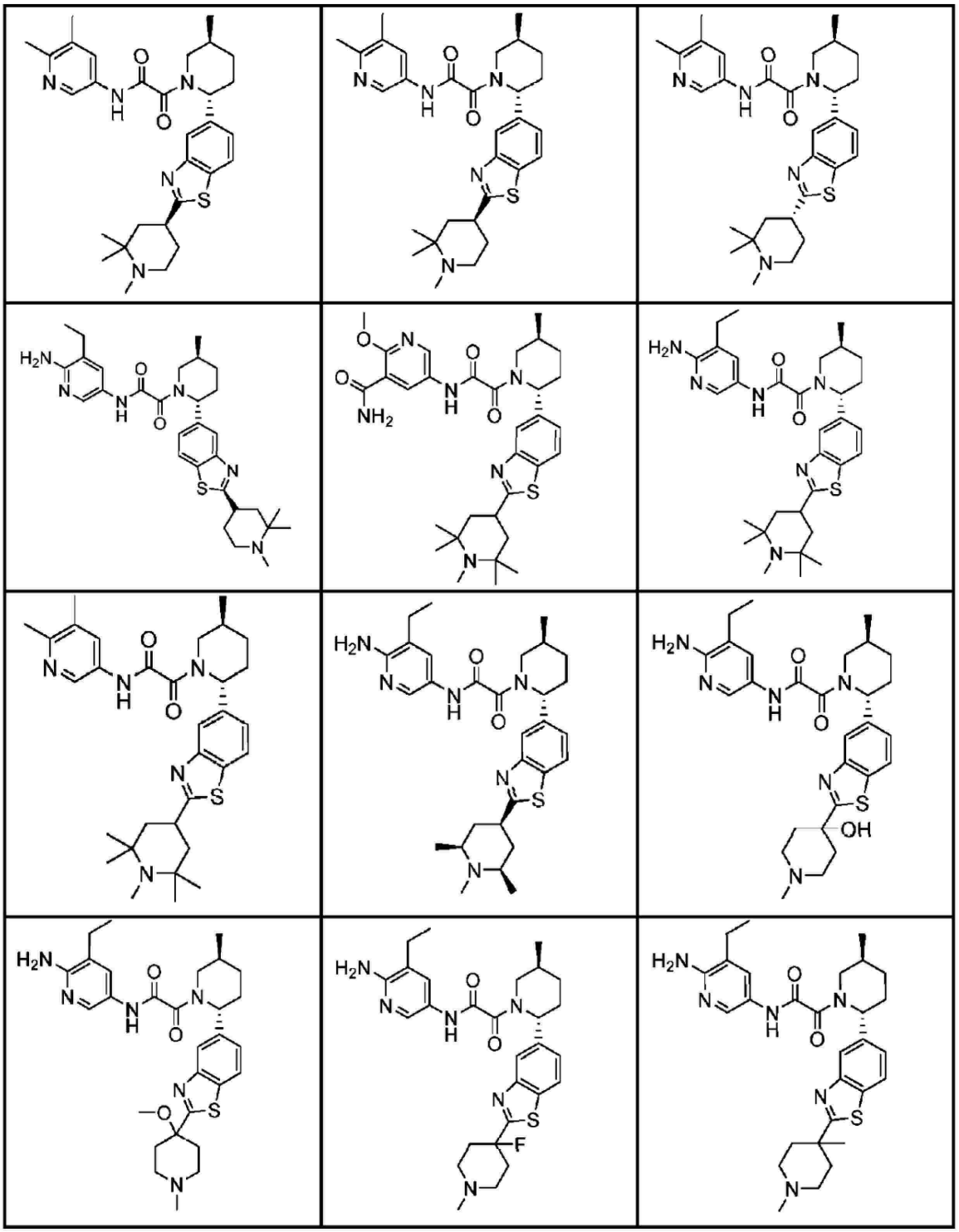
【化７－６】



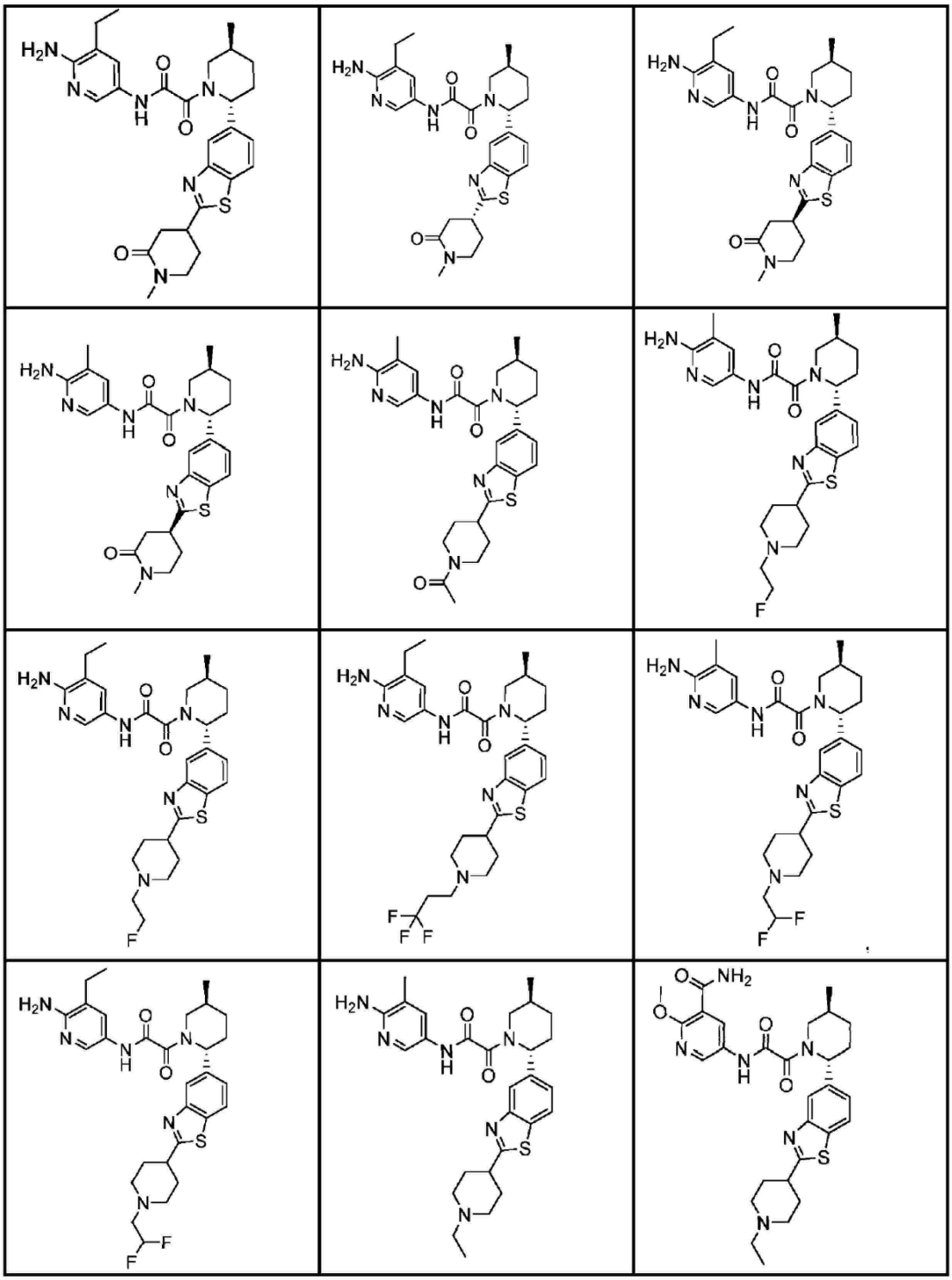
【化７－７】



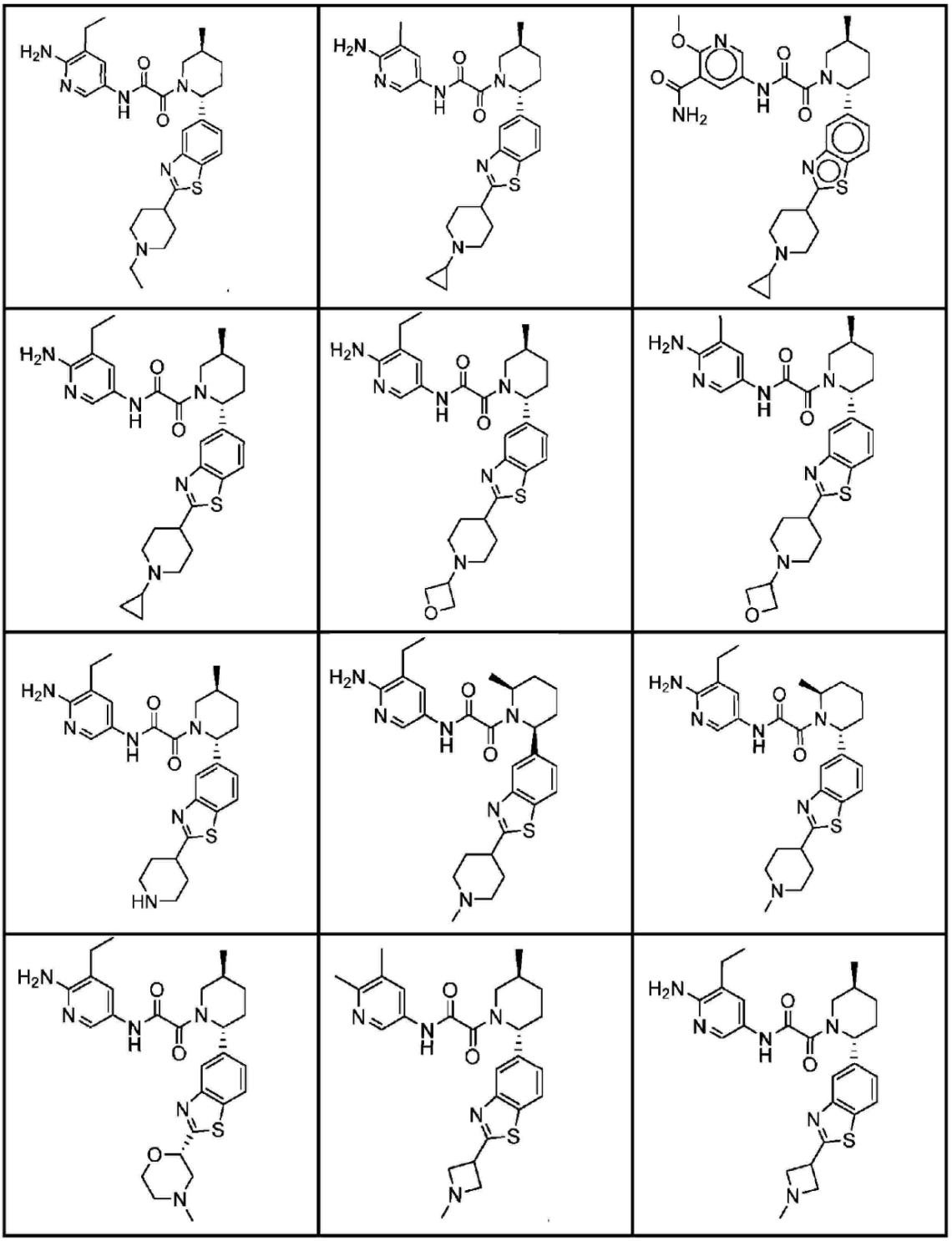
【化７－８】



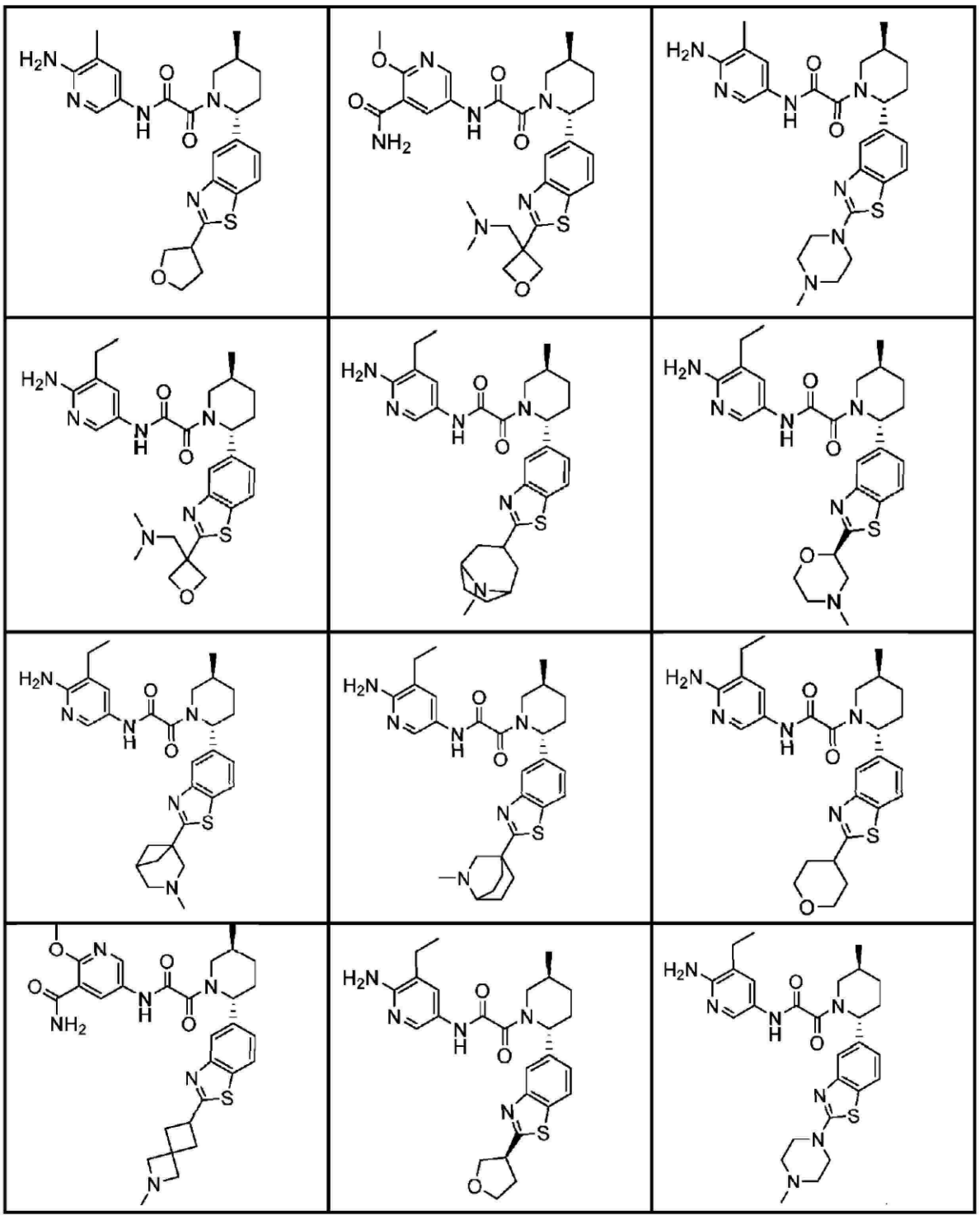
【化７－９】



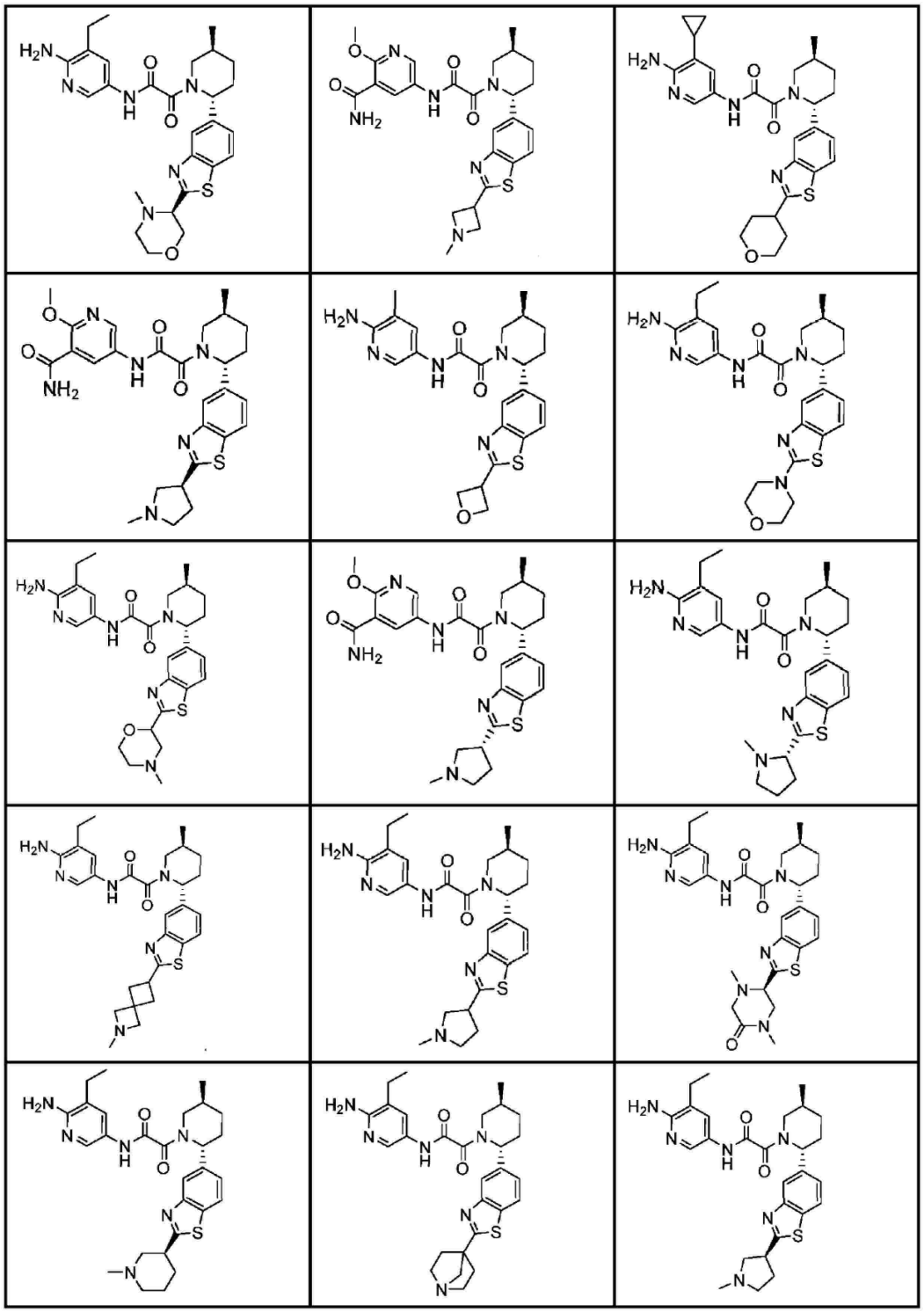
【化７－１０】



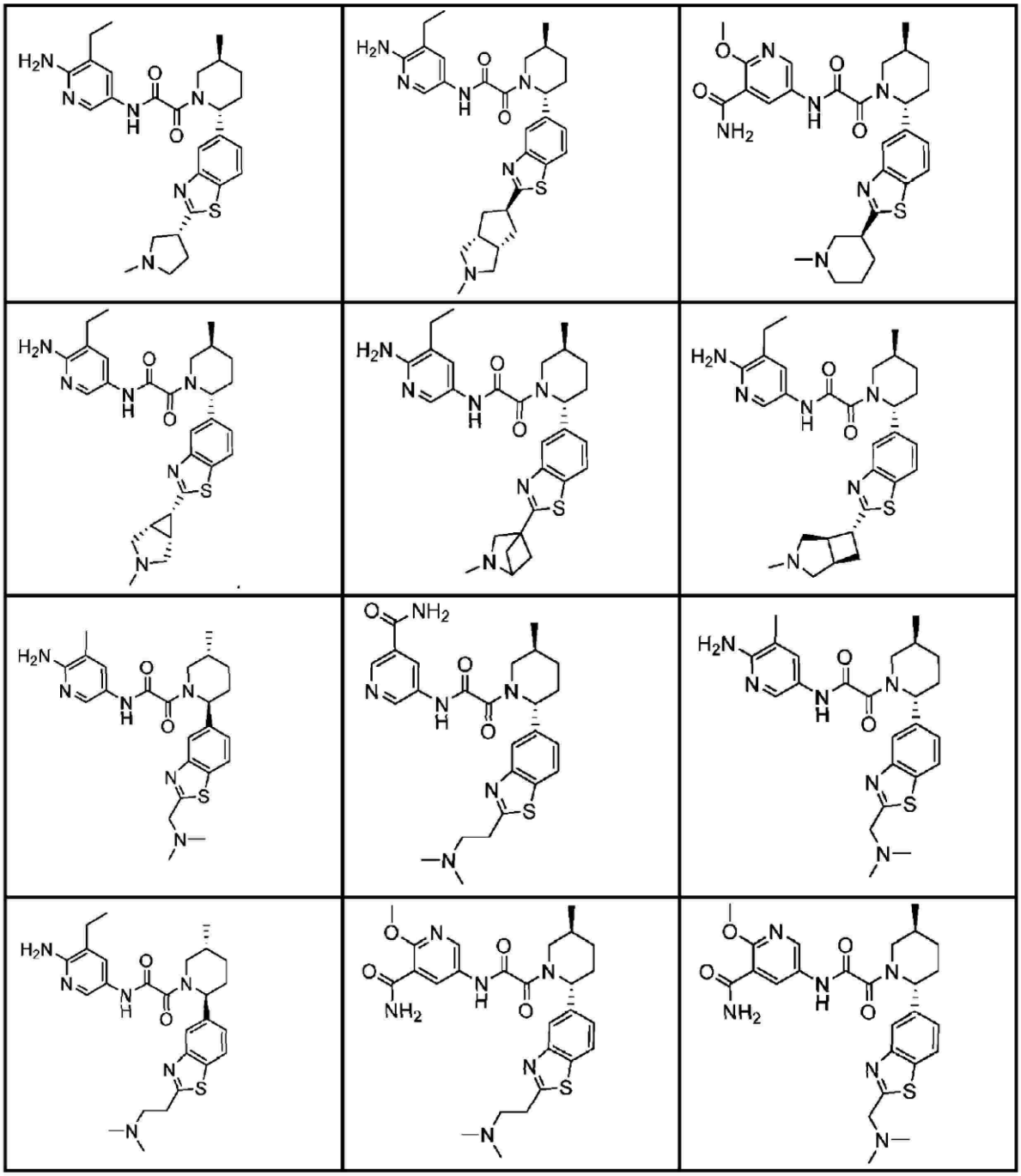
【化７－１１】



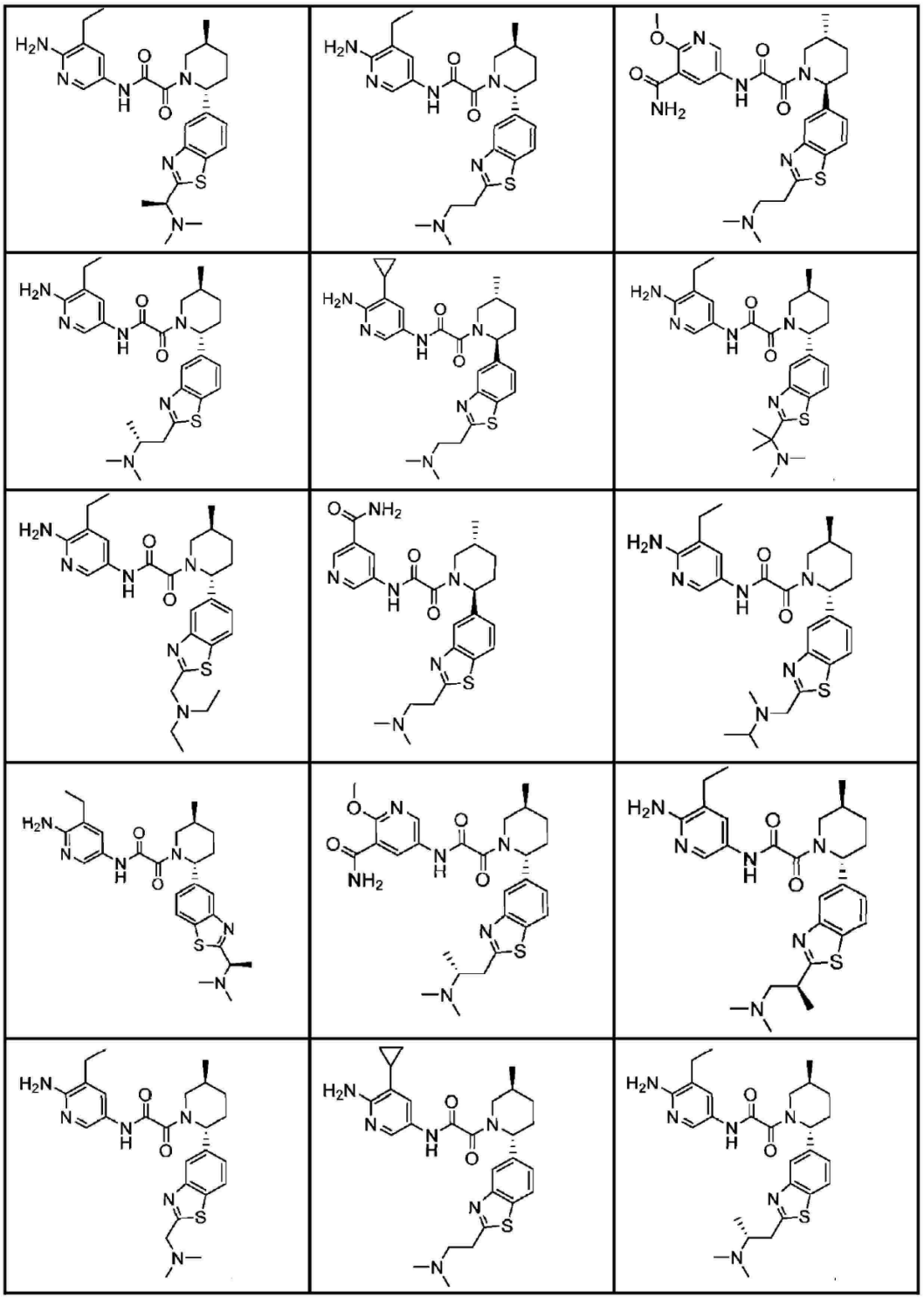
【化７－１２】



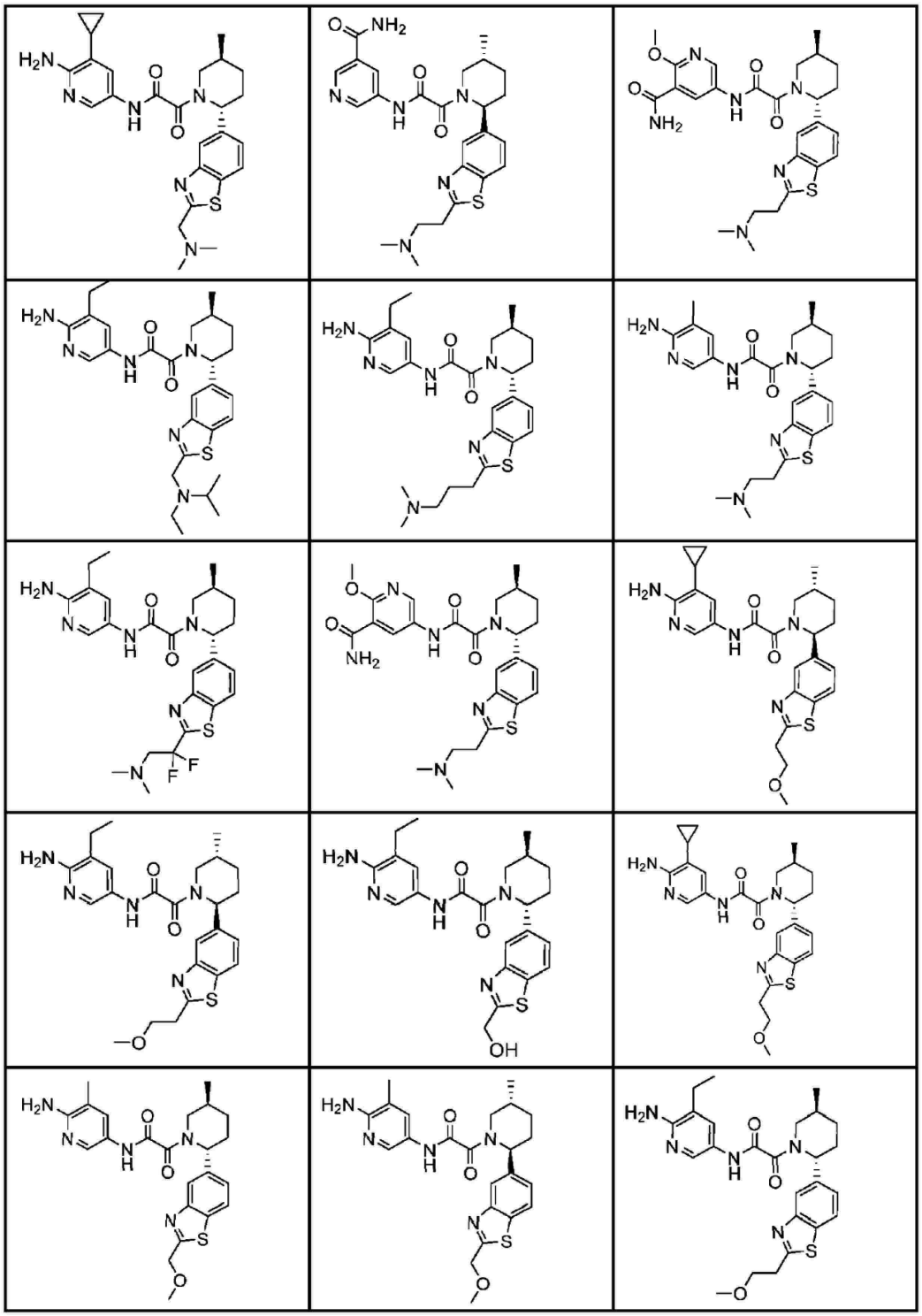
【化７－１３】



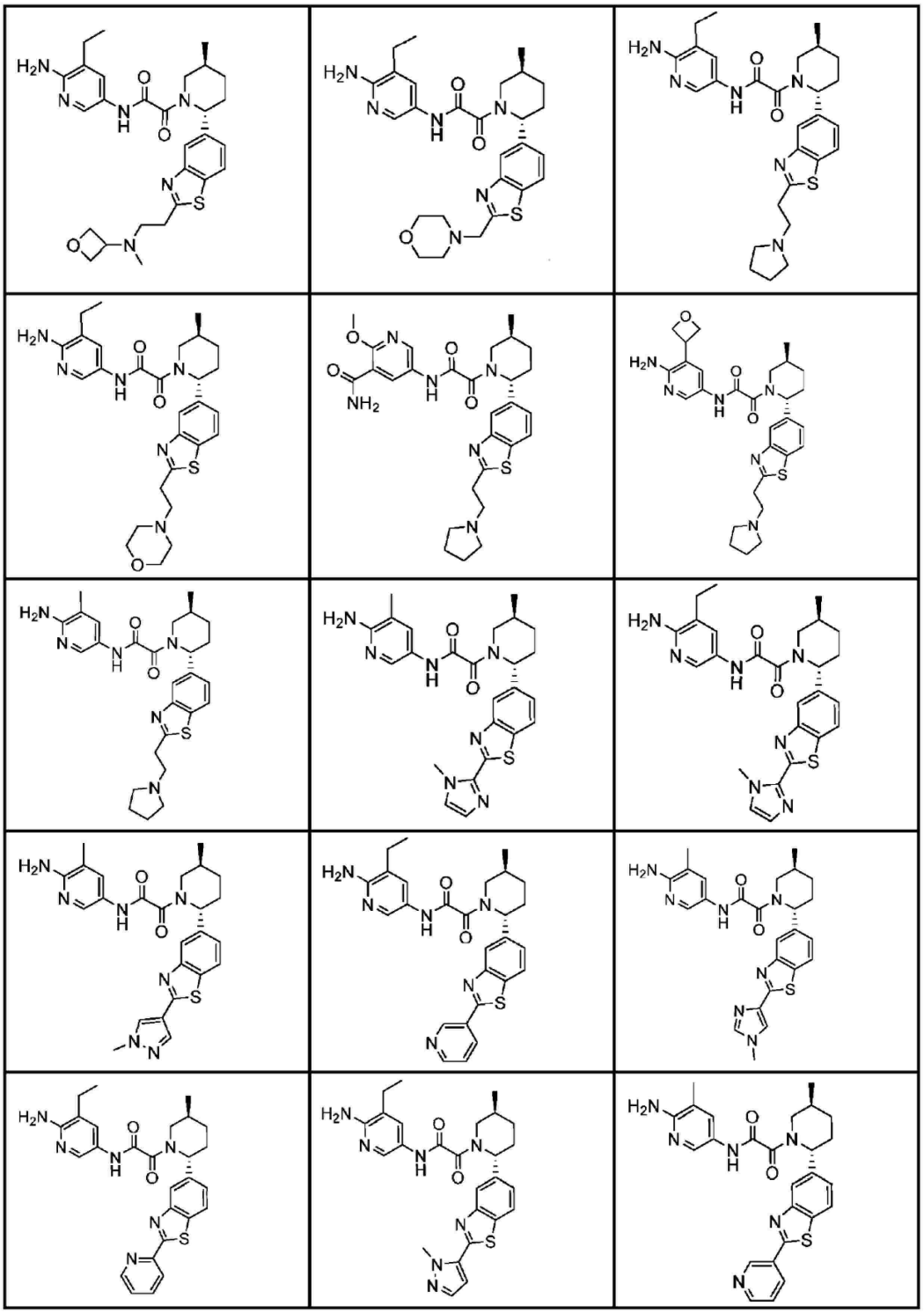
【化７－１４】



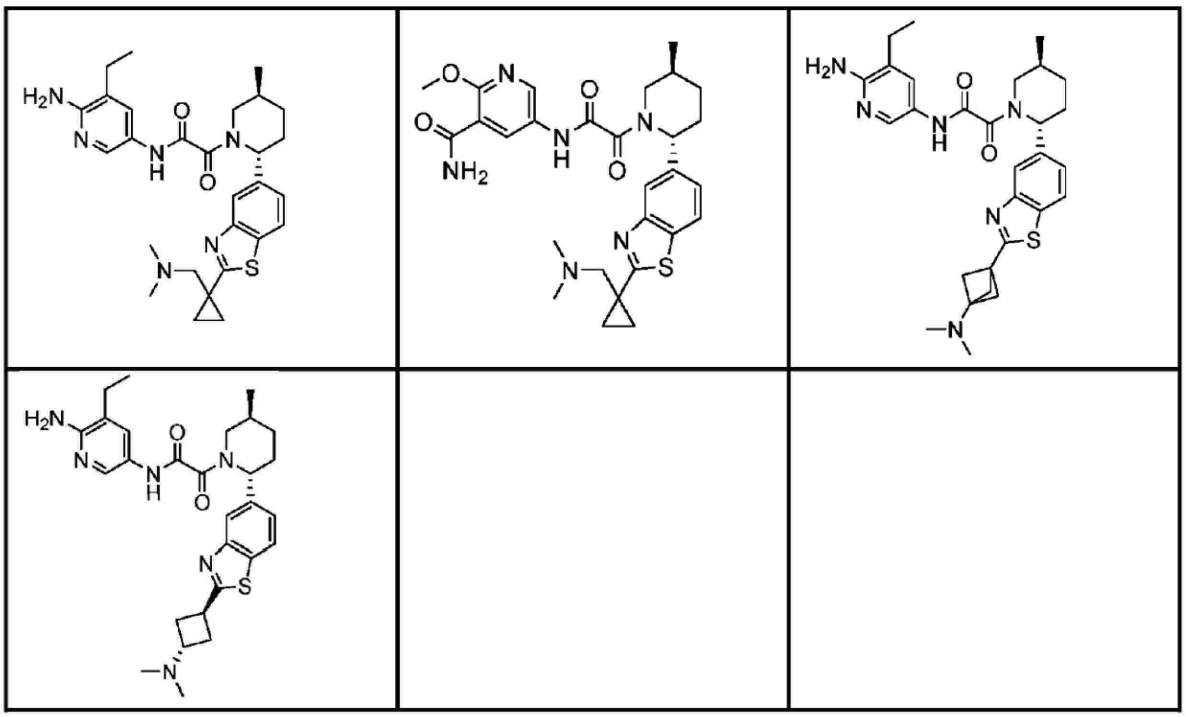
【化７－１５】



【化７－１６】



【化７－１７】



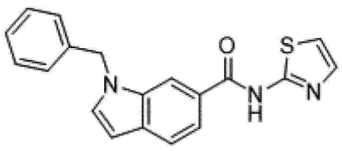
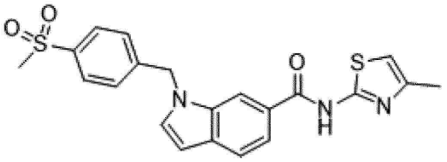
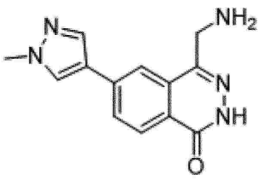
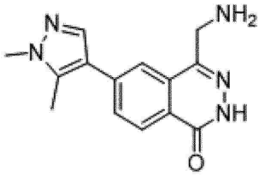
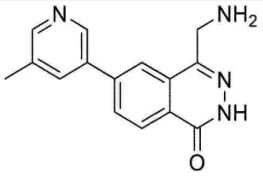
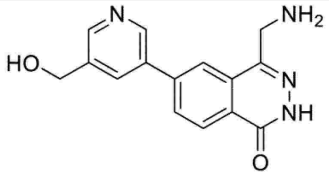
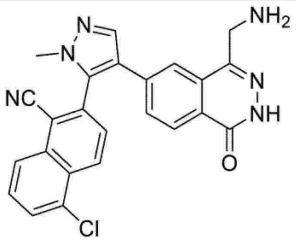
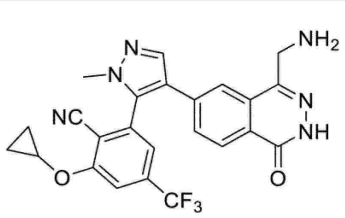
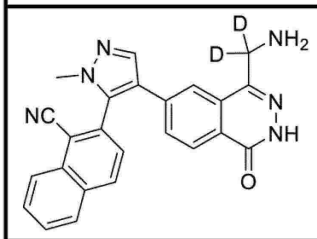
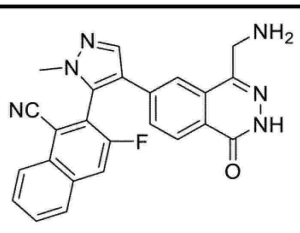
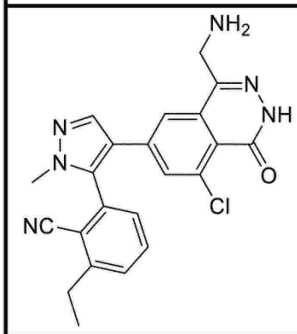
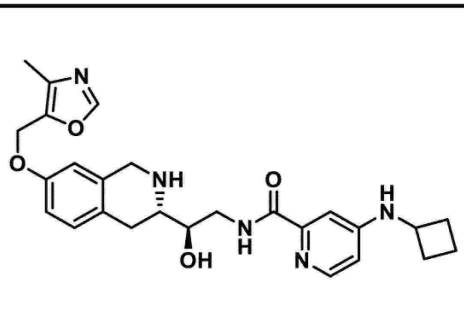
又はその薬学的に許容される塩。

【０２０２】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、表６の化合物からなる群から選択される。

【表８－１】

表６

10

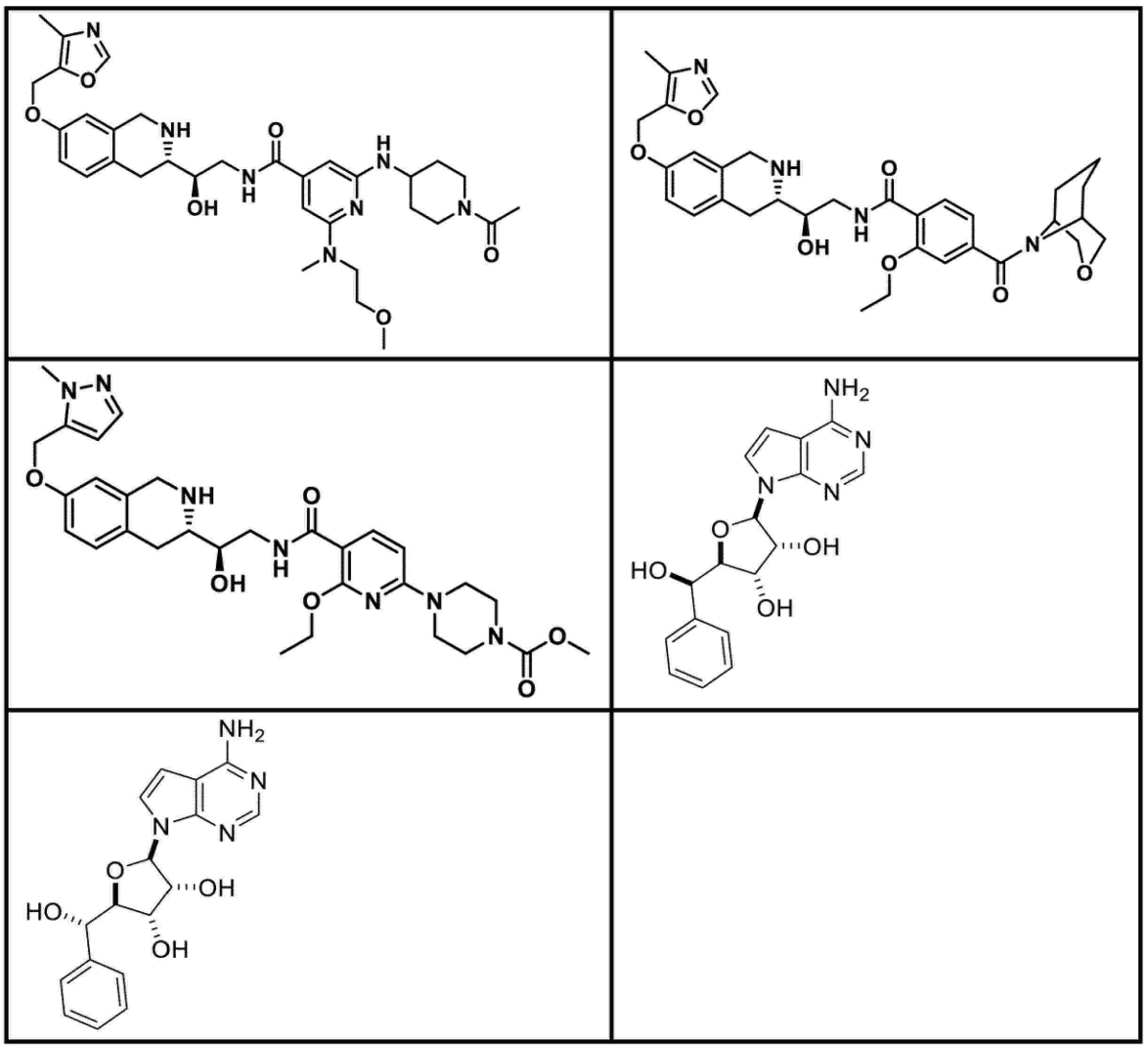
20

30

40

50

【化８－２】



又はその薬学的に許容される塩。

【０２０３】

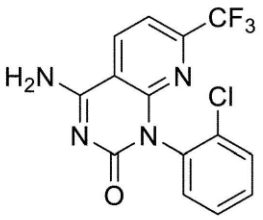
更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０５０４５７（ＷＯ２０２１０５０９１５）、ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０５７６０１（ＷＯ２０２１０８６８７９）、ＷＯ２０２１／１６３３４４、ＷＯ２０２２／０２６８９２、ＵＳ１１０７７１０１、Ｍａｌｉｋ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．ＡＡＣＲ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ，２０２１，Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ １１４０、又はＢｏｎｄａｙ，Ｚ．Ｑ．，ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１８，９，６１２－６１７に開示される化合物から選択され、その全内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０２０４】

組み合わせ製品

本明細書で提供されるのは、ＭＡＴ２Ａ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。組み合わせ製品は、固形腫瘍を含む様々ながんの治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、多くのＭＡＴ２Ａ関連疾患の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＭＡＴ２Ａを阻害することによって治療可能な疾患又は障害の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、ＭＴＡＰ欠損腫瘍の治療に有用である。別の態様において、組み合わせ製品は、多くのＩＩ型ＰＲＭＴ関連疾患の治療に有用である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２０５】
一態様において、本明細書で提供されるのは、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤と、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。
【０２０６】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤と、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。
【０２０７】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤と、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。
【０２０８】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、化合物Ａ：
【化２７】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩であるメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤と、
ＰＲＭＴ５阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。
【０２０９】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤と、化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩であるＰＲＭＴ５阻害剤とを含む、組み合わせ製品である。一実施形態において、ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ　ＨＣｌである。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩と、化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩と、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ製品である。
【０２１０】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。
【０２１１】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。
【０２１２】
一態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な

量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。

【０２１３】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量の化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量の化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量の化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。

【０２１４】

本明細書で提供される医薬組み合わせの投与は、例えば、症状の緩和、進行の遅延、又は阻害に関して、有益な効果、例えば、相乗的な治療効果をもたらし得、また、本発明の組み合わせにおいて使用される薬学的活性成分のうちの１つのみを用いる単剤療法と比較して、更なる驚くべき有益な効果、例えば、副作用の減少、生活の質の改善又は罹患率の低下をもたらし得る。

【０２１５】

治療方法

一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を投与することと、対象に有効量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を投与することとを含む、方法である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２１６】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を少なくとも薬学的に許容される担体とともに含む組み合わせを投与し、それにより、対象のがんを治療することを含む、方法である。

【０２１７】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、ＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む治療上有効な量の医薬組成物及びＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む治療上有効な量の医薬組成物を投与し、それにより、対象のがんを治療することを含む、方法である。

【０２１８】

一実施形態において、医薬の製造のためのＭＡＴ２Ａ阻害剤とＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせの使用が提供される。一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩ又はその薬学的に許容される塩から選択される化合物である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ又はその薬学的に許容される塩から選択される。一実施形態において、医薬の製造のための、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩と、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩の組み合わせが提供される。一実施形態において、医薬の製造のための、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩と、化合物Ｂ、化合物Ｃ、

化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩の組み合わせが提供される。

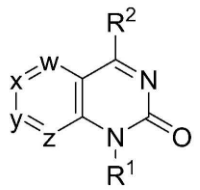
【０２１９】

別の実施形態において、がんの治療のためのＭＡＴ２Ａ阻害剤とＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせの使用が提供される。一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩ又はその薬学的に許容される塩から選択される化合物である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ又はその薬学的に許容される塩から選択される。一実施形態において、がんの治療のための、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩と、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用が提供される。一実施形態において、がんの治療のための、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩と、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの使用が提供される。

【０２２０】

一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、式Ｉの化合物：

【化２８】



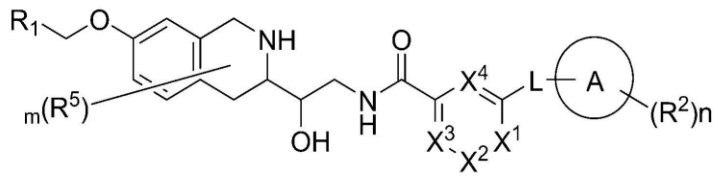
（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２２１】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩの化合物：

【化２９】



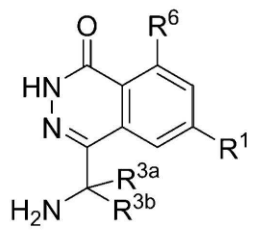
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２２２】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩＩの化合物：

【化３０】



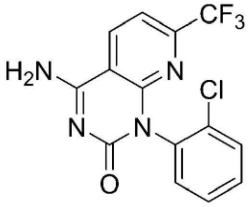
（ＩＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２２３】

更に別の実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、化合物Ａ：

【化３１】



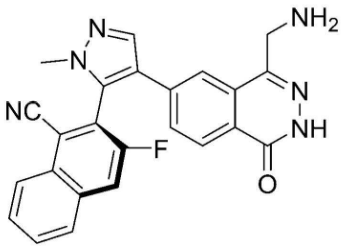
化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩である。

【０２２４】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ：

【化３２】



化合物Ｂ

又はその薬学的に許容される塩である。

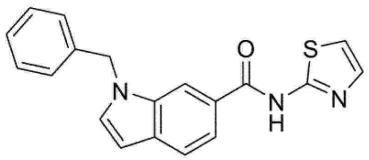
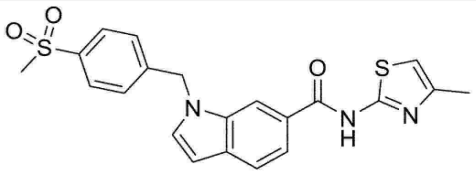
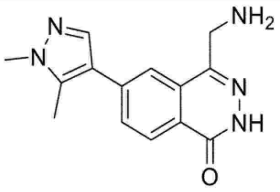
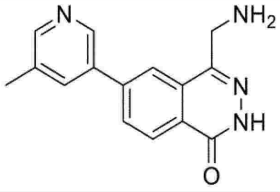
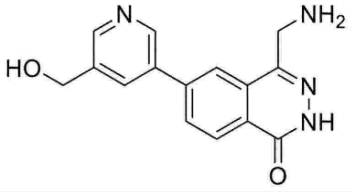
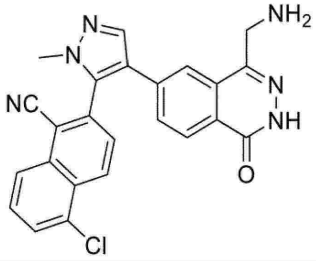
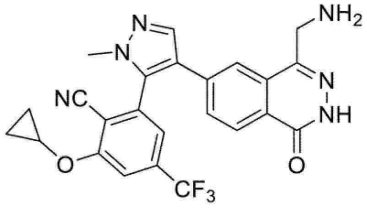
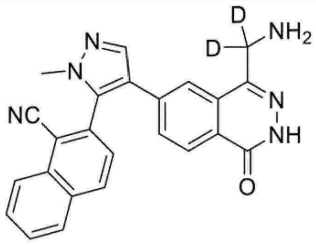
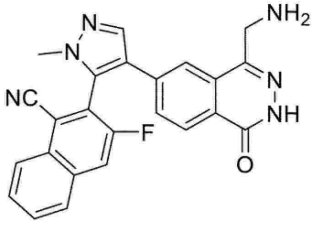
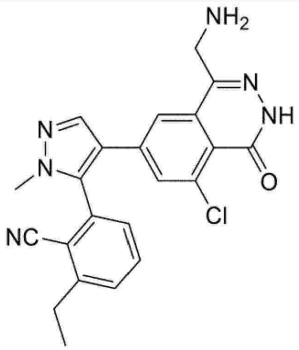
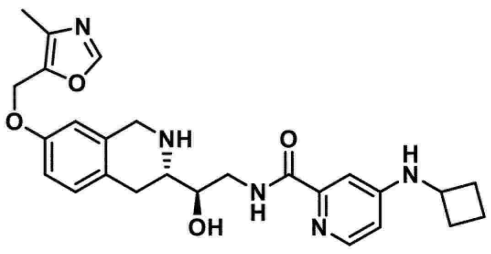
【０２２５】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ　ＨＣｌである。

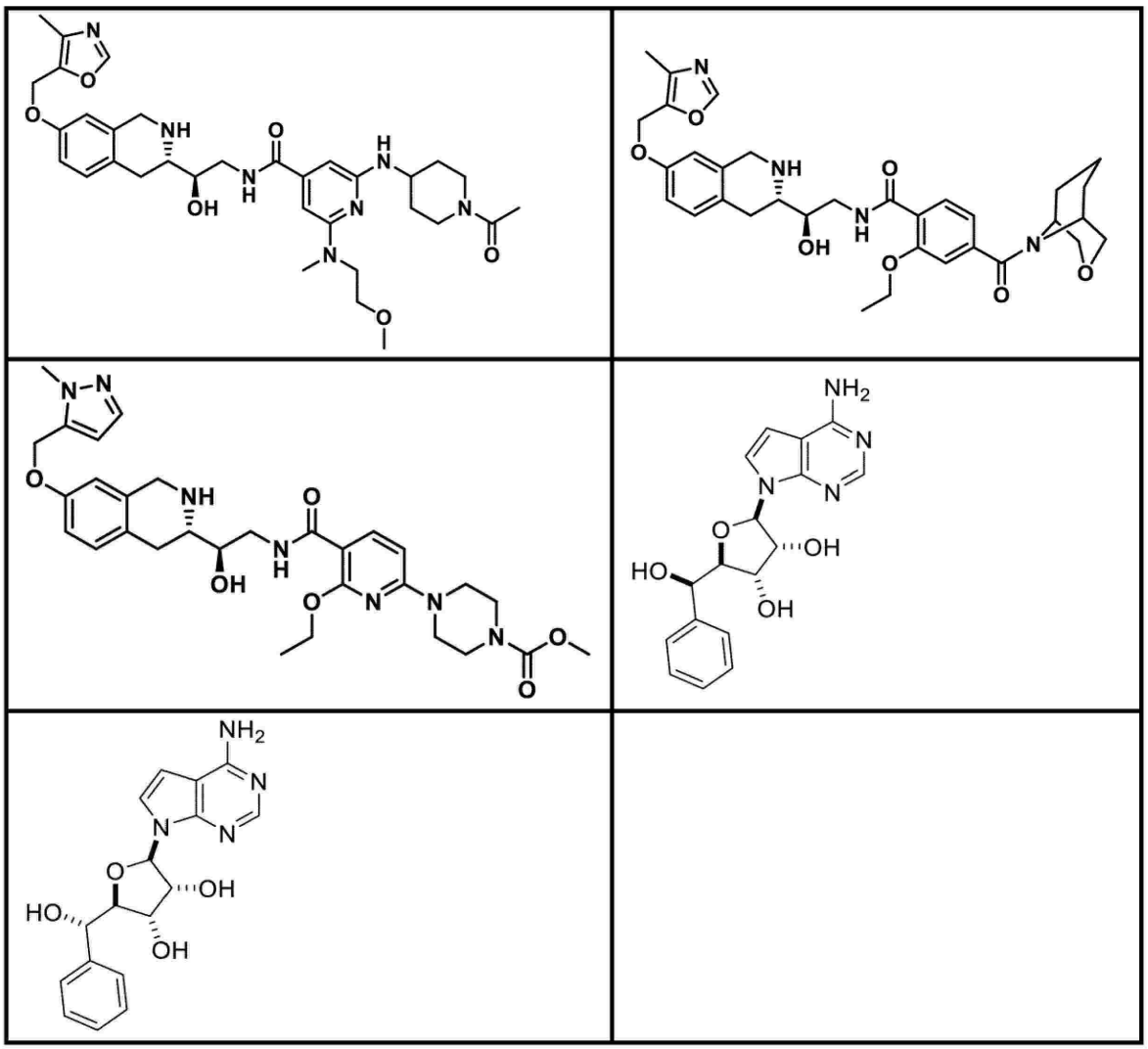
【０２２６】

また別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、以下からなる群から選択される

【表９－１】

【化９－２】

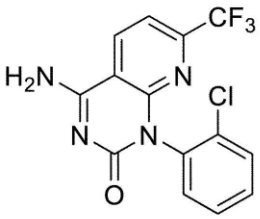


又はその薬学的に許容される塩。

【０２２７】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、有効量の化合物Ａ：

【化３３】

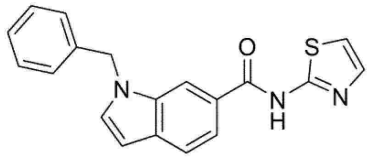
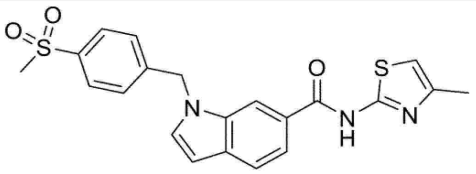
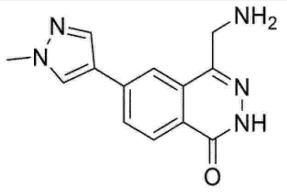
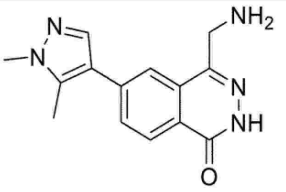
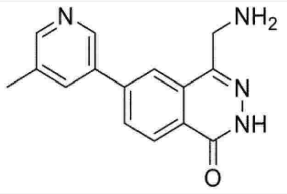
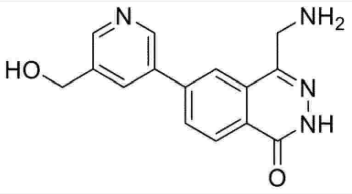
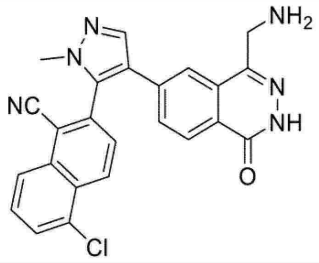
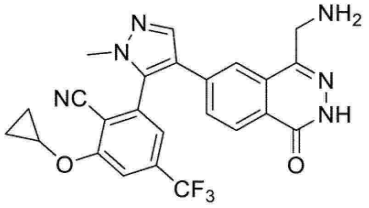
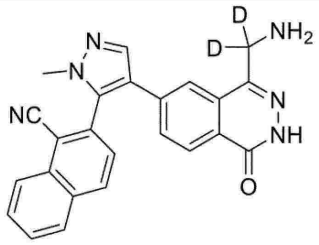
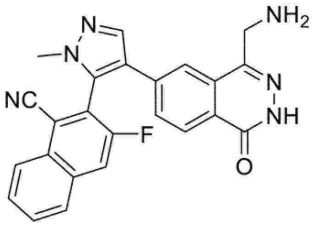
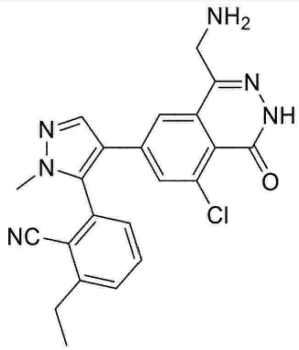
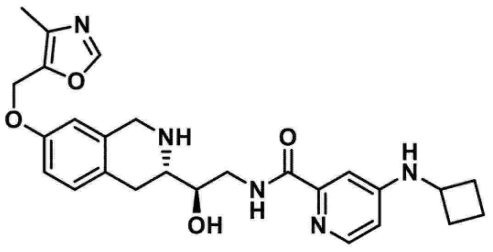


化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩を投与することと、

対象に、以下からなる群から選択される有効量のＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤

【表１０－１】

10

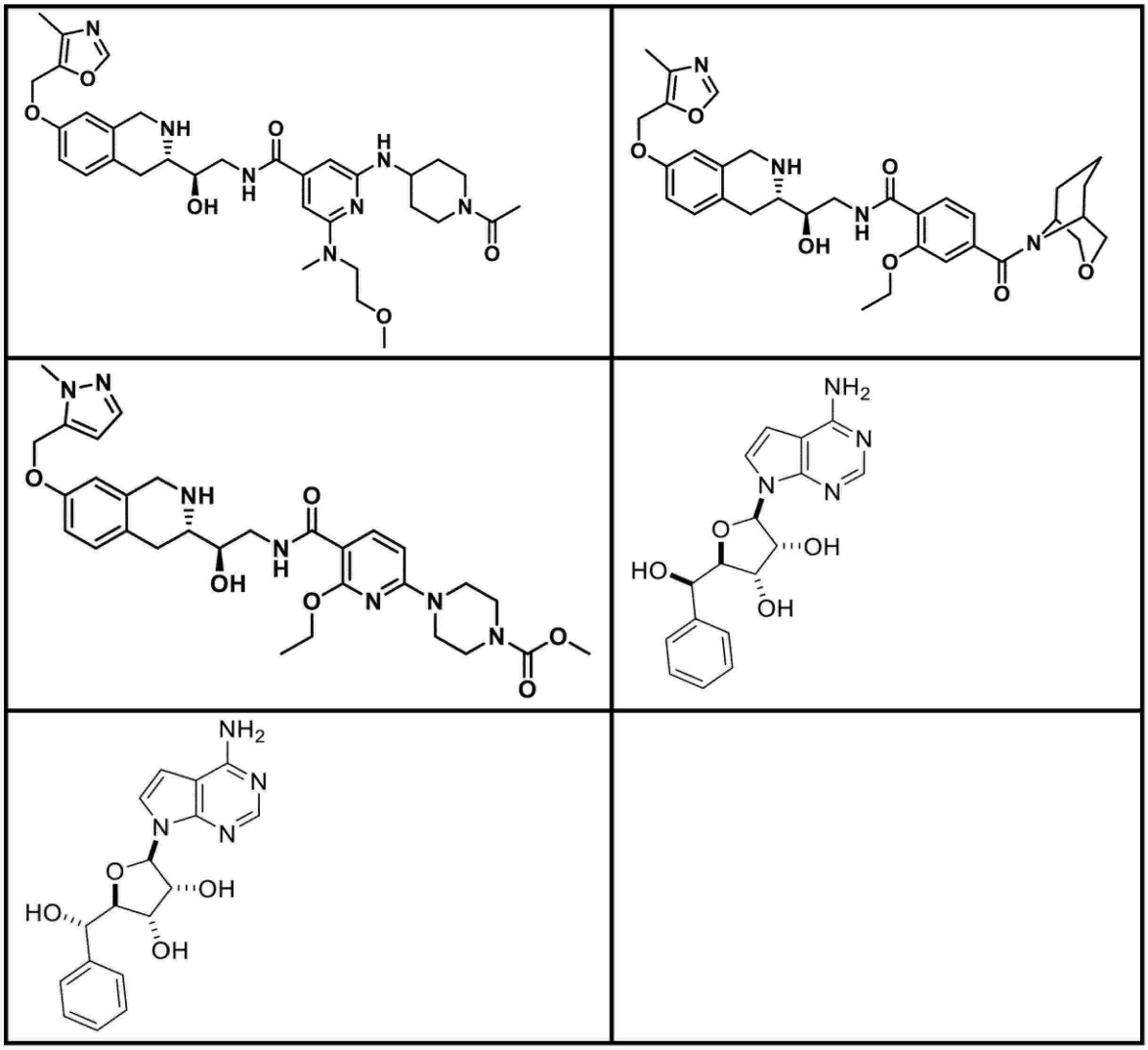
20

30

40

50

【化１０－２】

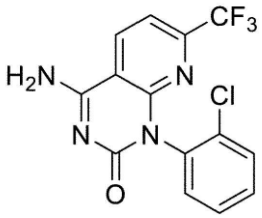


又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２２８】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、有効量の化合物Ａ：

【化３４】

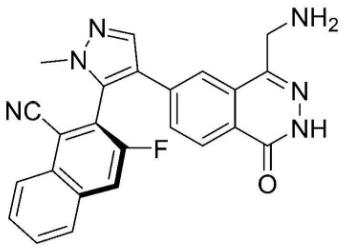


化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩を投与することと、

対象に、有効量の化合物Ｂ：

【化３５】



化合物Ｂ

又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２２９】

一実施形態において、化合物Ｂは、塩酸塩の形態である。

【０２３０】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２３１】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｄ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２３２】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｅ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２３３】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｆ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２３４】

一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｇ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

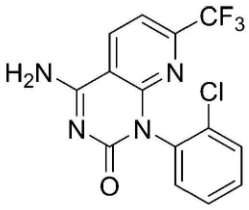
【０２３５】

別の実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に有効量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に有効量の化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２３６】

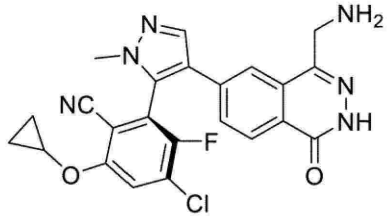
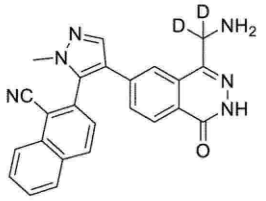
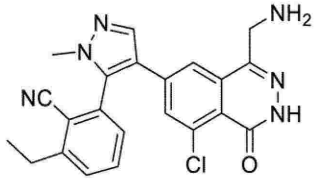
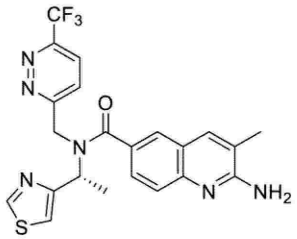
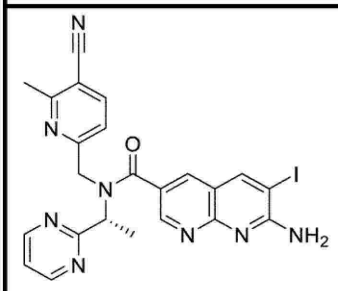
別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、有効量の化合物Ａ：

【化３６】

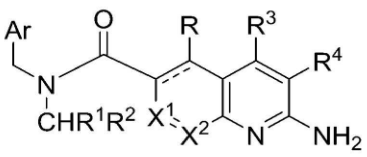


化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩を投与することと、
対象に、以下からなる群から選択される有効量のＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤
【表１１】

 化合物Ｃ	 化合物Ｄ
 化合物Ｅ	 化合物Ｆ
 化合物Ｇ	

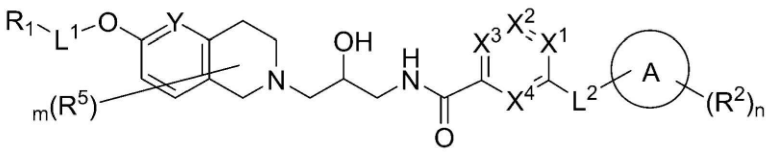
又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。
【０２３７】
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＶの化合物：
【化３７】



（ＩＶ）

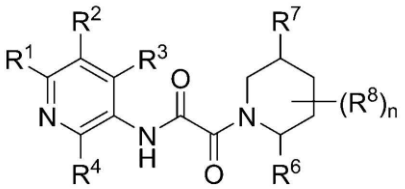
又はその薬学的に許容される塩である。

【０２３８】
一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｆ又はその薬学的に許容される塩である。
【０２３９】
一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｇ又はその薬学的に許容される塩である。
【０２４０】
別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式（Ｖ）の化合物：
【化３８】



（Ｖ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。
【０２４１】
更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式（ＶＩ）の化合物：
【化３９】



（ＶＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。
【０２４２】
一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤と、治療上有効な量のＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤とを投与することを含む、方法である。
【０２４３】
一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤と、ＭＡＴ２Ａ阻害剤とを投与することを含む、方法である。
【０２４４】
一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤と、治療上有効な量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤とを投与することを含む、方法である。
【０２４５】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第２の医薬組成物とを投与することを含む、方法である。

【０２４６】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第２の医薬組成物とを投与することを含む、方法である。
【０２４７】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であるＭＡＴ２Ａ阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量の式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、及び式ＶＩから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であるＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤を含む第２の医薬組成物とを投与することを含む、方法である。
【０２４８】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量の化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む第２の医薬組成物とを投与することを含む、方法である。
【０２４９】
一実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡの蓄積、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、又はこれらの組み合わせを特徴とする。一実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少もしくは欠失、ＭＴＡＰ遺伝子の欠失、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下、ＭＴＡＰタンパク質の欠失、ＭＴＡの蓄積、又はこれらの組み合わせを特徴とする。別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰヌルを特徴とする。また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ遺伝子発現の減少又は欠失を特徴とする。また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰタンパク質の機能低下を特徴とする。また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰタンパク質レベルの低下又は欠失を特徴とする。また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡの蓄積を特徴とする。
【０２５０】
更に別の実施形態において、がんは、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、星細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液様軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、及び中皮腫からなる群から選択される。
【０２５１】
更に別の実施形態において、がんは、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、星細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液様軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、肛門癌、胃癌、結腸癌、大腸癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、食道胃癌、食道癌、悪性末梢神経鞘腫瘍、及び中皮腫からなる群から選択される。
【０２５２】
一実施形態において、がんは、中皮腫である。一実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。別の実施形態において、がんは、非扁平上皮非小細胞肺癌である。一実施形態において、がんは、結腸又は直腸のがんである。一実施形態において、がんは、結腸又は直腸の腺癌である。一実施形態において、がんは、乳癌である。一実施形態において、がんは、乳房の腺癌である。一実施形態において、がんは、胃癌である。一実施形態において、がんは、胃腺癌である。一実施形態において、がんは、膵癌である。一実施形態において、がんは、膵臓腺癌である。一実施形態において、がんは、膀胱癌である。
【０２５３】
一実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ欠損であることを特徴とする。
【０２５４】

また別の実施形態において、がんは、固形腫瘍である。また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ欠失固形腫瘍である。また別の実施形態において、がんは、転移性ＭＴＡＰ欠失固形腫瘍である。

【０２５５】

また別の実施形態において、がんは、転移性である。

【０２５６】

また別の実施形態において、がんは、ＮＳＣＬＣ、中皮腫、頭頸部の扁平上皮癌、唾液腺腫瘍、尿路上皮癌、肉腫、又は卵巣癌である。また別の実施形態において、がんは、ＮＳＣＬＣ、食道胃癌、及び膵癌から選択される。

【０２５７】

また別の実施形態において、がんは、ＭＴＡＰ欠損肺癌又はＭＴＡＰ欠損膵癌、例えば、ＭＴＡＰ欠損ＮＳＣＬＣ又はＭＴＡＰ欠損膵管腺癌（ＰＤＡＣ）又はＭＴＡＰ欠損食道癌である。

【０２５８】

また別の実施形態において、がんは、ＮＳＣＬＣ、中皮腫、頭頸部の扁平上皮癌、唾液腺腫瘍、尿路上皮癌、肉腫、又は卵巣癌である。また別の実施形態において、がんは、ＮＳＣＬＣ、食道胃癌、及び膵癌である。

【０２５９】

一態様において、本明細書で提供されるのは、膀胱癌を治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に治療上有効な量の化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２６０】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、胃癌を治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に治療上有効な量の化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２６１】

更に別の態様において、本明細書で提供されるのは、非小細胞肺癌を治療することを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を投与することと、対象に治療上有効な量の化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩を投与することとを含む、方法である。

【０２６２】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤は、別個の剤形中にある。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６３】

別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤は、同じ剤形中にある。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６４】

別の実施形態において、治療は、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩を、実質的に同時に投与することを含む。更に別の実施形態において、治療は、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩を、異なる時間に投与することを含む。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６５】

また別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（

ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩が対象に投与され、続いて、ＰＲＭＴＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩の投与が投与される一実施形態において、ＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩が対象に投与され、続いて、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩が投与される。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６６】

更に別の実施形態において、方法は、それを必要とする対象に、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を投与することを含む。

【０２６７】

また別の実施形態において、方法は、それを必要とする対象に、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を投与することを含む。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６８】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、経口投与される。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２６９】

別の実施形態において、治療されるがんは、肺癌、結腸及び直腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵癌、脳癌、腎臓癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、胃癌、神経膠腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、肝細胞癌、乳頭型腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、網膜芽細胞腫、子宮頸癌、黒色腫及び／又は皮膚癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、食道癌、ならびに固形腫瘍からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病、及びリンパ腫である。他の実施形態において、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病、又はリンパ腫である。更なる実施形態において、がんは、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）又は小細胞肺癌である。

【０２７０】

一実施形態において、がんは、白血病又はリンパ腫などの血液癌である。ある特定の実施形態において、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態において、白血病は、骨髄性、リンパ球性、骨髄球性、リンパ芽球性、又は巨核球性白血病である。

【０２７１】

更に別の実施形態において、がんは、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、星細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液様軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、及び中皮腫からなる群から選択される。

【０２７２】

一態様において、本明細書で提供されるのは、治療に使用するための、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩である。

【０２７３】

一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療を、それを必要とする対象において行うことにおいて使用するためのものである。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２７４】

本明細書で開示される治療方法のクールに関連する例示的な時間の長さには、約１週間、２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、約１２週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約１６週

間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、約２０週間、約２１週間、約２２週間、約２３週間、約２４週間、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１２ヶ月、約１３ヶ月、約１４ヶ月、約１５ヶ月、約１６ヶ月、約１７ヶ月、約１８ヶ月、約１９ヶ月、約２０ヶ月、約２１ヶ月、約２２ヶ月、約２３ヶ月、約２４ヶ月、約３０ヶ月、約３年、約４年及び約５年が含まれる。

【０２７５】

方法の一実施形態において、方法は、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせ又は組成物を、治療を必要とする対象（ヒト又は動物を含むが、これらに限定されない）（必要であると特定された対象を含む）に投与することを伴う。

【０２７６】

方法の別の実施形態において、治療は、当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを共投与することを含む。一実施形態において、当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、単一の製剤又は単位剤形中にある。更に他の実施形態において、当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、別個の製剤又は単位剤形中にある。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２７７】

前述の方法において、治療は、当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩をほぼ同時に投与すること、又は当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩を異なる時間に投与することを含み得る。前述の方法のいくつかの実施形態において、当該量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩及び／又は当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩は、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩の一方又は両方が単独で投与される場合には有効的ではないが、組み合わせの場合には有効である投与量で投与される。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２７８】

方法の別の実施形態において、治療は、当該量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩と、当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを共投与することを含む。一実施形態において、当該量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、単一の製剤又は単位剤形中にある。更に他の実施形態において、当該量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、別個の製剤又は単位剤形中にある。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２７９】

前述の方法において、治療は、当該量の化合物Ａもしくはその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩をほぼ同時に投与すること、又は当該量の化合物Ａもしくはその薬学的に許容される塩及び当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩を異なる時間に投与することを含み得る。前述の方法のいくつかの実施形態において、当該量の化合物Ａもしくはその薬学的

に許容される塩及び／又は当該量のＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩は、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩の一方又は両方が単独で投与される場合には有効的ではないが、組み合わせの場合には有効である投与量で投与される。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２８０】

医薬組成物

一態様において、本明細書で提供されるのは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

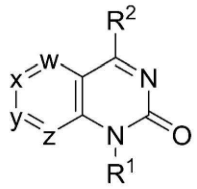
【０２８１】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量のメチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤を含む第１の医薬組成物と、治療上有効な量のＩＩ型タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＩＩ型ＰＲＭＴ）阻害剤を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２８２】

一実施形態において、ＭＡＴ２Ａ阻害剤は、式Ｉの化合物：

【化４０】



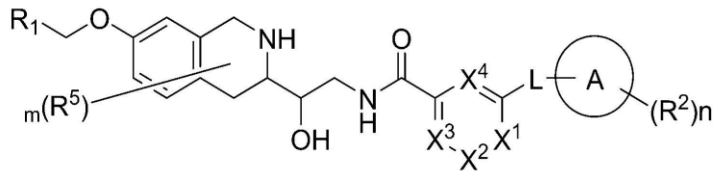
（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２８３】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩの化合物：

【化４１】



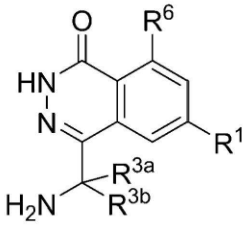
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２８４】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＩＩの化合物：

【化４２】



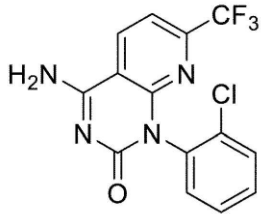
（ＩＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であり、ここで、可変部分は、本明細書で定義される。

【０２８５】

更に別の態様において、本明細書で提供されるのは、

【化４３】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩を含む第１の医薬組成物と、
治療上有効な量のＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む第２の医薬組成物とを含む、組み合わせ製品である。

【０２８６】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０２８７】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＩＶの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【０２８８】

別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式Ｖの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【０２８９】

更に別の実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、式ＶＩの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

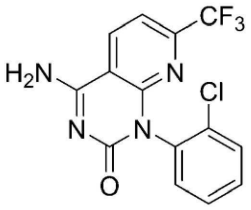
【０２９０】

一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤は、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇ、又はその薬学的に許容される塩から選択される化合物である。

【０２９１】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ：

【化４４】



化合物Ａ

又はその薬学的に許容される塩；ＩＩ型ＰＲＭＴ５阻害剤又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９２】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｂ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９３】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｃ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９４】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｄ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９５】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｅ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９６】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｆ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９７】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｇ又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０２９８】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩；治療上有効な量の化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、化合物Ｆ、及び化合物Ｇから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物である。

【０２９９】

一実施形態において、医薬組成物は、患者のがんの治療に使用するためのものである。一実施形態において、医薬組成物は、患者の固形腫瘍の治療に使用するためのものである。

【０３００】

投与／投与量／製剤

別の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書で開示される化合物を薬学的に許容される担体とともに含む、医薬組成物又は医薬組み合わせである。

【０３０１】

組み合わせ製品の一実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩ

アルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同じ製剤中にある。組み合わせ製品の別の実施形態において、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤及びＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤は、別個の製剤中にある。本実施形態の更なる実施形態において、製剤は、同時投与又は逐次投与用である。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０３０２】

組み合わせの投与は、組み合わせを単一の製剤もしくは単位剤形で投与すること、組み合わせの個々の剤を同時ではあるが別個に投与すること、又は組み合わせの個々の剤を任意の好適な経路によって逐次投与することを含む。組み合わせの個々の剤の投与量は、剤（複数可）のうちの１つを、組み合わせの他の剤（複数可）と比較してより頻繁に投与する必要があることもある。したがって、適切な投与を可能にするために、包装された医薬製品は、剤の組み合わせを含有する１つ以上の剤形と、剤の組み合わせのうちの１つを含有し、組み合わせの他の剤（複数可）は含有しない１つ以上の剤形とを含み得る。

【０３０３】

医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性を与えることなく、特定の患者、組成物及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量が得られるように変化させてもよい。

【０３０４】

特に、選択される投与量のレベルは、採用される特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物もしくは材料、治療を受ける患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態及び過去の病歴、ならびに医療分野でよく知られている同様の要因を含む、様々な要因に依存する。

【０３０５】

当該技術分野における通常の技術を有する医師、例えば、内科医又は獣医であれば、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、内科医又は獣医は、開示化合物の用量が設定された医薬組成物の投与を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。

【０３０６】

具体的な実施形態において、投与の容易性及び投与量の均一性のために、化合物を投与単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される場合、投与単位剤形は、治療を受ける患者に対する単位投与量として適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要な医薬ビヒクルとともに所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の開示化合物を含有する。投与単位剤形は、（ａ）開示化合物の固有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、ならびに（ｂ）患者の疼痛、抑鬱性障害、又は薬物依存の治療のためにかかる開示化合物を調合する／製剤化する技術分野における本質的な制限によって規定され、またそれに直接依存する。

【０３０７】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を使用して製剤化される。一実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、治療上有効な量の開示化合物と、薬学的に許容される担体とを含む。

【０３０８】

毒性を伴わずに効力をもたらす薬物化合物の最適な比率、個々の投与量及び組み合わせ投与量、ならびに濃度は、標的部位に対する活性成分の利用可能性のカイネティクスに基づき、当業者に知られている方法を使用して決定される。

【０３０９】

本明細書で考察される組成物のいずれかの投与経路には、経口、鼻腔、直腸、経膣、非経口、頬、舌下又は局所が含まれる。化合物は、任意の好適な経路による投与、例えば、経口又は非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌側、（経）頬、（経）尿道、

膣（例えば、経膣及び膣周辺）、（経）鼻及び（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、及び局所投与用に製剤化され得る。一実施形態において、好ましい投与経路は、経口である。

【０３１０】

好適な組成物及び剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ゼラチンカプセル剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮パッチ、ゲル剤、散剤、ペレット剤、マグマ剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、ペースト剤、貼付剤、ローション剤、ディスク剤、坐剤、鼻腔又は経口投与用の液体スプレー剤、吸入用の乾燥粉末剤又はエアロゾル製剤、膀胱内投与用の組成物及び製剤などが挙げられる。製剤及び組成物は、本明細書に記載される特定の製剤及び組成物に限定されないことが理解されるべきである。

【０３１１】

経口適用には、錠剤、糖衣錠、液剤、ドロップ剤、坐剤、又はカプセル剤、カプレット剤、及びゼラチンカプセル剤が特に好適である。経口使用が意図された組成物は、当該技術分野において知られている任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、錠剤の製造に好適である不活性で無毒性の薬学的賦形剤からなる群から選択される１つ以上の剤を含有し得る。そのような賦形剤としては、例えば、ラクトースなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンなどの造粒剤及び崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢化剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされなくてもよいし、美観又は活性成分の放出遅延のために既知の技術によってコーティングされてもよい。経口用製剤はまた、活性成分を不活性希釈剤と混合した硬ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

【０３１２】

非経口投与の場合、開示化合物は、注射又は注入用、例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下注射もしくは注入用、又はボーラス投与もしくは持続注入での投与用に製剤化することができる。油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤、乳剤が使用されてもよく、任意選択により、懸濁化剤、安定化剤又は分散剤などの他の製剤化剤を含有する。

【０３１３】

キット

一態様において、本開示は、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩とを含む、がんを治療するためのキットを提供する。

【０３１４】

ある特定の実施形態において、キットは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物と、ＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物とを含む、医薬製品を含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態において、キットは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼＩＩアルファ（ＭＡＴ２Ａ）阻害剤又はその薬学的に許容される塩；ＰＲＭＴ　ＩＩ型阻害剤又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物を含む。一実施形態において、ＩＩ型ＰＲＭＴ阻害剤は、ＰＲＭＴ５阻害剤である。

【０３１６】

追加の実施形態において、医薬キットが提供される。キットは、医薬組成物の保存のために承認された密封容器を含み、この容器には上記の医薬組成物のうちの１つが含まれている。いくつかの実施形態において、密封容器は、空気と成分の接触を最小限にするものであり、例えば、エアレスボトルである。他の実施形態において、密封容器は、密封チューブである。キットには、組成物の使用のための説明書及び組成物についての情報が含まれるものとする。

【０３１７】
具体的な実施形態において、組み合わせの化合物は、組み合わせの化合物全てを含有する単一の製剤もしくは単位剤形を投与するか、又は組み合わせの化合物の別個の製剤もしくは単位剤形を投与するかにかかわらず、同じスケジュールで投与することができる。しかしながら、組み合わせで使用される化合物のいくつかは、１日１回よりも頻繁に投与される場合もあれば、組み合わせの他の化合物とは異なる頻度で投与される場合もある。したがって、一実施形態において、キットは、化合物の組み合わせの化合物全てを含有する製剤又は単位剤形と、剤の組み合わせの化合物のうちの１つを含むが追加の活性化合物は含まない追加の製剤又は単位剤形とを容器内に含み、剤形を一定のスケジュールで投与するための説明書を含有する。
【０３１８】
本明細書で提供されるキットには、例えば、患者もしくは医療提供者に対して、又は包装された医薬製剤のラベルとして、処方情報が含まれる。処方情報には、例えば、医薬製剤に関する有効性、投与量及び投与、禁忌、ならびに副作用情報が含まれ得る。
【０３１９】
前述の全てにおいて、本発明の化合物の組み合わせは、単独で、混合物として、又は追加の活性剤とともに投与することができる。
【０３２０】
本明細書で提供されるキットは、その中に収容される構成要素を適切に維持するために必要な条件（例えば、冷蔵又は冷凍）に合わせて設計することができる。キットは、その中に入っている構成要素の識別情報、及び使用説明（例えば、投与パラメーター、活性成分（複数可）の臨床薬理学、例えば、作用機序（複数可）、薬物動態学及び薬力学、副作用、禁忌など）を含む、ラベル又は添付文書を含有し得る。
【０３２１】
キットの各構成要素は、個々の容器内に封入することができ、様々な容器の全てを単一の包装内に収めることができる。ラベル又は添付文書は、ロット番号及び有効期限などの製造元情報を含み得る。ラベル又は添付文書は、例えば、構成要素を収容する物理的構造と一体化させるか、物理的構造内に別個に収容するか、又はキットの構成要素（例えば、アンプル、シリンジ又はバイアル）に貼り付けることができる。
【０３２２】
当業者であれば、本明細書に記載される具体的な手順、実施形態、特許請求の範囲、及び実施例に対する多くの等価物を認識し、又は通常の実験以上のことをすることなく当該等価物を確認することができるであろう。そのような等価物は、本開示の範囲内であり、添付の特許請求の範囲に含まれるものとみなされる。例えば、反応条件、例えば、限定するものではないが、反応時間、反応サイズ／体積、及び実験試薬、例えば、溶媒、触媒、圧力、雰囲気条件、例えば、窒素雰囲気、及び還元／酸化剤を、通常の実験以上のことを行うことなく、当該技術分野で認識されている代替物を用いて変更することは、本出願の範囲内であることは理解されるべきである。
【０３２３】
本明細書において値及び範囲が提供される場合、これらの値及び範囲によって包含される全ての値及び範囲は、本開示の範囲内に包含されることを理解されたい。更に、これらの範囲内にある全ての値、ならびに値の範囲の上限又は下限も本出願によって企図される。
【０３２４】
以下の実施例は、本開示の態様を更に例示するものである。しかしながら、これらの実施例は、記載される本開示の教示をあらゆる意味で限定するものではない。
【実施例】
【０３２５】
本明細書に開示される化合物及び方法を以下の実施例によって更に説明するが、更なる限定として解釈されるべきではない。本開示の実施は、特に指定のない限り、当該技術分

野の範囲内である、有機合成、細胞生物学、細胞培養、及び分子生物学の従来の技術を採用する。

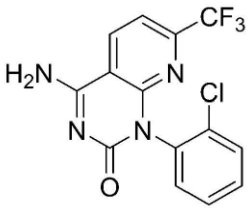
【０３２６】

本明細書で開示される化合物を調製するためのプロセスは、少なくともＷＯ２０２０／１２３３９５、ＷＯ２０２１／０５０９１５、ＷＯ２０２１／０８６８７９、ＷＯ２０２１／１６３３４４、ＷＯ２０２２／０２６８９２、ＵＳ１１０７７１０１、Ｍａｌｉｋ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．ＡＡＣＲ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ，２０２１，Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ １１４０、及びＢｏｎｄａｙ，Ｚ．Ｑ．，ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１８，９，６１２－６１７に見出すことができ、これらの内容は、その全体が援用される。

【０３２７】

化合物Ａ：表１の化合物１６７であるＭＡＴ２Ａ阻害剤

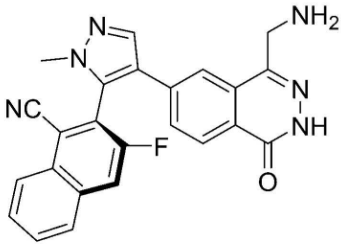
【化４５】



化合物Ａ

化合物Ｂ：ＰＲＭＴ５阻害剤

【化４６】



化合物Ｂ

【０３２８】

実施例１：ＰＲＭＴ５阻害剤と組み合わせたＭＡＴ２Ａ阻害剤のｉｎ ｖｉｖｏ有効性

マウス異種移植片における抗腫瘍有効性

化合物Ａ及び化合物Ｂの単剤抗腫瘍剤としての効果及び組み合わせでの効果を、ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍細胞株のＭＴＡＰアイソジェニックペア（ＷＴ又はＭＴＡＰ欠失）で評価する。細胞をＤＭＥＭ／Ｆ１２ ＧｌｕｔａＭＡＸ（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号１０－５６５－０１８）及び１０％ウシ胎児血清中で拡大培養する。これらの細胞は、マイコプラズマを含まず、ＳＴＲプロファイリングによってＨＣＴ－１１６であることが認証される。対数増殖期の２５０万個の細胞を５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌ含有ハンクス平衡塩溶液中に再懸濁し、レシピエントである雌のＣＢ１７／Ｉｃｒ－Ｐｒｋｄｃ^{ｓｃｉｄ}／ＩｃｒＩｃｏＣｒｌマウスのそれぞれの脇腹に皮下移植する。マウスは、コーンコブを敷き詰めたマイクロアイソレーターケージに収容し、ケージには無菌の巣材（Ｉｎｎｏｖｉｖｅ）及びバイオハット（Ｂｉｏ－Ｓｅｒｖ）からなるエンリッチメントが追加されている。水（Ｉｎｎｏｖｉｖｅ）及び食餌（Ｔｅｋｌａｄ Ｇｌｏｂａｌ １９％ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｔｒｕｄｅｄ Ｄｉｅｔ ２９１９、Ｉｒｒａｄｉａｔｅｄ）は、自由摂取とする。環境は、１２時間照明周期で、およそ６８～７２°Ｆ及び相対湿度４０～６０％に維持する。

【０３２９】

腫瘍体積（ＴＶ）は、次式を使用して算出する：ＴＶ（ｍｍ^3）＝（幅×幅×高さ）／２。試験期間中に休薬期間は設けず、全てのマウスは１４日目の最終投与後に安楽死させる。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は、［（対照のＴＶ$_{最終}$－処置群のＴＶ$_{最終}$）／（対照のＴＶ$_{最終}$－対照のＴＶ$_{開始}$）×１００］によって算出する。ＴＶは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン９．１．０を利用して統計的有意性について解析する。二元配置反復測定ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較を利用し、最終腫瘍測定からＰ値を出し、０．０５未満であれば、統計的に有意であるとみなす。

【０３３０】

投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ１５０ｍｍ^{3}であり、７匹のマウスを各処置群に無作為に割り付ける。試験デザインは両モデルとも同じであり、試験は６つの処置群から構成される。マウスに、ビヒクル、化合物Ａ　５ｍｇ／ｋｇ、化合物Ｂ　５０ｍｇ／ｋｇ、又は化合物Ａ　５ｍｇ／ｋｇ及び化合物Ｂ　５０ｍｇ／ｋｇを１日１回経口投与する。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水である。

【０３３１】

ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせは、単剤療法よりもＴＧＩの増大をもたらした。

【０３３２】

Ｈ８３８　ＮＳＣＬＣ異種移植モデル

Ｈ８３８　ＮＳＣＬＣ異種移植モデルにおいて、用量反応性ＴＧＩを、単剤療法及び組み合わせで評価する。

【０３３３】

ＮＣＩ－Ｈ８３８腫瘍細胞株を、１０％熱不活化ウシ胎児血清を加えたＲＰＭＩ－１６４０培地中の単層培養物として、空気中５％CO_2の雰囲気下、３７℃でｉｎ　ｖｉｔｒｏで維持する。腫瘍細胞を定期的に週２回継代し、継代は４～５回を超えないようにする。指数関数的増殖期に成長している細胞を採取し、腫瘍接種のために計数する。腫瘍発生のために、各マウスに対し、０．１ｍＬのＲＰＭＩ－１６４０とＭａｔｒｉｇｅｌの混合物（１：１の比率）中の１０００万個のＮＣＩ－Ｈ８３８腫瘍細胞を右脇腹に皮下接種する。平均腫瘍サイズが約１４２ｍｍ^{3}に達した時点で処置を開始し、次いで、平均腫瘍体積が各処置群で同じになるようにマウスを各群に割り付ける。有効性試験の各群は、１０匹のマウスで構成される。

【０３３４】

投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ１５０ｍｍ^{3}であり、１０匹のマウスを各処置群に無作為に割り付ける。マウスに、ビヒクル、化合物Ａ、化合物Ｂ、又は化合物Ａ及び化合物Ｂを１日１回経口投与する。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水である。

【０３３５】

ＰＲＭＴ５阻害剤とＭＡＴ２Ａ阻害剤の組み合わせは、単剤療法よりもＴＧＩの増大をもたらした。

【０３３６】

ＬＵ９９　ＮＳＣＬＣ異種移植モデル

ＬＵ９９　ＮＳＣＬＣ異種移植モデルにおいて、用量反応性ＴＧＩを、単剤療法及び組み合わせで評価する。投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ１５０ｍｍ^{3}であり、１０匹のマウスを各処置群に無作為に割り付ける。マウスに、ビヒクル、化合物Ａ、化合物Ｂ、又は化合物Ａ及び化合物Ｂを１日１回経口投与する。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水である。

【０３３７】

ＰＲＭＴ５阻害剤とＭＡＴ２Ａ阻害剤の組み合わせは、単剤療法よりもＴＧＩの増大をもたらした。

【０３３８】

実施例２：薬力学的バイオマーカー

ＭＡＴ２Ａ阻害により、血漿及び腫瘍中のｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）が有効な用量で減少するが、ＰＲＭＴ５ｉではＳＡＭの調節はみられない

化合物Ａで処置した腫瘍では、血漿及び腫瘍中のＳＡＭが用量依存的に減少されることが期待される。化合物Ｂで処置した腫瘍では、ＳＡＭの顕著な調節を受けることは期待されない。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせにより、ＳＡＭの顕著な減少が期待される。

【０３３９】

ＳＡＭ分析の方法：腫瘍サンプルを、１体積の０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液中でホモジナイズする。組織ホモジネートは、必要に応じて、０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液で希釈する。

【０３４０】

血漿、組織ホモジネート又は希釈した組織ホモジネートサンプルのそれぞれの３０μＬのアリコートを１００μＬの内標準溶液（０．１％過塩素酸を含有する８５％アセトニトリル水溶液中のＤ３－ＳＡＭ）と混合する。混合物をシェーカーで１５分間ボルテックス処理し、その後、４０００ｒｐｍで１５分間遠心分離にかける。ＬＣ／ＭＳ／ＭＳへの注入のために、６０μＬの上清のアリコートを６０μＬの水と混合する。

【０３４１】

ＳＡＭ粉末をジメチルスルホキシド中に溶解し、ストック濃度を１ｍｇ／ｍＬにする。１ｍｇ／ｍＬストック溶液１０μＬを、０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液９９０μＬに加える。連続希釈を実施して、標準濃度２、５、２０、１００、２００、１０００、２０００、５０００ｎｇ／ｍＬ、及びＱＣ濃度１０、５０及び５００ｎｇ／ｍＬを得る。校正標準サンプル及び品質管理サンプル（各３０μＬ）は、０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液に試験化合物を加えることによって調製し、得られた溶液を同じバッチで未知のサンプルと処理する。次いで、１０μＬをＨＰＬＣ／ＭＳ分析に供する。

【０３４２】

全てのＬＣ分離には、オートサンプラーを備えるＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－３０ＡＤバイナリーＨＰＬＣポンプを使用する。分析種のクロマトグラフィ分離は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ（１５０×２．０ｍｍ、４μ）カラム上で、高速グラジエント条件及び移動相Ａ（１５ｍＭ酢酸アンモニウム／水）及びＢ（メタノール：アセトニトリル５０：５０（ｖ／ｖ）、０．１％ギ酸含有）により達成される。検出には、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ）のＴｕｒｂｏ　Ｉｏｎｓｐｒａｙインターフェースを備えるＳｃｉｅｘ　ＱＴＲＡＰ　５０００（ＭＳ／ＭＳ）質量分析計を使用する。機器は、衝突ガスとしてアルゴンを採用する陽イオン多重反応モニタリング（ＭＲＭ）モードで作動させる。次のＭＲＭトランジションをモニタリングする：ＳＡＭ及び内部標準（Ｄ３－ＳＡＭ）のそれぞれでｍ／ｚ　３９９．１→２５０及びｍ／ｚ　４０２．１→２５０。Ｓｃｉｅｘ　Ａｎａｌｙｓｔ　１．７．２ソフトウェアでデータを取得し、処理する。

【０３４３】

単剤療法及び併用治療はＭＴＡＰ欠失腫瘍においてＳＤＭＡを優先的に調節する

ＭＡＴ２Ａ阻害剤とＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせにより、対称型ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）によって測定した場合、ＰＲＭＴ５を介したタンパク質メチル化事象の減少が期待される。ＳＤＭＡは、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇの市販抗体（カタログ番号１３２２２、Ｄａｎｖｅｒｓ，ＭＡ）又は代替抗体を用いて、ＷＢ、ＥＬＩＳＡ又はＩＨＣによって測定される。

【０３４４】

ＷＢ分析の方法：異種移植組織片をドライアイス上で保存し、２ｍｍ切片をスライスし、４００μｌの氷冷ＴＰＥＲ溶解緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　＃７８５１０）に移す。組織片を、Ｏｍｎｉ　Ｔｉｐホモジナイザーを４５秒間使用して、ホモジナイズする。ホモジナイズしたサンプルを、１３０００ｒｐｍ、４℃で２０分間遠心分離にかけ

る。上清を回収し、ビシンコニン酸アッセイ（Ｐｉｅｒｃｅ　＃２３２２５）を使用してタンパク質を定量する。５０ミリグラムのタンパク質を、勾配４～１２％のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　＃ＷＧ１４０２ＢＯＸ）にＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離し、ｉＢＬＯＴ　Ｔｒａｎｓｆｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　＃ＩＢ２１００１；ＩＢ２３００１）を使用してニトロセルロースメンブレンに転写する。メンブレンをＳｕｐｅｒＢｌｏｃｋ　Ｔ２０ブロッキング緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　＃３７５３６）又はＢｌｏｔｔｏ溶液（Ｔｈｅｒｍｏｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＃３７５３０）で１時間ブロッキングし、次いで、対称ジメチルアルギニン（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　＃１３２２２）、ＭＡＴ２Ａ（Ａｂｃａｍ　＃１８６１２９）及びビンキュリン（Ａｂｃａｍ　＃２１９６４９）に対する一次抗体とともにインキュベートする。適切な二次抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　＃７０７４Ｓ、７０７６Ｓ）をメンブレンに加え、続いて、ＴＢＳＴ溶液で洗浄する。メンブレンを、ＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ　Ｐｉｃｏ又はＷｅｓｔ　Ｆｅｍｔｏ　ＥＣＬ基質（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　＃３４５８０、＃３４０９５）を使用して現像し、ＢｉｏＲａｄ　ＣｈｅｍｉＤｏｃ（ＢｉｏＲａｄ　＃１７０８２６５）又は同様の方法で可視化する。

【０３４５】

ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失腫瘍において、化合物Ａ及び化合物Ｂにより、ＳＤＭＡの減少が期待される。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせにより、ＳＤＭＡの顕著な減少がもたらされる。

【０３４６】

Ｈ８３８　ＮＳＣＬＣ異種移植片において、化合物Ａ及び化合物Ｂにより、ＳＤＭＡの減少が期待される。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせにより、いずれかの剤の単剤療法と比較して、ＳＤＭＡの減少が増大する。

【０３４７】

ＬＵ９９　ＮＳＣＬＣ異種移植片において、化合物Ａ及び化合物Ｂにより、ＳＤＭＡの減少が期待される。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせにより、いずれかの剤の単剤療法と比較して、ＳＤＭＡの減少が増大する。

【０３４８】

実施例３：細胞増殖評価

ＨＣＴ１１６、ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ－／－（ＣＲＩＳＰＲでＭＴＡＰノックアウト）、Ｈ８３８、及びＫＰ４の４つの細胞株を使用して、細胞増殖に対するＭＡＴ２Ａ阻害剤とＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせ効果を評価する。Ｈ８３８細胞以外は全て、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ　ＮｕｃＬｉｇｈｔ　Ｇｒｅｅｎ又はＲｅｄ　Ｌｅｎｔｉｖｉｒｕｓ　Ｒｅａｇｅｎｔで安定的に形質導入される。細胞を、未処理細胞が培養６日後に７０～９０％のコンフルエンシーに達するのに最適な密度で、９６ウェルプレートに播種する。２４時間後、それぞれ３倍連続希釈したＭＡＴ２Ａ阻害剤及びＰＲＭＴ５阻害剤により６×１１の二重滴定マトリックス形式で細胞を処理する。対照細胞は、各単一の剤を１０点３倍連続希釈の滴定を用いて、又は０．２％ＤＭＳＯで並行処理される。全てのデータポイントを技術的デュプリケートで実施する。６日後、ＩｎｃｕＣｙｔｅ　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍを使用して細胞の画像を得る。Ｈ８３８細胞のみ、画像取得前に、Ｖｙｂｒａｎｔ　ＤｙｅＣｙｃｌｅ　Ｇｒｅｅｎ　Ｓｔａｉｎで９０分間標識する。データは、ＤＭＳＯ処置細胞の平均に対して正規化する。単剤で処理した細胞の用量反応曲線をＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアの４ＰＬ曲線フィッティングを使用して作成し、組み合わせ処理した細胞について、Ｂｌｉｓｓ、ＨＳＡ、及びＬｏｅｗｅモデルから算出される相乗作用／拮抗作用スコアをＣｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアを使用して作成する。

【０３４９】

実施例４：ＭＴＡ測定

方法

３０分及び４８時間の細胞培養後に、ＫＰ４、ＢｘＰＣ３、ＲＴ１１２／８４、Ｈ６４７、Ｈ４６０細胞株を評価した。トリプシン処理し、ＰＢＳで洗浄した後、細胞を計数し、次いで、ペレット化し、急速凍結し、使用するまで－８０℃で保存した。ＭＴＡ　ＬＣ－ＭＳ分析のために、細胞を０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液３０μＬ中で、穏やかに振盪させながら、ホモジナイズした。ホモジネートサンプルを１００μＬの内標準溶液（０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液中のＤ３－ＭＴＡ）と混合する。混合物をシェーカーで１５分間ボルテックス処理し、その後、４０００ｒｐｍで１５分間遠心分離にかける。ＬＣ／ＭＳ／ＭＳへの注入のために、６０μＬの上清のアリコートを６０μＬの水と混合する。

【０３５０】

ＭＴＡ粉末をジメチルスルホキシド中に溶解し、ストック濃度を１ｍｇ／ｍＬにする。１ｍｇ／ｍＬストック溶液１０μＬを、０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液９９０μＬに加える。連続希釈を実施して、標準濃度１、２、５、２０、１００、２００、１０００、２０００、５０００ｎｇ／ｍＬ、及びＱＣ濃度５、５０及び５００ｎｇ／ｍＬを得る。校正標準サンプル及び品質管理サンプル（各３０μＬ）は、１００μＬの内標準溶液（０．１％過塩素酸を含む８５％アセトニトリル水溶液中のＤ３－ＭＴＡ）に試験化合物を加えることによって調製し、得られた溶液を同じバッチで未知のサンプルと処理する。次いで、１０μＬをＨＰＬＣ／ＭＳ分析に供する。

【０３５１】

全てのＬＣ分離には、ｔｈｅｒｍｏオートサンプラーを備えるＡｇｉｌｅｎｔ　１２００バイナリーＨＰＬＣポンプを使用する。分析種のクロマトグラフィ分離は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｏｍａｇａ　３μｍ　Ｐｏｌａｒ　Ｃ１８、５０×２．１ｍｍ　ＨＰＬＣカラム上で、高速グラジエント条件及び移動相Ａ（０．１％ギ酸／水）及びＢ（０．１％ギ酸／アセトニトリル（ｖ／ｖ）により達成される。検出には、ＡｐｐｌｉｅｄＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ）のＴｕｒｂｏ　Ｉｏｎｓｐｒａｙインターフェースを備えるＳｃｉｅｘ　ＱＴＲＡＰ　４０００（ＭＳ／ＭＳ）質量分析計を使用する。機器は、衝突ガスとして窒素を採用する陽イオン多重反応モニタリング（ＭＲＭ）モードで作動させる。次のＭＲＭトランジションをモニタリングする：ＭＴＡ及び内部標準（Ｄ３－ＭＴＡ）のそれぞれでｍ／ｚ　２９８．３→２５０及びｍ／ｚ　３０１．３→２５０。Ｓｃｉｅｘ　Ａｎａｌｙｓｔ　１．７．２ソフトウェアでデータを取得し、処理する。測定濃度（ｎｇ／ｍＬ）に３０（μＬ）を乗じて、各細胞サンプルの結果の数値（ｐｇ）を得る。

【０３５２】

結果

全てのＭＴＡＰ欠失細胞株において、４８時間の培養後にＭＴＡレベルの増加があった（図１）。膵癌細胞株であるＫＰ４が最大の増加を示し、ＲＴ１１２／８４（膀胱）、ＢｘＰＣ３（膵臓）及びＮＣＩ－Ｈ６４７（肺）と続いた。ＭＴＡＰ　ＷＴ細胞株であるＮＣＩ－Ｈ４６０では、ＭＴＡレベルの変化は観察されなかった。

【０３５３】

実施例５：ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰアイソジェニックペアにおける化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性

化合物Ａ及び化合物Ｂ（ＨＣｌ塩を使用）の単剤抗腫瘍剤としての効果及び組み合わせでの効果を、ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍細胞株のＭＴＡＰアイソジェニックペア（ＭＴＡＰ機能保有（ＷＴ）又はＭＴＡＰ欠失）で評価した。細胞を、１０％ウシ胎児血清を含むＤＭＥＭ／Ｆ１２　ＧｌｕｔａＭＡＸ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号１０－５６５－０１８）中で拡大培養した。これらの細胞は、マイコプラズマを含まず、ＳＴＲプロファイリングによってＨＣＴ－１１６であることが認証された。対数増殖期の２５０万個の細胞を５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌ含有ハンクス平衡塩溶液中に再懸濁し、レシピエントである雌のｎｕ／ｎｕマウスのそれぞれの脇腹に皮下移植した。マウスは、コーンコブを敷き詰めたマイクロアイソレーターケージに収容し、ケージには無菌の巣

材（Ｉｎｎｏｖｉｖｅ）及びバイオハット（Ｂｉｏ－Ｓｅｒｖ）からなるエンリッチメントが追加されていた。水（Ｉｎｎｏｖｉｖｅ）及び食餌（Ｔｅｋｌａｄ　Ｇｌｏｂａｌ　１９％　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘｔｒｕｄｅｄ　Ｄｉｅｔ　２９１９、Ｉｒｒａｄｉａｔｅｄ）は、自由摂取とした。環境は、１２時間照明周期で、およそ６８～７２°Ｆ及び相対湿度４０～６０％に維持した。

【０３５４】

腫瘍体積（ＴＶ）は、次式を使用して算出した：ＴＶ（mm^3）＝（幅×幅×高さ）／２。試験期間中に休薬期間は設けず、全てのマウスは２１日目（ＭＴＡＰ欠失）又は１５日目（ＭＴＡＰ　ＷＴ）の最終投与後に安楽死させた。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は、［（対照の$ＴＶ_{最終}$－処置群の$ＴＶ_{最終}$）／（対照の$ＴＶ_{最終}$－対照の$ＴＶ_{開始}$）×１００］によって算出した。１００％よりも大きいＴＧＩが腫瘍退縮を示す。ＴＶは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン９．１．０を利用して統計的有意性について解析した。二元配置反復測定ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較を利用し、最終腫瘍測定からＰ値を出し、０．０５未満であれば、統計的に有意であるとみなした。

【０３５５】

投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ２２４mm^3であり、７匹のマウスを各処置群に無作為に割り付けた。ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失腫瘍モデルでは、マウスに、ビヒクルを１日２回（ＢＩＤ）、化合物Ａを１ｍｇ／ｋｇもしくは３ｍｇ／ｋｇで１日１回（ＱＤ）、又は化合物Ｂを３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇでＢＩＤ、又は化合物Ａと化合物Ｂの各用量レベルとの組み合わせを経口投与した。ＨＣＴ－１１６　ＷＴ腫瘍モデルでは、マウスに、ビヒクルをＢＩＤ、化合物Ａを３ｍｇ／ｋｇでＱＤ、又は化合物Ｂを１０ｍｇ／ｋｇもしくは３０ｍｇ／ｋｇでＢＩＤ、又は化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせを経口投与した。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水である。

【０３５６】

ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失モデルでは、化合物Ａを１ｍｇ／ｋｇ又は３ｍｇ／ｋｇでＱＤ投与すると、それぞれ、６４％及び８０％のＴＧＩが生じた。化合物Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ投与では、それぞれ、２９％、４９％、及び８３％のＴＧＩが生じた。化合物Ａ　１ｍｇ／ｋｇのＱＤを、化合物Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤと組み合わせると、それぞれ、８１％、９４％、及び９７％のＴＧＩが生じた。化合物Ａ　３ｍｇ／ｋｇのＱＤを、化合物Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤと組み合わせると、それぞれ、９３％、９９％、及び１０７％のＴＧＩが生じた（表７及び図２）。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせは、ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失腫瘍において、用量依存的に腫瘍成長を有意に阻害し、投与した最大用量レベルでは、腫瘍退縮が促進された。

【表１２】

表７：ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性のまとめ

化合物Aの用量(mg/kg)	化合物Bの用量(mg/kg)	開始時のTV(平均)	最終のTV(平均)	TGI(%)	p値、処置群対ビヒクル	p値、組み合わせ対化合物A1 mg/kg	p値、組み合わせ対化合物A3 mg/kg	p値、組み合わせ対化合物B 30 mg/kg
0	0	224	1343	NA	NA	NA	NA	NA
1	0	224	632	64	<0.0001	NA	NA	NA
3	0	224	450	80	<0.0001	NA	NA	NA
0	3	224	1015	29	<0.0001	NA	NA	NA
0	10	224	794	49	<0.0001	NA	NA	NA
0	30	224	420	83	<0.0001	NA	NA	NA
1	3	224	433	81	<0.0001	ns	NA	NA
1	10	224	287	94	<0.0001	ns	NA	NA
1	30	224	258	97	<0.0001	<0.0001	NA	NA
3	3	224	297	93	<0.0001	NA	ns	NA
3	10	224	232	99	<0.0001	NA	0.0426	NA
3	30	224	148	107	<0.0001	NA	0.0003	0.0023

ＮＡ＝該当なし、ｎｓ＝統計的に有意ではない

【０３５７】

ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ　ＷＴにおいて、化合物Ａの投与では、－９％のＴＧＩが生じ、腫瘍成長の阻害は得られず、化合物Ｂ　１０ｍｇ／ｋｇ又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ単独では、－５２％及び－２７％のＴＧＩが生じた。化合物Ｂ　１０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤでは、腫瘍成長が顕著に増大した。化合物Ａを、化合物Ｂ　１０ｍｇ／ｋｇ又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤと組み合わせると、１１～１２％のＴＧＩが生じたが、統計的に有意ではないことがわかった（表８及び図３）。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせは、ＨＣＴ－１１６　ＷＴ腫瘍において、腫瘍成長を阻止しなかった。

【表１３】

表８：ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ　ＷＴ異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性のまとめ

化合物Aの用量(mg/kg)	化合物Bの用量(mg/kg)	開始時のTV(平均)	最終のTV(平均)	TGI(%)	p値、処置群対ビヒクル	p値、組み合わせ対化合物A	p値、組み合わせ対化合物B 30 mg/kg
0	0	229	1128	NA	NA	NA	NA
3	0	228	1211	-9	ns	NA	NA
0	10	228	1596	-52	0.0126	NA	NA
0	30	228	1372	-27	ns	NA	NA
3	10	228	1030	11	ns	ns	ns
3	30	228	1023	12	ns	ns	ns

ＮＡ＝該当なし、ｎｓ＝統計的に有意ではない

【０３５８】

化合物Ａ及び化合物Ｂは、ＭＴＡＰ欠失モデルでは有意な単剤活性を生じたが、ＭＴＡＰ　ＷＴモデルでは単剤活性を生じないことがわかった。化合物Ａを化合物Ｂと組み合わせた場合、その組み合わせにより、どちらかの剤の単独と比較して有意に高い抗腫瘍活性が生じた。

【０３５９】

実施例６：ＮＣＩ－Ｈ８３８　ＮＳＣＬＣ異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性

化合物Ａ及び化合物Ｂ（ＨＣｌ塩を使用）の単剤抗腫瘍剤としての効果及び組み合わせでの効果を、内因性ＭＴＡＰ欠失細胞株であるＮＣＩ－Ｈ８３８ヒトＮＳＣＬＣ腫瘍細胞株で評価した。細胞を、１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ中で拡大培養した。これらの細胞は、マイコプラズマを含まず、ＳＴＲプロファイリングによって認証された。対数増殖期の１０００万個の細胞を５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌ含有ＲＰＭＩ－１６４０中に再懸濁し、レシピエントである雌のＢＡＬＢ／ｃヌードマウスのそれぞれの脇腹に皮下移植した。マウスは、一定温度及び一定湿度のラミナーフロールームに維持し、各ケージに３～５匹とした。動物は、ポリカーボネートケージに収容し、温度２３±３°Ｃ及び相対湿度４０％～７０％に維持した。床敷材料は、柔らかい木材で、週に１回交換した。水及び食餌は自由摂取とした。

【０３６０】

腫瘍体積（ＴＶ）は、次式を使用して算出した：ＴＶ（mm^3）＝（幅×幅×高さ）／２。試験期間中に休薬期間は設けなかった。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は、［（対照の$TV_{最終}$－処置群の$TV_{最終}$）／（対照の$TV_{最終}$－対照の$TV_{開始}$）×１００］によって算出した。１００％よりも大きいＴＧＩが腫瘍退縮を示す。ＴＶは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン９．１．０を利用して統計的有意性について解析した。二元配置反復測定ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較を利用し、試験２５日目の腫瘍測定からＰ値を出し、０．０５未満であれば、統計的に有意であるとみなした。

【０３６１】

投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ１４０mm^3であり、１０匹のマウスを各処置群に無作為に割り付けた。試験は、８つの処置群から構成された。マウスに、ビヒクルを１日２回（ＢＩＤ）、化合物Ａを３ｍｇ／ｋｇで１日１回（ＱＤ）、又は化合物Ｂを１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇでＢＩＤ、又は化合物Ａと化合物Ｂの

各用量レベルとの組み合わせを経口投与した。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水であった。

【０３６２】

化合物Ａの投与では、７９％のＴＧＩが生じた。単独の化合物Ｂ　１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ投与では、それぞれ、５３％、５６％、又は６７％のＴＧＩが生じた。化合物Ａを、化合物Ｂ　１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤと組み合わせると、それぞれ、８３％、９９％、及び１０４％のＴＧＩが生じた（表９及び図４）。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせは、用量依存的に腫瘍成長を有意に阻害し、投与した最大用量レベルでは、腫瘍退縮が促進された。化合物Ａ３ｍｇ／ｋｇのＱＤと化合物Ｂ　３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤを組み合わせると、試験６０日目までに、１００％の腫瘍退縮がもたらされた（図４Ａ）。

【表１４】

表９：ＮＣＩ－Ｈ８３８　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性

化合物Aの用量(mg/kg)	化合物Bの用量(mg/kg)	開始時のTV(平均)	最終のTV(平均)	TGI(%)	p値、処置群対ビヒクル	p値、組み合わせ対化合物A	p値、組み合わせ対化合物B 30 mg/kg
0	0	140	1743	NA	NA	NA	NA
3	0	140	478	79	<0.0001	NA	NA
0	1	140	899	53	<0.0001	NA	NA
0	10	140	839	56	<0.0001	NA	NA
0	30	140	666	67	<0.0001	NA	NA
3	1	139	408	83	<0.0001	ns	NA
3	10	140	163	99	<0.0001	<0.0001	NA
3	30	139	81	104	<0.0001	<0.0001	<0.0001

ＮＡ＝該当なし、ｎｓ＝統計的に有意ではない

【０３６３】

実施例７：ＬＵ９９　ＮＳＣＬＣ異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性

化合物Ａ及び化合物Ｂ（ＨＣｌ塩を使用）の単剤抗腫瘍剤としての効果及び組み合わせでの効果を、内因性ＭＴＡＰ欠失細胞株であるＪＣＲＢ　ＬＵ９９ヒトＮＳＣＬＣ腫瘍細胞株で評価した。細胞を、１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ中で拡大培養した。これらの細胞は、マイコプラズマを含まず、ＳＴＲプロファイリングによって認証された。対数増殖期の１０００万個の細胞を５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌ含有ＲＰＭＩ－１６４０中に再懸濁し、レシピエントである雌のＢＡＬＢ／ｃヌードマウスのそれぞれの脇腹に皮下移植した。マウスは、一定温度及び一定湿度のラミナーフロールームに維持し、各ケージに３～５匹とした。動物は、ポリカーボネートケージに収容し、温度２３±３°Ｃ及び相対湿度４０％～７０％に維持した。床敷材料は、柔らかい木材で、週に１回交換した。水及び食餌は自由摂取とした。

【０３６４】

腫瘍体積（ＴＶ）は、次式を使用して算出した：ＴＶ（mm^3）＝（幅×幅×高さ）／２。試験期間中に休薬期間は設けなかった。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は、［（対照のＴＶ$_{最終}$－処置群のＴＶ$_{最終}$）／（対照のＴＶ$_{最終}$－対照のＴＶ$_{開始}$）×１００］によって算出した。１００％よりも大きいＴＧＩが腫瘍退縮を示す。ＴＶは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン９．１．０を利用して統計的有意性について解析した。二元配置反復測

定ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較を利用し、試験２１日目の最終腫瘍測定からＰ値を出し、０．０５未満であれば、統計的に有意であるとみなした。

【０３６５】

投与開始時の平均腫瘍体積は、およそ１４１ｍｍ^{3}であり、１０匹のマウスを各処置群に無作為に割り付けた。試験は、８つの処置群から構成された。マウスに、ビヒクルを１日２回（ＢＩＤ）、化合物Ａを３ｍｇ／ｋｇで１日１回（ＱＤ）、又は化合物Ｂを１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇでＢＩＤ、又は化合物Ａと化合物Ｂの各用量レベルとの組み合わせを経口投与した。ビヒクルは、０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含む０．５％　４００ｃｐｓ　メチルセルロースの滅菌水であった。

【０３６６】

化合物Ａの投与では、４３％のＴＧＩが生じた。単独の化合物Ｂ　１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ投与では、それぞれ、２３％、７４％、又は９０％のＴＧＩが生じた。化合物Ａを、化合物Ｂ　１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤと組み合わせると、それぞれ、４６％、８６％、及び１００％のＴＧＩが生じた（表１０及び図５）。化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせは、用量依存的に腫瘍成長を有意に阻害し、投与した最大用量レベルでは、腫瘍成長が完全に阻害された。

【表１５】

表１０：ＬＵ９９　ＭＴＡＰ欠失異種移植片における化合物Ａ及び化合物Ｂの有効性

化合物Ａの用量 (mg/kg)	化合物Ｂの用量 (mg/kg)	開始時のTV (平均)	最終のTV (平均)	TGI (%)	p値、処置群対ビヒクル	p値、組み合わせ対化合物Ａ	p値、組み合わせ対化合物Ｂ30 mg/kg
0	0	141	2250	NA	NA	NA	NA
3	0	142	1341	43	<0.0001	NA	NA
0	1	142	1765	23	<0.0001	NA	NA
0	10	142	683	74	<0.0001	NA	NA
0	30	141	353	90	<0.0001	NA	NA
3	1	141	1281	46	<0.0001	ns	NA
3	10	142	444	86	<0.0001	<0.0001	NA
3	30	141	137	100	<0.0001	<0.0001	0.0026

ＮＡ＝該当なし、ｎｓ＝統計的に有意ではない

【０３６７】

ＭＡＴ２Ａ阻害剤化合物Ａは、３つのＭＴＡＰ欠失異種移植モデルにおいて統計的に有意な抗腫瘍活性をもたらすことがわかった。化合物Ａは、ＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤である化合物Ｂと組み合わせると、ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失モデルでは腫瘍成長を阻止したが、ＨＣＴ－１１６ＭＴＡＰ　ＷＴモデルでは阻止しなかった。内因性ＭＴＡＰ欠失ＮＳＣＬＣモデルであるＮＣＩ－Ｈ８３８及びＪＣＲＢ　ＬＵ９９では、化合物Ａと化合物Ｂの組み合わせにより、どちらかの剤の単独よりも高い抗腫瘍活性がもたらされた。各ＭＴＡＰ欠失モデルにおいて、組み合わせにより、どちらかの剤の単独と比較して有意に高い抗腫瘍活性が生じた。各モデルにおいて、化合物Ａを化合物Ｂと組み合わせることで、腫瘍停滞又は腫瘍退縮が達成された。腫瘍退縮は、ＨＣＴ－１１６　ＭＴＡＰ欠失モデル及びＮＣＩ－Ｈ８３８腫瘍モデルにおいて、化合物Ａ　３ｍｇ／ｋｇのＱＤ及び化合物Ｂ　３０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤで観察された。

【０３６８】

実施例８：ＭＡＴ２Ａ及びＩＩ型ＰＲＭＴ５の組み合わせ阻害は、ＭＴＡＰ欠失モデルにおいて、最小のｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗増殖効果を示す

材料及び方法

Ｉｎｃｕｃｙｔｅ　Ｎｕｃｌｉｇｈｔ　Ｒｅｄ　Ｌｅｎｔｉｖｉｒｕｓ　Ｒｅａｇｅｎｔで安定的に形質導入されたＨＣＴ１１６アイソジェニックペア及び内因性ＭＴＡＰヌル細胞株Ｈ８３８を使用して、ＭＡＴ２Ａ阻害剤（化合物Ａ）とＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤（化合物Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、及びＧ）の組み合わせ効果をｉｎ　ｖｉｔｒｏで評価した。細胞を３８４ウェルプレートに１１０又は１５０細胞／ウェルの密度で播種し、２４時間後、最高濃度１０μＭから開始する各化合物の６点３倍系列滴定液により、ＴＥＣＡＮ液体ディスペンサーを使用して６×６の二重マトリックスで処理した。化合物ＡとＣ又は化合物ＡとＧによる細胞の同時処理のために、最高濃度１．２５μＭから開始する化合物Ａの９点２．５倍系列滴定液及び化合物Ｃ又はＧの１１点２倍系列滴定液により、ＴＥＣＡＮ液体ディスペンサーを使用して９×１１の二重マトリックスで細胞を処理した。５～６回の細胞集団倍加の後（ＨＣＴ１１６親株は５日、ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ$^{-/-}$細胞株は６日、及びＨ８３８細胞株は７日）、核数の決定のために、細胞の画像をＩｎｃｕＣｙｔｅ　Ｓ３　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍで取得した。Ｈ８３８細胞のみ、画像取得前に、５μＭのＶｙｂｒａｎｔ　ＤｙｅＣｙｃｌｅ　Ｇｒｅｅｎと９０分間インキュベートした。各データポイントを技術的トリプリケートで実施した。

【０３６９】

ＨＣＴ１１６アイソジェニックペアのみ、組み合わせの開始時（Ｔ０）の核数を取得し、終了時点に得られた核数を正規化した。核数は、ＤＭＳＯ（ビヒクル対照）－処理細胞の平均核数に対して正規化し、対照に対するパーセント（ＰＯＣ）とした（ＰＯＣ＝（Ｘ／ＤＭＳＯ対照の平均核細胞数）×１００）。単一の薬物活性及び薬物併用による相乗効果のために、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアを使用して用量反応曲線及び絶対又は相対$ＩＣ_{50}$の計算値を生成し、ＨＳＡ、Ｂｌｉｓｓ、及びＬｏｅｗｅモデルを使用して相乗効果を評価した。

【０３７０】

結果

化合物Ａと全てのＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤の組み合わせは、ＨＣＴ１１６親株（$ＭＴＡＰ^{WT}$）、ＨＣＴ１１６　ＭＴＡＰ$^{-/-}$、及びＨ８３８（ＭＴＡＰ$^{-/-}$）の３つの細胞株全てで相乗的な成長阻害をもたらした。注目すべきは、評価した全ての組み合わせがＨＣＴ１１６親細胞株において相乗効果を示したが、この相乗効果には、ＭＴＡＰヌル細胞株のいずれかで観察された相乗効果と比較して、いずれの剤もより高い濃度が必要とされたことである。

【０３７１】

図６では、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアの ＨＳＡ（図６Ａ、６Ｄ、６Ｇ、６Ｊ、６Ｍ、及び６Ｐ）、Ｂｌｉｓｓ（図６Ｂ、６Ｅ、６Ｈ、６Ｋ、６Ｎ、及び６Ｑ）又はＬｏｅｗｅ（図６Ｃ、６Ｆ、６Ｉ、６Ｌ、６Ｏ、及び６Ｒ）の相乗効果モデルを使用して、化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤（化合物Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、及びＧ）の間の組み合わせ有益性を測定した。

【０３７２】

図７では、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアの ＨＳＡ（図７Ａ、７Ｄ、７Ｇ、７Ｊ、７Ｍ、及び７Ｐ）、Ｂｌｉｓｓ（図７Ｂ、７Ｅ、７Ｈ、７Ｋ、７Ｎ、及び７Ｑ）又はＬｏｅｗｅ（図７Ｃ、７Ｆ、７Ｉ、７Ｌ、７Ｏ、及び７Ｒ）の相乗効果モデルを使用して、化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤（化合物Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、及びＧ）の間の組み合わせ有益性を測定した。

【０３７３】

図８では、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアの ＨＳＡ（図８Ａ、８Ｄ、及び８Ｇ）、Ｂｌｉｓｓ（図８Ｂ、８Ｅ、及び８Ｈ）又はＬｏｅｗｅ（図８Ｃ、８Ｆ、及び８Ｉ）の相

乗効果モデルを使用して、化合物ＡとＭＴＡ協働的ＰＲＭＴ５阻害剤（化合物Ｂ、Ｃ、及びＦ）の間の組み合わせ有益性を測定した。

【０３７４】

図６～８において、灰色で強調した１０を上回る相乗効果スコアが相乗効果があるとみなされる。

【０３７５】

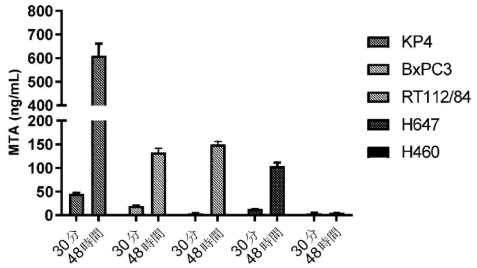
開示される主題は、本明細書に記載される特定の実施形態及び実施例によって範囲が限定されるものではない。実際、本発明の様々な変更は、記載されるものに加えて、前述の説明及び添付の図面から当業者には明らかになるであろう。そのような変更は、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【０３７６】

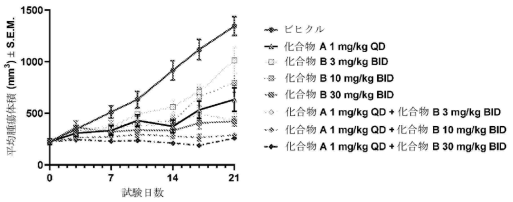
本明細書で引用される全ての特許出願、特許、及び印刷刊行物は、その全体が参照により本明細書に援用される。ただし、任意の定義、主題の否定又は放棄を除き、また援用される資料が本明細書の明示的な開示と矛盾する場合を除くものとし、その場合には、本開示の文言が優先される。

【図面】

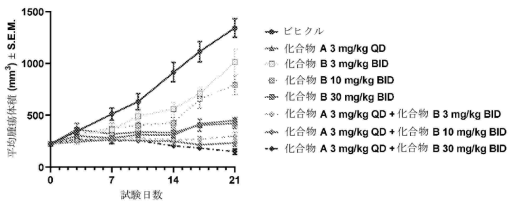
【図１】



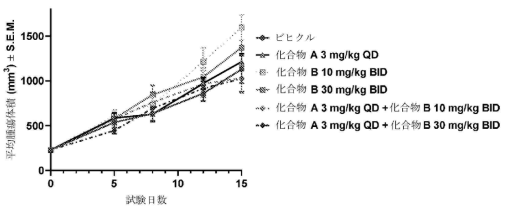
【図２Ａ】



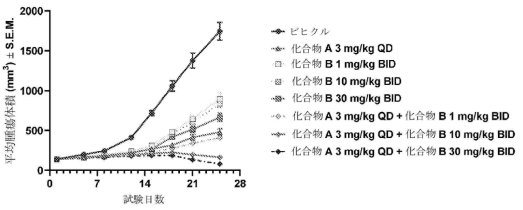
【図２Ｂ】



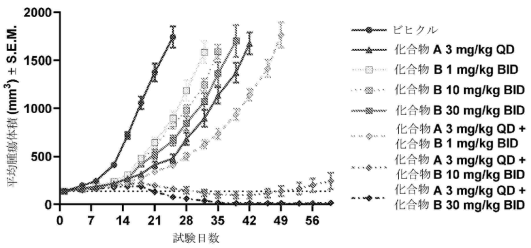
【図３】



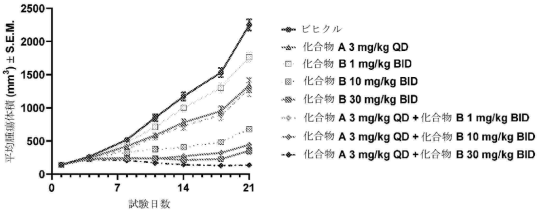
【図４】



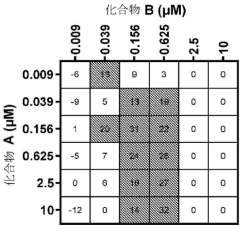
【図４Ａ】



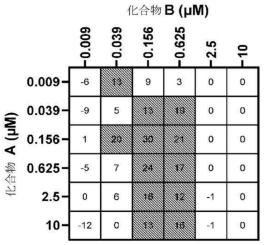
【図５】



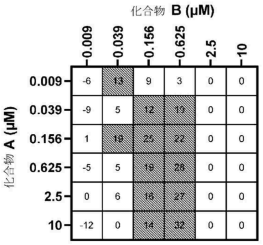
【図６Ａ】



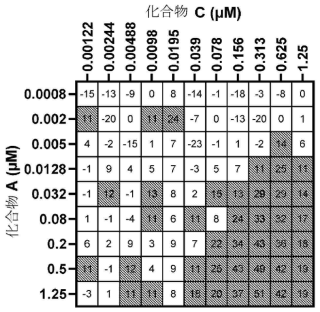
【図６Ｂ】



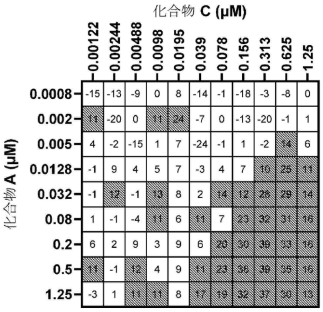
【図６Ｃ】



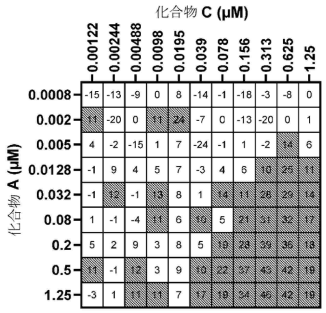
【図６Ｄ】



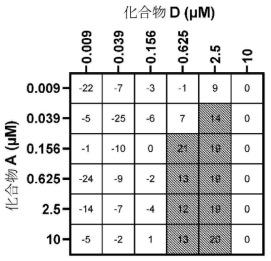
【図６Ｅ】



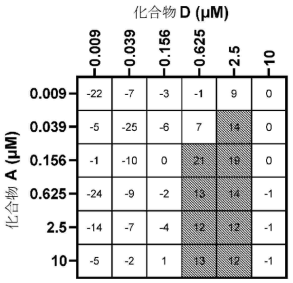
【図６Ｆ】



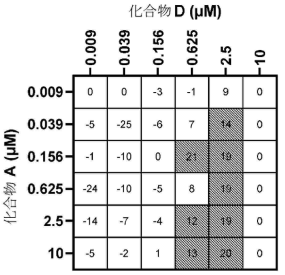
【図６Ｇ】



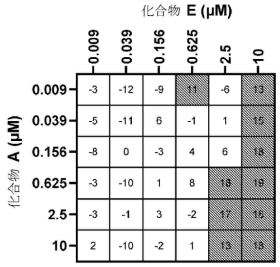
【図６Ｈ】



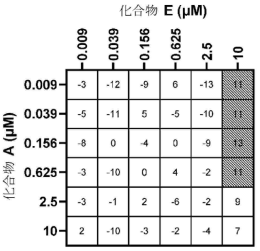
【図６Ｉ】



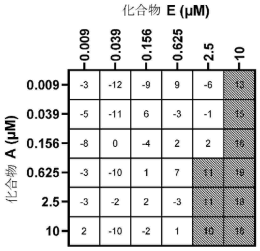
【図６Ｊ】



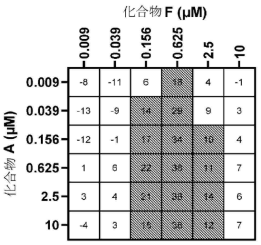
【図６Ｋ】



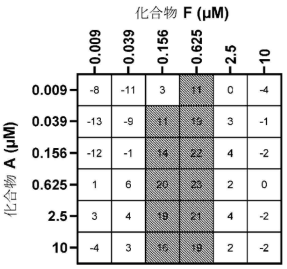
【図６Ｌ】



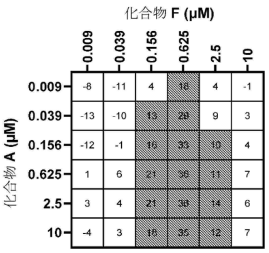
【図６Ｍ】



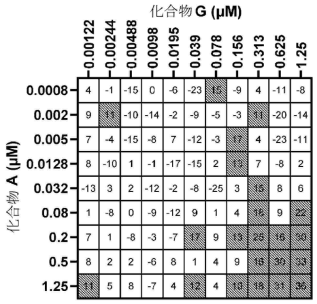
【図６Ｎ】



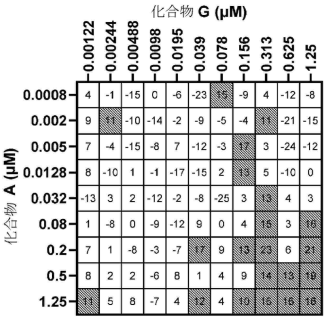
【図６Ｏ】



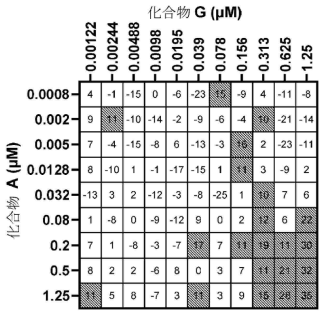
【図６Ｐ】



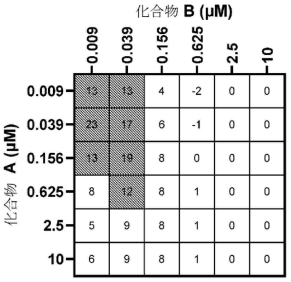
【図６Ｑ】



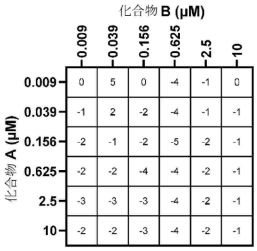
【図６Ｒ】



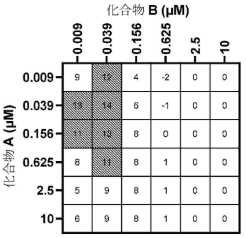
【図７Ａ】



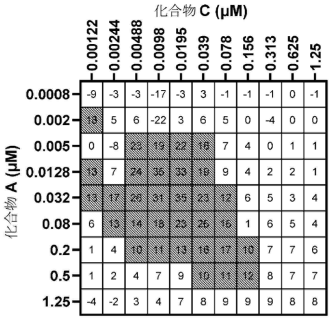
【図７Ｂ】



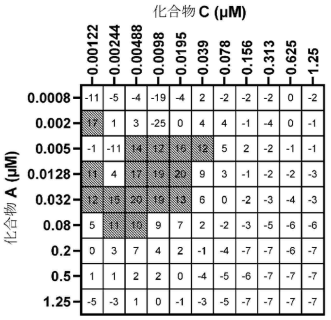
【図７Ｃ】



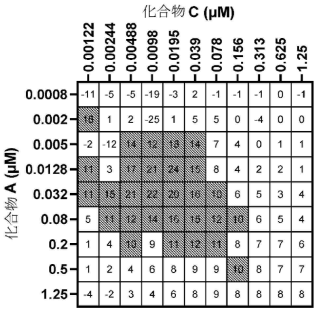
【図７Ｄ】



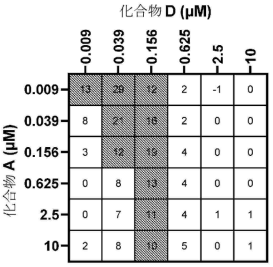
【図７Ｅ】



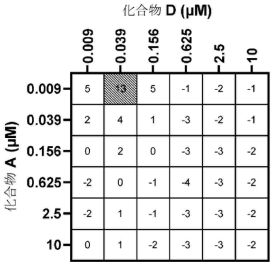
【図７Ｆ】



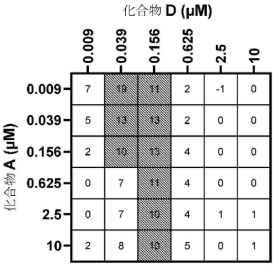
【図７Ｇ】



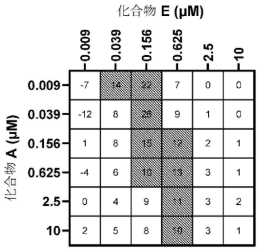
【図７Ｈ】



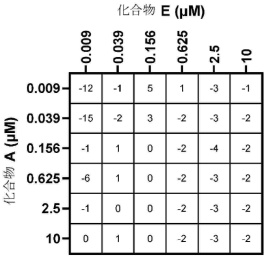
【図７Ｉ】



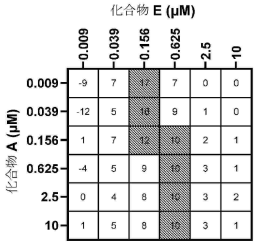
【図７Ｊ】



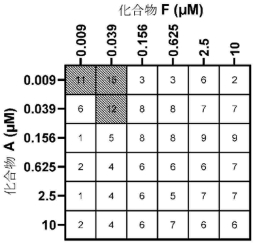
【図７Ｋ】



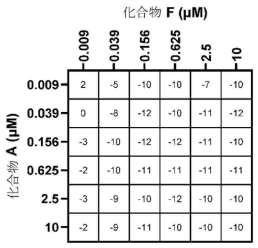
【図７Ｌ】



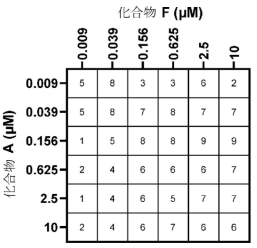
【図７Ｍ】



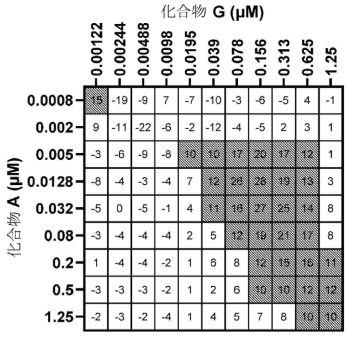
【図７Ｎ】



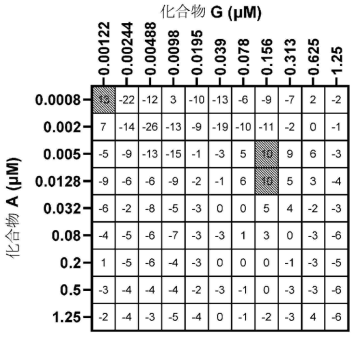
【図７Ｏ】



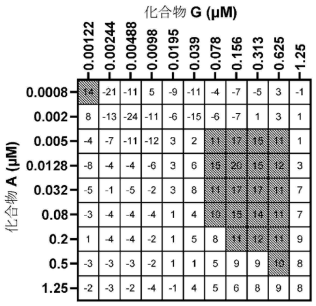
【図７Ｐ】



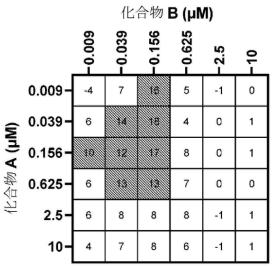
【図７Ｑ】



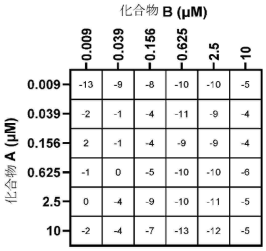
【図７Ｒ】



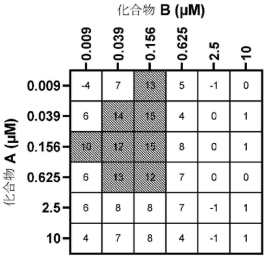
【図８Ａ】



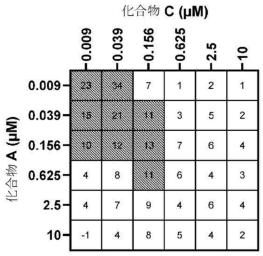
【図８Ｂ】



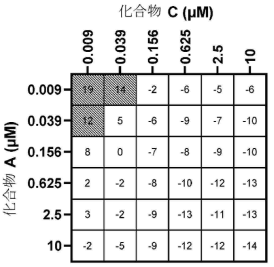
【図８Ｃ】



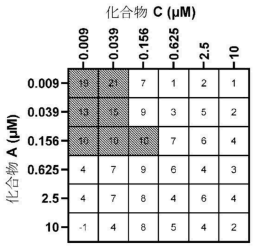
【図８Ｄ】



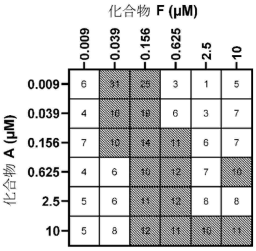
【図８Ｅ】



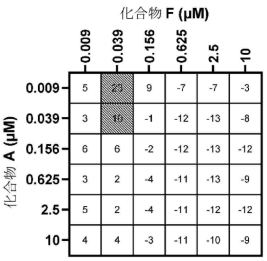
【図８Ｆ】



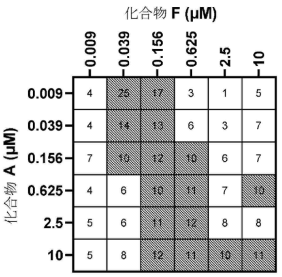
【図８Ｇ】



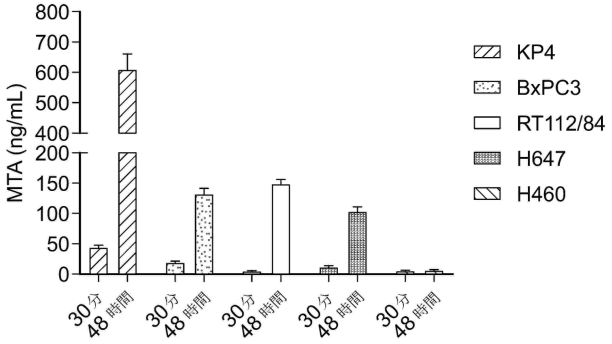
【図８Ｈ】



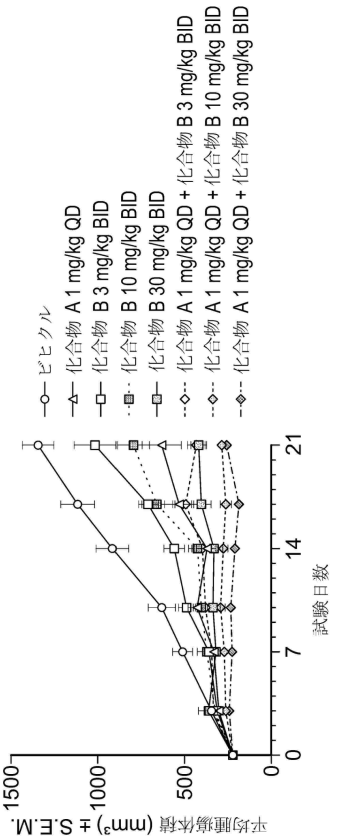
【図８Ｉ】



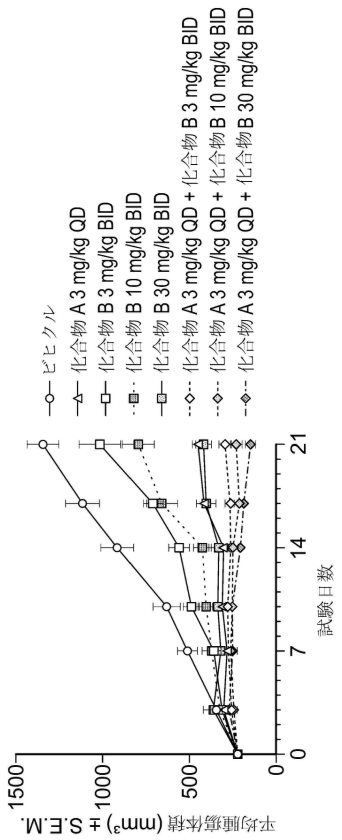
【手続補正書】
【提出日】令和６年２月２日(２０２４.２.２)
【手続補正１】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】全図
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図面】
【図１】



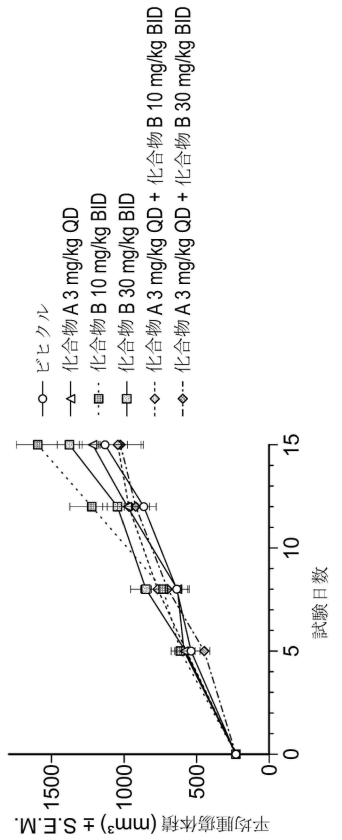
【図２Ａ】



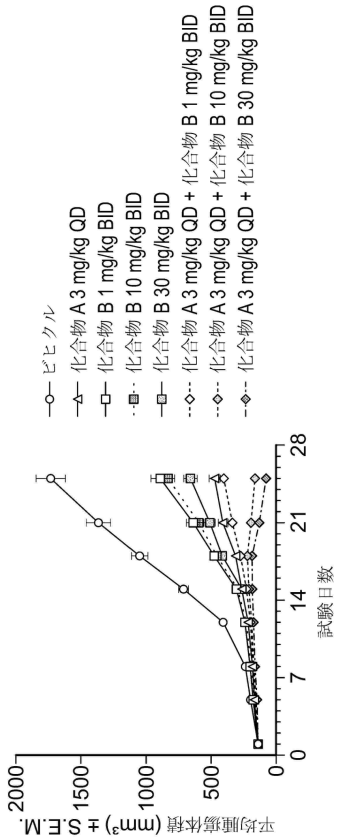
【図２Ｂ】


ビヒクル
化合物 A 3 mg/kg QD
化合物 B 3 mg/kg BID
化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 B 30 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 3 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 30 mg/kg BID
平均腫瘍体積 (mm³) ± S.E.M.
0
500
1000
1500
0
7
14
21
試験日数

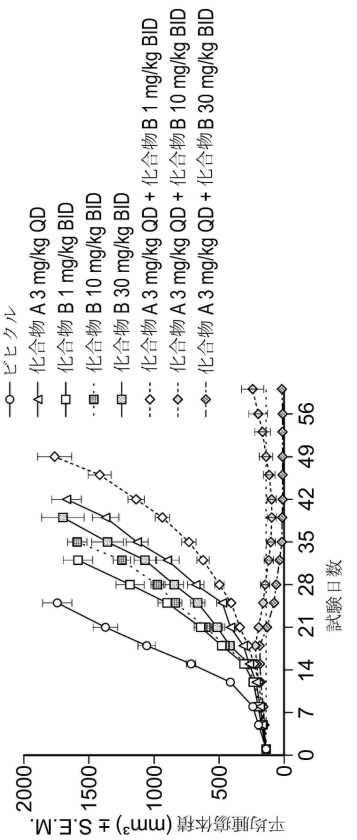
【図３】


ビヒクル
化合物 A 3 mg/kg QD
化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 B 30 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 30 mg/kg BID
平均腫瘍体積 (mm³) ± S.E.M.
0
500
1000
1500
0
5
10
15
試験日数

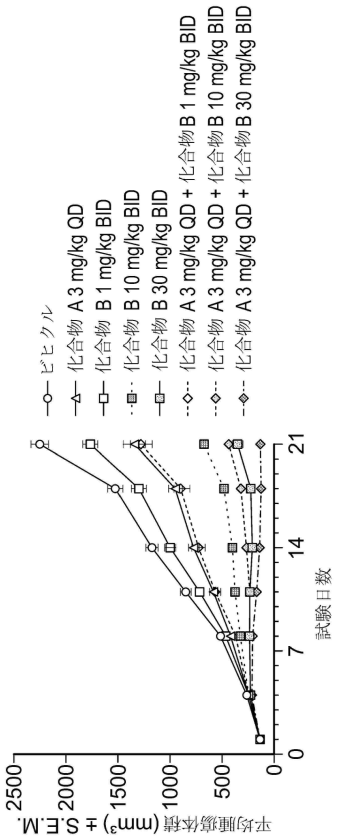
【図４】


ビヒクル
化合物 A 3 mg/kg QD
化合物 B 1 mg/kg BID
化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 B 30 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 1 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 30 mg/kg BID
平均腫瘍体積 (mm³) ± S.E.M.
0
500
1000
1500
2000
0
7
14
21
28
試験日数

【図４Ａ】


ビヒクル
化合物 A 3 mg/kg QD
化合物 B 1 mg/kg BID
化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 B 30 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 1 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 10 mg/kg BID
化合物 A 3 mg/kg QD + 化合物 B 30 mg/kg BID
平均腫瘍体積 (mm³) ± S.E.M.
0
500
1000
1500
2000
0
7
14
21
28
35
42
49
56
試験日数

【図５】



【図６Ａ】

化合物 B (μM)

化合物 A (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-6	13	9	3	0	0
0.039	-9	5	13	19	0	0
0.156	1	20	31	22	0	0
0.625	-5	7	24	28	0	0
2.5	0	6	16	27	0	0
10	-12	0	14	32	0	0

【図６Ｂ】

化合物 B (μM)

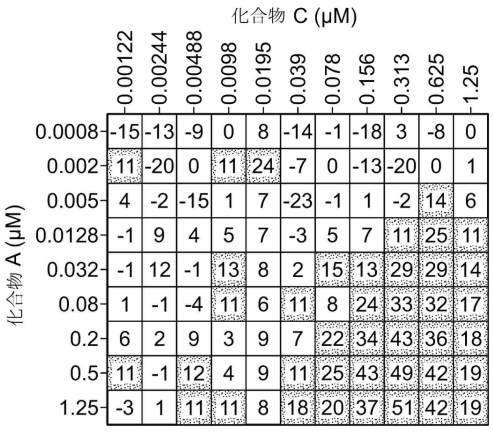
化合物 A (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-6	13	9	3	0	0
0.039	-9	5	13	19	0	0
0.156	1	20	30	21	0	0
0.625	-5	7	24	17	0	0
2.5	0	6	16	12	-1	0
10	-12	0	13	16	-1	0

【図６Ｃ】

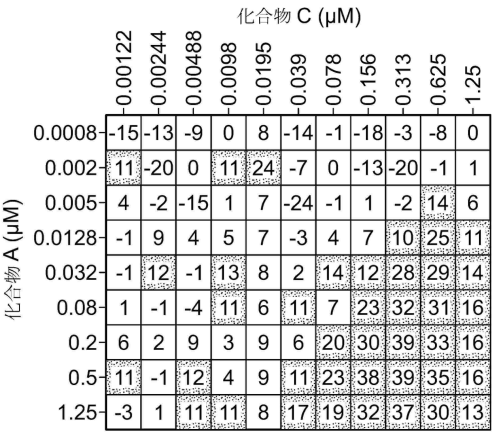
化合物 B (μM)

化合物 A (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-6	13	9	3	0	0
0.039	-9	5	12	19	0	0
0.156	1	19	25	22	0	0
0.625	-5	5	19	28	0	0
2.5	0	6	16	27	0	0
10	-12	0	14	32	0	0

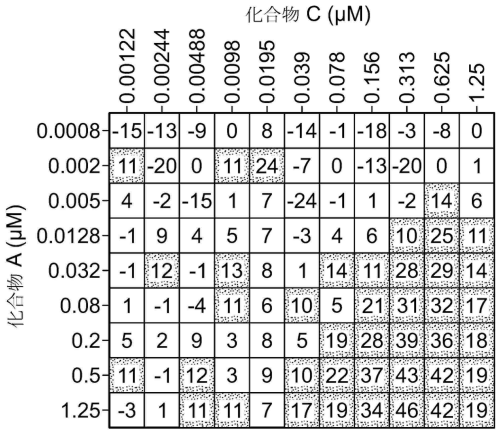
【図６Ｄ】



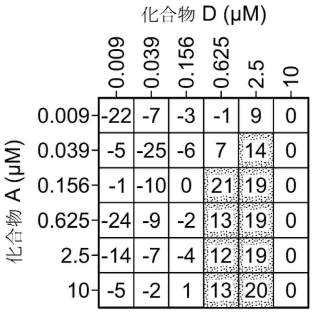
【図６Ｅ】



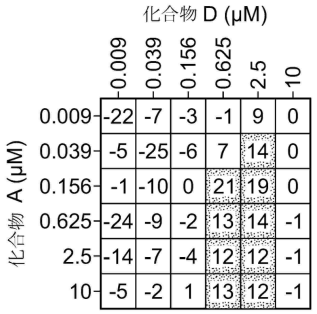
【図６Ｆ】



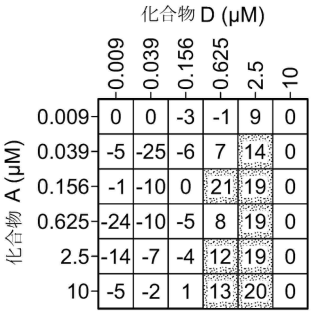
【図６Ｇ】



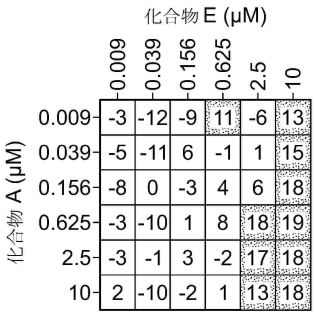
【図６Ｈ】



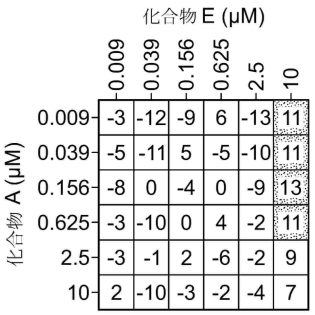
【図６Ｉ】



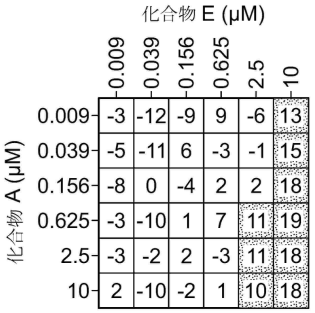
【図６Ｊ】



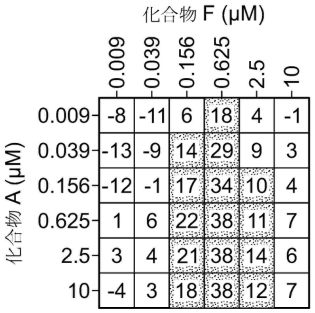
【図６Ｋ】



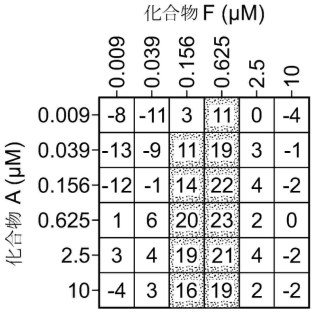
【図６Ｌ】



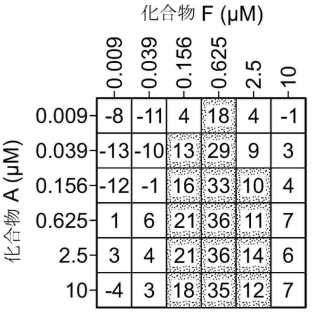
【図６Ｍ】



【図６Ｎ】



【図６Ｏ】



【図６Ｐ】

化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	4	-1	-15	0	-6	-23	15	-9	4	-11	-8
0.002	9	11	-10	-14	-2	-9	-5	-3	11	-20	-14
0.005	7	-4	-15	-8	7	-12	-3	17	4	-23	-11
0.0128	8	-10	1	-1	-17	-15	2	13	7	-8	2
0.032	-13	3	2	-12	-2	-8	-25	3	15	8	6
0.08	1	-8	0	-9	-12	9	1	4	18	9	22
0.2	7	1	-8	-3	-7	17	9	13	25	16	30
0.5	8	2	2	-6	8	1	4	9	16	30	33
1.25	11	5	8	-7	4	12	4	10	18	31	36

【図６Ｑ】

化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	4	-1	-15	0	-6	-23	15	-9	4	-12	-8
0.002	9	11	-10	-14	-2	-9	-5	-4	11	-21	-15
0.005	7	-4	-15	-8	7	-12	-3	17	3	-24	-12
0.0128	8	-10	1	-1	-17	-15	2	13	5	-10	0
0.032	-13	3	2	-12	-2	-8	-25	3	13	4	3
0.08	1	-8	0	-9	-12	9	0	4	15	3	16
0.2	7	1	-8	-3	-7	17	9	13	23	6	21
0.5	8	2	2	-6	8	1	4	9	14	13	19
1.25	11	5	8	-7	4	12	4	10	16	16	16

【図６Ｒ】

化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	4	-1	-15	0	-6	-23	15	-9	4	-11	-8
0.002	9	11	-10	-14	-2	-9	-6	-4	10	-21	-14
0.005	7	-4	-15	-8	6	-13	-3	16	2	-23	-11
0.0128	8	-10	1	-1	-17	-15	1	11	3	-9	2
0.032	-13	3	2	-12	-3	-8	-25	1	10	7	6
0.08	1	-8	0	-9	-12	9	0	2	12	6	22
0.2	7	1	-8	-3	-7	17	7	11	19	11	30
0.5	8	2	2	-6	8	0	3	7	11	21	32
1.25	11	5	8	-7	3	11	3	9	15	28	35

【図７Ａ】

化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	13	13	4	-2	0	0
0.039	23	17	6	-1	0	0
0.156	13	19	8	0	0	0
0.625	8	12	8	1	0	0
2.5	5	9	8	1	0	0
10	6	9	8	1	0	0

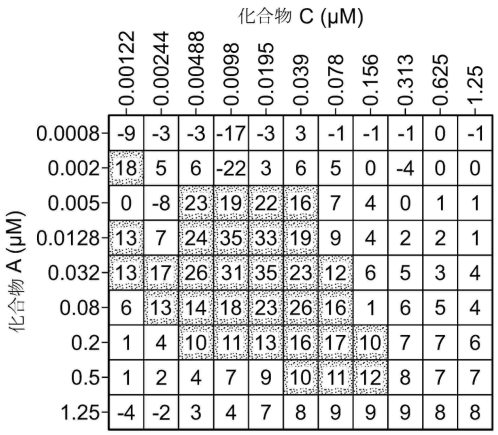
【図７Ｂ】

化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	0	5	0	-4	-1	0
0.039	-1	2	-2	-4	-1	-1
0.156	-2	-1	-2	-5	-2	-1
0.625	-2	-2	-4	-4	-2	-1
2.5	-3	-3	-3	-4	-2	-1
10	-2	-2	-3	-4	-2	-1

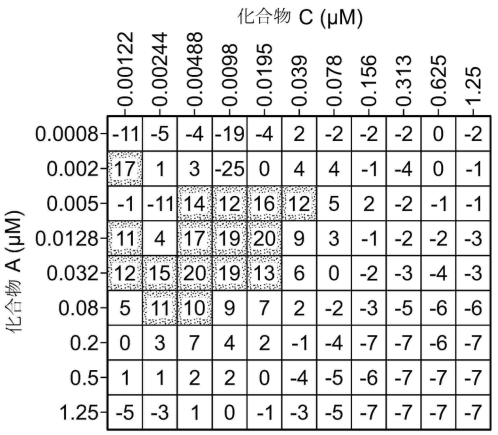
【図７Ｃ】

化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	9	12	4	-2	0	0
0.039	13	14	6	-1	0	0
0.156	11	13	8	0	0	0
0.625	8	11	8	1	0	0
2.5	5	9	8	1	0	0
10	6	9	8	1	0	0

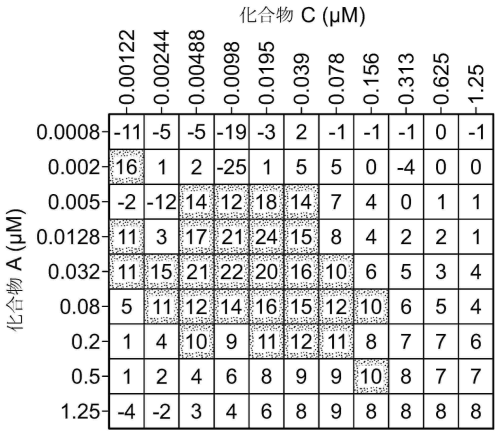
【図７Ｄ】



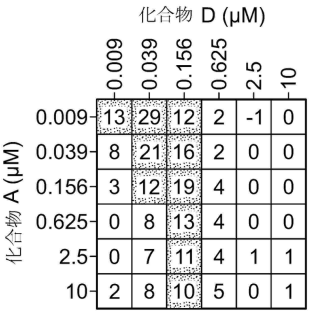
【図７Ｅ】



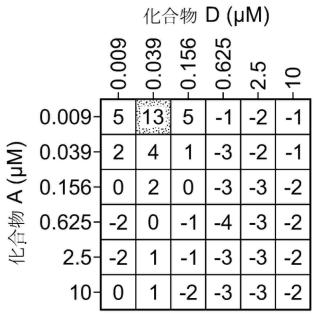
【図７Ｆ】



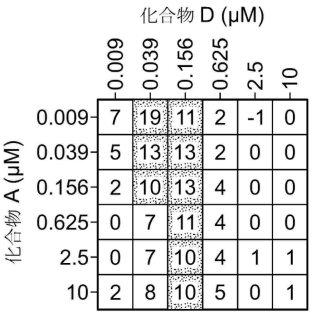
【図７Ｇ】



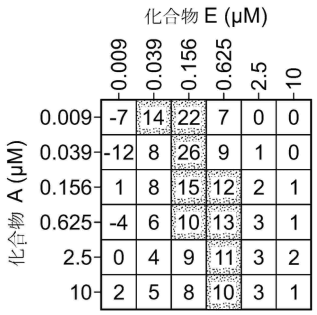
【図７Ｈ】



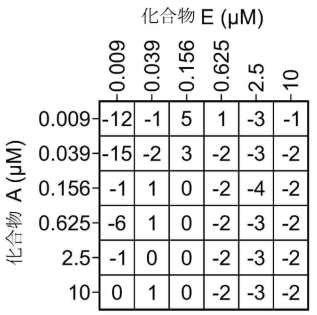
【図７Ｉ】



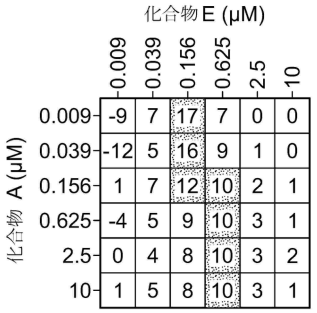
【図７Ｊ】



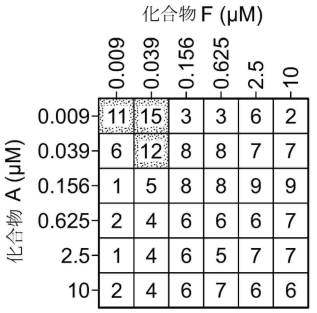
【図７Ｋ】



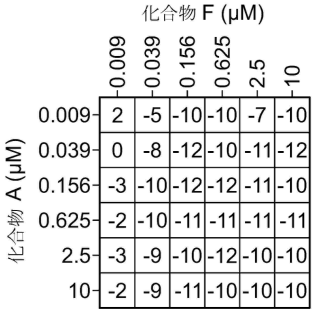
【図７Ｌ】



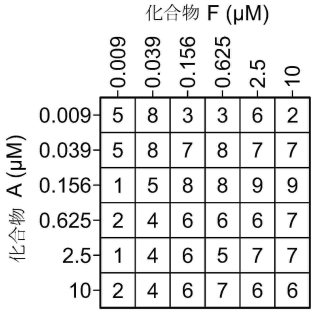
【図７Ｍ】



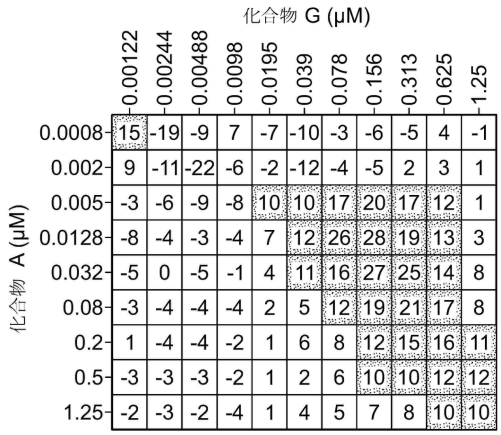
【図７Ｎ】



【図７Ｏ】

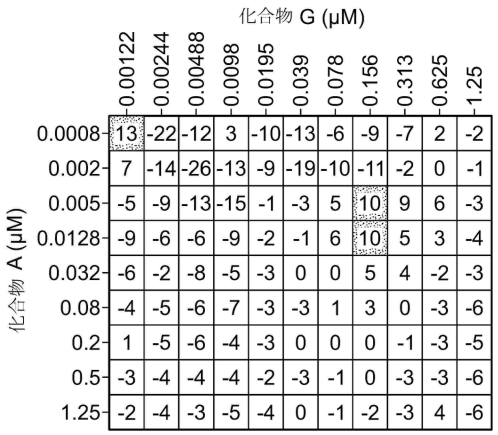


【図７Ｐ】



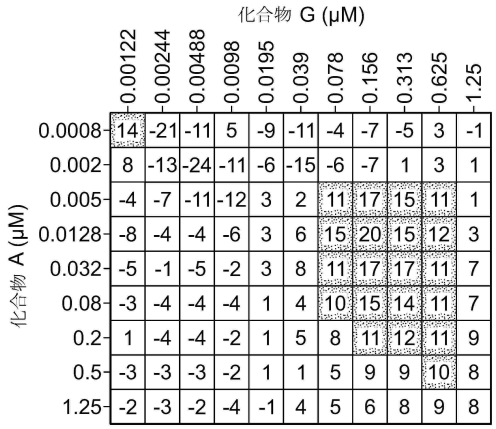
化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	15	-19	-9	7	-7	-10	-3	-6	-5	4	-1
0.002	9	-11	-22	-6	-2	-12	-4	-5	2	3	1
0.005	-3	-6	-9	-8	10	10	17	20	17	12	1
0.0128	-8	-4	-3	-4	7	12	26	28	19	13	3
0.032	-5	0	-5	-1	4	11	16	27	25	14	8
0.08	-3	-4	-4	-4	2	5	12	19	21	17	8
0.2	1	-4	-4	-2	1	6	8	12	15	16	11
0.5	-3	-3	-3	-2	1	2	6	10	10	12	12
1.25	-2	-3	-2	-4	1	4	5	7	8	10	10

【図７Ｑ】



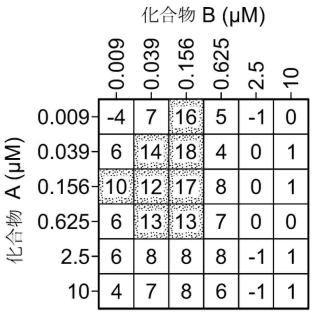
化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	13	-22	-12	3	-10	-13	-6	-9	-7	2	-2
0.002	7	-14	-26	-13	-9	-19	-10	-11	-2	0	-1
0.005	-5	-9	-13	-15	-1	-3	5	10	9	6	-3
0.0128	-9	-6	-6	-9	-2	-1	6	10	5	3	-4
0.032	-6	-2	-8	-5	-3	0	0	5	4	-2	-3
0.08	-4	-5	-6	-7	-3	-3	1	3	0	-3	-6
0.2	1	-5	-6	-4	-3	0	0	0	-1	-3	-5
0.5	-3	-4	-4	-4	-2	-3	-1	0	-3	-3	-6
1.25	-2	-4	-3	-5	-4	0	-1	-2	-3	4	-6

【図７Ｒ】



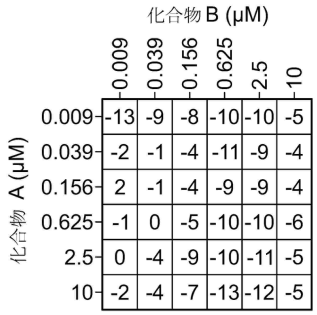
化合物 A (μM) \ 化合物 G (μM)	0.00122	0.00244	0.00488	0.0098	0.0195	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25
0.0008	14	-21	-11	5	-9	-11	-4	-7	-5	3	-1
0.002	8	-13	-24	-11	-6	-15	-6	-7	1	3	1
0.005	-4	-7	-11	-12	3	2	11	17	15	11	1
0.0128	-8	-4	-4	-6	3	6	15	20	15	12	3
0.032	-5	-1	-5	-2	3	8	11	17	17	11	7
0.08	-3	-4	-4	-4	1	4	10	15	14	11	7
0.2	1	-4	-4	-2	1	5	8	11	12	11	9
0.5	-3	-3	-3	-2	1	1	5	9	9	10	8
1.25	-2	-3	-2	-4	-1	4	5	6	8	9	8

【図８Ａ】



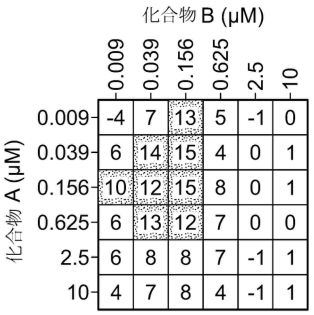
化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-4	7	16	5	-1	0
0.039	6	14	18	4	0	1
0.156	10	12	17	8	0	1
0.625	6	13	13	7	0	0
2.5	6	8	8	8	-1	1
10	4	7	8	6	-1	1

【図８Ｂ】



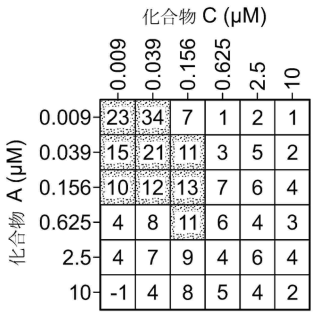
化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-13	-9	-8	-10	-10	-5
0.039	-2	-1	-4	-11	-9	-4
0.156	2	-1	-4	-9	-9	-4
0.625	-1	0	-5	-10	-10	-6
2.5	0	-4	-9	-10	-11	-5
10	-2	-4	-7	-13	-12	-5

【図８Ｃ】

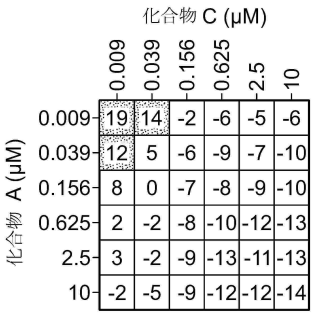


化合物 A (μM) \ 化合物 B (μM)	0.009	0.039	0.156	0.625	2.5	10
0.009	-4	7	13	5	-1	0
0.039	6	14	15	4	0	1
0.156	10	12	15	8	0	1
0.625	6	13	12	7	0	0
2.5	6	8	8	7	-1	1
10	4	7	8	4	-1	1

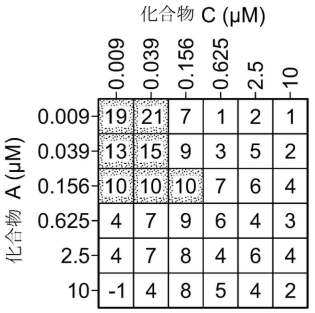
【図８Ｄ】



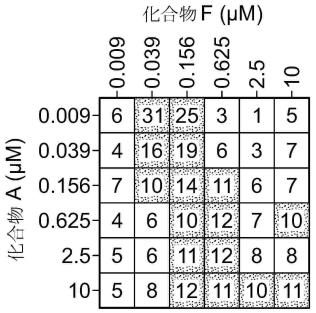
【図８Ｅ】



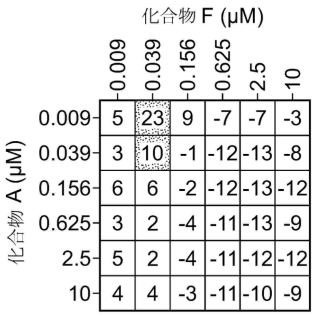
【図８Ｆ】



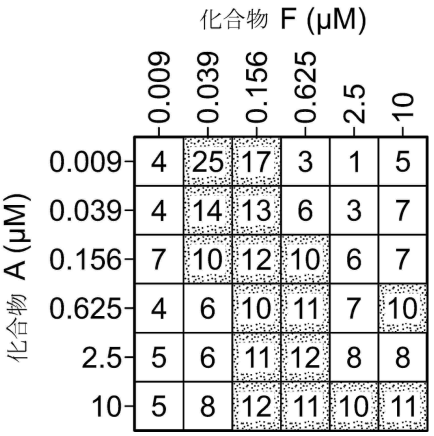
【図８Ｇ】



【図８Ｈ】



【図８Ｉ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/72693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07D 239/95; A61K 31/519; C07D 471/04 (2022.01)
ADD. A61P 35/00 (2022.01)
CPC - INV. C07D 239/95; A61K 31/519; C07D 471/04
ADD. A61P 35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2018/0371551 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.) 27 December 2018; paragraphs [0009], [0031], [0054], [0067], [0076], [0100], [0104], [0108], [0114], [0122]	1-3, 34, 45, 51, 56 — 22-27, 35-36, 46-50, 52-55, 57, 58-60
Y	WO 2020/123395 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES, INC.) 18 June 2020; paragraphs [00127], [00243]	22-23, 35-36, 46, 52, 57
Y	WO 2021/050915 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 18 March 2021; abstract; paragraphs [0130], [0532], [0584]	24-27, 47-50, 53-55, 58-60
A	(MARJON, K et al.) MTAP Deletions in Cancer Create Vulnerability to Targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 Axis. Cell Reports, Vol. 15, No. 3, 19 April 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.043, pages 574-587; entire publication	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2022 (17.08.2022)	SEP 23 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/72693

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-21, 28-33, 37-44
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
		Ａ６１Ｐ	35/02		

(32)優先日 令和4年5月9日(2022.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

０８０・サウス・サン・フランシスコ・ショアライン・コート・７０００・スイート・３５０・アイディアヤ・バイオサイエンシズ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 クレア・エル・ニーラン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ショアライン・コート・７０００・スイート・３５０・アイディアヤ・バイオサイエンシズ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 マーカス・マイケル・フィッシャー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ショアライン・コート・７０００・スイート・３５０・アイディアヤ・バイオサイエンシズ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 キンバーライン・ヤン・ゲリック
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ショアライン・コート・７０００・スイート・３５０・アイディアヤ・バイオサイエンシズ・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C084 AA20 MA02 NA05 ZB26 ZC20 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC41 CB09 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75