(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第6998938号
(P6998938)

(45)発行日　令和4年2月4日(2022.2.4)

(24)登録日　令和3年12月23日(2021.12.23)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/513 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/513
Ａ６１Ｋ　9/20 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/20
Ａ６１Ｋ　9/48 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/48
Ａ６１Ｋ　31/7048(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/7048
Ａ６１Ｐ　35/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00

ＦＩ

請求項の数　12　（全248頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-506649(P2019-506649)
(86)(22)出願日　平成29年8月9日(2017.8.9)
(65)公表番号　特表2019-526546(P2019-526546A)
(43)公表日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/046098
(87)国際公開番号　WO2018/031658
(87)国際公開日　平成30年2月15日(2018.2.15)
審査請求日　令和2年8月6日(2020.8.6)
(31)優先権主張番号　62/373,263
(32)優先日　平成28年8月10日(2016.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/468,424
(32)優先日　平成29年3月8日(2017.3.8)
最終頁に続く

(73)特許権者　516114754
セルジーン クオンティセル リサーチ，インク．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ スイート １１０ タウン・センター・ドライブ ９３９３
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎 昭夫
(74)代理人　100127454
弁理士　緒方 雅昭
(72)発明者　シュウ，ジャンチュン
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ ブライアーレイク・ウッズ・ドライブ １０６８９
(72)発明者　チョウ，ロバート
最終頁に続く

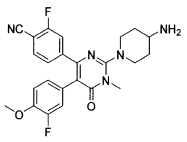
(54)【発明の名称】　再発性および／または難治性の固形腫瘍および非ホジキンリンパ腫の処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の、ヒトメルケル細胞腫瘍または胃神経内分泌腫瘍を治療するための医薬品の製造における使用。

【化１】



【請求項２】

前記医薬品は、経口投与用に処方される、請求項１に記載の使用。

【請求項３】

前記医薬品は、１．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの前記化合物を含む、請求項１または２に記載の使用。

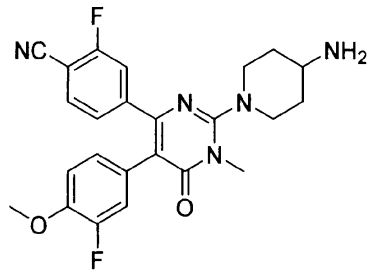
【請求項４】

前記医薬品は、ハードゼラチンまたはソフトゼラチンの、錠剤、丸剤、サシェ剤、またはカプセル剤の形態である、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５】

前記医薬品は、カプセル剤の形態である、請求項４に記載の使用。

【請求項６】
前記医薬品は、前記化合物を０．５０ｍｇ、０．７５ｍｇまたは２．００ｍｇの有効性成分含量で含むカプセル剤の形態である、請求項４に記載の使用。
【請求項７】
前記化合物は、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わされる、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８】
下記構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の、エトポシドと組み合わせて、小細胞肺癌を治療するための医薬品の製造における使用。
【化２】



【請求項９】
前記化合物の塩は、ベシル酸塩である請求項８に記載の使用。
【請求項１０】
前記医薬品は、経口投与用に処方される、請求項８または９に記載の使用。
【請求項１１】
前記医薬品は、１．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの前記化合物を含む、請求項８～１０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項１２】
前記化合物は、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わされる、請求項８～１１のいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１６年８月１０日に出願された米国仮特許出願第６２／３７３，２６３号と２０１７年３月８日に出願された米国仮特許出願第６２／４６８，４２４号の優先権の利益を主張するものであり、両方の文献は、あらゆる目的のための参照により全体として十分に本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書に記載される実施形態は、癌と腫瘍性疾患を処置するための組成物、製剤、および方法を提供し、こうした処置は、リジン特異的なデメチラーゼ－１（ＬＳＤ－１）阻害剤の投与を含む治療を含んでいる。
【背景技術】
【０００３】
例えば、基底細胞癌、再発性あるいは難治性の非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、あるいは多形神経膠芽腫、未分化星状細胞腫、あるいは他の進行性の固形腫瘍などの癌を抱える被験体を処置するための組成物、製剤、および方法に対するニーズがまだ存在する。
【０００４】
例えば、基底細胞癌（ＢＣＣ）は世界の至る所で共通の癌であり、その発生率は増加している。米国だけで、毎年３５０万人を超える新しい患者が非黒色腫皮膚癌と診察されてい

る。ほとんどのＢＣＣは局所的な治療、手術、放射線療法、あるいはこれらの組み合わせによって治療可能である。しかしながら、ＢＣＣは顔などの太陽に晒される領域で一般に生じるため、進行性のＢＣＣはしばしば関連する肉体的または心理的な後遺症を伴って美観を著し損なったり、病的状態を引き起こしたりする。さらに、これらの癌の一部は転移性であり、典型的な治療の影響を受けにくい。ほとんどすべてのＢＣＣは無秩序な細胞成長を刺激する異常なハリネズミ（Ｈｈ）シグナル伝達に関連し、複数の治療用Ｈｈ阻害剤がＢＣＣを処置するのに有用であることがわかっている。不運なことに、ＢＣＣの約２０％は通常、薬物結合ポケットに干渉し、Ｈｈシグナル伝達活性を増加させ、あるいは抑圧遺伝子の同時発生的なコピー数の変動によって作用する突然変異によるＨｈ経路再活性化によって、現在のＨｈ阻害剤に対する耐性を生じさせる。患者は、例えば、関連するシグナル伝達経路において下流のタンパク質をターゲットとすることにより、これらの耐性経路を克服する耐容性の良好な薬剤の成長から利益を得る。

【発明の概要】

【０００５】

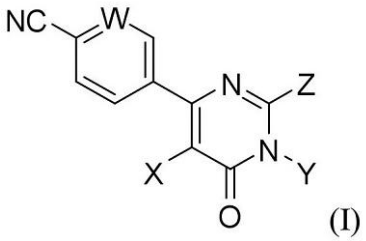
本開示の態様と実施形態は、進行性の固形腫瘍、再発性または難治性の固形腫瘍（神経内分泌腫瘍（ＮＥＣ）および非ホジキンリンパ腫を含む）、多形神経膠芽腫、未分化星状細胞腫、基底細胞癌、あるいは他の癌を抱える被験体などの、癌と腫瘍性疾患を抱える被験体を処置するための方法と医薬組成物を提供する。少なくとも１つの実施形態は、治療上有効な量の少なくとも１つのＬＳＤ－１阻害剤を被験体に投与する工程を含む、癌と腫瘍性疾患を処置するための方法を提供する。

【０００６】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む処置方法を提供し、

【０００７】

【化１】



(I)

式中、

ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、

Ｘは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、

Ｙは、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルであり、

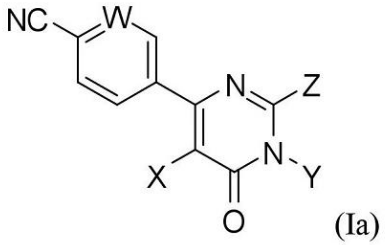
Ｚは、アルキル、カルボシクリル、Ｃ結合ヘテロシクリル、Ｎ結合ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、－Ｏ－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｒ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－ＮＲ$_2$、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－ＮＲ$_2$から選択され、および、Ｒは水素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。

【０００８】

１つの実施形態は、式（Ｉａ）の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む処置方法を提供し、

【０００９】

【化２】

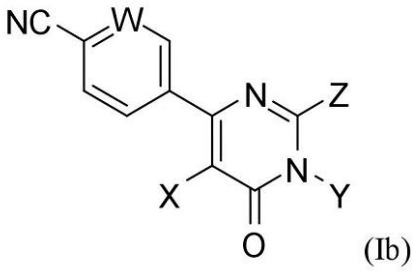


(Ia)

式中、
ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、
Ｘは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルであり、および、
Ｚは、Ｎ結合ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキル、または－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基である。

【００１０】
１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む処置方法を提供し、

【００１１】
【化３】



(Ib)

式中、
ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、
Ｘは、水素、ハロゲン、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは水素、随意に置換されたアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルであり、および、
Ｚは、Ｎ－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキル、または－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基である。

【００１２】
１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を含んでいる処置方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を含んでいる処置方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を含んでいる処置方法を提供する。

【００１３】
１つの実施形態は、リジン特異的なデメチラーゼ１酵素を式（Ｉ）の化合物に晒すことにより、リジン特異的なデメチラーゼ１活性を阻害する工程を含む、細胞中の遺伝子転写の制御を含む処置方法を提供する。１つの実施形態は、リジン特異的なデメチラーゼ１酵素を式（Ｉａ）の化合物に晒すことにより、リジン特異的なデメチラーゼ１活性を阻害する工程を含む、細胞中の遺伝子転写の制御を含む処置方法を提供する。１つの実施形態は、リジン特異的なデメチラーゼ１酵素を式（Ｉｂ）の化合物に晒すことにより、リジン特異的なデメチラーゼ１活性を阻害する工程を含む、細胞中の遺伝子転写の制御を含む処置方法を提供する。
【００１４】
１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【００１５】
【図１】ＮＣＩ－Ｈ１４１７、ＮＣＩ－Ｈ２０９、およびＮＣＩ－Ｈ６９細胞中のガストリン放出ペプチドメッセンジャーリボ核酸発現に対する化合物Ａの効果を示す。ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＧＲＰ＝ガストリン放出ペプチド；ＩＣ５０＝最大半量の抑制濃度；ｍＲＮＡ＝メッセンジャーリボ核酸；ＲＮＡ＝リボ核酸。データは、ＮＣＩ－Ｈ１４１７とＮＣＩ－Ｈ２０９に関する３つの独立した実験とＮＣＩ－Ｈ６９に関する２つの独立した実験の平均パーセント活性として提示され、エラーバーは標準偏差を表す。
【図２】ＮＣＩ－Ｈ６９とＮＣＩ－Ｈ２０９細胞のデオキシリボ核酸に結合するリジン特異的なデメチラーゼ１の染色質免疫沈降とシーケンシング分析を示すＣ－Ｈｒ＝染色体；ＧＲＰ＝ガストリン放出ペプチド；Ｈ３Ｋ４ｍｅ１＝モノメチルヒストンＨ３リジン４；ＬＳＤ－１＝リジン特異的なデメチラーゼ１；ＳＣＬＣ＝小細胞肺癌；２つのＬＳＤ－１抗体（抗ＫＤＭ１／ＬＳＤ－１抗体［ａｂｃａｍ（登録商標）、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ Ｃａｔ Ｎｏ．ａｂ１７７２１］と抗ＢＨＣ１１０／ＬＳＤ－１抗体［Ｂｅｔｈｙｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙ、ＴＸ Ｃａｔ Ｎｏ．Ａ３００－２１５Ａ］）とＨ３Ｋ４ｍｅ１抗体（ａｂｃａｍ（登録商標）、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ Ｃａｔ Ｎｏ．ａｂ８８９５）からの結果は、１００万ごとに正規化された読み取りとしてブラウザトラックで示される。各トラックの下の暗い棒は、背景（つまり境界）よりも濃い領域を示す。赤い楕円形は、ＬＳＤ－１とＨ３Ｋ４ｍｅ１によって同時に占有される制御領域を示す。ヒト染色体１８上のＧＲＰ遺伝子の位置が示される。ボックスは、線によって結ばれたエキソンを示し、矢印は左側に第１のエキソンを備えた転写の方向を示す。ＧＲＰに隣接する遺伝子はグレーで示されている。入力対照からの読み取りは各細胞系統（背景）について示されている。
【図３】ＮＣＩ－Ｈ１４１７小細胞肺癌異種移植片モデルにおけるヒトガストリン放出ペプチドメッセンジャーリボ核酸発現に対する化合物Ａの効果を示す。ＡＮＯＶＡ＝分散分析；ｎｓ＝統計的に有意でない。プロットは記載されるように計算された個々の２－ΔΔＣｔ値を示し、水平線は平均±標準偏差である；ｐ値は、一元配置分散分析を用いて、その後、Ｄｕｎｎｅｔｔ多重比較検定（化合物Ａ対対照）を用いて、計算された。
【図４】化合物ＡまたはビヒクルＣ対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。
【図５】化合物ＡまたはビヒクルＣ対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。ＢＩＤは一日２度である；ＰＯは経口投与である；ＱＤＸ２８は２８日間にわたって一日一度である；腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。

【図６】ＬＵ２５１４試験からの腫瘍組織のヘマトキシリンとエオジンの染色画像である。
【図７】化合物Ａまたはビヒクル対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。ＢＩＤは一日２度である；ＰＯは経口投与である；ＱＤＸ２１は２１日間にわたって一日一度である；腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。
【図８】化合物Ａまたはビヒクル対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。
【図９】化合物Ａまたはビヒクル対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。
【図１０】化合物Ａまたはビヒクル対照の投与によるＳＣＬＣ異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示すグラフである。腫瘍容積は平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。
【図１１】ＬＵ２５２７試験に関して４６日目の平均のネットの腫瘍容積差を示すグラフである。開いた記号は、不十分な腫瘍移植により打ち切られたデータを表す；２１日目に試験を終えた別の対照動物に関するデータ（図示せず）は、経口経管栄養誤差によると思われる偶発的死亡として打ち切られた。
【図１２】ＬＵ２５２７に関する平均的な腫瘍増殖を示すグラフである。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。４６日目の垂直線はＴＧＩ分析の日を表示する。
【図１３】ＬＵ２５２７に関するパーセント平均体重変化を示すグラフである。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。４６日目の垂直線はＴＧＩ分析の日を示し、水平線は０％と－１０％の平均体重変化である。
【図１４】ＧＡ００８７試験に関する５３日目の平均ネットの腫瘍容積差を示すグラフである。開いた記号は、不十分な腫瘍移植により打ち切られたデータを表す；
【図１５】ＧＡ００８７に関する平均的な腫瘍増殖を示すグラフである。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。５３日目の垂直線はＴＧＩ分析の日を表示する。
【図１６】ＧＡ００８７に関するパーセント平均体重変化を示すグラフである。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。５３日目の垂直線はＴＧＩ分析の日を示し、水平線は０％と－１０％の平均体重変化である。
【図１７】化合物Ａによるｈ ＭＣＣ細胞系統に関する増殖阻害を示すグラフである。データ解析部で記載されるように、パーセントとして示される、対照のパーセント＝生存可能な陰性対照細胞の平均数に正規化された化合物Ａで処理された生存可能な化合物Ａの数；各グラフについては、データは、生物学的反復に関して対照の平均パーセント±標準偏差として提示される。
【図１８】１５日目のＭＫＬ－１のネットの腫瘍容積を示すグラフである。記号はネットの腫瘍容積を表す。パーセント（％）ＴＧＩや統計結果は、点線によって示されるように化合物Ａで処置されたものとビヒクル対照群の間の平均のネット腫瘍容積の差について示されている。
【図１９】ＭＫＬ－１の平均の腫瘍増殖を示すグラフである。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。垂直の点線はＴＧＩ分析の日である１５日目に示されている。
【図２０】ＭＫＬ－１についてパーセント平均体重変化を示すグラフである。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされた。垂直の点線はＴＧＩ分析の日である１５日目に示されており、水平の点線は０％の平均体重変化である。
【図２１】３６日目のＭＳ－１のネットの腫瘍容積を示すグラフである。記号はネットの腫瘍容積を表し、水平の点線は０ｍｍ^{3}のネットの腫瘍容積である。パーセント（％）ＴＧＩや統計結果は、点線によって示されるように化合物Ａで処置されたものとビヒクル対

照群の間の平均のネット腫瘍容積の差について示されている。
【図２２】ＭＳ－１の平均の腫瘍増殖を示すグラフである。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。垂直線はＴＧＩ分析の日である３６日目に示されている。
【図２３】ＭＳ－１についてパーセント平均体重変化を示すグラフである。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。垂直の点線はＴＧＩ分析の日である３６日目に示されており、水平の点線は０％の平均体重変化である。
【図２４】ＲＮＡ－ｓｅｑによって識別されるような遺伝子発現の化合物Ａ調節を示すグラフである。ベン図は、２つのｈＭＣＣ細胞系統ＭＫＬ－１とＭＳ－１での１０ｎＭおよび／または１００ｎＭの化合物Ａに応答してダウンレギュレート（上）またはアップレギュレート（下）された遺伝子を示す。
【図２５】インビトロとインビボの薬力学的バイオマーカー遺伝子発現の化合物Ａの用量反応を示すグラフである。滴定曲線は、「ｘ」を用いる開いた円記号が打ち切りデータ点である場合のインビトロの細胞培養（左）に関する用量反応とＥＣ５０値を示す。対応するボックスとウィスカープロットは、異種移植片試験におけるインビボの用量反応を示す（右）。点線は最大平均反応を示す。
【図２６】ＬＳＤ－１占有率とＨ３Ｋ４ｍｅ２状態のＣｈＩＰ－ｓｅｑ分析を示すグラフである。ｈＭＣＣ細胞系統ＭＫＬ－１とＭＳ－１におけるＳＴ１８とＦＲＥＭ２の遺伝子のＬＳＤ－１とＨ３Ｋ４ｍｅ２の富化のゲノムブラウザビュー。ＬＳＤ－１ピークトラック（緑）は、背景と比較して、ＬＳＤ－１富化領域の位置を実証する。Ｈ３Ｋ４ｍｅ２ＣｈＩＰ－ｓｅｑトラック（青）はビヒクルまたは化合物Ａで処置されたサンプルにおけるＨ３Ｋ４ｍｅ２結合を示す。入力トラックは対照として示される。ＲｅｆＳｅｑトラックは遺伝子の位置と方向を表示する。
【図２７】Ｋａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒプロットを示すグラフである。＊のないｐ値は対照との対数ランク比較のためのものであり、＊を伴う－値はエトポシド単独療法との対数ランク比較のためのものである。１５回の比較を行い、ｐ≦０．００３（アルファ＝［０．０５／１５］）の有意水準が得られた。
【図２８】平均の腫瘍増殖を示すグラフである。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。ある群の評価可能な動物の５０％以上が試験を終えたときにプロットは切り捨てた。
【図２９】パーセント平均体重変化を示すグラフである。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。水平線は０％の平均体重変化。ある群の評価可能な動物の５０％以上が試験を終えたときにプロットは切り捨てた。
【図３０】平均の腫瘍増殖を示すグラフである。ＱＤ×３＝３日間、一日一度の投薬；５オン（ｏｎ）／２オフ（ｏｆｆ）＝５日間投薬して、その後、２日間投薬なし。腫瘍容積は平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。ある群の評価可能な動物の５０％以上が試験を終えたときにプロットは切り捨てた。
【図３１】Ｋａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒプロットを示すグラフである。ＱＤ×３＝３日間、一日一度の投薬；５オン（ｏｎ）／２オフ（ｏｆｆ）＝５日間投薬して、その後、２日間投薬なし。＊のないＰ値は対照との対数ランク比較のためのものであり、＊を用いるｐ値はエトポシド単独療法との比較のためのものであり、＊＊を用いるｐ値は化合物Ａによる単独療法と比較するためのものである。６回の比較を行い、ｐ≦０．００８（アルファ＝［０．０５／６］）の有意水準が得られた。
【図３２】パーセント平均体重変化を示すグラフである。ＱＤ×３＝３日間、一日一度の投薬；５オン（ｏｎ）／２オフ（ｏｆｆ）＝５日間投薬して、その後、２日間投薬なし。体重は％平均±標準誤差（ＳＥＭ）としてプロットされる。水平線は０％と－１０％の平均体重変化。ある群の評価可能な動物の５０％以上が試験を終えたときにプロットは切り捨てた。
【図３３】１０ｎＭ　ＤＨＴ、１０ｎＭ　ＤＨＴと２Ｇｙの照射、１０ｎＭ　ＤＨＴと１００ｎＭの化合物Ａ、および１０ｎＭ　ＤＨＴと１００ｎＭの化合物Ａと２Ｇｙの照射の処置による時間外のＬＮＣａＰ細胞増殖アッセイの結果を示すグラフである。

【図３４】１０ｎＭ　ＤＨＴ、１０ｎＭ　ＤＨＴと２Ｇｙの照射、１０ｎＭ　ＤＨＴと１００ｎＭの化合物Ａ、および１０ｎＭ　ＤＨＴと１００ｎＭの化合物Ａと２Ｇｙの照射の処置によるのＬＮＣａＰ細胞増殖アッセイの結果を示すグラフである。
【図３５】いかなる処置も行わずに、または、ＥｔＯＨ、ＤＭＳＯ、１００ｎＭのラパマイシン、１００ｎＭの化合物Ａ、あるいは１００ｎＭのラパマイシンと１００ｎＭの化合物Ａの組み合わせの処置を用いる、時間外のＬＮＣａＰ細胞増殖アッセイの結果を示すグラフである。
【図３６】いかなる処置も行わずに、または、ＥｔＯＨ、ＤＭＳＯ、１００ｎＭのラパマイシン、１００ｎＭの化合物Ａ、あるいは１００ｎＭのラパマイシンと１００ｎＭの化合物Ａの組み合わせの処置を用いる、時間外のＬＮＣａＰ細胞増殖アッセイの結果を示すグラフである。
【図３７】医薬組成物の安全性あるいは有効性を実証するのに役立つ全体的な試験デザインを概説する概略図である。
【図３８－１】試験プロトコルと一致させるために改変した処置誘導性の下痢（Ｂｅｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，　２２　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｏｎｃｏｌ．　２９１８　（２００４））の管理のための公表されている推薦を示すスキームである。
【図３８－２】試験プロトコルと一致させるために改変した処置誘導性の下痢（Ｂｅｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，　２２　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｏｎｃｏｌ．　２９１８　（２００４））の管理のための公表されている推薦を示すスキームである。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
引用による組み込み
本明細書で言及されるすべての公開公報、特許、および特許出願は、本明細書で特定される具体的な目的のために参照により本明細書に組み込まれる。
【００１７】
本明細書かつ添付の請求項で用いられているように、単数形（「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」）は特段文脈で明確に記述していない限り、複数の指示物を含んでいる。ゆえに、例えば、「薬剤」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は１以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知の同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲と範囲内の具体的な実施形態の組み合わせと下位の組み合わせがすべて包含されるように意図されている。用語「約（ａｂｏｕｔ）」とは、数または数の範囲を指すとき、参照される数または数の範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例によっては、記載される数または数の範囲の１％乃至１５％で変動することを意味する。用語「含むこと」（および、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）または（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、あるいは「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」または「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどのある実施形態が、記載される特徴「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」ことを排除することを意図するものではない。定義
【００１８】
明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。
【００１９】
「アミノ」は－ＮＨ$_2$ラジカルを指す。
【００２０】
「シアノ」は－ＣＮラジカルを指す。
【００２１】
「ニトロ」は－ＮＯ$_2$ラジカルを指す。

【００２２】
「オキサ」は－Ｏ－ラジカルを指す。
【００２３】
「オキソ（Ｏｘｏ）」は＝Ｏラジカルを指す。
【００２４】
「チオキソ」は＝Ｓラジカルを指す。
【００２５】
「イミノ」は＝Ｎ－Ｈラジカルを指す。
【００２６】
「オキシモ」は＝Ｎ－ＯＨラジカルを指す。
【００２７】
「ヒドラジノ」は＝Ｎ－ＮＨ$_2$ラジカルを指す。
【００２８】
「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、不飽和を含まず、１～１５の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ$_{15}$アルキル）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは１～１３の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ１３アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは１～８の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ８アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは１～５の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ５アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは１～４の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ４アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは１～３の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ３アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは１～２の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ２アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは１つの炭素原子（例えばＣ１アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは５～１５の炭素原子（例えばＣ５－Ｃ$_{15}$アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは５～８の炭素原子（例えばＣ５－Ｃ８アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは２～５の炭素原子（例えばＣ２－Ｃ５アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは３～５の炭素原子（例えばＣ３－Ｃ５アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、１－ブチル（ｎ－ブチル）、１－メチルプロピル（ｓｅｃ－ブチル、２－メチルプロピル（イソ－ブチル）、１，１－ジメチルエチル（ｔｅｒｔ－ブチル）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ｔは１または２である）；ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいは、ヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【００２９】
「アルコキシ」は、アルキルが上に定義されるようなアルキル鎖である、式－Ｏ－アルキルの酸素原子によって結合したラジカルを指す。
【００３０】
「アルケニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含み、および２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、２～８の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、２～４の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル（すなわちビニル）、プロプ（ｐｒｏｐ）－１－エニル（すなわちアリル）、ブト（ｂｕｔ）－１－エニル、ペント（ｐｅｎｔ）－１－エニル、ペンタ（ｐｅｎｔａ）－１，４－ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒａ（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒａ）$_2$（ｔは１または２である）；ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいは、ヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。
【００３１】
「アルキニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含み、および２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは２～８の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～６の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～４の炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒａ（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒａ）$_2$（ｔは１または２である）；ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフル

オロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいは、ヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【００３２】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、および１～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残りおよびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖内の１つの炭素、またはアルキレン鎖内の任意の２つの炭素を介する。特定の実施形態において、アルキレンは１～８の炭素原子（例えばC_1－C_8アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～５の炭素原子（例えばC_1－C_5アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～４の炭素原子（例えばC_1－C_4アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～３の炭素原子（例えばC_1－C_3アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～２の炭素原子（例えばC_1－C_2アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１つの炭素原子（例えばC_1アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは５～８の炭素原子（例えばC_5－C_8アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは２～５の炭素原子（例えばC_2－C_5アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは３～５の炭素原子（例えばC_3－C_5アルキレン）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－OR^a、－SR^a、－$OC(O)-R^a$、－$N(R^a)_2$、－$C(O)R^a$、－$C(O)OR^a$、－$C(O)N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)OR^a$、－$OC(O)-N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)R^a$、－$N(R^a)S(O)_tR^a$（ｔは１または２である）、－$S(O)_tOR^a$（ｔは１または２である）、－$S(O)_tR^a$（ｔは１または２である）、および－$S(O)_tN(R^a)_2$（ｔは１または２である）；ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいは、ヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【００３３】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含み、および、２～１２の炭素原子を有する、ラジカル基に分子の残りを結合する直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合し、単結合によりラジカル基に結合する。ある実施形態では、アルキニレンは２～８の炭素原子（例えばC_2－C_8アルキニレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンは２～５の炭素原子（例えばC_2－C_5アルキニレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンは２～４の炭素原子（例えばC_2－C_4アルキニレン）を

含む。他の実施形態では、アルキニレンは２～３の炭素原子（例えばＣ２－Ｃ３アルキニレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンは２つの炭素原子（例えばＣ２アルキレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンは５～８の炭素原子（例えばＣ５－Ｃ８アルキニレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンは３～５の炭素原子（例えばＣ３－Ｃ５アルキニレン）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）；ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいは、ヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【００３４】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系から生じるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、５から１８の炭素原子からの炭素のみを含み、環系の環の少なくとも１つは完全に不飽和であり、すなわち、それはヒュッケル理論に従って環状の非局在化した（４ｎ＋２）π－電子系を含む。アリール基が得られる環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めの無い限り、用語「アリール」または接頭辞「ａｒ－」（「アラルキル」におけるものなど）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、－Ｒｂ－ＯＲａ、－Ｒｂ－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｒｂ－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲａ、－Ｒｂ－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｒｂ－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｒｂ－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｒｂ－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｒｂ－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｒｂ－Ｏ－Ｒｃ－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｒｂ－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｒｂ－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｒｂ－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｒｂ－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｒｂ－Ｓ（Ｏ）ｔＯＲａ（ｔは１または２である）、および－Ｒｂ－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）から選択された１つ以上の置換基によって随意に置換される上記のようなアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、シクロアルキルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ

、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）であり、Ｒｂはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、Ｒｃは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

【００３５】

「アラルキル」は、式－Ｒｃ－アリールのラジカルを指し、Ｒｃは例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【００３６】

「アラルケニル」は、式－Ｒｄ－アリールのラジカルを指し、Ｒｄは上に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール基部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。

【００３７】

「アラルキニル」は式－Ｒｅ－アリールのラジカルを指し、Ｒｅは上に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上記に定義されるように、随意に置換される。

【００３８】

「アラルコキシ」は式－Ｏ－Ｒｃ－アリールの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、Ｒｃは例えばメチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【００３９】

「カルボシクリル」は炭素原子と水素原子のみからなり、縮合したまたは架橋した環系を含み、３～１５の炭素原子を有する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、カルボシクリルは３～１０の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは５～７の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは飽和している（つまり、単一のＣ－Ｃ結合のみを含む）か、または不飽和（つまり、１つ以上の二重結合または三重結合を含む）である。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、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、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式カルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（つまり、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（ｄｅｃａｌｉｎｙｌ）、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において具体的に他に明示されない限り、用語「カルボシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に

置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ^{c}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^{a}（ｔは１または２である）、および－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$（ｔは１または２である）から選択された１つ以上の置換基によって随意に置換されるカルボシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、シクロアルキルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）であり、各Ｒ^{b}は独立して、直接結合または直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、Ｒ^{c}は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基の各々は非置換型である。

【００４０】

「カルボシクリルアルキル」は、式－Ｒ^{c}－カルボシクリルのラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【００４１】

「カルボシクリルアルキニル」は、式－Ｒ^{c}－カルボシクリルのラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

【００４２】

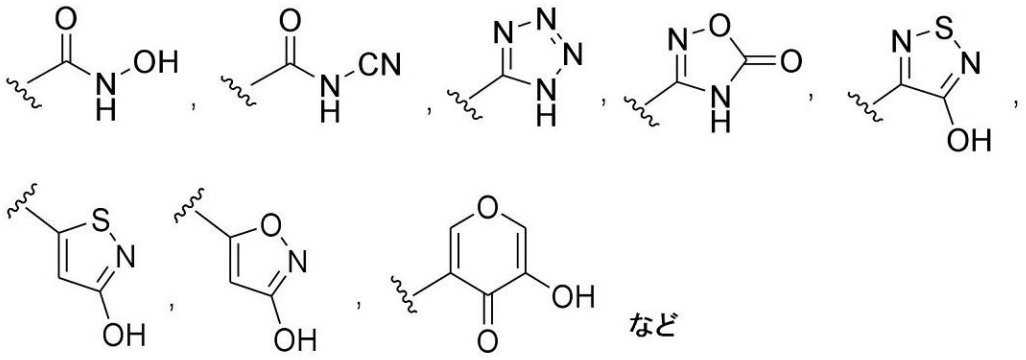
「カルボシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－Ｒ^{c}－カルボシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、Ｒ^{c}は以下に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【００４３】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」とは、カルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【００４４】

【化４】



など

【００４５】
「ハロ」または「ハロゲン」はブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。
【００４６】
「フルオロアルキル」は上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、これは、上で定義されるように、１つ以上のフルオロラジカルによって置換され、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなどである。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分はアルキル基について上に定義されるように随意に置換される。
【００４７】
「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される２～１２の炭素原子と１～６つのヘテロ原子を含む、安定した３～１８員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、それは縮合した環系または架橋した環系を随意に含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は随意に酸化される。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは環の任意の原子によって分子の残りに結合される。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、および１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－R^b－OR^a、－R^b－OC（O）－R^a、－R^b－OC（O）－OR^a、－R^b－OC（O）－N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）$_2$、－R^b－C（O）R^a、－R^b－C（O）OR^a、－R^b－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－O－R^c－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）C（O）OR^a、－R^b－N（R^a）C（O）R^a、－R^b－N（R^a）S（O）$_t R^a$（ｔは１または２である）、－R^b－S（O）$_t R^a$（ｔは１または２である）、－R^b－S（O）$_t OR^a$（ｔは１または２である）、および－R^b－S（O）$_t$N（R^a）$_2$（ｔは１または２である）から選択された１つ以上の置換基によって随

意に置換されるヘテロシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、シクロアルキルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）であり、R^bはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、R^cは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【００４８】

「Ｎ－ヘテロシクリル」または「Ｎ－結合ヘテロシクリル」とは、少なくとも１つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点はヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。Ｎ－ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。こうしたＮ－ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、１－モルホリニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、１－ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【００４９】

「Ｃ－ヘテロシクリル」または「Ｃ結合ヘテロシクリル」とは、少なくとも１つのヘテロ原子を含む、上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点はヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。Ｃ－ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなＣ－ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、２－モルホリニル、２－または３－または４－ピペリジニル、２－ピペラジニル、２－または３－ピロリジニルなどを含む。

【００５０】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式－R^c－ヘテロシクリルのラジカルを指し、R^cが上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５１】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－R^c－ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５２】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される２～１７の炭素原子と１～６のヘテロ原子を含む、３乃至１８員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。

本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、環系中の環の少なくとも１つは完全に不飽和であり、つまり、それはヒュッケル理論に従って環状の非局在化した（４ｎ＋２）π－電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、随意に酸化される。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｏｌｙｌ）、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル（ｄｉｏｘｅｐｉｎｙｌ）、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｏｌｙｌ）、ベンゾジオキシニル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｉｎｙｌ）、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル（ｂｅｎｚｏｐｙｒａｎｏｎｙｌ）、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル（ｂｅｎｚｏフラノニル）、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル（ｉｎｄｏｌｉｚｉｎｙｌ）、イソキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラ－ヒドロキナゾリニル（ｈｙｄｒｏｑｕｉｎａｚｏｌｉｎｙｌ）、ナフチリジニル（ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｙｌ）、１，６－ナフチリジノニル（ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｏｎｙｌ）、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル（ｐｈｅｎｏｔｈｉａｚｉｎｙｌ）、フェノキサジニル（ｐｈｅｎｏｘａｚｉｎｙｌ）、フタラジニル、プテリジニル（ｐｔｅｒｉｄｉｎｙｌ）、プリニル（ｐｕｒｉｎｙｌ）、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ（ｐｙｒａｚｏｌｏ）［３，４－ｄ］－ピリミジニル、ピリジニル、ピリド（ｐｙｒｉｄｏ）［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド（ｐｙｒｉｄｏ）［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－

R^a、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（tは1または2である）、$-R^b-S(O)_tR^a$（tは1または2である）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（tは1または2である）、および$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（tは1または2である）から選択された1つ以上の置換基によって随意に置換されるヘテロアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、シクロアルキルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）であり、R^bはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、R^cは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

【００５３】

「Ｎ－ヘテロアリール」は少なくとも１つの窒素を含む上で定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。Ｎ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【００５４】

「Ｃ－ヘテロアリール」は上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカルの炭素原子を介する。Ｃ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【００５５】

「ヘテロアリールアルキル」は式$-R^c-$ヘテロアリールのラジカルを指し、R^cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５６】

「ヘテロアリールアルコキシ」とは、式$-O-R^c-$ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は１つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対的な立体化学の観点から（Ｒ）または（Ｓ）として定義されるエナン

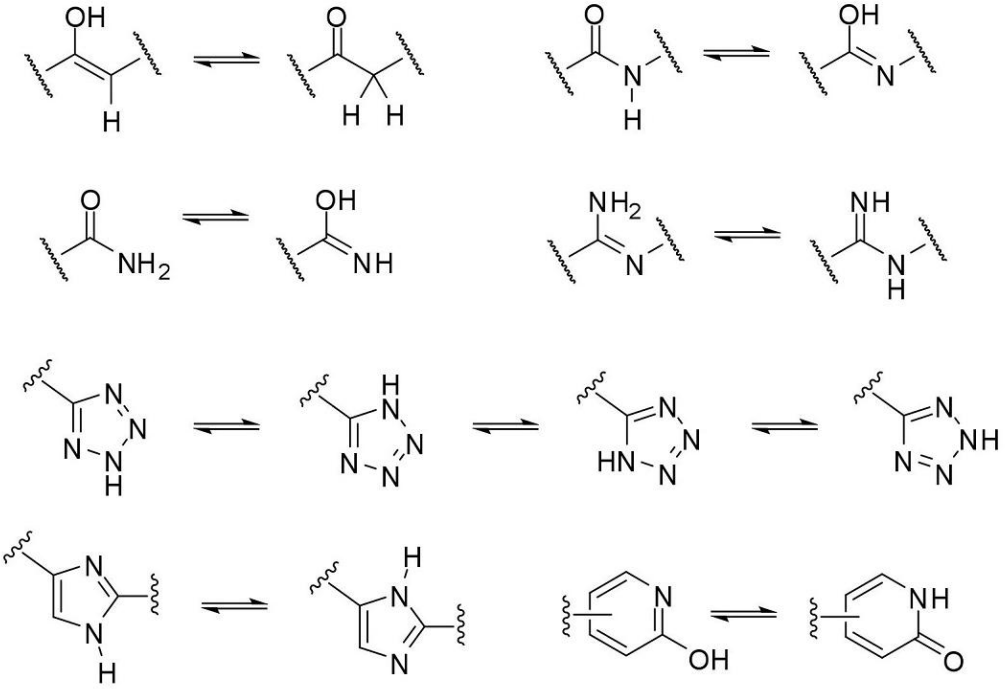
チオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物のすべての立体異性形態が本開示によって企図されている。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、特段の明記のない限り、本開示はＥとＺの両方の幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を含むことが意図されている。同様に、すべての起こり得る異性体、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれるよう意図されている。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のＥまたはＺの幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を指す。「位置異性体」との用語は、ベンゼン環のまわりのオルトー、メター、およびパラー異性体などの、中心環のまわりの構造異性体を指す。

【００５８】

「互変異性体」とは、ある分子の１つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で提示される化合物は、特定の実施形態では互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状態、温度、溶媒、およびｐＨを含む複数の因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、次のものを含む：

【００５９】

【化５】



【００６０】

「薬学的に許容可能な塩」とは酸と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物のいずれか１つの薬学的に許容可能な塩は、あらゆる薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【００６１】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にまたはそれ以外の点で好ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により作られる。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸（ａｌｋａｎｅｄｉｏｉｃ　ａｃｉｄｓ）、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例え

ば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。従って、典型的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩（ｍｏｎｏｈｙｄｒｏｇｅｎ－ｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、二水素リン酸塩（ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩（ｄｉｎｉｔｒｏ－ｂｅｎｚｏａｔｅｓ）、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される（例えば、Ｂｅｒｇｅ　Ｓ．Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍａ．Ｓｃｉ．６６：１－１９（１９９７）を参照）。塩基性化合物の酸付加塩は、実施形態によっては、当業者が熟知している方法と技術に従って塩を生成するために、十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

【００６２】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的または他の方法で望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、実施形態によっては、アルカリ、アルカリ土類金属、または有機アミンのような金属またはアミンで作られる。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などを含む。有機塩基由来の塩は、限定されないが、第一級、第二級、および第三級のアミン、自然に生じる置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含む。上述のＢｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．を参照。

【００６３】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「緩和すること」または「寛解させること」は交換可能に使用される。こうした用語は、限定されないが、治療の有用性および／または予防的な利益を含む、有益な結果または望ましい結果を得るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療効果は、患者がまだ基礎疾患に罹っているにもかかわらず患者で改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理的な症状の１つ以上の根絶または寛解により達成される。予防的な効果については、たとえ特定の疾患の診断がなされていなくても、組成物は、実施形態によっては、この疾患にかかる危険に瀕している患者、または疾患の生理的な症状の１つ以上を報告する患者に投与される。

【００６４】

「プロドラッグ」は、いくつかの実施形態において、生理学的条件下で、または本明細書に記載される生物学的に活性な化合物への加溶媒分解によって変換される化合物を指すことを意図している。ゆえに、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物活性化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被検体に投与されるとき、一般に不活性であるが

、例えば、加水分解によってインビボで活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物は哺乳動物の生命体中で溶解度、組織適合性、または遅延放出という利点を有することが多い（例えば、Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５），ｐｐ．７９，２１－２４（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）を参照）。

【００６５】

プロドラッグについての議論は、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏ ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４，ａｎｄ ｉｎ Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．ＲＯＣｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ＡｓｓｏＣｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７で提供される。

【００６６】

「プロドラッグ」との用語は、任意の共有結合された担体も含むことを意味しており、担体はこうしたプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与される際に活性化合物をインビボで放出する。本明細書に記載されるような活性化合物のプロドラッグは、日常的な操作またはインビボで官能基の修飾が切断されて親の活性化合物になるような方法で、活性化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは化合物を含み、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトの基は、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると、切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプトの基を形成する任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化合物におけるアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、および安息香酸塩の誘導体などを含む。置換された複素環式誘導体化合物

【００６７】

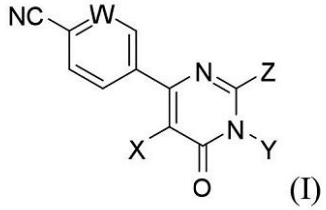
置換された複素環誘導体化合物、および、リジン特異的なデメチラーゼ－１（ＬＳＤ－１）の阻害に役立つ化合物を含む医薬組成物を用いて、再発性および／または難治性の固形腫瘍（神経内分泌癌（ＮＥＣ）を含む）と非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）など）の処置のための方法が本明細書で提供される。ＬＳＤ－１の阻害に役立つ適切な置換された複素環誘導体化合物は、２０１５年４月３０日に出願された米国特許出願第１４／７０１，３０４号、（現在の米国特許第９，２５５，０９７号）、２０１６年１月５日に出願された米国特許出願第１４／９８８，０２２号、２０１６年２月８日に出願された米国特許出願第１５／０１８，８１４号、および国際特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２８６３５に記載されるもの（これらの文献はすべて、２０１４年５月１日に出願された米国特許出願第６１／９８７，３５４号の優先権の利益を主張する）と、同様に、２０１５年１１月５日に出願された米国特許出願第６２／２５１，５０７号に記載されるものを含む。これらの出願の各々およびあらゆる１つの内容は、すべての目的のために全体として参照することによって本明細書に組み込まれる。

【００６８】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の構造を持つ化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【００６９】

【化６】



(I)

式中、

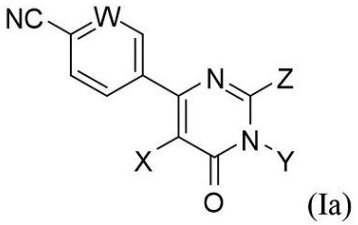
ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、
Ｘは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルであり、
Ｚは、アルキル、カルボシクリル、Ｃ結合ヘテロシクリル、Ｎ結合ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、－Ｏ－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｒ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－ＮＲ$_2$、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－ＮＲ$_2$から選択される随意に置換された基であり、および、
Ｒは水素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。

【００７０】

１つの実施形態は、式（Ｉａ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【００７１】

【化７】



(Ia)

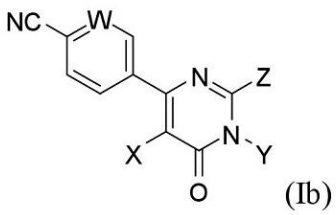
式中、
ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、
Ｘは、水素、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルであり、および、
Ｚは、Ｎ結合ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキル、または－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基である。

【００７２】

１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の構造を有する式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【００７３】

【化８】



(Ib)

式中、
ＷはＮ、Ｃ－Ｈ、またはＣ－Ｆであり、

Ｘは、水素、ハロゲン、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリルアルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは水素、随意に置換されたアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルであり、および、
Ｚは、Ｎ－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアルキル、Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキル、または－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基である。

【００７４】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、ＷはＣ－Ｈである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、ＷはＣ－Ｆである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、ＷはＮである。

【００７５】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Ｘは水素である。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘはハロゲンである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたアルキニルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたカルボシクリルアルキニルである。

【００７６】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｘは、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、または随意に置換されたインダゾリルから選択される。

【００７７】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Ｙは水素である。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｙは随意に置換されたシクロアルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｙは随意に置換されたアルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｙは随意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｙは随意に置換されたＣ１アルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｙはメチル基である。

【００７８】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｏ－ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルである。

【００７９】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｏヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－ＲＣ－ヘテロシクリルを有し、ＲＣは随意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキレン鎖である。別

の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｏ－ヘテロシクリル－アルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、Ｒ^{Ｃ}は随意に置換されたＣ$_{1}$アルキレン鎖である。

【００８０】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｏ－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは随意に置換された窒素含有４－、５－、６－、または７－員のヘテロシクリルである。

【００８１】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、Ｒ^{Ｃ}は随意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレン鎖である。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリル－アルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、Ｒ^{Ｃ}は随意に置換されたＣ$_{1}$アルキレン鎖である。

【００８２】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｈ）－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは随意に置換された窒素含有４－、５－、６－、または７－員のヘテロシクリルである。

【００８３】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、Ｒ^{Ｃ}は随意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレン鎖である。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、Ｒ^{Ｃ}は随意に置換されたＣ$_{1}$アルキレン鎖である。

【００８４】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された－Ｎ（Ｍｅ）－ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式－Ｒ^{Ｃ}－ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは随意に置換された窒素含有４－、５－、６－、または７－員のヘテロシクリルである。

【００８５】

別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換されたＮ－ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは、４－、５－、６－または７－員のＮ－ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは６員のＮ－ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換されたピペリジンである。別の実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、Ｚは随意に置換された４－アミノピペリジンである。

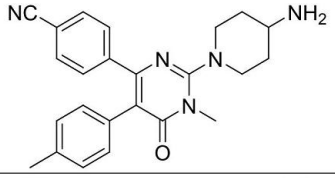
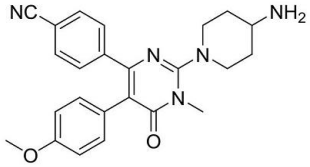
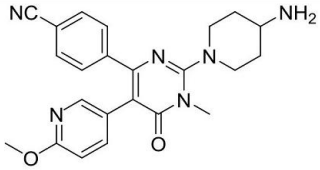
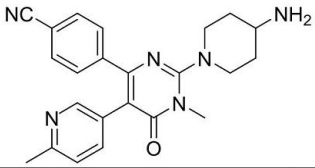
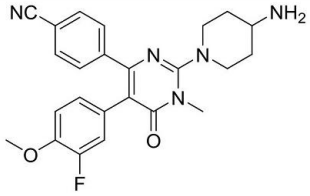
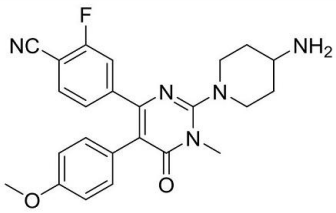
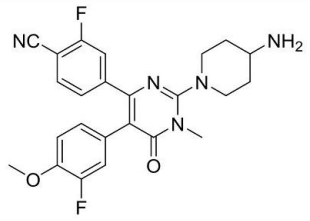
【００８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）に記載される置換された複素環誘導体化合物は表１で提供される構造を有する。

【００８７】

【表１－１】

表 1

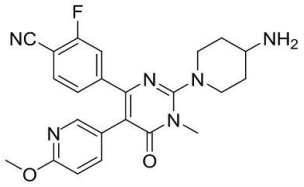
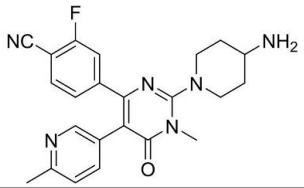
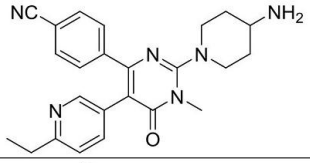
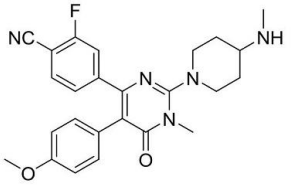
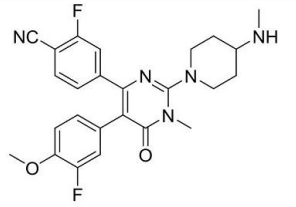
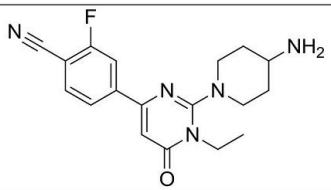
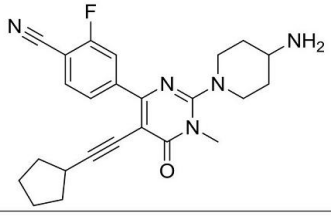
化学合成例	構造	名称
1		4-(2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピリミジン -4- イル)-ベンゾニトリル
2		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
3		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
4		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
5		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
6		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
7		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

1

【００８８】

【表１－２】

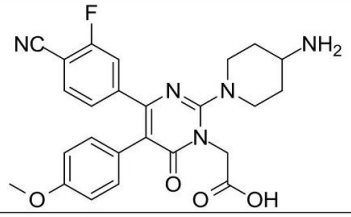
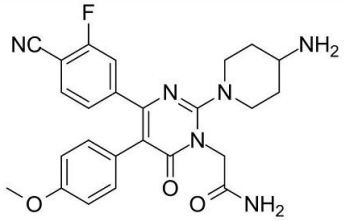
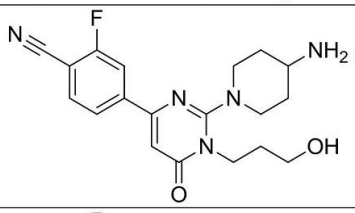
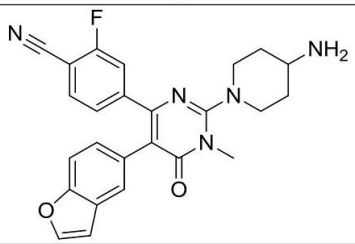
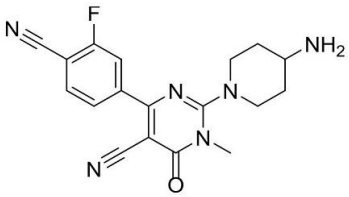
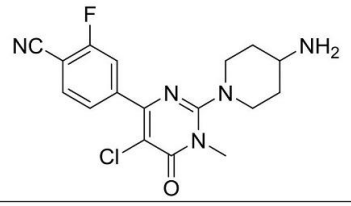
表 1

化学合成例	構造	名称
8		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
9		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル
10		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
11		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
12		2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
13		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
14		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-シクロペンチルエチニル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

【００８９】

【表１－３】

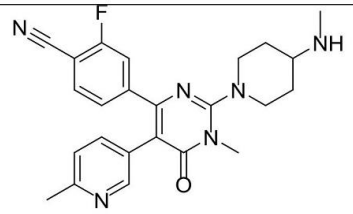
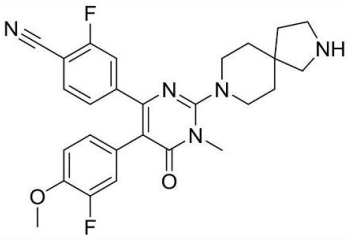
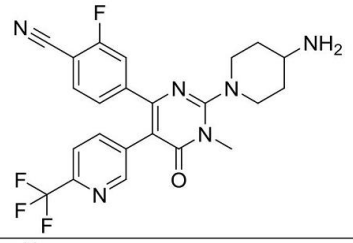
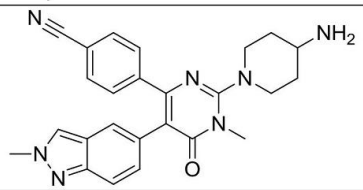
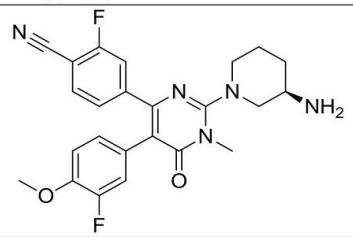
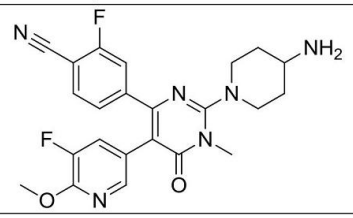
表 1

化学合成例	構造	名称
15		[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-酢酸
16		2-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-アセトアミド
17		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
18		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-ベンゾフラン-5-イル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2- フルオロ -ベンゾニトリル
19		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-カルボニトリル
20		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-クロロ-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【００９０】

【表１－４】

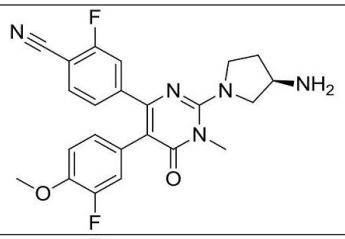
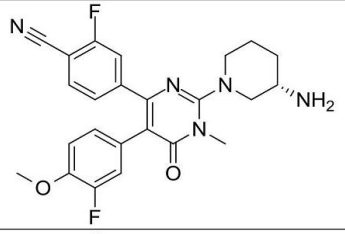
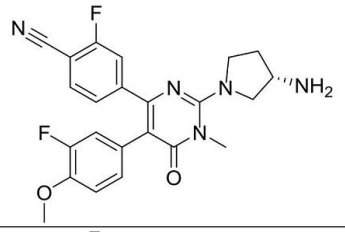
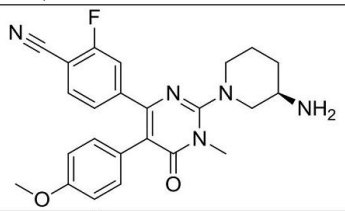
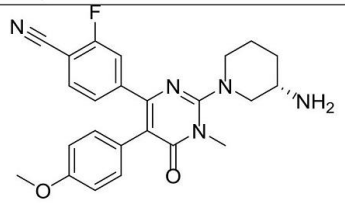
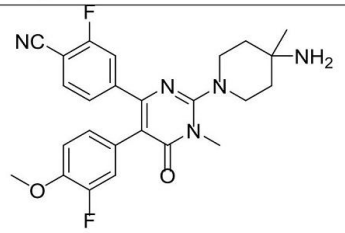
表 1

化学合成例	構造	名称
21		2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
22		4-[2-(2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
23		4-{2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-6-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル) (3-ピリジル)] ヒドロピリミジン 4-イル}-2- フルオロベンゼンカルボニトリル
24		4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル
25		4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2- フルオロベンゼンカルボニトリル
26		4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシ(3-5,6-ジヒドロピリジル))-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル

【００９１】

【表１－５】

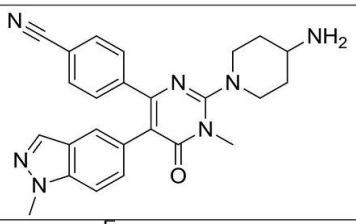
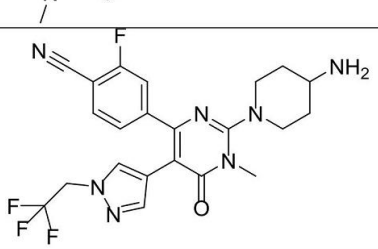
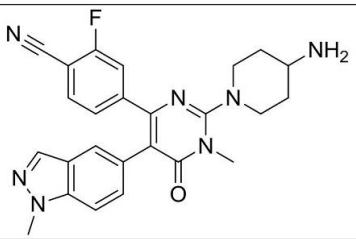
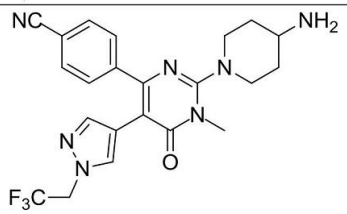
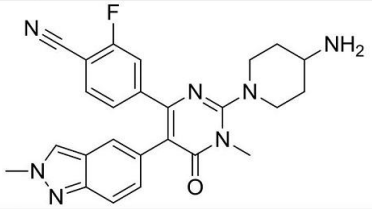
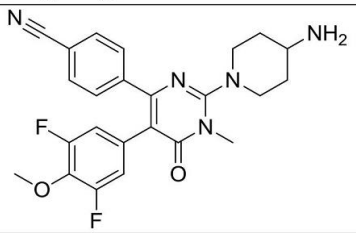
表 1

化学合成例	構造	名称
27		4-[2-((3R)-3-アミノピロリジニル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル
28		4-[2-((3S)-3-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
29		4-[2-((3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
30		4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル
31		4-[2-((3S)-3-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロ -ベンゾニトリル
32		4-[2-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【００９２】

【表１－６】

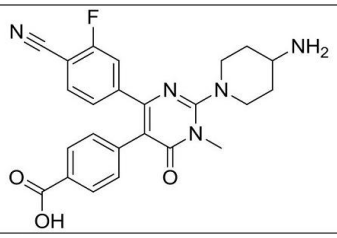
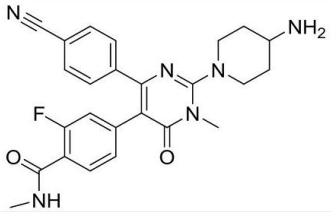
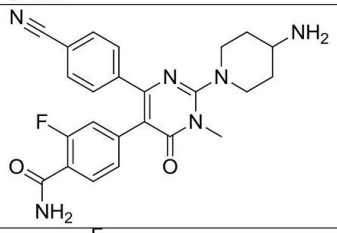
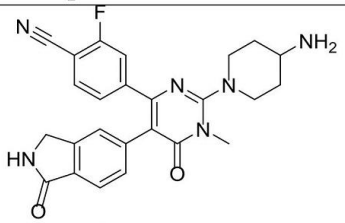
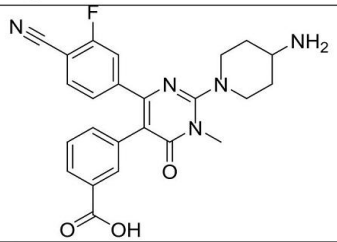
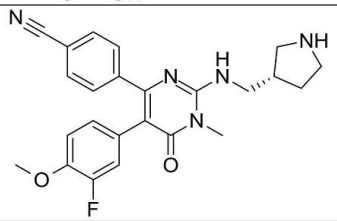
表 1

化学合成例	構造	名称
33		4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(1-メチル(1H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル
34		4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ -エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-2-フルオロベンゾニトリル
35		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
36		4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ -エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル
37		4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル
38		4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル

【００９３】

【表１－７】

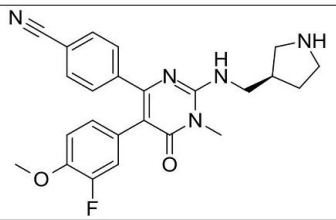
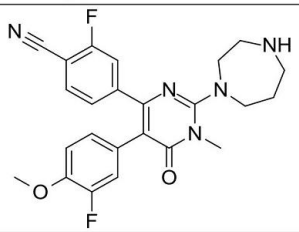
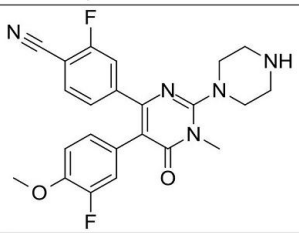
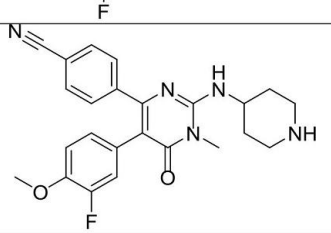
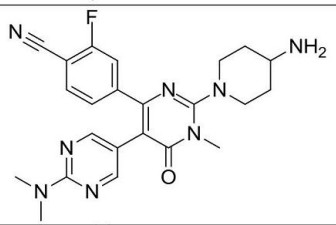
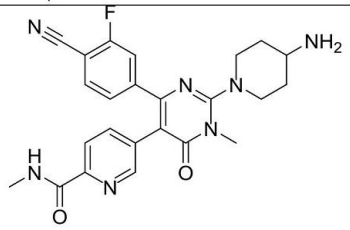
表 1

化学合成例	構造	名称
39		4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノ-3-フルオロ フェニル)-3-メチル-4-オキソ-3-ヒドロピリミジン 5-イル]安息香酸
40		{4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロフェニル}-N-メチルカルボキサミド
41		4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロベンズアミド
42		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
43		3-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-イル]-安息香酸
44		4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル}-ベンゾニトリル

【００９４】

【表１－８】

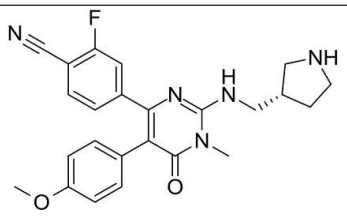
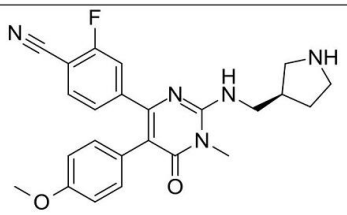
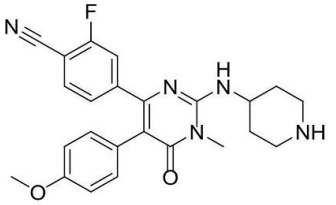
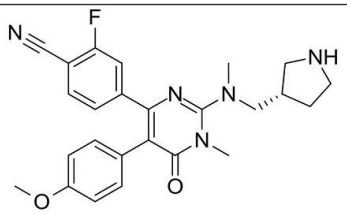
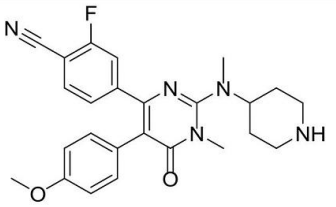
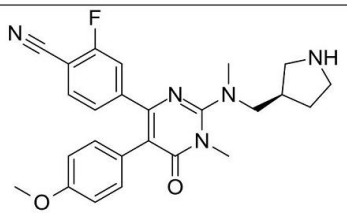
表 1

化学合成例	構造	名称
45		4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル
46		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2- フルオロ -ベンゾニトリル
47		2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル
48		4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
49		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-2'-ジメチルアミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
50		5-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-イル]-ピリジン-2-カルボン酸-メチルアミド

【００９５】

【表１－９】

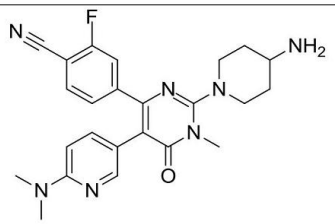
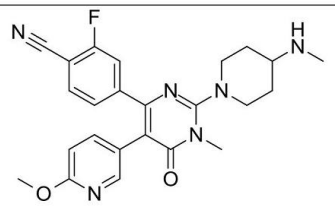
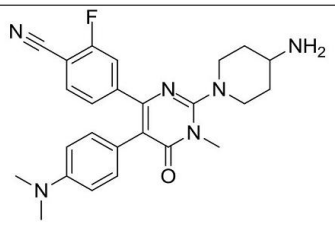
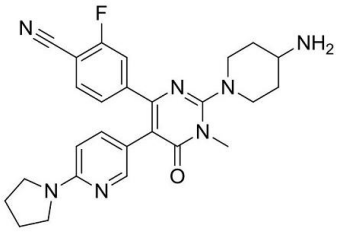
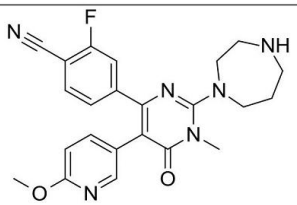
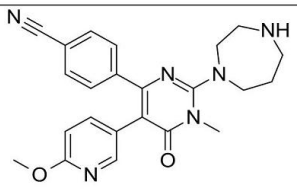
表 1

化学合成例	構造	名称
51		2-フルオロ-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル
52		2-フルオロ-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル
53		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
54		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-(3S)-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
55		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
56		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル

【００９６】

【表１－１０】

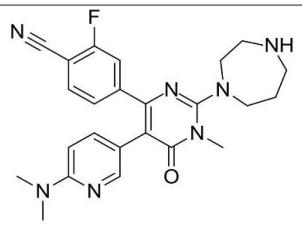
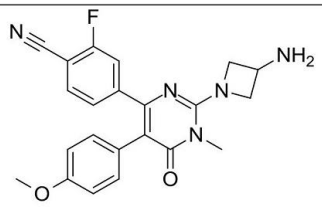
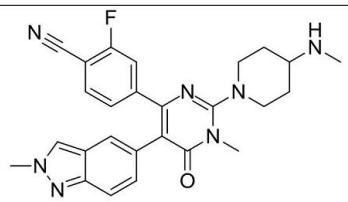
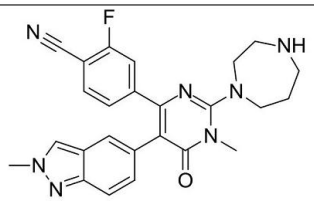
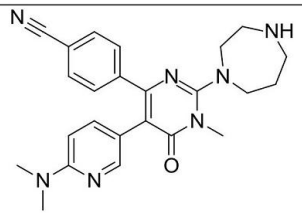
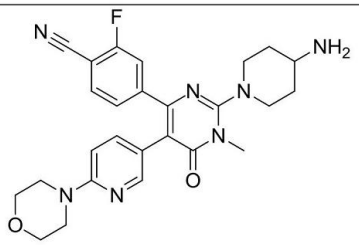
表 1

化学合成例	構造	名称
57		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
58		2-フルオロ-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
59		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
60		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2- フルオロ -ベンゾニトリル
61		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2- フルオロ ベンゾニトリル
62		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【００９７】

【表１－１１】

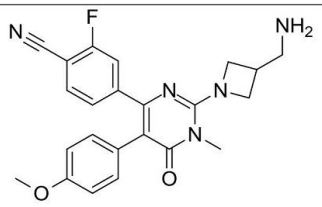
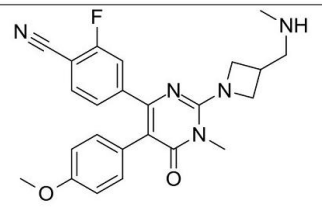
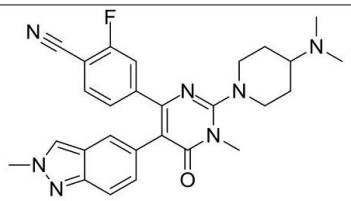
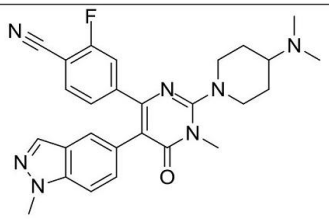
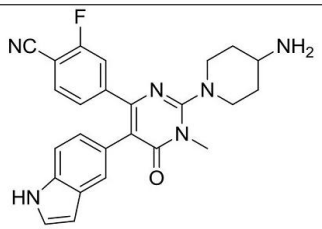
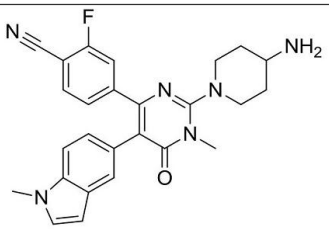
表 1

化学合成例	構造	名称
63		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
64		4-[2-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
65		2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
66		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
67		4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
68		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【００９８】

【表１－１２】

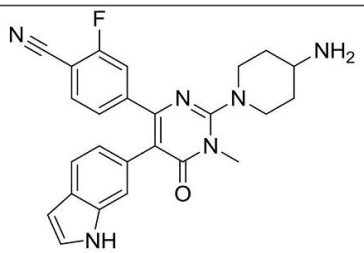
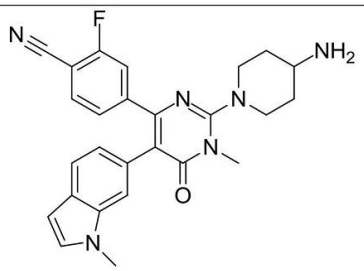
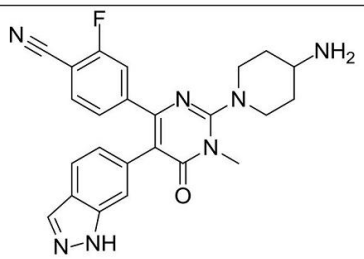
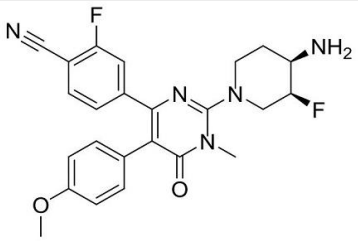
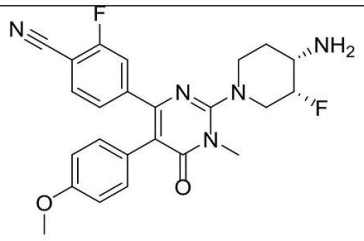
表 1

化学合成例	構造	名称
69		4-[2-(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
70		2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(3-メチルアミノメチル-アゼチジン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル
71		4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
72		4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
73		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
74		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【００９９】

【表１－１３】

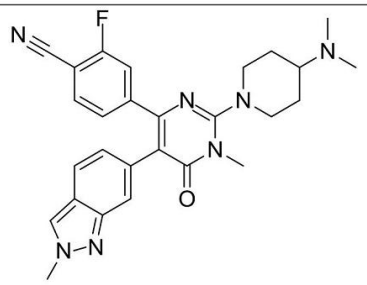
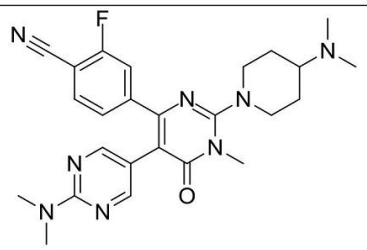
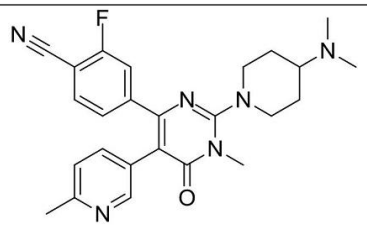
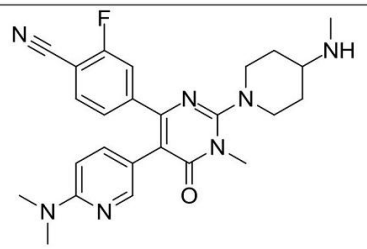
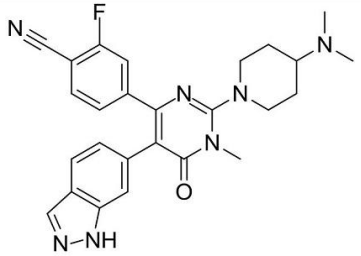
表 1

化学合成例	構造	名称
75		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
76		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
77		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
78		4-[2-((4R, 3S)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
79		4-[2-((4S, 3R)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１００】

【表１－１４】

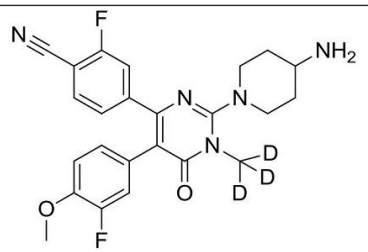
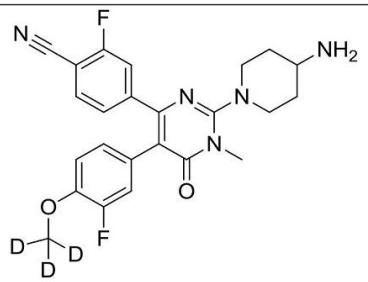
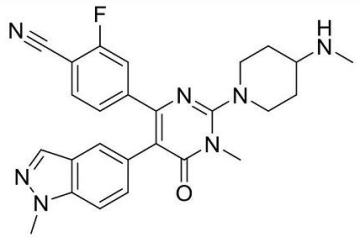
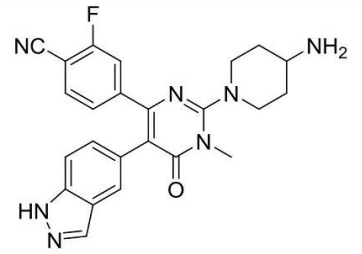
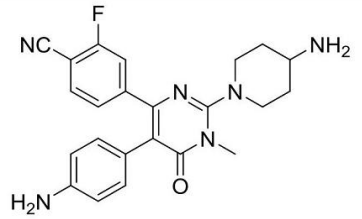
表 1

化学合成例	構造	名称
80		4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
81		4-[2'-ジメチルアミノ-2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
82		4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
83		4-[5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
84		4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０１】

【表１－１５】

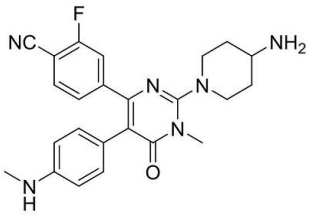
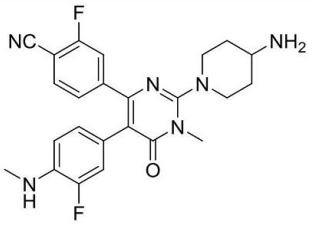
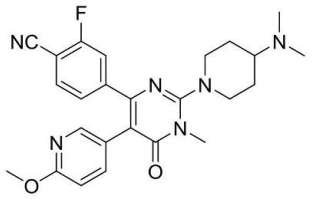
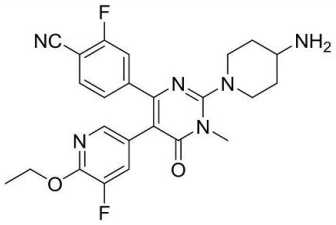
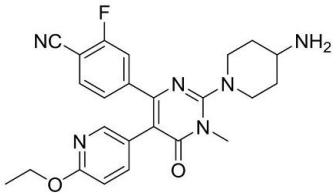
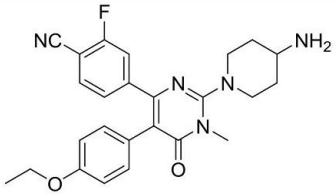
表 1

化学合成例	構造	名称
85		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-重水素化メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
86		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-重水素化メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
87		2-フルオロ-4-[1-メチル-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(1-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン-4-イル] ベンゾニトリル
88		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-5-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
89		4-[5-(4-アミノフェニル)-2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０２】

【表１－１６】

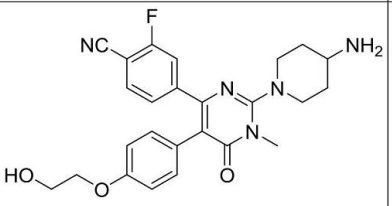
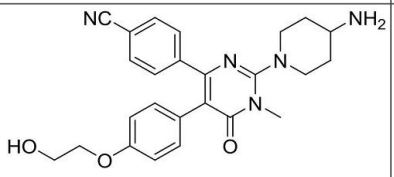
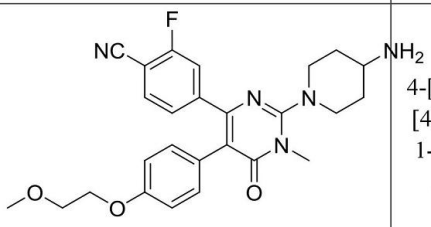
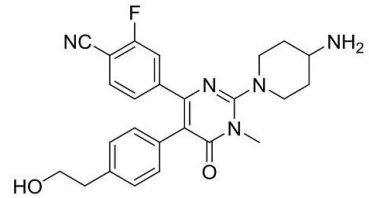
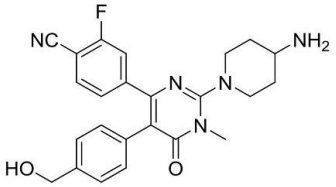
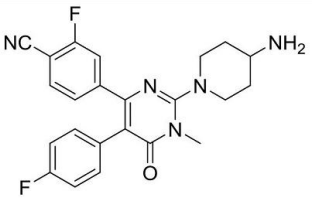
表1

化学合成例	構造	名称
90		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
91		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[3-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
92		4-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
93		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
94		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
95		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０３】

【表１－１７】

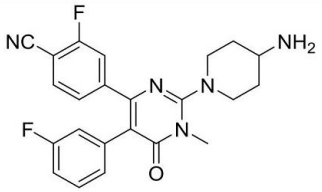
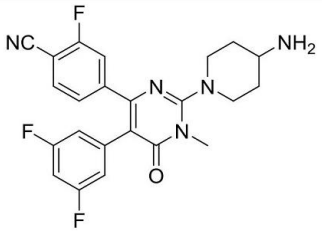
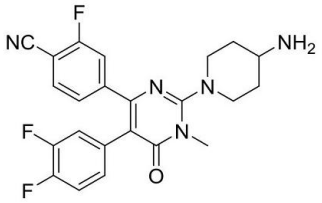
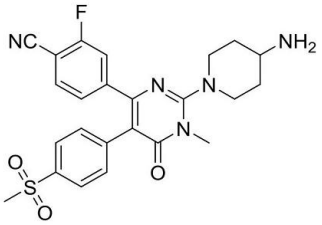
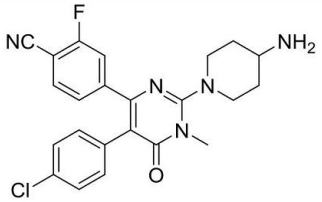
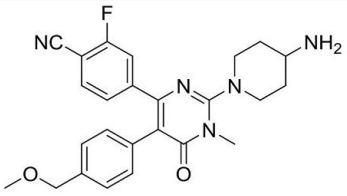
表 1

化学合成例	構造	名称
96		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
97		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル
98		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
99		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
100		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
101		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０４】

【表１－１８】

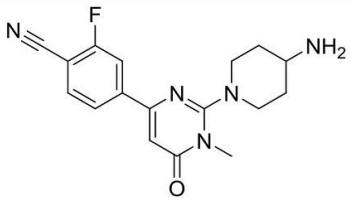
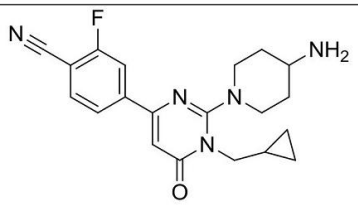
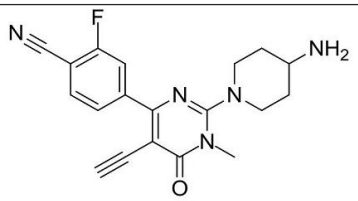
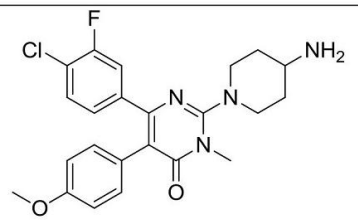
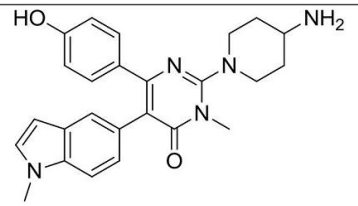
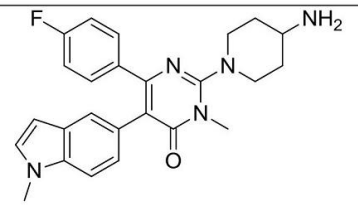
表 1

化学合成例	構造	名称
102		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
103		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,5-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
104		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,4-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
105		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
106		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
107		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０５】

【表１－１９】

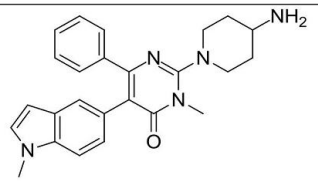
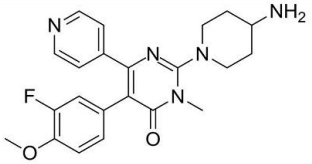
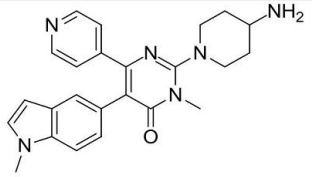
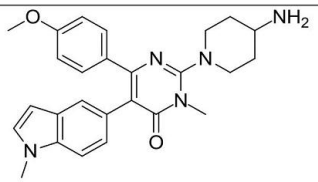
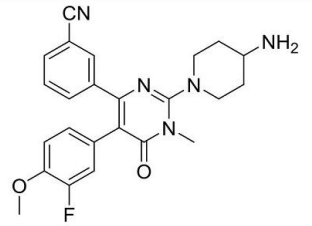
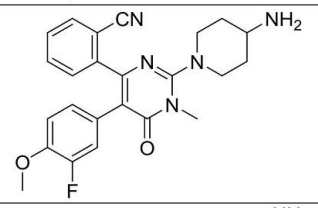
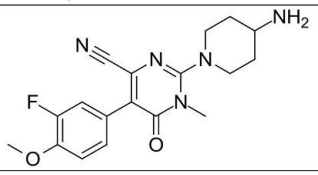
表 1

化学合成例	構造	名称
108		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
109		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-シクロプロピルメチル 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
110		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-シクロプロピルメチル 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
111		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
112		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン
113		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

【０１０６】

【表１－２０】

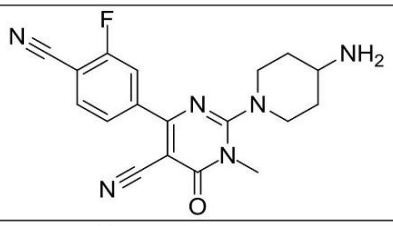
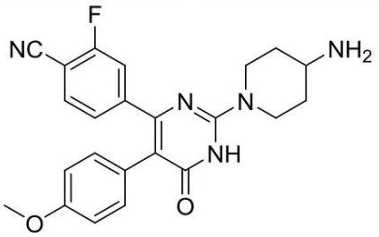
表 1

化学合成例	構造	名称
114		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン
115		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン
116		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン
117		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン
118		3-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル
119		2-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル
120		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボニトリル

【０１０７】

【表１－２１】

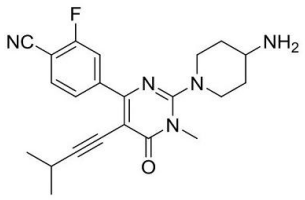
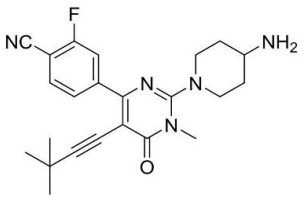
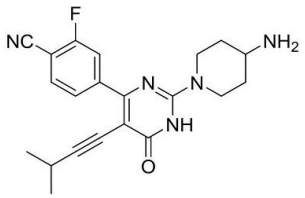
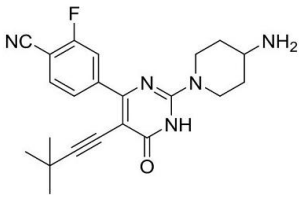
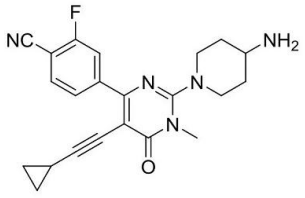
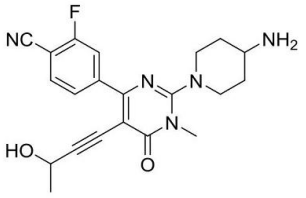
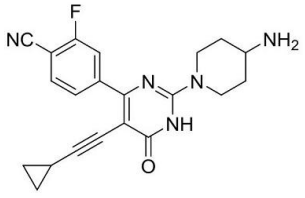
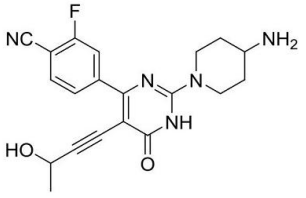
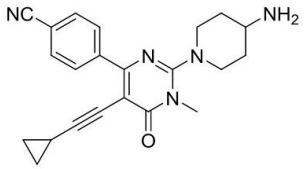
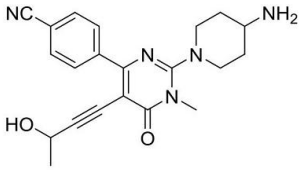
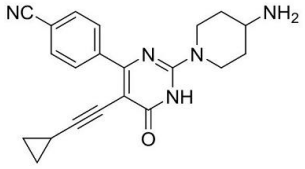
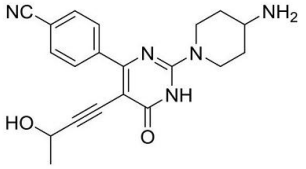
表1

化学合成例	構造	名称
121		2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル
122		4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【０１０８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物は、表２で提供される構造を有する。
【０１０９】

【表２－１】

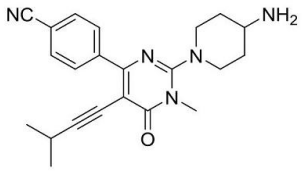
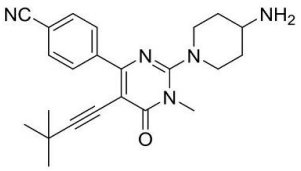
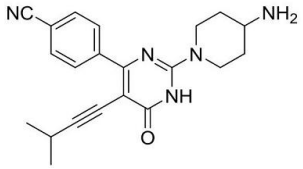
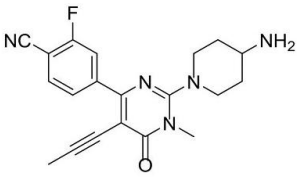
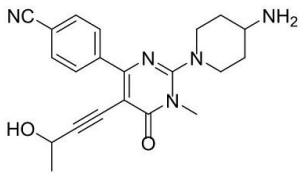
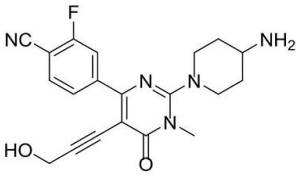
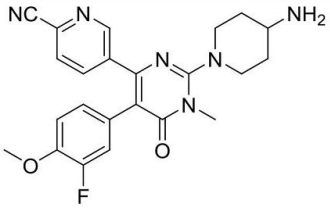
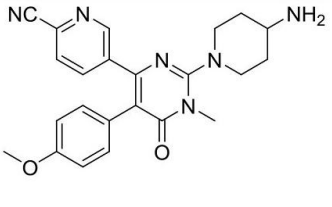
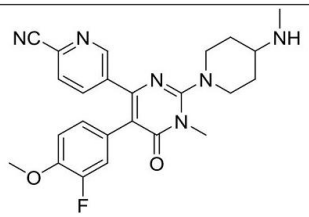
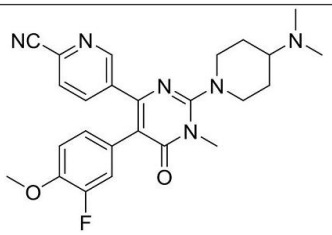
表２

【０１１０】

【表２－２】

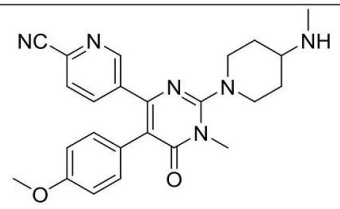
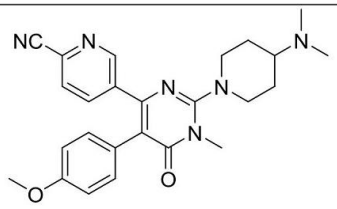
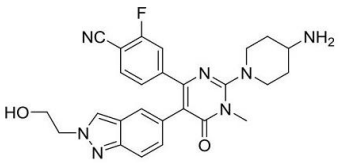
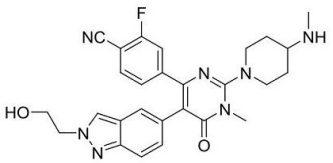
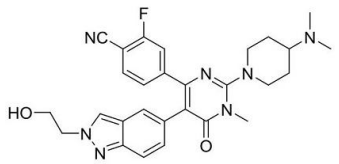
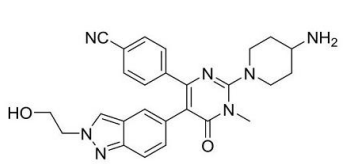
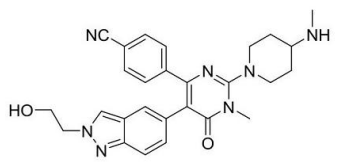
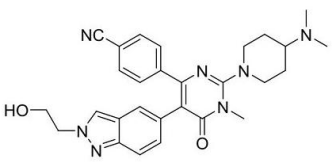
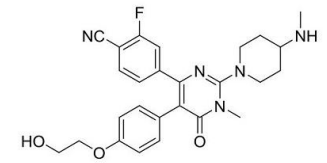
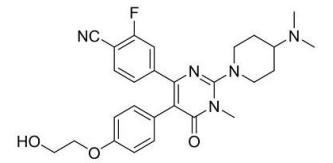
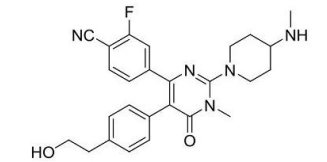
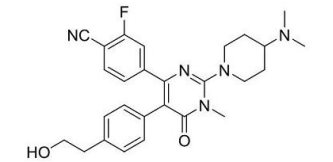
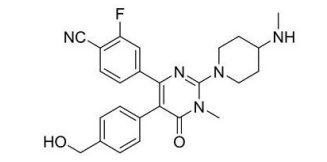
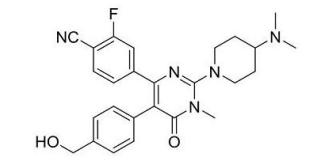
表 2

【０１１１】

【表２－３】

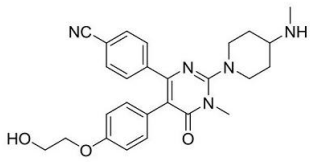
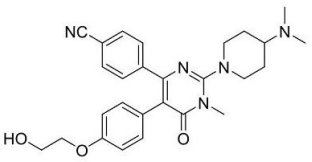
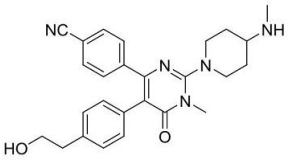
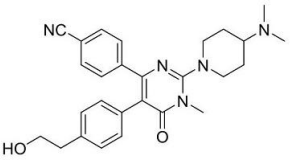
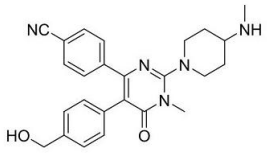
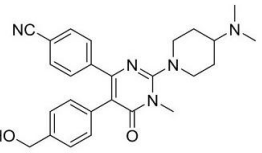
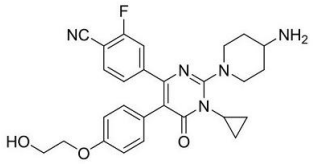
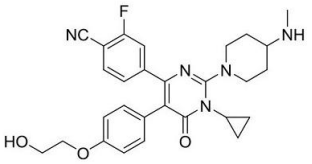
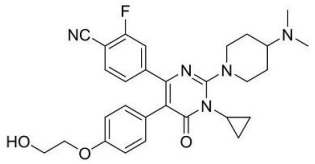
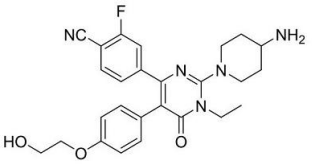
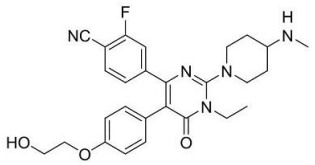
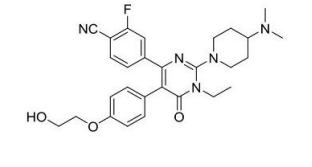
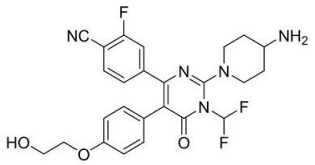
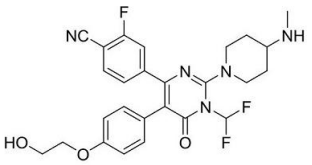
表２

【０１１２】

【表２－４】

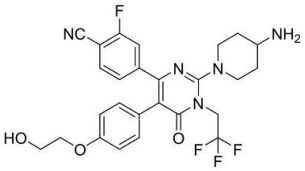
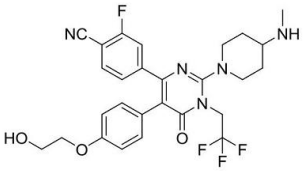
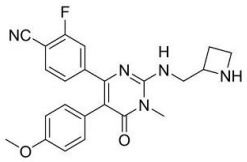
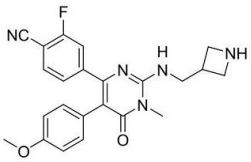
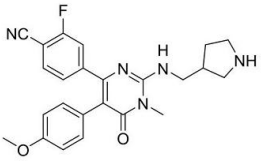
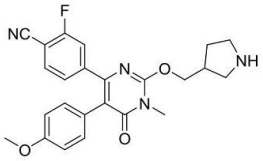
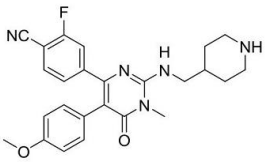
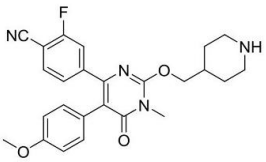
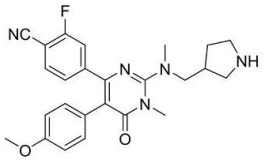
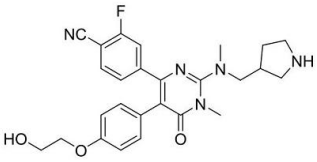
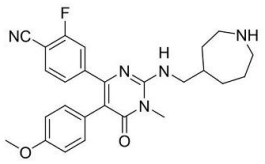
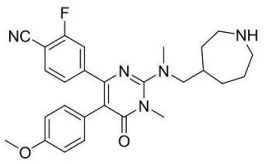
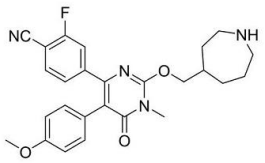
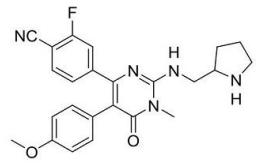
表 2

【０１１３】

【表２－５】

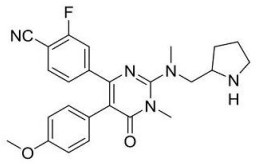
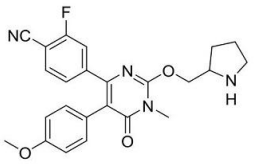
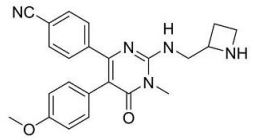
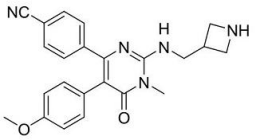
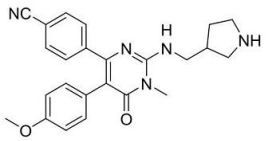
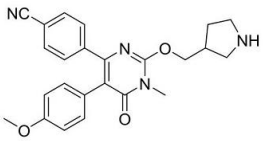
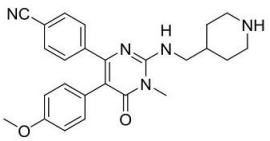
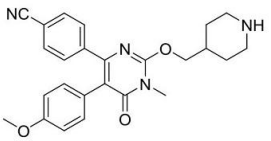
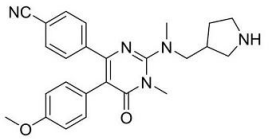
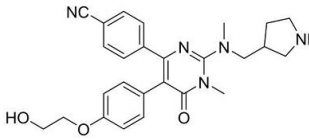
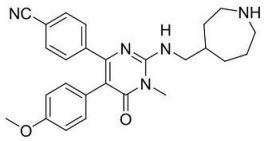
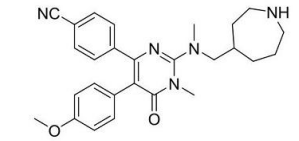
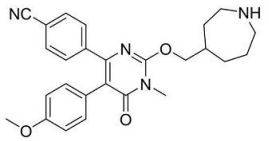
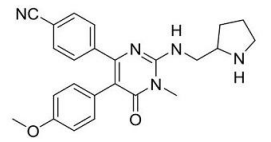
表２

【０１１４】

【表２－６】

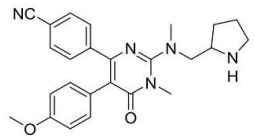
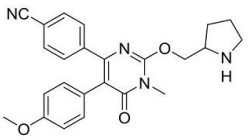
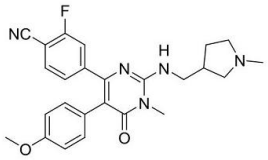
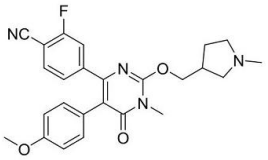
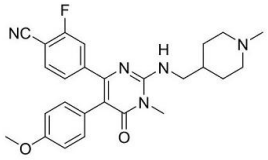
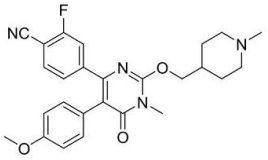
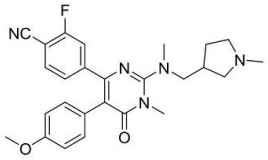
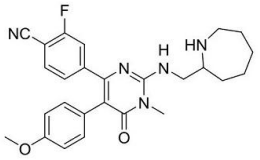
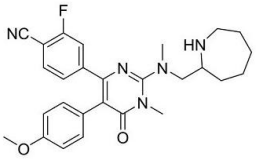
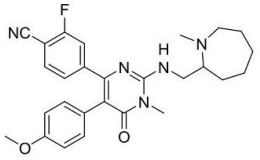
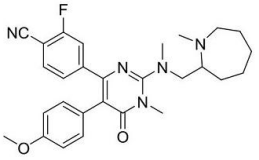
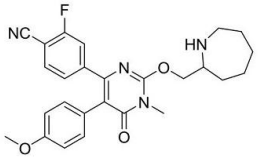
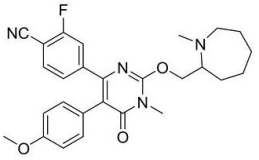
表２

【０１１５】

【表２－７】

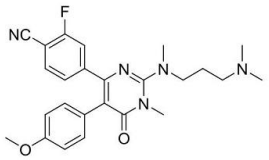
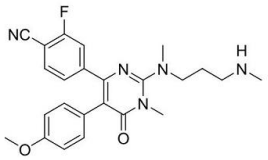
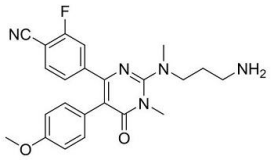
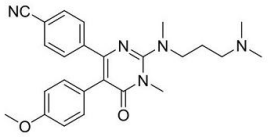
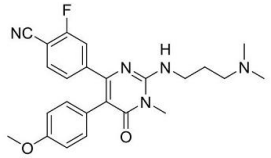
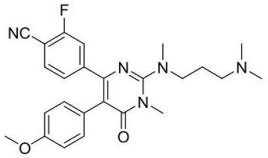
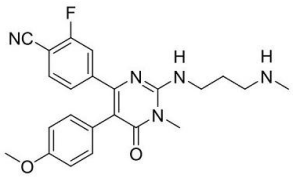
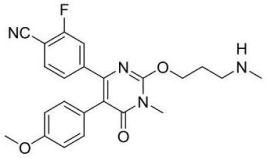
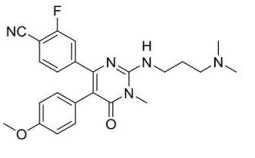
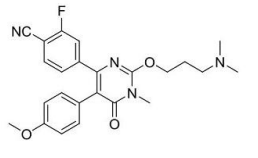
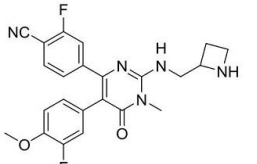
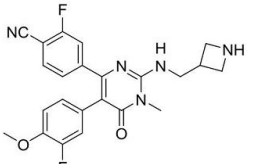
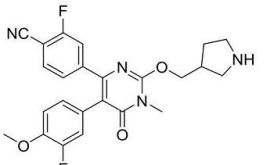
表２

【０１１６】

【表２－８】

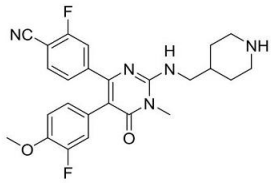
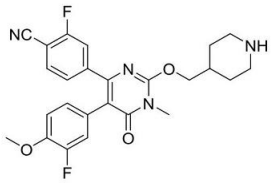
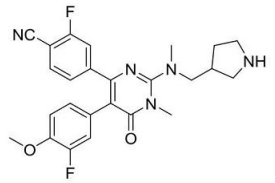
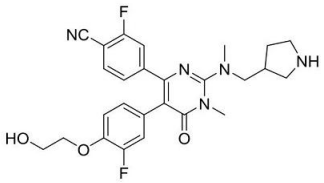
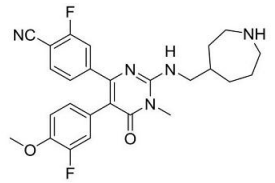
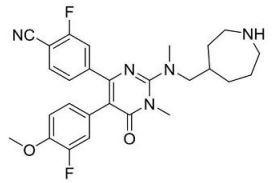
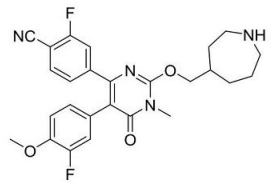
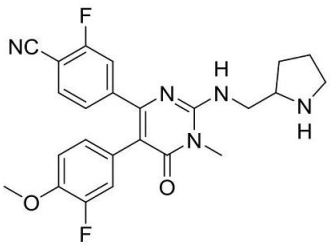
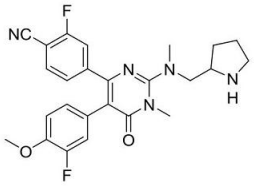
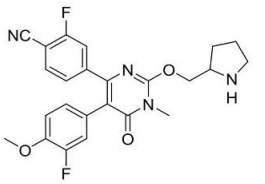
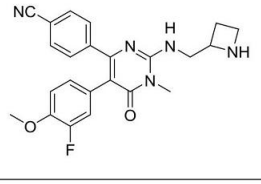
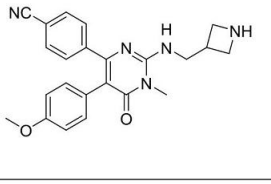
表２

【０１１７】

【表２－９】

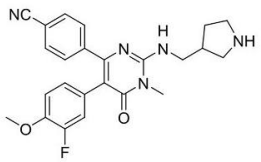
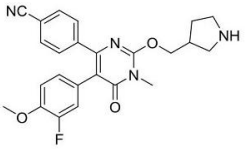
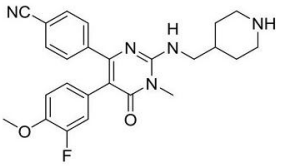
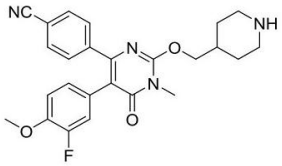
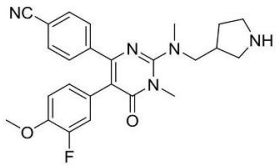
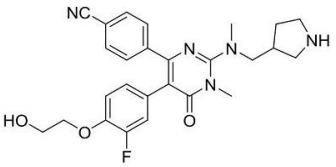
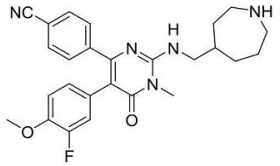
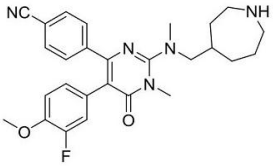
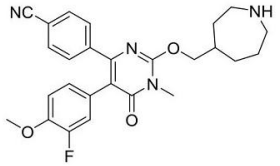
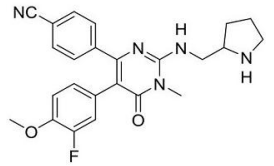
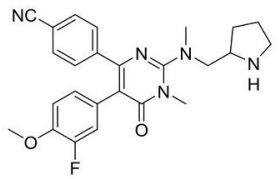
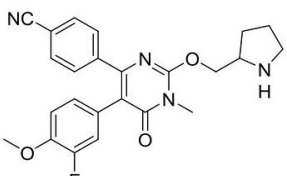
表２

【０１１８】

【表２－１０】

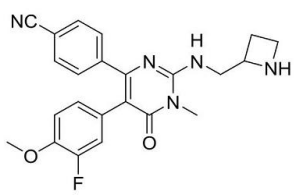
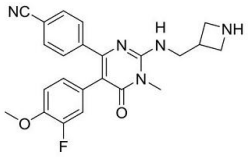
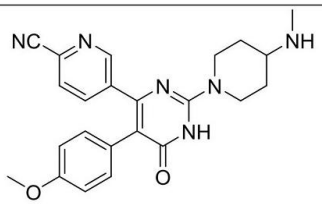
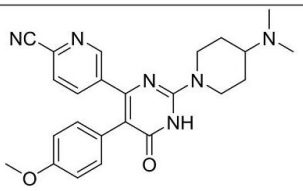
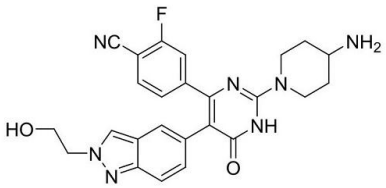
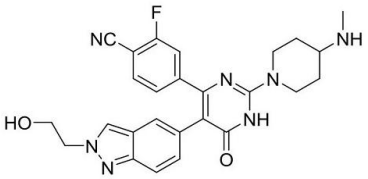
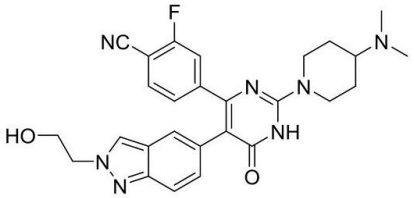
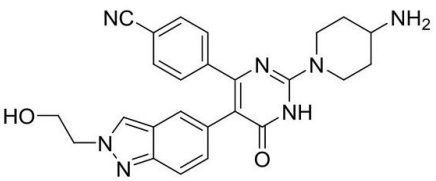
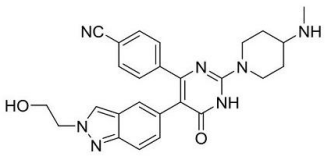
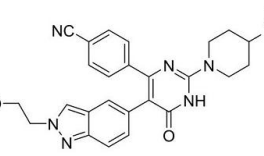
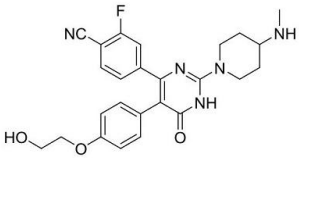
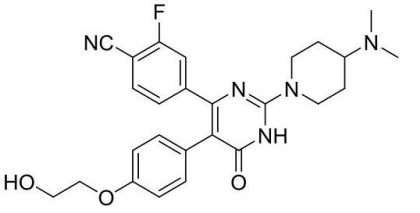
表２

【０１１９】

【表２－１１】

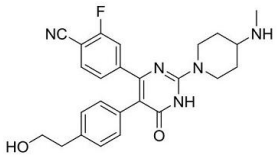
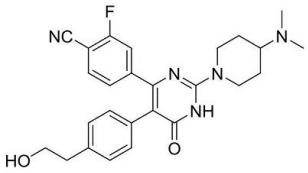
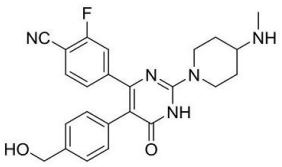
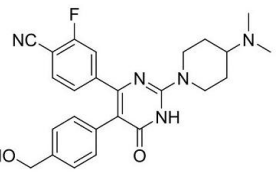
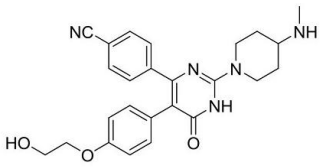
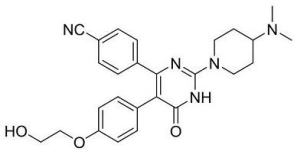
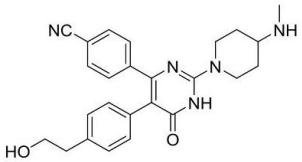
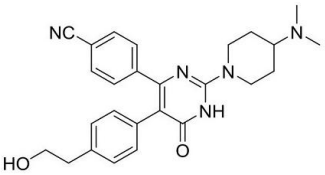
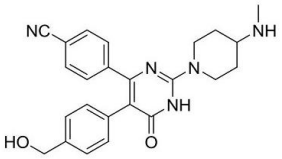
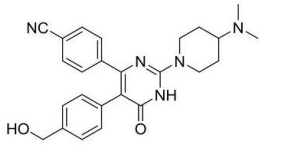
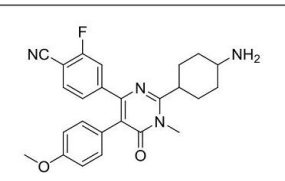
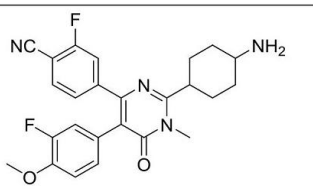
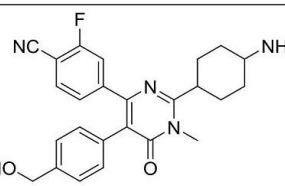
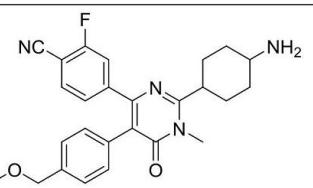
表２

【０１２０】

【表２－１２】

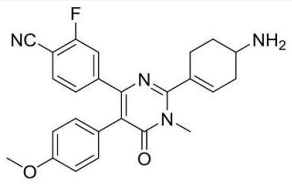
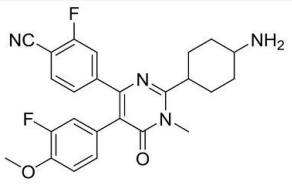
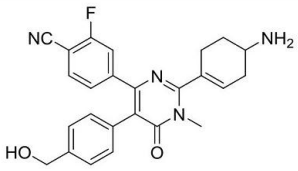
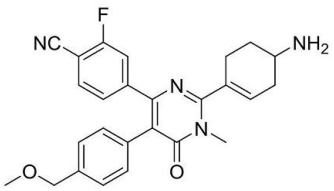
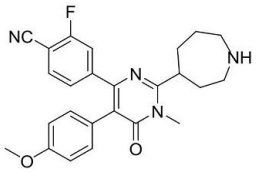
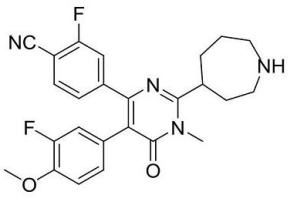
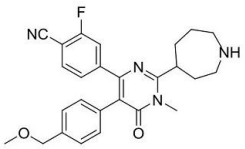
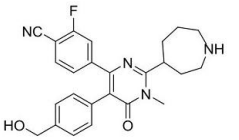
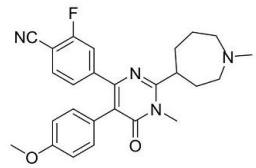
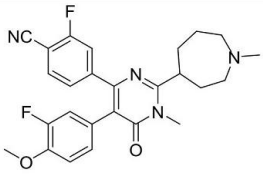
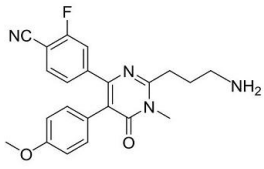
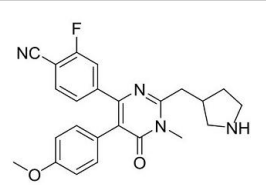
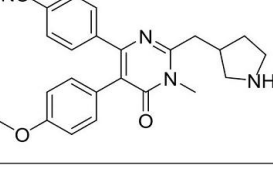
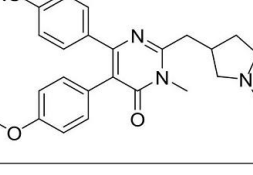
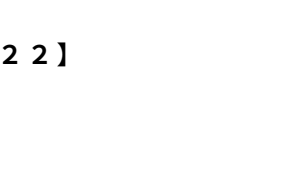
表２

【０１２１】

【表２－１３】

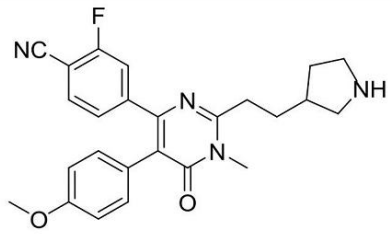
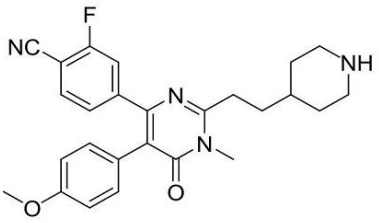
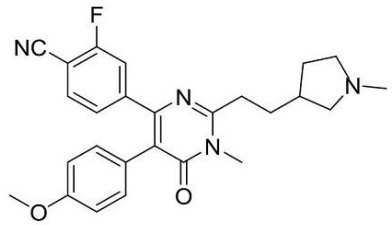
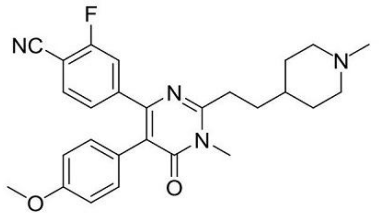
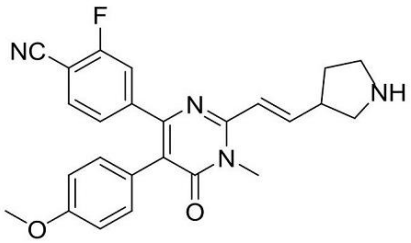
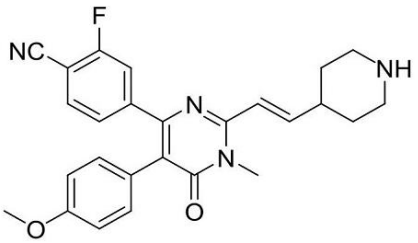
表２

【０１２２】

【表２－１４】

表２

【０１２３】

置換された複素環誘導体化合物の調製

本明細書に記載される反応に使用される化合物は、当業者に既知の有機合成技術に従って作られ、商業上利用可能な化学物質からおよび／または化学文献に記載される化合物から出発する。「市販の化学製品」とは、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（ペンシルバニア州ピッツバーグ）、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ（ウィスコンシン州ミルウォーキー。Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｆｌｕｋａを含む）、ＡｐｉｎＣ－Ｈｅｍｉｃａｌｓ Ｌｔｄ．（英国・ミルトンパーク）、ＡｖｏＣａｄｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（英国・ランカシャー）、ＢＤＨ Ｉｎｃ．（カナダ・トロント）、Ｂｉｏｎｅｔ（英国・コーンウォール）、Ｃｈｅｍｓｅｒｖｉｃｅ Ｉｎｃ．（ペンシルベニア州ウェストチェスター）、Ｃｒｅｓｃｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（ニューヨーク州ホーポージ）、Ｅａｓｔｍａｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｅａｓｔｍａｎ Ｋｏｄａｋ Ｃｏｍｐａｎｙ（ニューヨーク州ロチェスター）、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃｏ（ペンシルベニア州ピッツバーグ）、Ｆｉｓｏｎｓ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（英国・レスターシャー）、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（ユタ州ローガン）、ＩＣＮ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（カリフォルニア州コスタメサ）、Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ

（英国・コーンウォール）、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（ニューハンプシャー州ウィンダム）、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．（英国・コーンウォール）、Ｐａｒｉｓｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（ユタ州オレム）Ｐｆａｌｔｚ & Ｂａｕｅｒ，Ｉｎｃ．（コネチカット州ウォーターベリー）、Ｐｏｌｙｏｒｇａｎｉｘ（テキサス州ヒューストン）、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（イリノイ州ロックフォード）、Ｒｉｅｄｅｌ ｄｅ Ｈａｅｎ ＡＧ（ドイツ・ハノーファー）、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｐｒｏｄｕｃｔ，Ｉｎｃ．（ニュージャージー州ニューブランズウィック）、ＴＣＩ Ａｍｅｒｉｃａ（オレゴン州ポートランド）、Ｔｒａｎｓ Ｗｏｒｌｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（メリーランド州ロックヴィル）、およびＷａｋｏＣ－Ｈｅｍｉｃａｌｓ ＵＳＡ，Ｉｎｃ．（ヴァージニア州リッチモンド）を含む、標準的な商業的供給源から得られる。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述し、または、その調製について記載する論説に対する言及を提供する、適切な参考図書や論文は、例えば、ＳＹＮＴＨＥＴＩＣ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｓ．Ｒ．Ｓａｎｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＯＲＧＡＮＩＣ ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ ＧＲＯＵＰ ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮＳ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８３；Ｈ．Ｏ．Ｈｏｕｓｅ，ＭＯＤＥＲＮ ＳＹＮＴＨＥＴＩＣ ＲＥＡＣＴＩＯＮＳ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，Ｃａｌｉｆ．１９７２；Ｔ．Ｌ．Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ，ＨＥＴＥＲＯＣＹＣＬＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２；Ｊ．Ｍａｒｃｈ，ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ：ＲＥＡＣＴＩＯＮＳ，ＭＥＣＨＡＮＩＳＭＳ & ＳＴＲＵＣＴＵＲＥ，４ｔｈ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２を含む。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述し、または、その調製について説明する論説に対する言及を提供する、付加的な適切な参考図書と論文は、例えば、Ｆｕｈｒｈｏｐ，Ｊ．ａｎｄ Ｐｅｎｚｌｉｎ Ｇ．，ＯＲＧＡＮＩＣ ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ：ＣＯＮＣＥＰＴＳ，ＭＥＴＨＯＤＳ，ＳＴＡＲＴＩＮＧ ＭＡＴＥＲＩＡＬＳ，ＳＥＣＯＮＤ，ＲＥＶＩＳＥＤ & ＥＮＬＡＲＧＥＤ ＥＤＩＴＩＯＮ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ ＩＳＢＮ：３－５２７－２９０７４－５；Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｒ．Ｖ．，ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，ＡＮ ＩＮＴＥＲＭＥＤＩＡＴＥ ＴＥＸＴ（１９９６）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＩＳＢＮ ０－１９－５０９６１８－５；Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．ＣＯＭＰＲＥＨＥＮＳＩＶＥ ＯＲＧＡＮＩＣ ＴＲＡＮＳＦＯＲＭＡＴＩＯＮＳ：Ａ ＧＵＩＤＥ ＴＯ ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ ＧＲＯＵＰ ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮ，２ｎｄ Ｅｄ．（１９９９）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０３１－４；Ｍａｒｃｈ，Ｊ．ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ：ＲＥＡＣＴＩＯＮＳ，ＭＥＣＨＡＮＩＳＭＳ，& ＳＴＲＵＣＴＵＲＥ，４ｔｈ Ｅｄ．（１９９２）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：０－４７１－６０１８０－２；Ｏｔｅｒａ，Ｊ．（ｅｄ．），ＭＯＤＥＲＮ ＣＡＲＢＯＮＹＬ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，（２０００）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，ＩＳＢＮ：３－５２７－２９８７１－１；Ｐａｔａｉ，Ｓ．，ＰＡＴＡＩ’Ｓ １９９２ ＧＵＩＤＥ ＴＯ ＴＨＥ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ＯＦ ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ ＧＲＯＵＰＳ，（１９９２）Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ ＩＳＢＮ：０－４７１－９３０２２－９；Ｓｏｌｏｍｏｎｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇ．，ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，７ｔｈ Ｅｄ．（２０００）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０９５－０；Ｓｔｏｗｅｌｌ，Ｊ．Ｃ．，ＩＮＴＥＲＭＥＤＩＡＴＥ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄ．（１９９３）Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ＩＳＢＮ：０－４７１－５７４５６－２；ＩＮＤＵＳＴＲＩＡＬ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＣＡＬＳ：ＳＴＡＲＴＩＮＧ ＭＡＴＥＲＩＡＬＳ & ＩＮＴＥＲＭＥＤＩＡＴＥＳ：ＡＮ ＵＬＬＭＡＮＮ’Ｓ ＥＮＣＹＣＬＯＰＥＤＩＡ，

（１９９９）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：３－５２７－２９６４５－Ｘ，ｉｎ８ ｖｏｌｕｍｅｓ；ＯＲＧＡＮＩＣ ＲＥＡＣＴＩＯＮＳ（１９４２－２０００）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ｉｎ ｏｖｅｒ ５５ ｖｏｌｕｍｅｓ；ａｎｄ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ＯＦ ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ ＧＲＯＵＰＳ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ｉｎ ７３ ｖｏｌｕｍｅｓを含む。

【０１２４】

特定の類似した反応物は、ほとんどの公立図書館や大学の図書館で、および、オンラインデータサービスを介して入手可能である米国化学学会のＣｈｅｍｉｃａｌ Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｓｅｒｖｉｃｅによって調製される既知の化学製品の指標によって随意に識別される（詳細については、ワシントンＤＣのＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙにお問い合わせください）。知られてはいるがカタログで販売されていない化学製品はカスタム化学合成会社によって随意に調製され、薬品供給会社（例えば、上に列挙した会社）の多くはカスタム合成サービスを提供している。本明細書に記載される、置換された複素環誘導体化合物の薬学的な塩の調製および選択についての参考文献は、Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ＆ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ ”Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｖｅｒｌａｇ Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，Ｚｕｒｉｃｈ，２００２である。

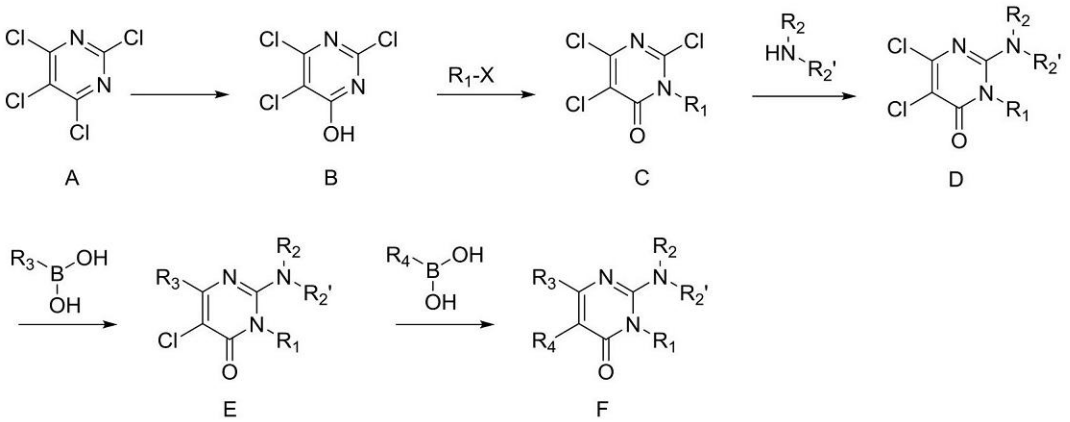
【０１２５】

置換された複素環誘導体化合物は、スキーム１において以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

【０１２６】

【化９】

スキーム1



スキーム１を参照すると、分子Ａが選択的に加水分解されることで分子Ｂが得られる。分子Ｃは、様々なハロゲン化アルキルＲ１－Ｘを用いる分子ＢのＮ－アルキル化から得られる。トリクロリド分子Ｃの選択的な置換が塩基条件下で様々なアミンＨＮ（Ｒ２）（Ｒ２’）を用いて実行されることで、分子Ｄが形成される。分子Ｅは、ボロン酸、例えば、Ｒ３－Ｂ（ＯＨ）２またはボロン酸エステルを用いてパラジウム媒介クロスカップリング条件下で分子Ｄから調製される。分子Ｆは、ボロン酸、例えば、Ｒ３－Ｂ（ＯＨ）２またはボロン酸エステルを用いてパラジウム媒介クロスカップリング条件下で化合物Ｅから調製される。

【０１２７】

置換された複素環誘導体化合物の医薬組成物

特定の実施形態において、本明細書に記載されるような置換された複素環誘導体化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｇｅｎｎａｒｏ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｍａ

ｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（２００５））に記載されるような選択される投与経路および標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では薬学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、または生理学的に適切な（または許容可能な）担体とも呼ばれる）と組み合わされる。

【０１２８】

本明細書には、１以上の薬学的に許容可能な担体と共に、少なくとも１つの置換された複素環誘導体化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、あるいはＮ－オキシドを含む、医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合性があり、組成物のレシピエント（すなわち被験体）に有害でない場合に、許容可能であるか、または適切である。

【０１２９】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【０１３０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）によって記載されるような置換された複素環誘導体化合物は、例えば、合成方法の工程の１つ以上で生成される未反応の中間体または合成副産物などの他の有機小分子の約５％未満、または約１％未満、または約０．１％未満を含有しているという点で、ほぼ純粋である。

【０１３１】

適切な経口剤形は、例えば、ハードゼラチンまたはソフトゼラチン、メチルセルロース、または消化管中で容易に溶解する別の適切な材料で作られた、錠剤、丸剤、サシェ剤、またはカプセル剤を含む。いくつかの実施形態では、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む適切な無毒な固体担体が使用される。（例えば、ＲＥＭＩＮＧＴＯＮ： ＴＨＥ ＳＣＩＥＮＣＥ ＆ ＰＲＡＣＴＩＣＥ ＯＦ ＰＨＡＲＭＡＣＹ （Ｇｅｎｎａｒｏ， ２１ｓｔ Ｅｄ． Ｍａｃｋ Ｐｕｂ． Ｃｏ．， Ｅａｓｔｏｎ， ＰＡ （２００５）を参照）。

【０１３２】

本明細書に記載されるような少なくとも１つの置換された複素環誘導体化合物を含む組成物の用量は、患者（例えば、ヒト）の状態、すなわち、疾患の段階、健康状態、年齢、および他の因子に依存して異なる。

【０１３３】

医薬組成物は、処置される（または予防される）疾患に適切なやり方で投与される。適切な投与量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプおよび重症度、活性成分の特定の形態、および投与の方法などの因子によって決定される。一般に、適切な投与量および処置のレジメンは、より頻繁な完全寛解または部分寛解、あるいはより長い無病生存および／または全生存率、あるいは症状の重症度の低下などの、治療上のおよび／または予防的な恩恵（例えば、臨床結果の改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適用量は一般に実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適用量は患者の体型、体重、または血液量に依存する。

【０１３４】

経口量は、典型的には１日当たり、１乃至４回またはそれ以上、約１．０ｍｇから約１０００ｍｇまでの範囲である。

【０１３５】

置換された複素環誘導体化合物の使用

エピジェネティックスは、根本的なＤＮＡ配列以外の機構により引き起こされた遺伝子発

現における遺伝性の変化に関する試験である。エピジェネティックな調節に役割を果たす分子の機構は、ＤＮＡメチル化およびクロマチン／ヒストンの修飾を含む。

【０１３６】

真核生物のゲノムは、細胞の核内で高度に組織化される。ヒトゲノムの３０億のヌクレオチドを細胞の核へとパッケージ化するために、多大なコンパクションが必要とされる。クロマチンは、染色体を作り上げる、ＤＮＡとタンパク質の複合体である。ヒストンはクロマチンの主要なタンパク質成分であり、ＤＮＡが巻き付くスプールとして作用する。クロマチン構造の変化は、ヒストンタンパク質の共有結合修飾、および非ヒストンの結合タンパク質によって影響される。様々な部位でヒストンを修正するいくつかのクラスの酵素が知られている。

【０１３７】

２つの群に組織化された、合計６種類のヒストン（ＨＩ、Ｈ２Ａ、Ｈ２Ｂ、Ｈ３、Ｈ４、およびＨ５）がある：コアヒストン（Ｈ２Ａ、Ｈ２Ｂ、Ｈ３、およびＨ４）およびリンカーヒストン（ＨＩとＨ５）である。クロマチンの基本単位（ｂａｓｉｃ　ｕｎｉｔ）は、ヌクレオソームであり、これは、コアヒストンＨ２Ａ、Ｈ２Ｂ、Ｈ３、およびＨ４の各々２つのコピーから成る、コアヒストンオクタマーに巻き付けられたＤＮＡの約１４７の塩基対からなる。

【０１３８】

その後、塩基性ヌクレオソームユニットは、ヌクレオソームの凝集およびフォールディングによってさらに組織化かつ縮合されて、高度に凝縮されたクロマチン構造を形成する。様々な異なる状態の凝縮が可能であり、クロマチン構造の気密性は、細胞周期中に変動し、細胞分裂のプロセスの間に最も密になる。

【０１３９】

クロマチン構造は遺伝子転写を調節する際に重大な役割を果たしており、高度に凝縮されたクロマチンからは効率的に生じ得ない。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特にヒストンＨ３およびＨ４）への、および最も一般にはコアヌクレオソーム構造を越えて伸びるヒストン尾部内への一連の翻訳後修飾によって制御される。これらの修飾は、アセチル化、メチル化、リン酸化、リボシル化、ＳＵＭＯ化、ユビキチン化、シトルリン化、脱イミノ化、およびビオチン化である。ヒストンＨ２ＡおよびＨ３のコアも修飾され得る。ヒストン修飾は、遺伝子調節、ＤＮＡ修復、およびクロマチン凝縮などの多様な生物学的プロセスに不可欠である。

【０１４０】

ヒストンメチル化は、最も重要なクロマチンマークの１つであり；これらは、転写の調節、ＤＮＡの損傷反応、ヘテロクロマチンの形成および維持、ならびにＸ染色体不活性化において重要な役割を果たす。近年の発見は、スプライシング調節因子の動員に影響を及ぼすことにより、ヒストンメチル化がプレｍＲＮＡのスプライシングの結果に影響を及ぼすことも明らかにした。ヒストンメチル化は、リジンのモノメチル化、ジメチル化、ならびにトリメチル化、および、アルギニンのモノ－メチル化、対称的なジメチル化、ならびに非対称的なジメチル化を含む。これらの修飾は、メチル化の部位および程度に依存して、活性化または抑制のいずれかを行うマークであり得る。

【０１４１】

ヒストンデメチラーゼ

本明細書で言及されるような「デメチラーゼ」または「タンパク質デメチラーゼ」は、ポリペプチドから少なくとも１－メチル基を取り除く酵素を指す。デメチラーゼはＪｍｊＣドメインを含み、メチル－リジンまたはメチル－アルギニンのデメチラーゼであり得る。いくつかのデメチラーゼはヒストン上で作用し、例えば、ヒストンＨ３またはＨ４のデメチラーゼとして作用する。例えば、Ｈ３デメチラーゼは、Ｈ３Ｋ４、Ｈ３Ｋ９、Ｈ３Ｋ２７、Ｈ３Ｋ３６、および／またはＨ３Ｋ７９の１つ以上を脱メチル化し得る。代替的に、Ｈ４デメチラーゼは、ヒストンＨ４Ｋ２０を脱メチル化し得る。デメチラーゼは、モノメチル化、ジメチル化、および／またはトリメチル化された基質のいずれかを脱メチル化す

ることができると知られている。さらに、ヒストンデメチラーゼは、（例えば、細胞ベースのアッセイにおいて）メチル化されたコアヒストン基質、モノヌクレオソーム基質、ジヌクレオソーム基質および／またはオリゴヌクレオソーム基質、ペプチド基質および／またはクロマチン上で作用することができる。

【０１４２】

発見された最初のリジンデメチラーゼは、フラビンを補助因子として使用して、モノメチル化およびジメチル化されたＨ３Ｋ４またはＨ３Ｋ９の両方を脱メチル化する、リジン特異的なデメチラーゼ１（ＬＳＤ－１／ＫＤＭ１）である。Ｊｕｍｏｎｊｉ　Ｃ（ＪｍｊＣ）ドメイン含有ヒストンデメチラーゼの第２のクラスが、予測され、そして、ホルムアルデヒド放出アッセイを使用してＨ３Ｋ３６デメチラーゼを見出した際に確認され、これは、ＪｍｊＣドメイン含有ヒストンデメチラーゼ１（ＪＨＤＭ１／ＫＤＭ２Ａ）と命名された。

【０１４３】

より多くのＪｍｊＣドメイン含有タンパク質が後に同定され、それらは、系統発生的に７つのサブファミリーにクラスター化され得る：ＪＨＤＭ１、ＪＨＤＭ２、ＪＨＤＭ３、ＪＭＪＤ２、ＪＡＲＩＤ、ＰＨＦ２／ＰＨＦ８、ＵＴＸ／ＵＴＹ、およびＪｍｊＣドメインのみに分けることができる。

【０１４４】

ＬＳＤ－１

リジン特異的なデメチラーゼ１（ＬＳＤ－１）は、Ｋ４でモノメチル化およびジメチル化されたヒストンＨ３を特異的に脱メチル化し、ならびに、Ｋ９でジメチル化したヒストンＨ３を脱メチル化する、ヒストンリジンデメチラーゼである。ＬＳＤ－１の主要な標的は、モノメチル化およびジメチル化されたヒストンリジン（具体的にＨ３Ｋ４とＨ３Ｋ９）であると思われるが、ＬＳＤ－１が、ｐ５３、Ｅ２Ｆ１、Ｄｎｍｔｌ、およびＳＴＡＴ３のような非ヒストンタンパク質上でメチル化されたリジンを脱メチル化することができるという証拠が文献中に存在する。

【０１４５】

ＬＳＤ－１は、ポリアミンオキシダーゼとモノアミンオキシダーゼに対して、かなりの程度の構造類似性、ならびにアミノ酸同一性／同族性を有しており、それらすべて（すなわち、ＭＡＯ－Ａ、ＭＡＯ－Ｂ、およびＬＳＤ－１）は、窒素－水素結合および／または窒素－炭素結合の酸化を触媒する、フラビン依存性のアミンオキシダーゼである。ＬＳＤ－１はＮ末端ＳＷＲＩＭドメインも含む。代替的なスプライシングによって生成されたＬＳＤ－１の２つの転写物変異体が存在する。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、生物サンプルを本明細書に開示されるような置換された複素環化合物と接触させることにより、生物サンプル中のＬＳＤ－１活性を阻害することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、生物サンプル中のヒストン－４リジン－３のメチル化のレベルを調節することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、生物サンプルにおけるヒストン－３リジン－９のメチル化のレベルを調節することができる。

【０１４７】

本明細書に開示された置換された複素環化合物は、有意なＭＡＯ－ＡあるいはＭＡＯ－Ｂ阻害活性を欠いている。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、ＭＡＯ－Ａおよび／またはＭＡＯ－Ｂの阻害活性よりも大きな程度まで、ＬＳＤ－１阻害活性を阻害する。

【０１４８】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物にリジン特異的デメチラーゼ１酵素をさらすことにより、リジン特異的デメチラーゼ１の活性を阻害する工程を含む、細胞の遺伝子転写を調節する方法を提供する。１つの実施形態は、リジン特異的なデメチラーゼ１酵素を式（Ｉ

ａ）の化合物に晒すことにより、リジン特異的なデメチラーゼ１活性を阻害する工程を含む、細胞中の遺伝子転写を調節する方法を提供する。１つの実施形態は、リジン特異的なデメチラーゼ１酵素を式（Ｉｂ）の化合物に晒すことにより、リジン特異的なデメチラーゼ１活性を阻害する工程を含む、細胞中の遺伝子転写を調節する方法を提供する。

【０１４９】

処置の方法

本明細書には、通常、または１以上の特異的な標的遺伝子に対する、細胞または被験体における脱メチル化を調節する方法が開示される。脱メチル化は、限定されないが、以下を含む様々な細胞機能を制御するために調節される：分化；増殖；アポトーシス；腫瘍形成、白血病誘発または他の癌化事象；脱毛；または性分化。

【０１５０】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、式（Ｉｂ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。

【０１５１】

さらなる実施形態では、置換された複素環誘導体化合物、および、リジン特異的なデメチラーゼ－１（ＬＳＤ－１）の阻害に役立つ化合物を含む医薬組成物を用いて、再発性および／または難治性の固形腫瘍（神経内分泌癌（ＮＥＣ）を含む）と非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）など）の処置のための方法が本明細書で提供される。再発とは、改善の期間の後の疾患の再発あるいは疾患の兆候と症状を指す。難治性とは処置に応答しない疾患または疾病を指す。難治性の癌は処置に応答しない癌を指し、癌が処置の初期に耐性を有することがあるか、癌が処置中に耐性をまとうようになる状況を含む。神経内分泌腫瘍は身体の神経内分泌系のホルモン産生細胞で始まり、これは、従来のホルモン産生内分泌細胞と神経細胞との間の交配種である細胞から構成される。神経内分泌細胞は肺や、胃と腸を含む胃腸管などの臓器において身体全域で見られる。神経内分泌細胞は、肺を通る空気と血流を調節し、かつ、食物が胃腸管を通って移動する速度を制御するなどの特定の機能を果たす。３つの特定のタイプ：褐色細胞腫、メルケル細胞癌、および、神経内分泌癌を含む多くのタイプの神経内分泌腫瘍がある。

【０１５２】

褐色細胞腫は、副腎のクロム親和性細胞中で始まるまれな腫瘍である。こうした専門化した細胞はストレスを感じるとアドレナリンホルモンを放出する。褐色細胞腫はほとんどの場合、副腎の内部の領域である副腎髄質で生じる。この種の腫瘍は、アドレナリンとノルアドレナリンのホルモンの産生を増大させ、これが血圧と心拍数を増大させる。たとえ、褐色細胞腫が通常良性であっても生命を脅かすこともある。なぜなら、腫瘍は損傷後に血流へ大量のアドレナリンを放出することがあるからである。褐色細胞腫を患っている人の８０パーセント（８０％）は片方の副腎にだけ腫瘍を抱えており、１０％は両方の副腎に腫瘍を抱えており、１０％は、副腎の外側に腫瘍を抱えている。

【０１５３】

皮膚の神経内分泌癌と呼ばれるメルケル細胞癌あるいは索状癌（ｔｒａｂｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ）は高悪性度（急成長する）まれな癌である。これは、皮膚の真下や毛包中のホルモン産生細胞で始まり、頭頸部でも見られる。

【０１５４】

神経内分泌腫瘍のおよそ６０％は、神経内分泌癌以外の特定のタイプの癌と記載することができない。神経内分泌癌は、肺、脳、および胃腸管を含む身体中の多くの場所で始まり得る。

【０１５５】

神経内分泌癌の症状としては以下のものを挙げられることができる：高血糖症（血液中に糖分が多すぎる）；低血糖症（血液中に糖分が少なすぎる）；下痢；特定領域の持続痛；

食欲不振／体重減少；持続的な咳あるいは嗄声；身体の任意の部分の厚化あるいはしこり；排便習慣または排尿習慣の変化；原因不明の体重の増加または減少；黄疸（皮膚の黄色化）；異常な出血あるいは放出；持続的な熱あるいは寝汗；頭痛；不安；および、胃潰瘍疾患。

【０１５６】

非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）は悪性（癌）細胞がリンパ系で生ずる疾患である。様々なタイプの白血球細胞（Ｂ細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）から生じる様々なタイプのＮＨＬがある。ほとんどのタイプのＮＨＬはＢ細胞から生じる。ＮＨＬは無痛性（成長が遅い）であることもあれば、侵襲性（成長が早い）であることもある。大人で最も一般的なタイプのＮＨＬは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（通常は侵襲性）と濾胞性リンパ腫（通常は無痛性）である。菌状息肉腫とセザリー症候群は、皮膚の中の白血球で始まるＮＨＬのタイプである。原発性中枢神経系リンパ腫は、脳、脊髄、または眼の中の白血球で始まるまれなタイプのＮＨＬである。

【０１５７】

非ホジキンリンパ腫は増大し、様々な速度で広がり、無痛性にも侵襲性になりえる。無痛性のリンパ腫はゆっくりと増大して拡散する傾向があり、兆候と症状はほとんどない。侵襲性のリンパ腫は速く増大して拡散し、深刻になる可能性がある兆候と症状がある。無痛性のＮＨＬは、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、単球様Ｂ細胞リンパ腫、胃粘膜関連リンパ系組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、胃外ＭＡＬＴリンパ腫、地中海腹部リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、および原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫を含むことがある。侵襲性のＮＨＬは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫、濾胞状大細胞リンパ腫、ＩＩＩ期、未分化大細胞リンパ腫（皮膚の未分化大細胞リンパ腫および全身的な未分化大細胞リンパ腫を含む）、結節外ＮＫ－／Ｔ－細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞性リンパ腫、皮下皮下脂肪組織炎様Ｔ細胞性リンパ腫、腸疾患型腸Ｔ細胞性リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、移植後リンパ球増殖性疾患、組織球性リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、および形質芽球性リンパ腫を含む。

【０１５８】

他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者に明白となる。以下の実施例は、様々な実施形態の例証となるものとしてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を制限するようには解釈されないものとする。

【実施例】

【０１５９】

実施例１．化学合成

別段の定めのない限り、商業供給者から受け取った試薬と溶媒を使用した。無水溶媒および炉乾燥させたガラス製品を、湿気および／または酸素に敏感な合成変換に使用した。収率を最適化しなかった。反応時間はおおよそであり、最適化されたものではない。他に特に明記のない限り、カラムクロマトグラフイーおよび薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、シリカゲル上で実行した。スペクトルはｐｐｍ（δ）で与え、結合定数Ｊはヘルツで報告した。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを、参照ピークとして使用した。

【０１６０】

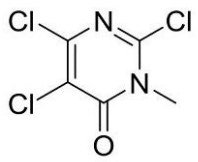
調製物１Ａ：２，５，６－トリクロロピリミジン－４－オール

【０１６１】

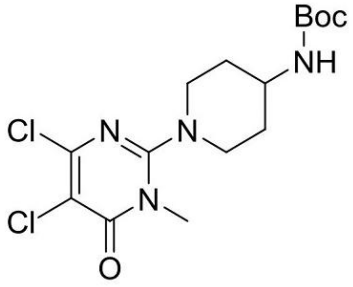
【化１０】



【０１６２】
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，４，５，６－テトラクロロピリミジン（５ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、１ＮのＮａＯＨ（３１ｍＬ、３１．２ｍｍｏｌ）を滴下で加え、混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を１ＮのＨＣｌで酸性化し、ＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。有機物を組み合わせて、乾燥させ、真空内で濃縮した。固形物を室温で３０分間、Et_2O中でスラリー状にし、ろ過し、Et_2Oで洗浄し、乾燥させて、３．０ｇの表題化合物（６６％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_4HCl_3N_2$、２０１；Ｆｏｕｎｄ、２０１。
【０１６３】
調製物１Ｂ：２，５，６－トリクロロ－３－メチル－３－ヒドロピリミジン－４－オン
【０１６４】
【化１１】



【０１６５】
０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，５，６－トリクロロピリミジン－４－オール（１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７５９ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）の混合物に、滴下でヨードメタン（７１４ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を一晩室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（ＥＡ）で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１、ＰＥ：ＥＡ）によって精製して、７６０ｍｇ（７１％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ３．７４（ｓ，３Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］　Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_5H_3Cl_3N_2O$，２１３；実測値、２１３．
【０１６６】
調製物１Ｃ：Ｎ－［１－（５，６－ジクロロ－３－メチル－４－オキソ（３－ヒドロピリミジン－２－イル））（４－ピペリジル）］（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボキサミド
【０１６７】
【化１２】



【０１６８】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，５，６－トリクロロ－３－メチル－３－ヒドロピリミジン－

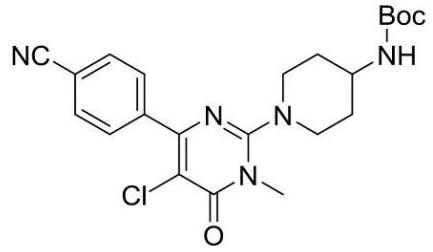
４－オン（４２６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５３６ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバマート（４００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間１２０℃で加熱した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：１、ＰＥ：ＥＡ）によって精製して、５５０ｍｇ（７３％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．５０－１．５８（ｍ、２Ｈ）、２．０６－２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．９８－３．０５（ｍ、２Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）、３．５３－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、１Ｈ）、４．５２（ｓ、１Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{22}$Ｃｌ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$、２１３；実測値、２１３．

【０１６９】

調製物１Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル１－（５－クロロ－４－（４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート

【０１７０】

【化１３】



【０１７１】

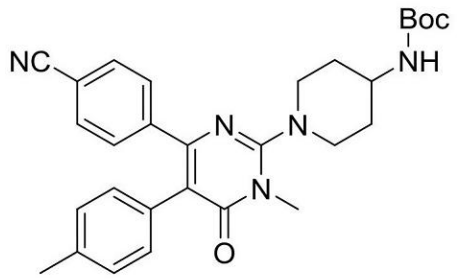
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＮ－［１－（５，６－ジクロロ－３－メチル－４－オキソ（３－ヒドロピリミジン－２－イル））（４－ピペリジル）］（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボキサミド（５００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、４－シアノフェニルボロン酸（１９５ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（３５９ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で洗い流し、２時間８５℃で撹拌した。水を加え、混合物をＥＡ（３ｘ）で抽出した。有機物を組み合わせ、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：１、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、２５０ｍｇ（４０％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．５４－１．６１（ｍ、２Ｈ）、２．０５－２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．９９－３．０５（ｍ、２Ｈ）、３．４８－３．５６（ｓ、５Ｈ）、３．７０（ｓ、１Ｈ）、４．５６（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_3$、４４４；実測値 ４４４．

【０１７２】

調製物１Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル１－（４－（４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－５－ｐ－トリル－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート

【０１７３】

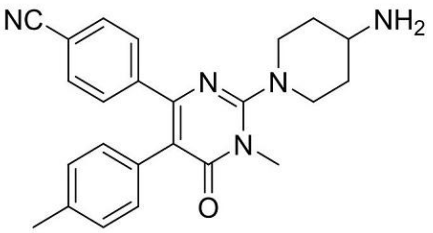
【化１４】



【０１７４】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　１－（５－クロロ－４－（４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ｐ－トリルボロン酸（１２３ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８ｍｇ、０．０４５　ｍｏｌ）、およびＫ２ＣＯ３（１２４ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素を用いて流し、２時間８５°Ｃで撹拌した。水を加え、混合物をＥＡ（３ｘ）で抽出した。有機物を組み合わせ、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：１、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、５０ｍｇ（２２％）の表題化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ２９Ｈ３３Ｎ５Ｏ３、５００；Ｆｏｕｎｄ、５００。

【０１７５】
実施例１：４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－１－メチル－６－オキソ－５－ｐ－トリル－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）ベンゾニトリル、ＨＣｌ塩

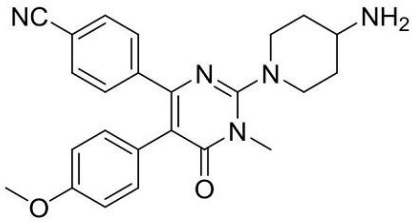
【０１７６】
【化１５】



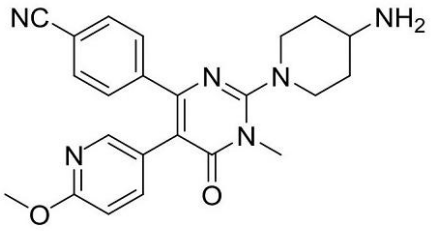
【０１７７】
ＥＡ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（４－（４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－５－ｐ－トリル－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（５ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌ溶液を加え、混合物を２時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、塩酸塩として２０ｍｇ（４６％）の表題化合物を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）：δ１．７４－１．７９（ｍ、２Ｈ）、２．００－２．０４（ｍ、２Ｈ）、２．２１（ｓ、３Ｈ）、２．９６－３．０３（ｍ、２Ｈ）、３．２９－３．０３（ｍ、１Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．７４（ｍ、２Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．９９（ｄ、Ｊ＝、２Ｈ（８．０Ｈｚ）、７．３８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ２４Ｈ２５Ｎ５Ｏ、４００；実測値、４００。

【０１７８】
実施例２：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル

【０１７９】
【化１６】



【０１８０】
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、５％の全収率中の塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．７４－１．７８（ｍ、２Ｈ）、２．００－２．０３（ｍ、２Ｈ）、２．９８－３．０２（ｍ、２Ｈ）、３．２６－３．００（ｍ、１Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．７０－３．７３（ｍ、２Ｈ）、６．７２（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、６．９３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ　２Ｈ）７．３９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$、４１６；Ｆｏｕｎｄ，４１６．
【０１８１】
実施例３：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（６－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル
【０１８２】
【化１７】



【０１８３】
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、１１％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．８７－１．９５（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．１７（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．９８（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{23}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$、４１７；実測値、４１７。
【０１８４】
実施例４：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－１－メチル－５－（６－メチル－ピリジン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル
【０１８５】

【化１８】



【０１８６】

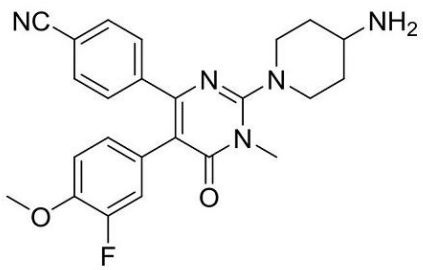
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、４％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．７９－１．８０　（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．０５　（ｍ，２Ｈ），２．６６　（ｓ，３Ｈ），３．０４－３．０９　（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３４　（ｍ，１Ｈ），３．５０　（ｓ，３Ｈ），３．８３－３．８８　（ｍ，２Ｈ），７．４８　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．５８　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．６４　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．００　（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．５４　（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{23}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_6$Ｏ、４０１；Ｆｏｕｎｄ，４０１．

【０１８７】

実施例５：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル

【０１８８】

【化１９】



【０１８９】

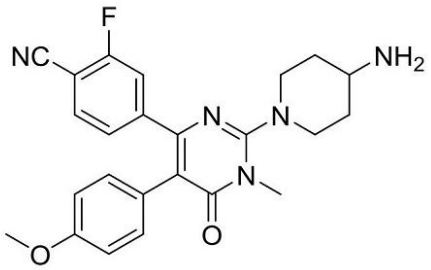
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、７％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．８９－１．９５（ｍ、２Ｈ）、２．１５－２．１８（ｍ、２Ｈ）、３．１４－３．１８（ｍ、２Ｈ）、３．４４－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．６０（ｓ、３Ｈ）、３．８８－３．９０（ｍ、５Ｈ）、６．７９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－７．０２（ｍ、２Ｈ）、７．５４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$、４３４；Ｆｏｕｎｄ、４３４。

【０１９０】

実施例６：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０１９１】

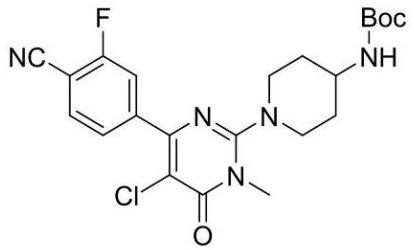
【化２０】



【０１９２】
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、５％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．８３－１．８９ （ｍ，２Ｈ），２．１０－２．１３ （ｍ，２Ｈ），３．０５－３．１１ （ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３８ （ｍ，１Ｈ），３．５５ （ｓ，３Ｈ），３．７６ （ｓ，３Ｈ），３．７７－３．８２ （ｍ，２Ｈ），６．８４ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２１ （ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５ （ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５６ （ｍ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$、４３４；Ｆｏｕｎｄ、４３４。

【０１９３】
調製物７Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル１－（５－クロロ－４－（３－フルオロ－４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート

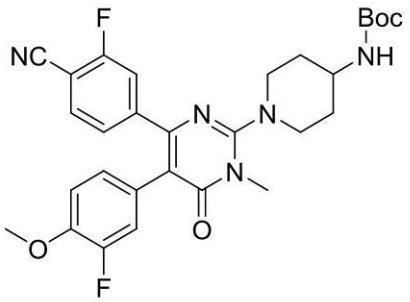
【０１９４】
【化２１】



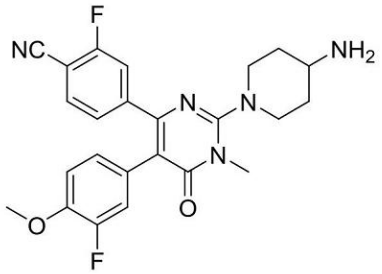
【０１９５】
ＡＣＮ（４Ｌ）中のＮ－［１－（５，６－ジクロロ－３－メチル－４－オキソ（３－ヒドロピリミジン－２－イル））（４－ピペリジル）］（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボキサミド（１５０ｇ、０．４０ｍｏｌ）、３－フルオロ－４－シアノフェニルボロン酸（６５．８ｇ、０．４０ｍｏｌ）、Ｐｄ（Ｐｈ３Ｐ）４（９．３ｇ、８ｍｍｏｌ）および０．４ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２Ｌ、０．８０ｍｏｌ）の混合物を、窒素で洗い流し、２時間８５℃で撹拌した。水を加え、混合物をＥＡ（３ｘ）で抽出した。有機物を組み合わせ、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物を、シリカクロマトグラフィー（１：１、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、９５ｇ（５７％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．４５ （ｓ，９ Ｈ），１．５４－１．６１ （ｍ，２Ｈ），２．０５ ２．１３ （ｍ，２Ｈ），２．９９－３．０８ （ｍ，２Ｈ），３．５３－３．５８ （ｓ，５Ｈ），３．７０ （ｓ，１Ｈ），４．５４ （ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．８０ （ｍ，３ Ｈ）．

【０１９６】
調製物７Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（４－シアノ－３－フルオロフェニル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－１－メチル－６－オキソピリミジン－

２－イル］ピペリジン－４－イル］カルバマート
【０１９７】
【化２２】



【０１９８】
ジオキサン：水（３：１、１５ｍＬ）中の（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－｛１－［５－クロロ－６－（４－シアノ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－４－オキソ］（３－ヒドロピリミジン－２－イル）｝（４－ピペリジル）カルボキサミド（１ｇ、２．１６９ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－４－メトキシベンゼンボロン酸（７４０ｍｇ、４．３３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４８０ｍｇ　０．６５１ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（６９０ｍｇ、６．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素で洗い流し、キャップをして、マイクロウェーブ中で２時間１４５℃で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ＦＣ（１：１、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、８００ｍｇ（７１％）の表題化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{29}H_{31}F_2N_5O_4$、５５２；Ｆｏｕｎｄ、５５２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１．４６　（ｓ，　９　Ｈ），　１．６０　（ｄ，　Ｊ＝１０．１１　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．１１　（ｄ，　Ｊ＝１１．６２　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．０６　（ｔ，　Ｊ＝１２．００　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．５４　（ｓ，　３　Ｈ），　３．６０　（ｄ，　Ｊ＝１３．６４　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．７２　（ｂｒ．　ｓ．，　１　Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３　Ｈ），　４．５２　（ｂｒ．　ｓ．，　１　Ｈ），　６．７９　－　６．８９　（ｍ，　２　Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ＝１２．３８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ＝８．３４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ＝９．８５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．４２　（ｂｒ．　ｓ．，　１　Ｈ）．
【０１９９】
実施例７：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル（化合物Ａ）
【０２００】
【化２３】



【０２０１】
ＥＡ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（４－シアノ－３－フルオロフェニル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－１－メチル－６－オキソピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］カルバマート（５．２ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（３０ｍＬ）中の１ＮのＨＣｌを加えた。混合物を室温で２時間撹拌し

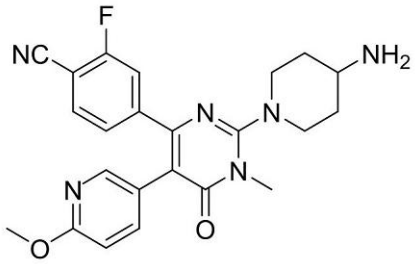
た。溶媒を、真空内で濃縮し、ＨＣｌ塩（４．０５ｇ、８８％）として表題生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．７７－１．７９（ｍ、２Ｈ）、２．０２－２．０４（ｍ、２Ｈ）、２．９９－３．０４（ｍ、２Ｈ）、３．２６－３．００（ｍ、１Ｈ）、３．３８（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、３．７３－３．７５（ｍ、２Ｈ）、６．６７－６．６８（ｍ、１Ｈ）、６．８４－６．９５（ｍ、２Ｈ）、７．１２－７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．２４－７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．４６－７．５０（ｍ、１Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{23}F_2N_5O_2$、４５２；実測値、４５２．

【０２０２】

実施例８：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（６－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２０３】

【化２４】



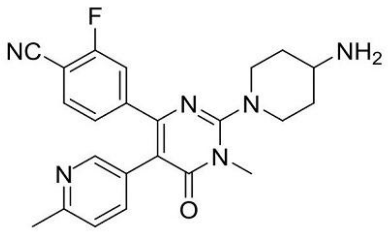
【０２０４】

表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、６％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．７９－１．８３（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０６（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．８１－３．８５（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ），７．２２－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．６１（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．０７（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{23}FN_6O_2$、４３；Ｆｏｕｎｄ，４３５．

実施例９：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（６－メトキシ－ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２０５】

【化２５】



【０２０６】

表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、８％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．９２－１．９６（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，

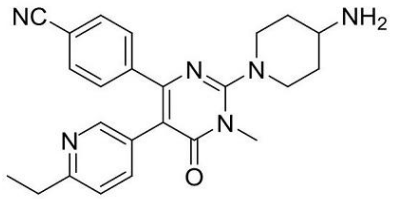
３Ｈ），３．９６－３．９９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_{6}$Ｏ、４１９；Ｆｏｕｎｄ、４１９。

【０２０７】

実施例１０：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（６－エチル－ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル

【０２０８】

【化２６】



【０２０９】

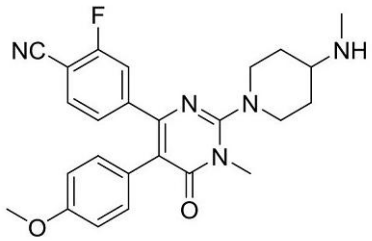
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、７％の全収率中の塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ１．３０（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．８３－１．８８（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９９（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．８６－３．８９（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{6}$Ｏ、４１５；Ｆｏｕｎｄ，４１５．

【０２１０】

実施例１１：２－フルオロ－４－［５－（４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－２－（４－メチルアミノ－ピペリジン－１－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル

【０２１１】

【化２７】



【０２１２】

表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、７％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．８４－３．８７（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ

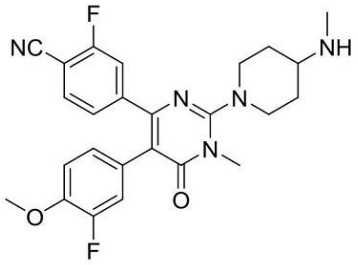
，１Ｈ），８．５４－７．５８（ｍ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ２５Ｈ２６ＦＮ５Ｏ２、４４８；Ｆｏｕｎｄ、４４８。

【０２１３】

実施例１２：２－フルオロ－４－［５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－２－（４－メチルアミノ－ピペリジン－１－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－ベンゾニトリル

【０２１４】

【化２８】



【０２１５】

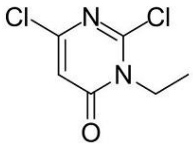
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、７％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ１．７８－１．８８（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８３－３．８６（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．９９（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．５５－７．５８９（ｍ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ２５Ｈ２５Ｆ２Ｎ５Ｏ２、４６６；Ｆｏｕｎｄ、４６６。

【０２１６】

調製物１３Ａ：２，６－ジクロロ－３－エチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オン

【０２１７】

【化２９】



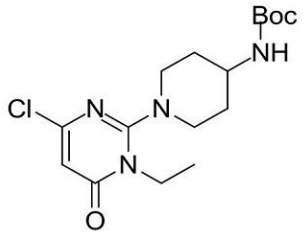
【０２１８】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－ピリミジン－４－オール（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．１ｇ、７．９ｍｍｏｌ）の溶液を、１５分間室温で撹拌した。反応混合物を０°Ｃに冷まし、ヨードエタン（１．１ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を滴下で加えた。室温で一晩撹拌した後に、反応混合物をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空内で濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１０：１、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、３３０ｍｇ（２８％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．３７（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，３Ｈ），４．７６（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_6$Ｈ$_6$Ｃｌ$_2$Ｎ$_2$Ｏ、１９３、１９５、１９７；Ｆｏｕｎｄ、１９３、１９５、１９７。

【０２１９】

調製物１３Ｂ：［１－（４－クロロ－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル）－ピペリジン－４－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

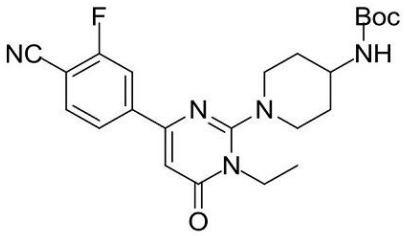
【０２２０】
【化３０】



【０２２１】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－３－エチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（３２０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４２３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）および（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－（４－ピペリジル）カルボキサミド（３２８ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間１２０℃に加熱した。溶媒を、真空内で濃縮し、残留物を、シリカクロマトグラフィー（１：５、ＥＡ：ＰＥ）によって精製し、黄色固形物として２１０ｍｇ（３６％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１．２５－１．３２ （ｍ ２Ｈ），１．３５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．９６－２．０２ （ｍ，２Ｈ），２．９８－３．０６ （ｍ，２Ｈ），３．７０ （ｂｒ，１Ｈ），４．３０ （ｑ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．４４ （ｂｒ，１Ｈ），４．５７－４．６１ （ｍ，２Ｈ），５．９５ （ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{16}$Ｈ$_{25}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{3}$、３５７、３５９；実測値、３５７、３５９．

【０２２２】
調製物１３Ｃ：｛１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

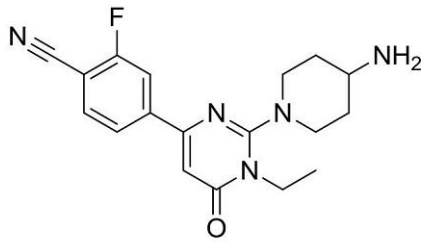
【０２２３】
【化３１】



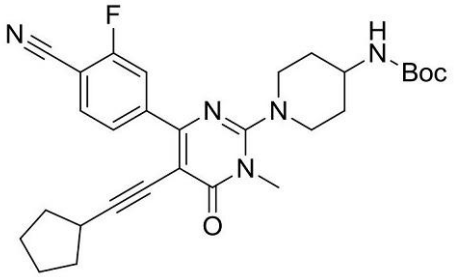
【０２２４】
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）中の［１－（４－クロロ－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル）－ピペリジン－４－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２１０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－４－シアノフェニルボロン酸（１２６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ）４（１４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および０．４ＭのＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４．５ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で一晩９０℃で撹拌した。有機物を、真空内で濃縮し、水溶液（ａｑｕｅｏｕｓ）を、ＤＣＭ（２ｘ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させて（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：２、ＥＡ：ＰＥ）によって精製し、黄色固形物として１８５ｍｇ（６４％）の表題化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{28}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$、４４２；Ｆｏｕｎｄ、４４２。

【０２２５】
実施例１３：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２２６】
【化３２】



【０２２７】
ＥＡ（５ｍＬ）中の｛１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１８０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ（３ｍＬ）中のＨＣｌの４Ｍの溶液を加えた。反応混合物を３０分間撹拌した。溶媒を、真空内で蒸発させ、黄色固形物（ＨＣｌ塩）として１５０ｍｇの表題化合物（９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．２８ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８－１．５２ （ｍ，２Ｈ），１．９９－２．０２ （ｍ，２Ｈ），２．９４－３．０１ （ｍ，２Ｈ），３．３３－３．３８ （ｍ，１Ｈ），６．８１ （ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．８５－４．８８ （ｍ，２Ｈ），６．９５ （ｓ，１Ｈ），７．７３ （ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．９５ （ｍ，２Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{20}FN_5O$、３４２；実測値、３４２。
【０２２８】
調製物１４Ａ：｛１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－シクロペンチルエチニル－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【０２２９】
【化３３】

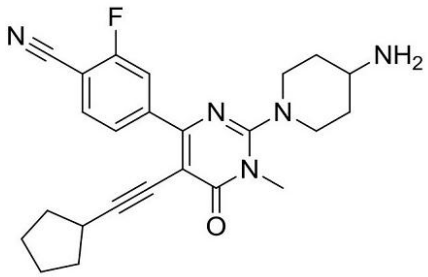


【０２３０】
ＡＣＮ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（５－クロロ－４－（３－フルオロ－４－シアノフェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イルカルバマート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、エチニル－シクロペンタン（８２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＭｅＣＮ）$_2$Ｃｌ$_2$（４．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中で９５℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、溶媒を真空内で濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：２、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、１００ｍｇ（４５％）の表題化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{34}FN_5O_3$、５１９；Ｆｏｕｎｄ、５１９。
【０２３１】
実施例１４：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－シクロペンチルエ

チニル－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２３２】

【化３４】



【０２３３】

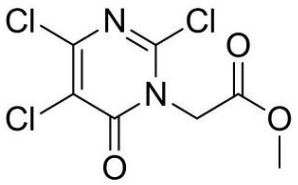
表題化合物を、実施例１の調製のための基本手順に従って、７０％の全収率中の塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．５０－１．７４ （ｍ，８Ｈ），１．９４－１．９９ （ｍ，４Ｈ），２．８８－３．０１ （ｍ，４Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ），３．６０ （ｄ，Ｊ ＝ １３．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．６７ （ｍ，１Ｈ），８．０７－８．１１ （ｍ，２Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{26}$ＦＮ$_5$Ｏ、４１９；Ｆｏｕｎｄ、４１９。

【０２３４】

調製物１５Ａ：（２，４，５－トリクロロ－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル）－酢酸メチルエステル

【０２３５】

【化３５】



【０２３６】

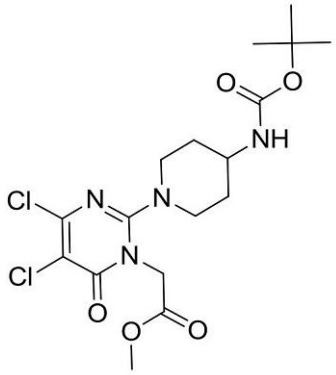
ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の２，５，６－トリクロロ－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（２０．０ｇ、０．１ｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（鉱油中６０％、６．０ｇ、０．１２ｍｏｌ）を小分けにして加え、混合物を３０分間撹拌した。その後、ブロモ酢酸メチルエステル（１８．３ｇ、０．１２ｍｏｌ）を加え、反応混合物を一晩室温で撹拌した。溶液を、水（８００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２００ｍＬ、×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水（８００ｍＬ、３ｘ）で洗浄し、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：５０、ＥＡ：ＰＥ）によって精製し、６．０ｇの表題生成物（２２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．８０（ｓ、３Ｈ）、５．０４（ｓ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_7$Ｈ$_5$Ｃｌ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_3$、２７１；実測値、２７１．

【０２３７】

調製物１５Ｂ：［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４，５－ジクロロ－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル

【０２３８】

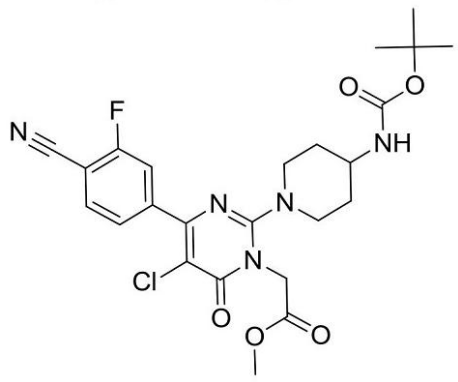
【化３６】



【０２３９】
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（２，４，５－トリクロロ－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル）－酢酸メチルエステル（６．０ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）およびピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．９ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（５．７ｇ、４４．３ｍｍｏｌ）を滴下で加え、混合物を一晩撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、固形物をろ過によって収集した。その後、固形物をＤＣＭ（１００ｍＬ）中に溶解させ、水（１００ｍＬ、３ｘ）で洗浄し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（１：２から１：１、ＤＣＭ：ＰＥ）によって精製して、６．３ｇの表題生成物（６４％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ１．２２－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．９７－２．０３（ｍ、２Ｈ）、２．９６－３．０９（ｍ、２Ｈ）、３．６８－３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）、４．４２－４．４４（ｍ、３Ｈ）、４．８４（ｓ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{24}Cl_2N_4O_5$、４３５；Ｆｏｕｎｄ，４３５．

【０２４０】
調製物１５ｃ：［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル

【０２４１】
【化３７】



【０２４２】
ＤＭＦ：Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ：１０ｍＬ）中の［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４，５－ジクロロ－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル（５．７６ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）、４－シアノ－３－フルオロベンゼンボロン酸（２．２４ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（３０６ｍｍｏｌ、０．２６ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２．８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で一晩６５℃で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、シ

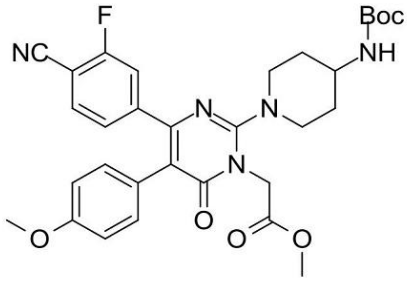
リカクロマトグラフィー（１：２０から１：０、ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、２．４ｇの表題生成物（４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．２７－１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．９９－２．０２（ｍ、２Ｈ）、２．９９－３．０６（ｍ、２Ｈ）、３．６８－３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）、４．４２－４．５２（ｍ、３Ｈ）、４．９０（ｓ、２Ｈ）、７．６３－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．６７－７．７１（ｍ、２Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{27}$ＣｌＦＮ$_5$Ｏ$_5$、５２０；Ｆｏｕｎｄ、５２０。

【０２４３】

調製物１５Ｄ：［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル

【０２４４】

【化３８】



【０２４５】

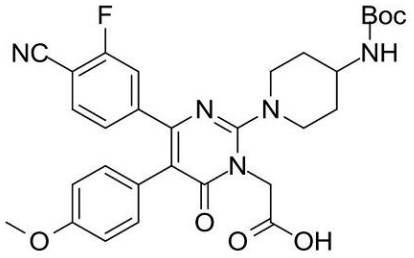
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル（２．２ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、ｐ－メトキシボロン酸（１．９ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－１１８（２７４ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．２ｇ、８．４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下で６時間１４５℃で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥＡ（３ｘ）で抽出した。組み合わせた有機物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣによって精製して、６００ｍｇの表題生成物（２４％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{34}$ＦＮ$_5$Ｏ$_6$、５９２；Ｆｏｕｎｄ、５９２。

【０２４６】

調製物１５Ｅ：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピルメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２４７】

【化３９】



【０２４８】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－

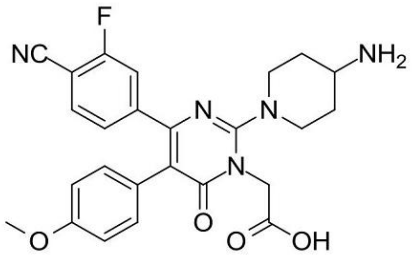
フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸メチルエステル（６００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、２ＮのＮａＯＨ溶液（５ｍＬ）を加えた。反応の完了後、溶液を、１ＮのＨＣｌで酸性化し、ＥＡ（３ｘ）で抽出した。組み合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣによって精製し、黄色固形物（４１％）として２４０ｍｇの表題生成物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{32}FN_5O_6$、５７８；Ｆｏｕｎｄ、５７８。

【０２４９】

実施例１５：［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸

【０２５０】

【化４０】



【０２５１】

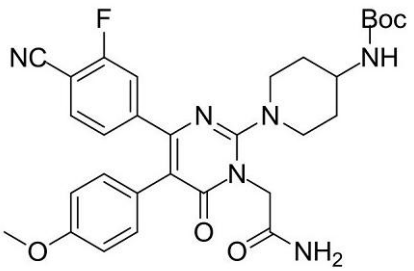
ＥＡ（１０ｍＬ）中の［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（５ｍＬ）中の５ＮのＨＣｌ溶液を加えた。反応混合物を、２時間室温で撹拌し、溶媒を、真空内で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣによって精製し、ＨＣｌ塩（３２％）として２５ｍｇの表題生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．５３－１．５６ （ｍ，２Ｈ），２．００－２．０３ （ｍ，２Ｈ），３．００－３．０７ （ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３９ （ｍ，１Ｈ），３．６７ （ｓ，３Ｈ），４．７０ （ｓ，２Ｈ），４．７６ ４．７７ （ｍ，２Ｈ），６．７４ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９６ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２ Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０ （ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．０ Ｈｚ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{24}FN_5O_4$、４７８；Ｆｏｕｎｄ、４７８。

【０２５２】

調製物１６Ａ：｛１－［１－カルバモイルメチル－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０２５３】

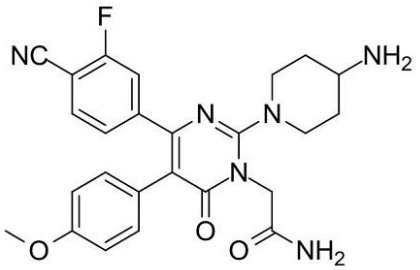
【化４１】



【０２５４】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の［２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－酢酸（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4Cl（１７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応の完了後、溶液をH_2Oで希釈し、ＤＣＭで（３ｘ）抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、黄色固形物（４３％）として５０ｍｇの表題生成物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{33}FN_6O_5$、５７７；Ｆｏｕｎｄ、５７７。

【０２５５】
実施例１６：２－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－６Ｈ－ピリミジン－１－イル］－アセトアミド

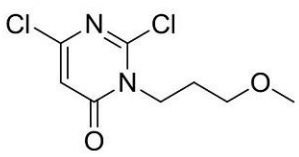
【０２５６】
【化４２】



【０２５７】
表題化合物を、実施例１５の調製のための手順に従って、９６％の全収率で塩酸塩として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．４９－１．５３ （ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０１ （ｍ，２Ｈ），２．９７－３．０４ （ｍ，２Ｈ），３．３３－３．３６ （ｍ，１Ｈ），３．６８ （ｓ，３Ｈ），４．６９ （ｓ，２Ｈ），４．７５ ４．７８ （ｍ，２Ｈ），６．７５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２ Ｈ），７．１６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．２，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ０．８，１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．２，８．０ Ｈｚ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{25}FN_6O_3$、４７７；Ｆｏｕｎｄ、４７７。

【０２５８】
調製物１７Ａ：２，６－ジクロロ－３－（３－メトキシ－プロピル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オン

【０２５９】
【化４３】



【０２６０】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（６００ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．０ｇ、７．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物

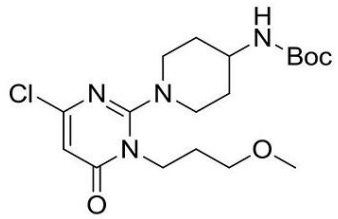
を１０分間室温で撹拌した。その後、１－ブロモ－３－メトキシ－プロパン（１０１ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下で加え、混合物を一晩室温で撹拌した。ＤＭＦを真空内で濃縮し、残留物を、シリカクロマトグラフィーによって精製して、４００ｍｇの表題化合物（４７％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ；Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ $C_{18}H_{30}Cl_2N_2O_2$、２３７；Ｆｏｕｎｄ、２３７。

【０２６１】

調製物１７Ｂ：１－［４－クロロ－１－（３－メトキシ－プロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０２６２】

【化４４】



【０２６３】

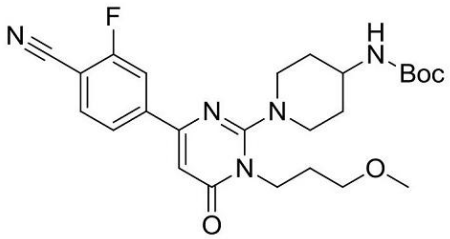
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－３－（３－メトキシ－プロピル）－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（４００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４０５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を、２時間８５℃で撹拌した。溶媒を濃縮し、残留物をシリカクロマトグラフィーによって精製して、５００ｍｇの表題化合物（７５％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{18}H_{29}ClN_4O_4$、４００；実測値、４００。

【０２６４】

調製物１７Ｃ：１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－（３－メトキシ－プロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０２６５】

【化４５】



【０２６６】

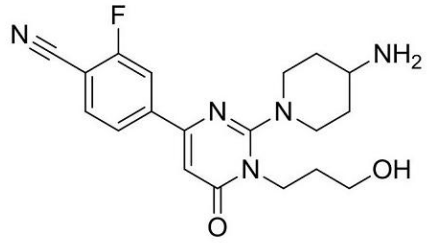
ＡＣＮ中の｛１－［４－クロロ－１－（３－ヒドロキシ－プロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、４－シアノ－３－フルオロフェニルホウ酸（１０７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および０．４Ｍの Na_2CO_3 溶液（４ｍＬ）の混合物を、一晩８５℃で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥＡ（３ｘ）で抽出した。反応混合物を２時間室温で撹拌し、溶媒を真空内で濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーによって精製して、２４０ｍｇの表題生成物（９９％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{32}FN_5O_4$、４８５；Ｆｏｕｎｄ、４８５。

【０２６７】

実施例１７：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－１－（３－ヒドロキシ－プロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２６８】

【化４６】



【０２６９】

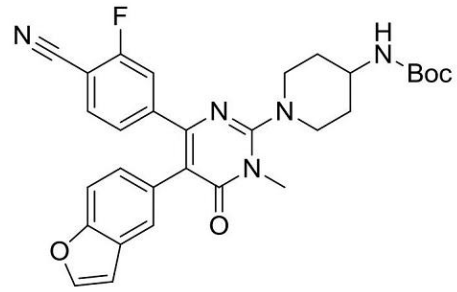
ＤＣＭ中の｛１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－（３－メトキシ－プロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で１ＭのＢＢｒ３（４ｍＬ）を加えた。混合物を２時間室温で撹拌し、ＭｅＯＨによって０℃でクエンチした。溶液を水性の飽和したＮａＨＣＯ３で洗浄した。有機質層を乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、塩酸塩（２３％）として３５ｍｇの表題生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：１．６５－１．６９ （ｍ， ２Ｈ），１．９７ ２．１９ （ｍ， ４Ｈ），３．１３－３．２２ （ｍ， ２Ｈ），３．４８－３．５５ （ｍ， １Ｈ），３．７３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），４．５５ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），４．９４－４．９５ （ｍ， ２Ｈ），６．７１ （ｓ， １Ｈ），７．８８－８．０５（ｍ， ３Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{19}$Ｈ$_{22}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$、３７１；Ｆｏｕｎｄ， ３７１．

【０２７０】

調製物１８Ａ：｛１－［５－ベンゾフラン－５－イル－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０２７１】

【化４７】



【０２７２】

１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の｛１－［５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ベンゾフラン－５－ボロン酸（１２０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（２６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および２ＭのＮａ２ＣＯ３（０．９ｍＬ）の混合物を、Ｎ２雰囲気下で一晩還流させた。反応混合物を水で希釈し、ＥＡ（３ｘ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させて（Ｎａ２ＳＯ４）

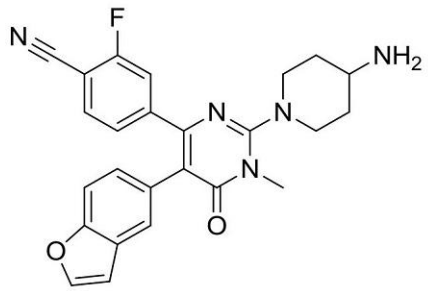
、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーによって精製して、１００ｍｇの表題生成物（４２％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{30}FN_5O_4$、５４３；Ｆｏｕｎｄ、５４３。

【０２７３】

実施例１８：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－ベンゾフラン－５－イル－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０２７４】

【化４８】



【０２７５】

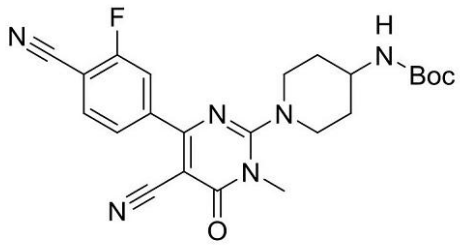
ＥＡ（２０ｍＬ）中の調製物１８Ａ（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（１０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌ溶液を加えた。混合物を２時間室温で撹拌した。溶媒を、真空内で濃縮し、塩酸塩（５３％）として４３ｍｇの表題生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：１．８５－１．９２（ｍ、２Ｈ）、２．１３－２．１８（ｍ、２Ｈ）、３．１０（ｔ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．３１－３．３３（ｍ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．６５－７．２１（ｍ、３Ｈ）、７．３８－７．７６（ｍ、４Ｈ）、７．７６（ｓ、１Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{22}FN_5O_2$、４４３；Ｆｏｕｎｄ、４４３。

【０２７６】

調製物１９Ａ：｛１－［５－シアノ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０２７７】

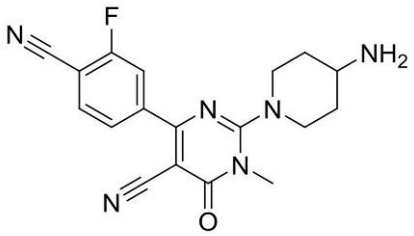
【化４９】



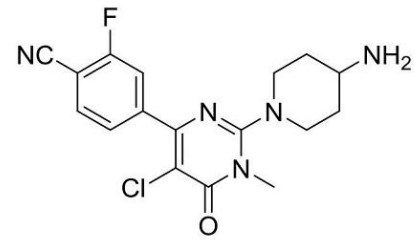
【０２７８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の｛１－［５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（１７５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１１６ｍｇ、０．０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下で１５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。ろ液を真空内で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、黄色固形物（３３％）として１５０ｍｇの表題生成物を得た。［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{25}FN_6O_3$、４５３；実測値、４５３。

【０２７９】
実施例１９：２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－５－カルボニトリル
【０２８０】
【化５０】



【０２８１】
ＥＡ（５ｍＬ）中の｛１－［５－シアノ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（５ｍＬ）中の５ＮのＨＣｌ溶液を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌し、溶媒を真空内で濃縮し、ＨＣｌ塩（９４％）として１２０ｍｇの表題生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．６７－１．７２ （ｍ， ２Ｈ），２．０２－２．０６ （ｍ， ２Ｈ），３．１３－３．１６ （ｍ， ２Ｈ），３．３４－３．３８ （ｍ， １Ｈ），３．４２ （ｓ， ３Ｈ），３．９８－４．０２ （ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９０ （ｍ， ３Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{17}FN_6O$、３５３；実測値、３５３．
【０２８２】
実施例２０：４－［２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロ－１－メチル－６－オキソピリミジン－４－イル］－２－フルオロベンゾニトリル
【０２８３】
【化５１】



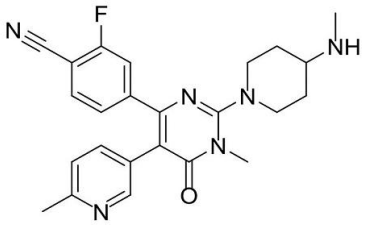
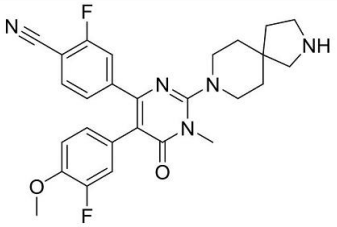
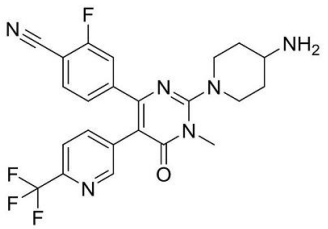
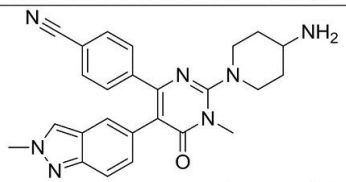
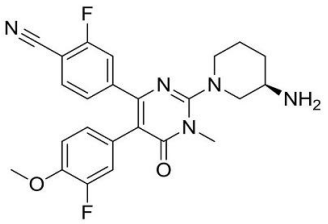
【０２８４】
ＥＡ（５ｍＬ）中の｛１－［５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（５ｍＬ）中の５ＮのＨＣｌ溶液を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌し、溶媒を真空内で濃縮し、ＨＣｌ塩（９４％）として１２０ｍｇの表題生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ１．６７－１．７２ （ｍ， ２Ｈ），２．０２－２．０６ （ｍ， ２Ｈ），３．１３－３．１６ （ｍ， ２Ｈ），３．３４－３．３８ （ｍ， １Ｈ），３．４２ （ｓ， ３Ｈ），３．９８－４．０２ （ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９０ （ｍ， ３Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{17}FN_6O$、３５３；実測値、３５３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）：δｐｐｍ １．７３ － １．９１ （ｍ， ２ Ｈ），２．１８ （ｄ， Ｊ＝１

２．１３ Ｈｚ， ２ Ｈ），３．０６ （ｔ， Ｊ＝１２．７６ Ｈｚ， ２ Ｈ），３．３３ － ３．４０ （ｍ， １ Ｈ），３．５７ （ｓ， ３ Ｈ），３．８３ （ｄ， Ｊ＝１３．１４ Ｈｚ， ２ Ｈ），７．７５ － ７．９３ （ｍ， ３ Ｈ）．

【０２８５】

【表３－１】

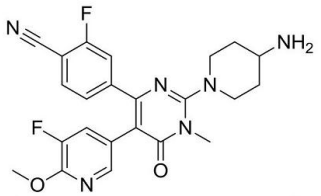
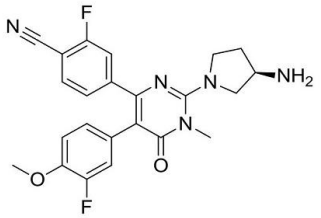
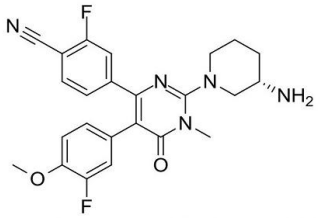
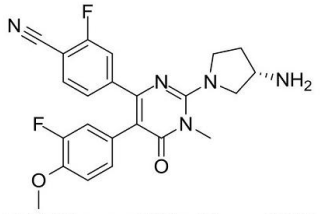
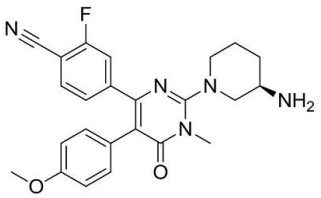
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
21	 実施例 1 の手順に従って調製	433	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.89-1.93 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.4-3.97 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).
22	 実施例 1 の手順に従って調製	492	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74-1.80 (m, 4H), 1.93-1.97 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.26-3.35 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.68 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1H), 7.46 (dd *J* = 6.8, 7.6 Hz, 1H).
23	 実施例 1 の手順に従って調製	472	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.1 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).
24	 実施例 1 の手順に従って調製	439	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.96-2.01 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.55-7.77 (m, 7H), 8.76 (s, 1H).
25	 実施例 1 の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.72-1.93 (m, 3H), 1.97-2.23 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.83-3.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

【０２８６】

【表３－２】

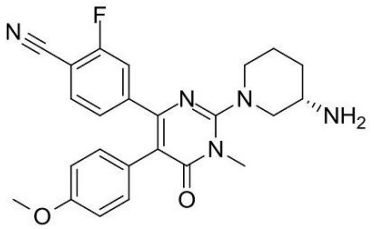
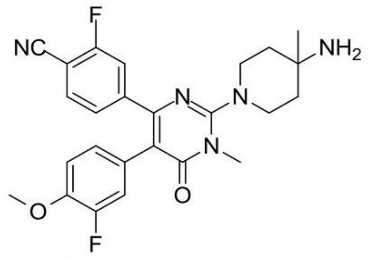
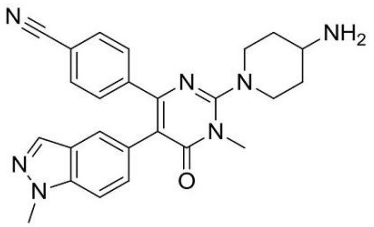
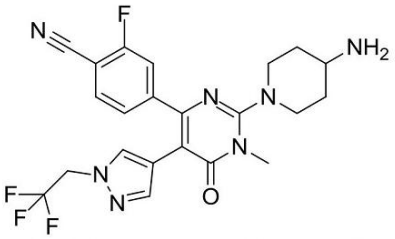
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
26	 実施例１の手順に従って調製	453	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.64-1.69 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H).
27	 実施例１の手順に従って調製	438	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.19-2.22 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz,
28	 実施例１の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.69-1.99 (m, 3H), 2.14-2.19 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.56-7.60 (m, 1H).
29	 実施例１の手順に従って調製	438	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.25-2.29 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 5H), 3.99-4.03 (m, 1H), 5.05-4.16 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H).
30	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.73-2.02 (m, 3H), 2.19-2.23 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.08-7.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H).

【０２８７】

【表３－３】

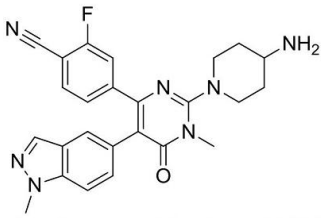
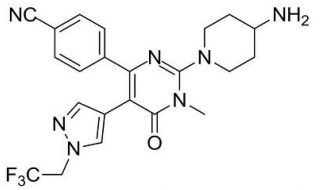
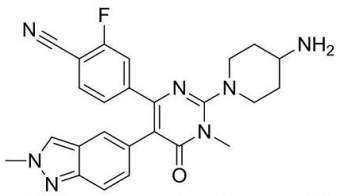
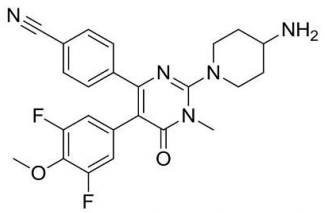
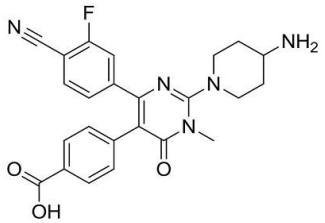
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
31	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.69-1.99 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 0.8, 10.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H).
32	 実施例１の手順に従って調製	466	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.41 (s, 3H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H).
33	 実施例１の手順に従って調製	439	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 1.95-1.99 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 6H), 7.96 (s, 1H).
34	 実施例１の手順に従って調製	476	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.75-1.79 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.77-4.81 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H).

【０２８８】

【表３－４】

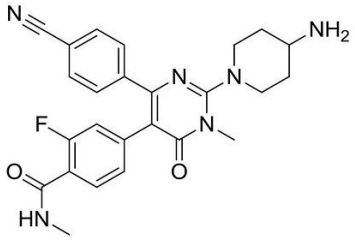
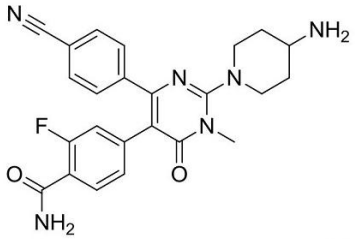
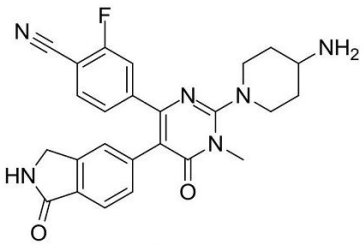
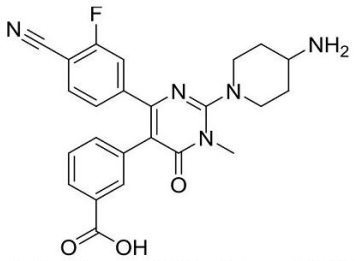
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
35	 実施例１の手順に従って調製	457	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.85-1.99 (m, 2H), 2.18-2.20 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 4H), 8.01 (s, 1H).
36	 実施例１の手順に従って調製	458	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-1.82 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.74-4.78 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).
37	 実施例１の手順に従って調製	458	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.98-2.04 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.60-7.73 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).
38	 実施例１の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.87-1.94 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).
39	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.91-1.94 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

【０２８９】

【表３－５】

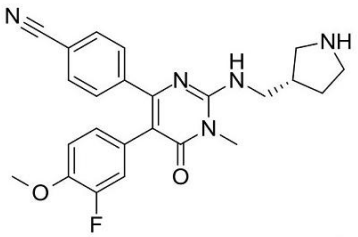
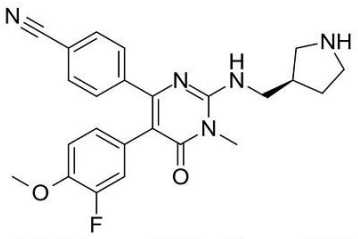
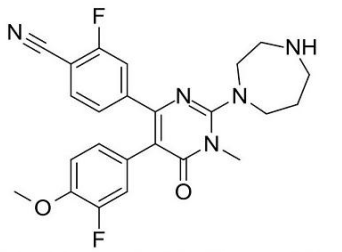
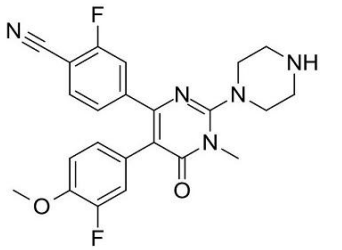
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
40	 実施例１の手順に従って調製	461	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.88-1.91 (m, 2H), 2.12-2.13 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H).
41	 実施例１の手順に従って調製	447	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.87-1.91 (m, 2H), 2.14-2.16 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 7.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.52-7.77 (m, 5H).
42	 実施例１の手順に従って調製	459	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 178-1.79 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.06 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 6.4, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).
43	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.77-1.80 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.35-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.74-3.98 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

【０２９０】

【表３－６】

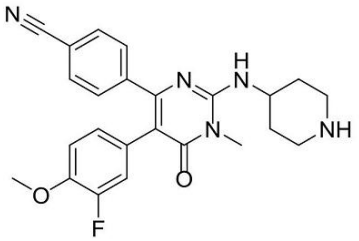
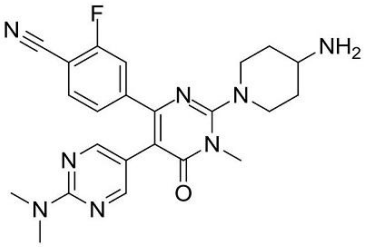
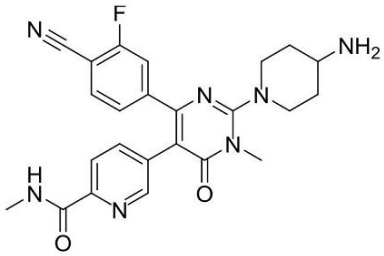
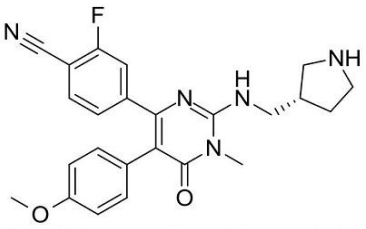
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
44	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.87-1.91 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 5H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).
45	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.74-1.80 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 5H), 3.59-3.60 (m, 2H) 3.71 (s, 3H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).
46	 実施例１の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.15-2.18 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 5H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H).
47	 実施例１の手順に従って調製	438	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.27-3.34 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 9.41 (br, 1H).

【０２９１】

【表３－７】

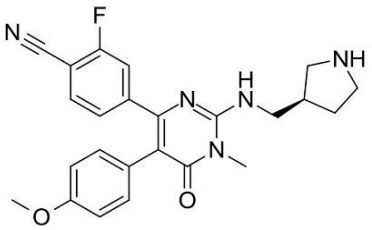
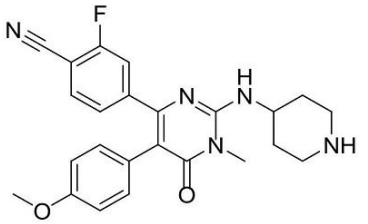
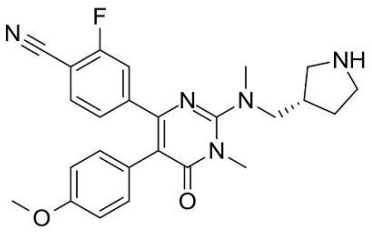
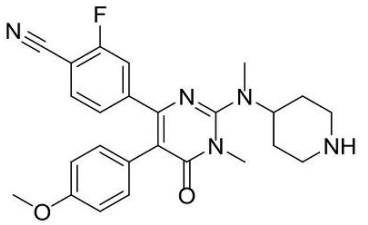
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
48	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 184-1.94 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).
49	 実施例１の手順に従って調製	449	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.82-1.87 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (s, *2*H).
50	 実施例１の手順に従って調製	462	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.93-1.97 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.32 (s, *2*H), 8.83 (s, 1H).
51	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.89-1.91 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 5H), 3.70-3.72 (m, 2H) 3.84 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

【０２９２】

【表３－８】

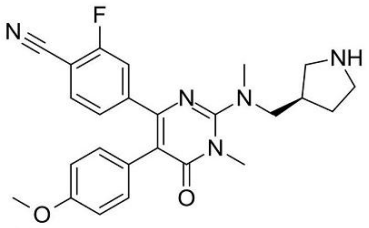
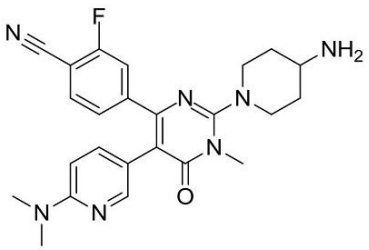
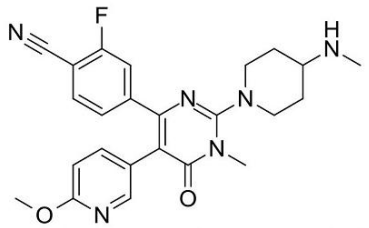
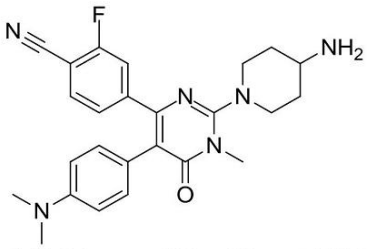
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
52	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.86-1.91 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 5H), 3.67-3.69 (m, 2H) 3.82 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).
53	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.03-2.06 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.37-4.39 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).
54	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.66-1.71 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 4H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H).
55	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.03-2.13 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.87-3.92 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 6.8, 7.6 Hz, 1H).

【０２９３】

【表３－９】

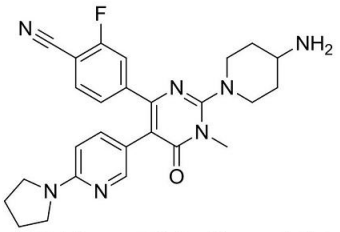
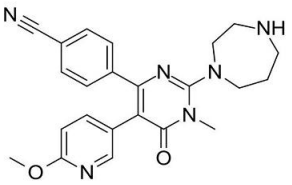
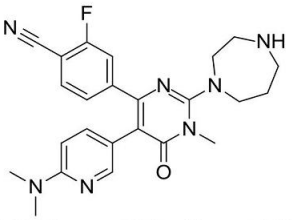
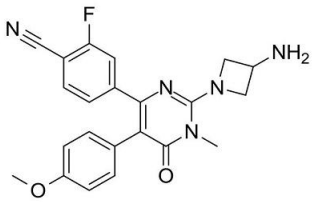
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
56	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.77-1.80 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.90-2.92 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.8, 7.6 Hz, 1H).
57	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.77-1.85 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.71 (s, 1H).
58	 実施例１の手順に従って調製	449	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.83-1.88 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H).
59	 実施例１の手順に従って調製	447	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.88-1.89 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 3H).

【０２９４】

【表３－１０】

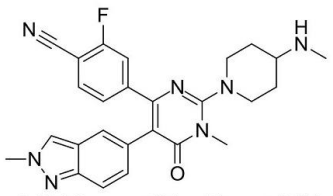
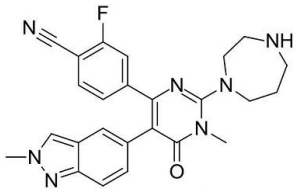
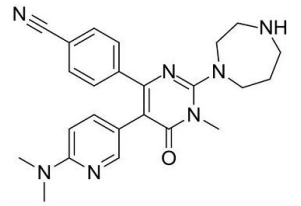
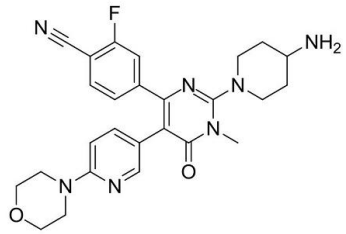
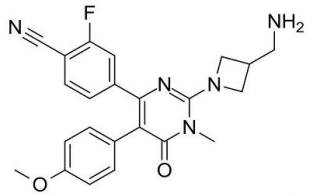
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
60	 実施例１の手順に従って調製	474	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.91-1.97 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 6H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 7H), 3.89-3.92 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).
61	 実施例１の手順に従って調製	435	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.27-2.30 (m, 2H), 3.44-.347 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 5H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).
62	 実施例１の手順に従って調製	417	^{1}H N MR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.27-2.31 (m, 2H), 3.44-.347 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 5H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).
63	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.31-2.33 (m, 2H), 3.27 (s, 6H) 3.44-.347 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 5H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).
64	 実施例１の手順に従って調製	406	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.39 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.09-4.10 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H).

【０２９５】

【表３－１１】

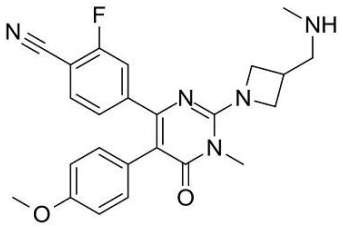
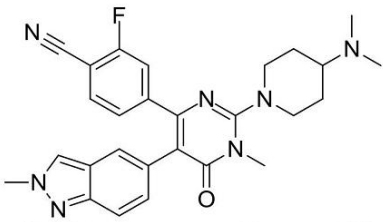
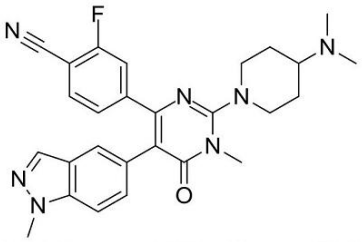
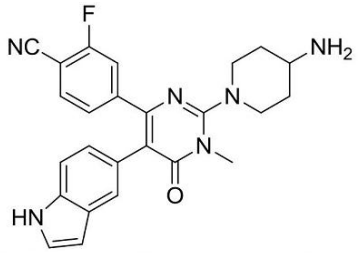
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
65	 実施例１の手順に従って調製	472	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.85-1.98 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 6.8, 11.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).
66	 実施例１の手順に従って調製	458	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.19-2.20 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 5H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).
67	 実施例１の手順に従って調製	430	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.33-2.35 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 5H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 5H), 7.80 (s, 1H).
68	 実施例１の手順に従って調製	490	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.89-1.97 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.71 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).
69	 実施例１の手順に従って調製	420	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.99-3.06 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H).

【０２９６】

【表３－１２】

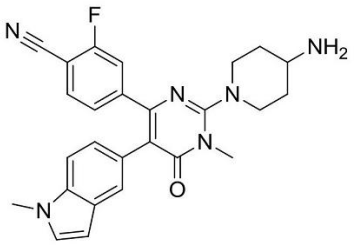
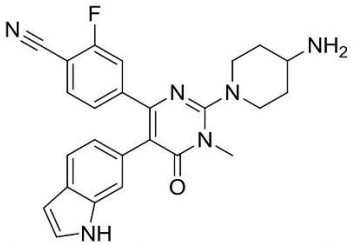
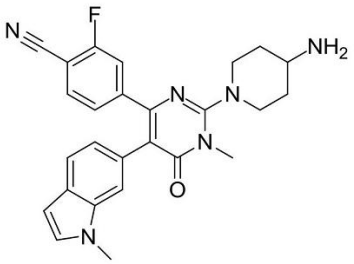
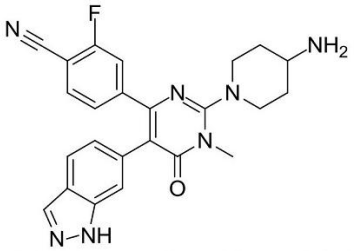
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
70	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.78 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).
71	 実施例１の手順に従って調製	486	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.67-1.73 (m,2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 3H),3.79-3.84 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 7.10 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 8.11 (s, 1H).
72	 実施例１の手順に従って調製	486	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50-1.63 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.67-3.71 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 1.6, 14.4 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).
73	 実施例１の手順に従って調製 8	443	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.85-1.91 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33-7.48 (m, 4H).

【０２９７】

【表３－１３】

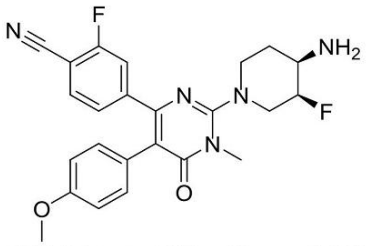
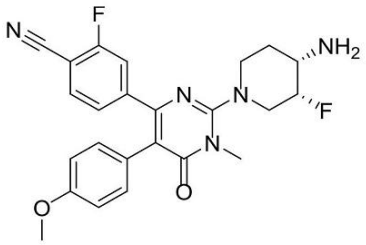
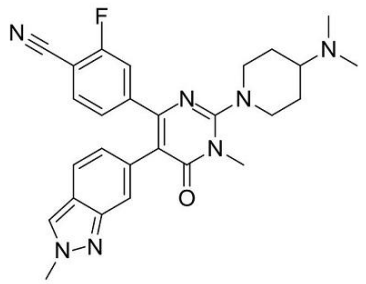
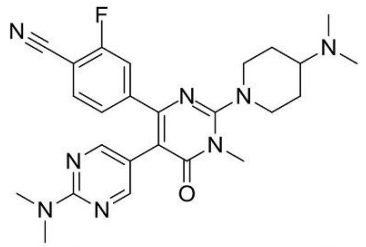
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
74	 実施例１の手順に従って調製 8	456	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.53-1.56 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 3H), 3.49 (s,3H), 3.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.04-7.35 (m, 6H).
75	 実施例１の手順に従って調製 8	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.88-1.94 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 7H).
76	 実施例１の手順に従って調製	457	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.51-1.54 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 5H), 6.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H).
77	 実施例１の手順に従って調製	444	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.65-1.68 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H).

【０２９８】

【表３－１４】

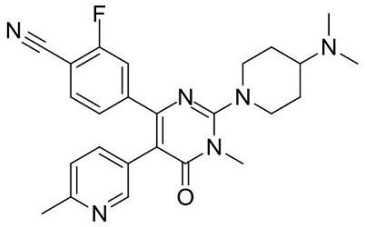
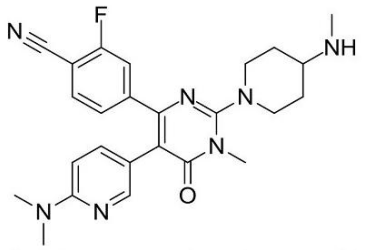
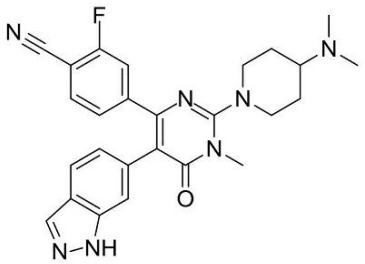
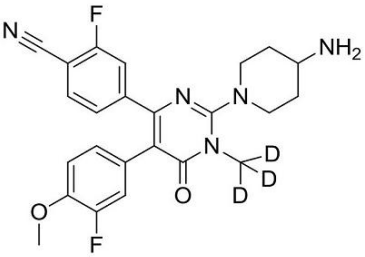
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
78	 実施例１の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.84-1.91 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H).
79	 実施例１の手順に従って調製	452	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.87-1.91 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).
80	 実施例１の手順に従って調製	486	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 6.93 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).
81	 実施例１の手順に従って調製	477	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.03-2.06 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.01-4.04 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 2H).

【０２９９】

【表３－１５】

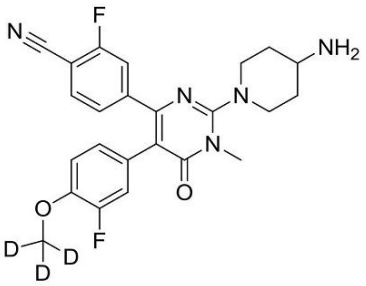
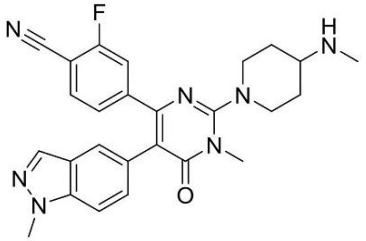
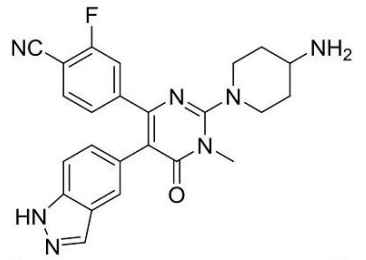
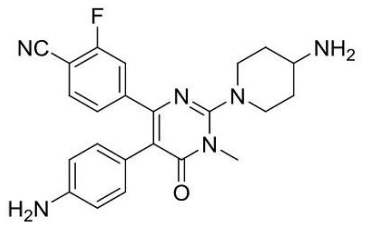
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
82	 実施例１の手順に従って調製	447	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.56-1.62 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).
83	 実施例１の手順に従って調製	462	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.92-2.04 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H),7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).
84	 実施例１の手順に従って調製	472	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.61-1.69 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.32-2.33 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* =1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.65 (br, 1H).
85	 実施例１の手順に従って調製	455	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.88-1.92 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

【０３００】

【表３－１６】

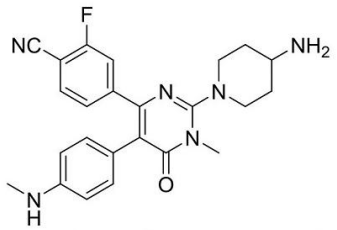
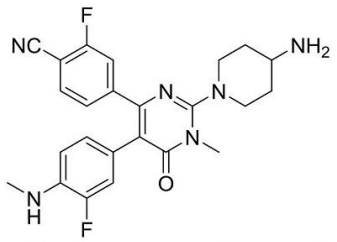
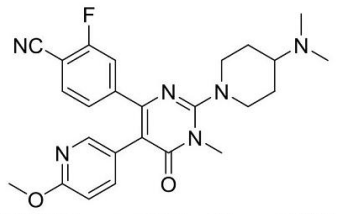
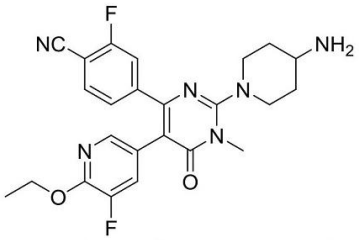
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
86	 実施例１の手順に従って調製	455	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.88-1.92 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H).
87	 実施例１の手順に従って調製	472	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (br. s., 2 H) 2.11 (br. s., 2 H) 2.97 (br. s., 2 H) 3.10 - 3.31 (m, 1 H) 3.46 (br. s., 3 H) 3.74 (d, *J*=18.19 Hz, 2 H) 4.03 (br. s., 3 H) 7.12 (d, *J*=13.39 Hz, 1 H) 7.40 - 7.61 (m, 4 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.87 - 8.07 (m, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H).
88	 実施例１の手順に従って調製	444	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.84 (d, *J*=13.39 Hz, 2 H) 2.11 (d, *J*=13.14 Hz, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.83 (d, *J*=14.40 Hz, 2 H) 7.17 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.41 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H).
89	 実施例１の手順に従って調製	419	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.74 - 1.96 (m, 2 H) 2.11 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.08 (q, *J*=11.54 Hz, 2 H) 3.38 (br. s., 1 H) 3.57 (br. s., 3 H) 3.71 - 3.93 (m, 2 H) 6.64 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 6.86 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.07 - 7.17 (m, 1 H) 7.18 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H).

【０３０１】

【表３－１７】

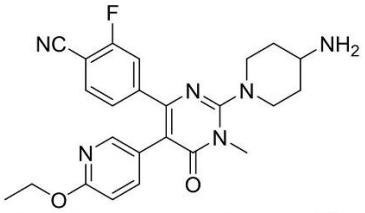
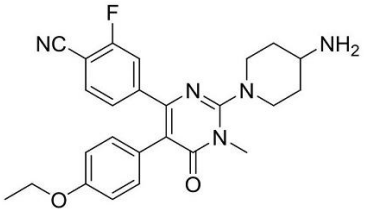
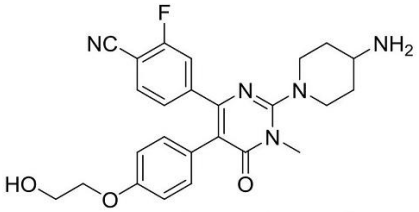
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
90	 実施例１の手順に従って調製	433	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.72 - 1.93 (m, 2 H) 2.09 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.99 - 3.14 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.78 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 6.54 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 6.89 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.27 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 1 H) 7.48 - 7.62 (m, 1 H).
91	 実施例１の手順に従って調製	451	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.86 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 2.12 (d, *J*=11.12 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.11 (t, *J*=12.25 Hz, 2 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.84 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 6.90 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.05 (t, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=12.38 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H).
92	 実施例１の手順に従って調製	463	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ ppm 1.71 (m, *J*=11.37 Hz, 2 H) 1.74 (br. s., 1 H) 2.04 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 2.38 (br. s., 6 H) 2.96 (t, *J*=12.76 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.71 (d, *J*=12.88 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.73 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=10.11 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H).
93	 実施例１の手順に従って調製	467	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.32 (td, *J*=7.01, 1.39 Hz, 3 H) 1.58 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 1.92 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 2 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (d, *J*=10.36 Hz, 2 H) 4.29 - 4.40 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 1 H) 8.33 (s, 3 H).

【０３０２】

【表３－１８】

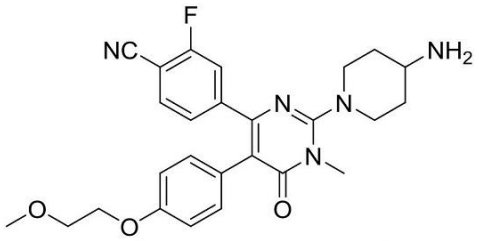
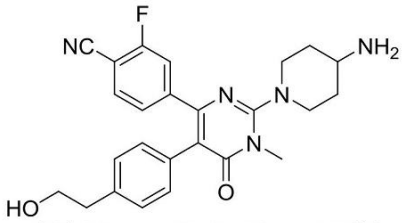
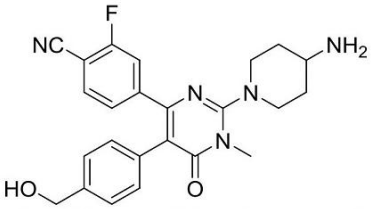
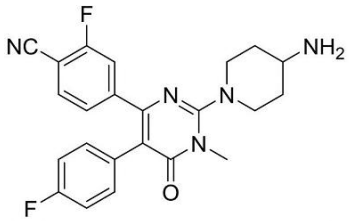
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
94	 実施例１の手順に従って調製	449	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (td, *J*=7.01, 2.40 Hz, 3 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.92 - 3.02 (m, 2 H) 3.07 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.68 (d, *J*=13.39 Hz, 2 H) 4.21 - 4.29 (m, 2 H) 6.73 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 8.31 (s, 3 H).
95	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.31 (t, *J*=6.69 Hz, 3 H) 1.73 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 2.00 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=12.51 Hz, 2 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.71 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 6.83 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.01 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.79 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 8.07 (br. s., 3 H).
96	 実施例１の手順に従って調製	464	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (d, *J*=10.36 Hz, 2 H) 2.00 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=12.25 Hz, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.71 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 4.07 (br. s., 2 H) 6.85 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.01 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 7.79 (t, *J*=7.45 Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 3 H).
97	 実施例１の手順に従って調製	446	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.87 (d, *J*=11.12 Hz, 2 H) 2.13 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.04 - 3.21 (m, 2 H) 3.38 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.77 - 3.88 (m, 4 H) 4.02 (br. s., 2 H) 6.86 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.04 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.57 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H).

【０３０３】

【表３－１９】

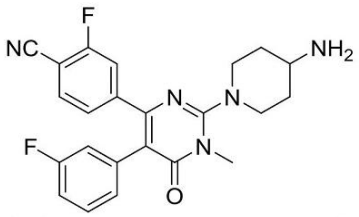
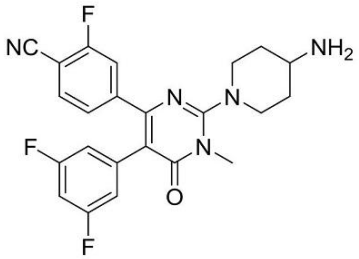
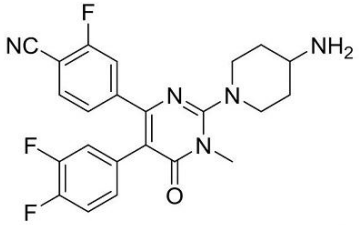
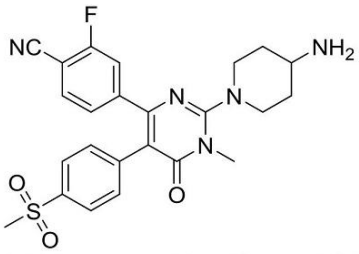
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
98	 実施例１の手順に従って調製	478	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.74 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 2.00 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=12.25 Hz, 2 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.44 - 3.54 (m, 2 H) 3.70 (m, 5 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 6.85 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.01 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 7.79 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H) 8.11 (br. s., 3 H).
99	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (d, *J*=11.37 Hz, 2 H) 2.00 (d, *J*=12.63 Hz, 2 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 3.00 (t, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.29 (br. s., 1 H) 3.43 (br. s., 3 H) 3.48 (d, *J*=9.85 Hz, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 7.00 (d, *J*=7.33 Hz, 2 H) 7.13 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.06 (br. s., 3 H).
100	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 3.00 (br. s., 2 H) 3.29 (br. s., 1 H) 3.44 (s, 3 H) 3.48 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 3.70 (br. s., 2 H) 7.06 (d, *J*=7.33 Hz, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.41 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H).
101	 実施例１の手順に従って調製	422	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.78 - 1.94 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.10 (t, *J*=12.51 Hz, 2 H) 3.39 (d, *J*=12.13 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 7.37 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 7.57 (t, *J*=6.95 Hz, 1 H).

【０３０４】

【表３－２０】

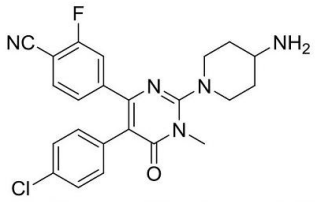
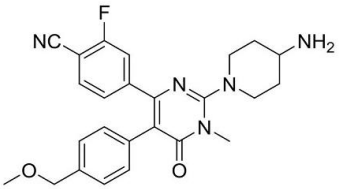
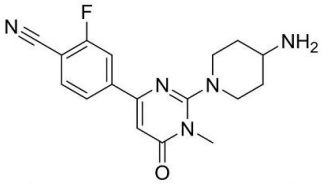
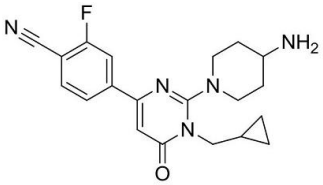
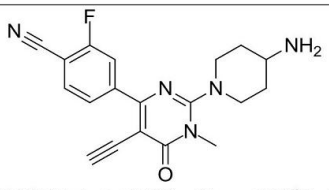
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
102	 実施例１の手順に従って調製	422	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J*=12.63 Hz, 2 H) 3.39 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.85 (d, *J*=13.64 Hz, 2 H) 6.89 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 7.23 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 7.58 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H).
103	 実施例１の手順に従って調製	440	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.77 - 1.95 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 3.12 (t, *J*=12.76 Hz, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.86 (d, *J*=13.64 Hz, 2 H) 6.78 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 6.89 (t, *J*=9.22 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=10.11 Hz, 1 H) 7.62 (t, *J*=7.07 Hz, 1 H).
104	 実施例１の手順に従って調製	440	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 2.12 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J*=12.63 Hz, 2 H) 3.33 - 3.49 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.85 (d, *J*=13.64 Hz, 2 H) 6.87 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.25 (m, 3 H) 7.42 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H).
105	 実施例１の手順に従って調製	482	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.79 - 1.92 (m, 2 H) 2.12 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 3.05 - 3.29 (m, 5 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.80 - 3.94 (m, 2 H) 7.16 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 3 H) 7.58 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H).

【０３０５】

【表３－２１】

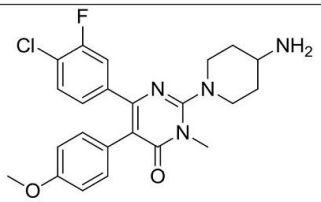
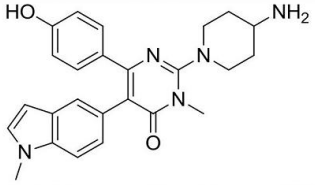
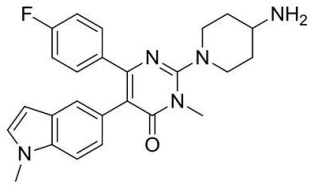
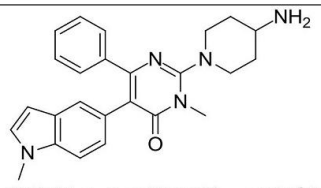
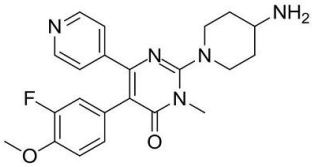
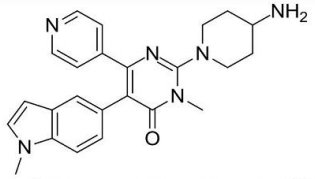
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
106	 実施例１の手順に従って調製	438	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ ppm 1.89 (d, *J*=11.12 Hz, 2 H) 2.16 (d, *J*=10.86 Hz, 2 H) 3.05 (t, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.71 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 7.04 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 8.31 (br. s., 1 H).
107	 実施例１の手順に従って調製	448	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ ppm 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.12 (t, *J*=12.38 Hz, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (br. s., 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.84 (d, *J*=12.63 Hz, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 7.14 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.23 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.34 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 7.55 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H).
108	 実施例１の手順に従って調製 3	328	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.62 - 1.78 (m, 2 H) 2.00 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.02 (t, *J*=12.00 Hz, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.76 (d, *J*=12.88 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.95 (br. s., 3 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.16 (d, *J*=11.12 Hz, 1 H).
109	 実施例１の手順に従って調製 3	368	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.92-4.95 (m, 2 H), 6.66 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H).
110	 実施例１の手順に従って調製 4	352	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.40-1.41 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.75-2.78 (m,1H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

【０３０６】

【表３－２２】

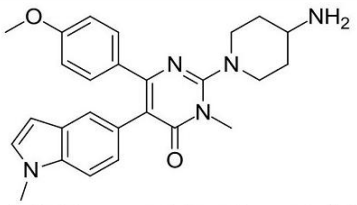
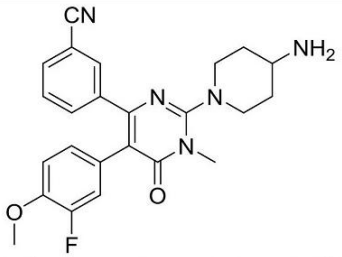
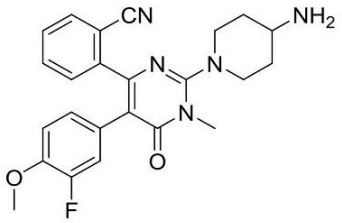
表 3

化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
111	 実施例１の手順に従って調製	442	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.75-1.83 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.68-3.74 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.28-7.45 (m, 2H), 8.38-8.44 (m, 2H).
112	 実施例１の手順に従って調製	429	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.09-1.17 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.79-6.97 (m, 3H), 7.13-7.27 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H).
113	 実施例１の手順に従って調製	431	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.06-1.17 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 3H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.97-7.20 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 11.8 Hz ,1H), 7.45 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H).
114	 実施例１の手順に従って調製	414	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 152-1.55 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.83-3.95 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 4H), 8.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H).
115	 実施例１の手順に従って調製	410	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.90-2.05 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).
116	 実施例１の手順に従って調製	415	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.50-1.53 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.82-3.95 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60-3.69 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.18-7.24 (m 4H), 8.17 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H).

【０３０７】

【表３－２３】

表 3

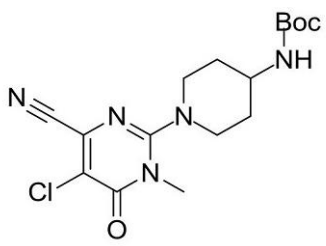
化学合成例	構造 (引用された実施例の手順に従って調製)	MS (ESI) *m/z*	NMR スペクトルデータ
117	 実施例１の手順に従って調製	444	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.62-1.68 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),7.29-7.38 (m, 4H).
118	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H).
119	 実施例１の手順に従って調製	434	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.70-1.74 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.23-3.24 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.40-7.59 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.34 (m, 3H).

【０３０８】

調製物１２０Ａ：［１－（５－クロロ－４－シアノ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル）－ピペリジン－４－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０３０９】

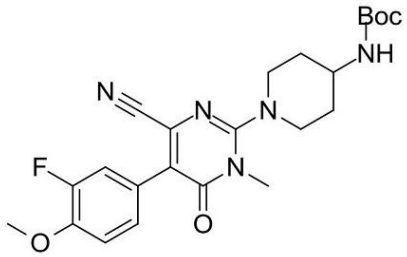
【化５２】



【０３１０】
ＤＭＦ（２０ｍｌ）中のＮ－［１－（５，６－ジクロロ－３－メチル－４－オキソ（３－ヒドロピリミジン－２－イル））（４－ピペリジル）］（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボキサミド（２．４ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（３８８ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７４０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の混合物をＮ$_2$大気下で５時間１３０°Ｃで撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。ろ液を真空内で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製することで２００ｍｇの表題生成物（９％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］　Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{16}H_{22}ClN_5O_3$，　３６８；Ｆｏｕｎｄ，　３６８．

【０３１１】
調製物１２０Ｂ：｛１－［４－シアノ－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

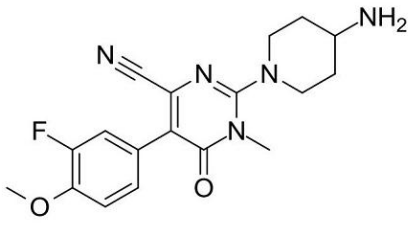
【０３１２】
【化５３】



【０３１３】
ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の１－（５－クロロ－４－シアノ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル）－ピペリジン－４－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－４－メトキシベンゼンボロン酸（２７８ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（１１９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１７３ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$を用いて脱気して、マイクロ波で１４５°Ｃで２時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。濾液を真空内で濃縮して、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製することで、１１０ｍｇの所望の生成物（４５％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］　Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{28}FN_5O_4$，　４５８；Ｆｏｕｎｄ、４５８。

【０３１４】
実施例１２０：２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－カルボニトリル

【０３１５】
【化５４】



【０３１６】
ＥＡ（５ｍＬ）中の｛１－［４－シアノ－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン

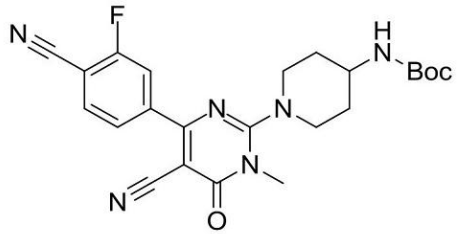
－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ（５ｍＬ）中の５ＮのＨＣｌ溶液を加えて、２時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で濃縮することで、ＨＣｌ塩として８５ｍｇの表題の生成物を得た（９３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ １．７１－１．７５ （ｍ，２Ｈ），１．８９－２．０３ （ｍ，２Ｈ），２．９６－３．０２ （ｍ，２Ｈ），３．２７－３．３１ （ｍ，１Ｈ），３．４２ （ｓ，３Ｈ），３．６９－３．７３ （ｍ，２Ｈ），３．８３ （ｓ，３Ｈ），７．０６ （ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－２．０１ （ｍ，２Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］ Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{20}FN_5O_2$，３５８；実測値、３５８．

【０３１７】

調製物１２１Ａ：｛１－［５－シアノ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０３１８】

【化５５】



【０３１９】

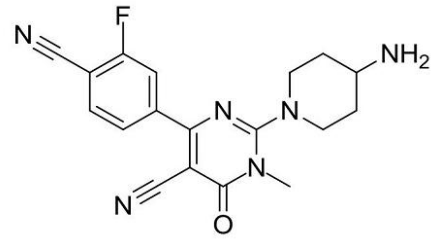
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の｛１－［５－クロロ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１７５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１６ｍｇ、０．０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で１５０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、濾過した。ろ液を真空内で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、黄色固形物（３３％）として１５０ｍｇの表題生成物を得た。［Ｍ＋Ｈ］ Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{25}FN_6O_3$、４５３；実測値、４５３。

【０３２０】

実施例１２１：２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－５－カルボニトリル

【０３２１】

【化５６】



【０３２２】

ＥＡ（５ｍＬ）中の｛１－［５－シアノ－４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）

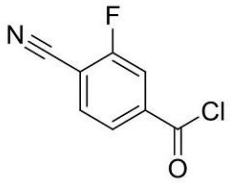
の混合物に、ＥＡ（５ｍＬ）中の５ＮのＨＣｌ溶液を加えて、混合物を２時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で濃縮することで、ＨＣｌ塩として１２０ｍｇの表題の生成物を得た（９４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ１．６７－１．７２（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０６（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．９８－４．０２（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９０（ｍ，３Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{17}$ＦＮ$_{6}$Ｏ、３５３；実測値、３５３．

【０３２３】

調製物１２２Ａ：４－シアノ－３－フルオロ－塩化ベンゾイル

【０３２４】

【化５７】



【０３２５】

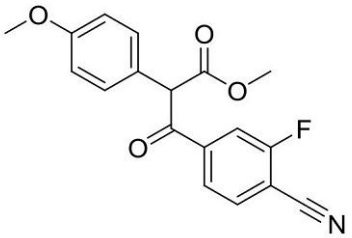
ＳＯＣｌ$_{2}$（２０ｍＬ）中の４－シアノ－３－フルオロ安息香酸（２．０ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ）の混合物を２時間還流し、ＳＯＣｌ$_{2}$を真空内で取り除くことで、４－シアノ－３－フルオロ塩化ベンゾイル（２．２ｇ、９９％）を得た。粗製物をそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【０３２６】

調製物１２２Ｂ：３－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－２－（４－メトキシ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

【０３２７】

【化５８】



【０３２８】

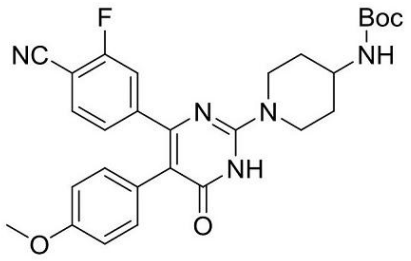
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（４－メトキシ－フェニル）－酢酸（２．１８ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１８．２ｍＬ、１８．１８ｍｍｏｌ）を－７８°Ｃで添加し、混合物を３０分間撹拌した。ＴＨＦ中の４－シアノ－３－フルオロ－塩化ベンゾイル（２．２ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液を－７８°Ｃで滴下で加え、反応混合物を室温まで温めて一晩撹拌した。ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液を加え、水性をＥＡ（３ｘ）で抽出した。混合有機物を真空内で濃縮し、残留物をシリカカラムクロマトグラフィー（１：５、ＥＡ：ＰＥ）によって精製することで、１．８ｇ（４５％）の表題化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］ Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{14}$ＦＮＯ$_{4}$， ３２８；Ｆｏｕｎｄ，３２８．

【０３２９】

調製物１２２Ｃ：１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【０３３０】

【化５９】



【０３３１】

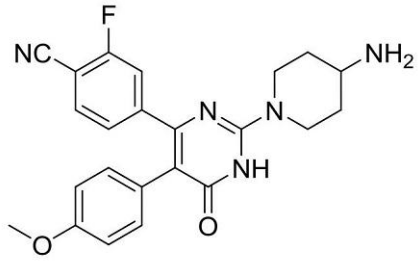
トルエン（５０ｍＬ）中の３－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－２－（４－メトキシ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸メチルエステル（１．８ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、（１－カルバムイミドイル－ピペリジン－４－イル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．６ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．４ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）の混合物を一晩還流させた。溶媒を真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ中で懸濁させ、固体をろ過して１００ｍｇの表題化合物（４％）を得た。［Ｍ＋Ｈ］　Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ２８Ｈ３０ＦＮ５Ｏ４，　５２０；Ｆｏｕｎｄ、５２０。

【０３３２】

実施例１２２：４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル

【０３３３】

【化６０】



【０３３４】

ＥＡ（１０ｍＬ）中の｛１－［４－（４－シアノ－３－フルオロ－フェニル）－５－（４－メトキシ－フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリミジン－２－イル］－ピペリジン－４－イル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ中の５ＭのＨＣｌ溶液を加え、混合物を２時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製し、塩酸塩として１８ｍｇ（４０％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ　１．８１－１．８７　（ｍ，　２Ｈ），　２．２２－２．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．３４－３．３８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５６－３．６０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　４．６１－４．６４　（ｍ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３７－７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１－７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７４　（ｓ，１Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］　Ｃａｌｃ’ｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_2$$_3$Ｈ$_2$$_2$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$、４２０；実測値、４２０．

【０３３５】

ＩＩ．生物学的評価

【０３３６】

実施例１ａ：インビトロの酵素阻害アッセイ－ＬＳＤ－１

このアッセイは、試験化合物がＬＳＤ－１デメチラーゼ活性を阻害する能力を判定する。

大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）を発現させた完全長のヒトＬＳＤ－１（受入番号Ｏ６０３４１）を、Ａｃｔｉｖｅ　Ｍｏｔｉｆ（Ｃａｔ＃３１３３４）から購入した。

【０３３７】

ＬＳＤ－１活性の酵素アッセイは、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（ＴＲ－ＦＲＥＴ）の検出に基づく。ＬＳＤ－１に対する化合物の阻害特性を、以下の反応条件下で３８４ウェルのプレートフォーマットにおいて判定した：０．１－０．５ｎＭのＬＳＤ－１、５０ｎＭのＨ３Ｋ４ｍｅ１－ビオチン標識化したペプチド（Ａｎａｓｐｅｃ　ｃａｔ＃６４３５５）、５０ｍＭのＨＥＰＥＳのアッセイ緩衝液中の２μＭのＦＡＤ、ｐＨ７．３、１０ｍＭのＮａＣｌ、０．００５％のＢｒｉｊ３５、０．５ｍＭのＴＣＥＰ、０．２ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ。ＬＡＮＣＥ検出緩衝液（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）中の１．８ｍＭのトラニルシプロミン塩酸塩（２－ＰＣＰＡ）などのＬＳＤ－１阻害剤の存在下で検出試薬Ｐｈｙｃｏｌｉｎｋのストレプトアビジン－アロフィコシアニン（Ｐｒｏｚｙｍｅ）およびユーロビウム－抗－未修飾ヒストンＨ３リジン４（Ｈ３Ｋ４）抗体（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を、それぞれ１２．５ｎＭおよび０．２５ｎＭの終末濃度まで加えた後に、反応生成物をＴＲ－ＦＲＥＴによって定量的に判定した。

【０３３８】

アッセイ反応を、以下の手順に従い行った：３％のＤＭＳＯ中の１５０ｎＭのＨ３Ｋ４ｍｅ１ビオチン標識化したペプチドと２μＬの１１点連続希釈した試験化合物との混合物２μＬを、プレートの各ウェルに加え、その後、０．３ｎＭのＬＳＤ－１および６μＭのＦＡＤを２μＬ加えて、反応を開始させた。その後、反応混合物を、１時間室温でインキュベートし、２５ｎＭのＰｈｙｃｏｌｉｎｋのストレプトアビジン－アロフィコシアニンおよび０．５ｎＭのユウロピウム－抗－未修飾Ｈ３Ｋ４抗体を含有しているＬＡＮＣＥ検出緩衝液中に１．８ｍＭの２－ＰＣＰＡを６μｌ加えることによって終了した。０．５ＬＳＤ－１酵素がプレートにおいて使用される場合、酵素反応物を１５分以内に終了する。プレートを、室温での１時間のインキュベーション後に、ＴＲ－ＦＲＥＴモード（３２０ｎｍでの励起、６１５ｎｍおよび６６５ｎｍでの発光）でＥｎＶｉｓｉｏｎＭｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒによって読み取った。各ウェルに対する比率を計算し（６６５／６１５）、それを阻害定数（ＩＣ５０）の決定に適合させた。

【０３３９】

本明細書に開示される化合物がＬＳＤ－１活性を阻害する能力を定量化し、それぞれのＩＣ５０値を判定した。表４は、本明細書に開示される様々な置換された複素環化合物のＩＣ５０値を提供する。

【０３４０】

【表４－１】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
1	4-(2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル)ベンゾニトリル	A
2	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
3	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
4	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
5	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
6	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
7	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
8	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
9	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
10	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
11	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
12	2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
13	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
14	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-シクロペンチルエチニル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
15	[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-酢酸	A
16	2-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-アセトアミド	A
17	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B

【０３４１】

【表４－２】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
18	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-ベンゾフラン-5-イル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
19	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル	A
20	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-クロロ-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
21	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
22	4-[2-(2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
23	4-{2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-6-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル) (3-ピリジル)] ヒドロピリミジン 4-イル}-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
24	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
25	4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
26	4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシ(3-5,6-ジヒドロピリジル))-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
27	4-[2-((3R)-3-アミノピロリジニル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
28	4-[2-((3S)-3-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
29	4-[2-((3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
30	4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
31	4-[2-((3S)-3-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
32	4-[2-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
33	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(1-メチル(1H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
34	4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ -エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３４２】

【表４－３】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
35	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
36	4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ -エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A
37	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
38	4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
39	4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノ-3-フルオロ フェニル)-3-メチル-4-オキソ-3-ヒドロピリミジン 5-イル]安息香酸	B
40	{4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロフェニル}-N-メチルカルボキサミド	A
41	4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロベンズアミド	A
42	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
43	3-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-イル]-安息香酸	C
44	4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A
45	4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A
46	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
47	2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
48	4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
49	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-2'-ジメチルアミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
50	5-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-イル]-ピリジン-2-カルボン酸-メチルアミド	A
51	2-フルオロ-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A

【０３４３】

【表４－４】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
52	2-フルオロ-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A
53	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
54	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-(3S)-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
55	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
56	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
57	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
58	2-フルオロ-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
59	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
60	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
61	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
62	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
63	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
64	4-[2-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
65	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
66	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
67	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
68	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
69	4-[2-(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３４４】

【表４－５】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
70	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(3-メチルアミノメチル-アゼチジン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
71	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
72	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
73	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
74	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
75	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
76	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
77	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
78	4-[2-((4R, 3S)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
79	4-[2-((4S, 3R)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
80	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
81	4-[2'-ジメチルアミノ-2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
82	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
83	4-[5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
84	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
85	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-重水素化メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
86	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-重水素化メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
87	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(1-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	A

【０３４５】

【表４－６】

表 4

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
88	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-5-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
89	4-[5-(4-アミノフェニル)-2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
90	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
91	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[3-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
92	4-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
93	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
94	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
95	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
96	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
97	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	A
98	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
99	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
100	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
101	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
102	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
103	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,5-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
104	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,4-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
105	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３４６】

【表４－７】

表４

化学合成例	名称	LSD-1 IC_{50} (μM)
106	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
107	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
108	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
109	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-シクロプロピルメチル 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
110	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-シクロプロピルメチル 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
111	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	B
112	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン	D
113	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン	B
114	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン	D
115	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン	C
116	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン	B
117	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3H-ピリミジン-4-オン	C
118	3-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	D
119	2-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	D
120	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボニトリル	C
121	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル	B
122	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

注: 生化学的アッセイＩＣ$_{50}$データは以下の範囲内に指定される：Ａ：≦０．１０μＭ：Ｂ：＞０．１０μＭ乃至≦１．０μＭ；Ｃ：＞１．０μＭ乃至≦１０μＭ；Ｄ：＞１０μＭ

【０３４７】

化合物Ａによるリジン特異的なデメチラーゼ１Ａの酵素阻害は、ＬＳＤ１あるいはＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴ複合体のいずれかを使用して評価された（Ｒｅｐｏｒｔ　ＱＣ６６８８　Ｐｈａｒｍ　１００１）。ＬＳＤ１およびＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴによって誘導されたＨ３Ｋ４ｍｅ１／２の脱メチル化の阻害に関する化合物ＡのＩＣ５０は、適切な基質の連続希釈法によって決定された。化合物Ａは、単独で、またはＣｏＲＥＳＴと混合した、強力かつ選択的な阻害剤であり、それぞれ０．２５±０．０４ｎＭおよび３．５±０．５５ｎＭの平均ＩＣ５０±ＳＤ値をもたらす。ＬＳＤ１タンパク質を用いるプレインキュベーションは観察されたＩＣ５０には影響を与えず、このことはＬＳＤ１に対する化合物Ａの結

合が可逆的であることを示している。ＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴ複合体の平均ＩＣ５０値がアッセイ方法の検出下限であったことから、ＩＣ５０の明白な差がＬＳＤ１（表５）の遊離な形態と複合的な形態との間の阻害の実際の差を表すかどうかを決定することはできなかった。

【０３４８】

【表５】

表５:リジン特異的なデメチラーゼ１Ａおよびリジン（Ｋ）特異的なデメチラーゼ１Ａ－化合物AによるＲＥ１－サイレンシング転写因子のコリプレッサの阻害

酵素	平均 IC50 (nM) [反復]	SD
LSD1	0.25 [4]	0.04
LSD1-CoREST	3.5 [6][a]	0.55

CoREST =ＲＥ１－サイレンシング転写因子のコリプレッサ; ＬＳＤ１＝リジン特異的なデメチラーゼ１Ａ;平均ＩＣ５０＝（ｎ）の独立した実験の平均的な最大半減阻害濃度; ＳＤ＝標準偏差。[a]下限ＩＣ５０（～５０％　ＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴ濃度）。

【０３４９】

ＬＳＤ１に対する化合物Ａの阻害機構が様々な濃度のＨ３Ｋ４ｍｅ１基質を使用して試験された。ＩＣ５０値と基質濃度との間の線形相関は、化合物Ａが０．１２ｎＭのＫｉとともにＬＳＤ１の競争的阻害剤であることを示す。

【０３５０】

実施例２：インビトロの酵素阻害アッセイ－ＭＡＯの選択性

ヒトの組み換え型モノアミンオキシダーゼタンパク質ＭＡＯ－ＡとＭＡＯ－Ｂを得る。ＭＡＯは、第一級、第二級および第三級のアミンの酸化的脱アミノ化を触媒する。ＭＡＯ酵素活性および／または対象の阻害剤によるその阻害率をモニタリングするために、蛍光ベースの（阻害剤）－スクリーニングアッセイを実行する。非蛍光化合物である、３－（２－アミノフェニル）－３－オキソプロパンアミン（キヌラミンジヒドロブロミド、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を、基質として選択する。キヌラミンは、両方のＭＡＯ活性のための非特異的基質である。キヌラミンは、ＭＡＯ活性による酸化的脱アミノ化を受けながら、結果として結果として生じる蛍光生成物である、４－ヒドロキシキノリン（４－ＨＱ）に変換される。

【０３５１】

モノアミンオキシダーゼ活性を、４－ヒドロキシキノリンへのキヌラミンの変換を測定することにより推測した。１００μｌの最終容量で、透明な底部を備える９６ウェルのブラックプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の中でアッセイを行った。アッセイ緩衝液は１００ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５であった。各実験を同じ実験内で３回繰り返して実行した。

【０３５２】

簡潔に言えば、本明細書で開示されるような様々な濃度の化合物（例えば、阻害剤の強度によって０乃至５０μＭ）の有無にかかわらず、ＭＡＯの固定量（ＭＡＯ－Ａについて０．２５μｇ、および、ＡＯ－Ｂについて０．５μｇ）を、反応バッファー中で１５分間、氷上でインキュベートした。トラニルシプロミン（Ｂｉｏｍｏｌ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を、阻害に対する対照として使用した。

【０３５３】

酵素を試験化合物と相互作用させた後、６０乃至９０μＭのキヌラミンを、ＭＡＯ－ＢとＭＡＯ－Ａのアッセイそれぞれのために各反応物に加え、この反応物を暗所で３７℃で１時間放置した。５０μｌの２ＮのＮａＯＨを加えることで基質の酸化的脱アミノ化を止めた。４－ヒドロキシキノリンへのキヌラミンの変換を、マイクロプレートリーダー（Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　２００，Ｔｅｃａｎ）を使用して、蛍光（３２０ｎｍでの励起および３６０ｎｍでの発光）によってモニタリングした。試験化合物の不在下および／または存在下

で生成された蛍光のレベルを測定するために、任意単位を使用した。

【０３５４】

試験化合物の存在しない状態でキヌラミンの脱アミノ化から形成された４－ヒドロキシキノリンの量を測定することによって酸化的脱アミノ化活性の最大値を得て、これを背景蛍光のために補正した。各阻害剤のＫｉ（ＩＣ５０）をＶｍａｘ／２で決定した。化学合成例１－９４、１０１－１０６、１０８－１１７、および１２０－１２２が上記のアッセイで試験され、２マイクロモル濃度以上のＩＣ５０を有することがわかった。

【０３５５】

ＬＳＤ１阻害のための化合物Ａの選択性は、密接に関連するＦＡＤ含有酵素：ＬＳＤ２、ＭＡＯ－Ａ、およびＭＡＯ－Ｂを使用して、スクリーニングアッセイでさらに確立された。化合物ＡによるＬＳＤ２の阻害に対する実験的に決定された平均的なＩＣ５０値は、１６，５５０±６，３７８ｎＭであった。化合物Ａを、ＭＡＯ－ＡおよびＭＡＯ－Ｂの阻害に対する平均的なＩＣ５０値は、＞２０，０００ｎＭであった。これらの結果は、ＬＳＤ２、ＭＡＯ－Ａ、あるいはＭＡＯ－Ｂ（表６）と比較して、化合物ＡがＬＳＤ１に対して６０，０００倍以上も選択的であることを実証している。

【０３５６】

【表６】

表 6: リジン特異的なデメチラーゼ１Ａ対リジン特異的なデメチラーゼ１Ｂ、モノアミンオキシダーゼＡ、およびモノアミンオキシダーゼＢに対する化合物Ａの選択性

酵素	平均 IC50 (nM) [反復]	SD	LSD1 相対的選択性
LSD2	16550 [4]	6378	66200
MAO-A	> 20000 [2]	NC	> 80000
MAO-B	> 20000 [3]	NC	> 80000
LSD1	0.25 [4]	0.04	1
LSD1-CoREST	3.5 [6]a	0.55	14

ＣｏＲＥＳＴ＝ＲＥ１サイレンシング転写因子のコリプレッサ；ＬＳＤ１（２）＝リジン特異的なデメチラーゼ１Ａ（１Ｂ）；平均ＩＣ５０＝複数の化合物Ａバッチで行われた（ｎ）の独立した実験の平均的な最大半減阻害濃度；ＭＡＯ－Ａ（Ｂ）＝モノアミンオキシダーゼＡ（Ｂ）；ＮＣ＝計算されず；ＳＤ＝標準偏差。[a]下限ＩＣ５０（～５０％　ＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴ濃度）。[d]　下限ＩＣ５０（～５０％　ＬＳＤ１－ＣｏＲＥＳＴ濃度）。

【０３５７】

実施例３：ＬＳＤ－１ＣＤ１１ｂの細胞アッセイ

細胞におけるＬＳＤ－１阻害剤の効果を分析するために、ＣＤ１１ｂのフローサイトメトリーアッセイを行った。ＬＳＤ－１阻害は、フローサイトメトリーによって測定されるＴＨＰ－１（ＡＭＬ）細胞中のＣＤ１１ｂ発現を引き起こす。ＴＨＰ－１細胞を、１ウェル当たり５００μＬの最終容量を有する２４ウェルのプレートにおいてＲＰＭＩ　１６４０培地を含有している１０％のウシ胎児血清中の１００，０００細胞／ウェルで播種した。ＬＳＤ－１試験化合物をＤＭＳＯ中で連続希釈した。希釈したものを、０．２％のＤＭＳＯの終末濃度まで各ウェルに適宜加えた。細胞を、４日間５％のCO_2において摂氏３７度でインキュベートした。２５０μＬの各ウェルを、９６ウェルの丸底プレート中のウェルに移した。プレートを、５分間Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ　Ａｌｅｇｒａ　６ＫＲの遠心分離機において摂氏４度での１２００ｒｐｍで遠心分離にかけた。培地を除去し、ウェルの底に細胞を残した。細胞を、１００μＬの冷たいＨＢＳＳ（ハンクス液）＋２％のＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）溶液中で洗浄し、５分間摂氏４度において１２００ｒｐｍで遠心分離にかけた。洗剤を除去した。細胞を、１００μＬのＨＢＳＳ＋１：１５希釈のＡＰＣ共役マウスの抗ＣＤ１１ｂ抗体（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ　Ｃａｔ＃５５５７５１）を含有している２％のＢＳＡ中で再懸濁し、２５分間氷上でインキュベートした。

細胞を、遠心分離にかけ、１００μｌのＨＢＳＳ＋２％のＢＳＡ中で２回洗浄した。最終的な遠心沈殿後、細胞を、１００μＬのＨＢＳＳ＋１μｇ／ｍＬのＤＡＰＩ（４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドール）を含有している２％のＢＳＡ中で再懸濁した。その後、細胞を、ＢＤ　ＦＡＣＳＡｒｉａのマシンにおいてフローサイトメトリーによって分析した。細胞を、ＣＤ１１ｂ発現のために分析した。各阻害剤濃度に対するＣＤ１１ｂ発現する細胞のパーセントを、分析される各化合物に対するＩＣ５０曲線を判定するために使用した。

【０３５８】

表７は、本明細書で開示される様々な置換された複素環化合物の細胞ＩＣ５０値を提供する。

【０３５９】

【表７－１】

表７

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
1	4-(2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル)ベンゾニトリル	A
2	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
3	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
4	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
5	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
6	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
7	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
8	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
9	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
10	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	B
11	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
12	2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
14	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-シクロペンチルエチニル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロ -ベンゾニトリル	A
15	[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-酢酸	C
16	2-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル]-アセトアミド	A
18	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-ベンゾフラン-5-イル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
20	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-クロロ-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B

【０３６０】

【表７－２】

表 7

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
22	4-[2-(2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
23	4-{2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-6-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル)-(3-ピリジル)] ヒドロピリミジン 4-イル}-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
24	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
25	4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
26	4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシ(3-5,6-ジヒドロピリジル))-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
27	4-[2-((3R)-3-アミノピロリジニル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
29	4-[2-((3S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
30	4-[2-((3R)-3-アミノピペリジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
31	4-[2-((3S)-3-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
32	4-[2-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
33	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(1-メチル(1H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
34	4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-2-フルオロベンゾニトリル	A
35	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
36	4-{2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	A
37	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル (2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゼンカルボニトリル	A
38	4-[2-(4-アミノピペリジル)-5-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソヒドロピリミジン 4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
40	{4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロフェニル}-N-メチルカルボキサミド	B

【０３６１】

【表７－３】

表 7

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
41	4-[2-(4-アミノピペリジル)-6-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-オキソ(3-ヒドロピリミジン 5-イル)]-2-フルオロベンズアミド	B
42	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
44	4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	B
45	4-{5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	B
46	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
47	2-フルオロ-4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	B
48	4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	B
49	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-2'-ジメチルアミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
50	5-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -5-イル]-ピリジン-2-カルボン酸-メチルアミド	A
51	2-フルオロ-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3S)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	B
52	2-luoro-4-{5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-[(3R)-(ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル}-ベンゾニトリル	B
53	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	B
54	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-(3S)-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
55	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	B
56	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(メチル-ピロリジン-3-イルメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
57	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
58	2-フルオロ-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A

【０３６２】

【表７－４】

表 7

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
59	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
60	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
61	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
62	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
63	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
64	4-[2-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
65	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
66	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
67	4-[2-[1,4]ジアゼピン-1-イル-5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
68	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
69	4-[2-(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
70	2-フルオロ-4-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(3-メチルアミノメチル-アゼチジン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-ベンゾニトリル	A
71	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
72	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
73	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
74	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
75	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インドール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
76	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３６３】

【表７－５】

表７

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
77	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
78	4-[2-((4R, 3S)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
79	4-[2-((4S, 3R)-4-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
80	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
81	4-[2'-ジメチルアミノ-2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[5,5']ビピリミジニル-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
82	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
83	4-[5-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
84	4-[2-(4-ジメチルアミノピペリジン 1-イル)-5-(2H-インダゾール-6-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
85	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-重水素化メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
86	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ-4-重水素化メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
87	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(1-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	A
88	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(1H-インダゾール-5-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
89	4-[5-(4-アミノフェニル)-2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
90	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
91	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[3-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
92	4-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
93	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
94	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(6-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３６４】

【表７－６】

表７

化学合成例	名称	THP-1 IC_{50} (μM)
95	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
96	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
97	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]ベンゾニトリル	A
98	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
99	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
100	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
101	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
102	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3-フルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
103	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,5-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
104	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(3,4-ジフルオロ フェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
105	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-オキソ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
106	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
107	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-1-メチル-6-オキソピリミジン 4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
108	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
110	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-1-シクロプロピルメチル 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン -4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
111	2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	B
122	4-[2-(4-アミノピペリジン 1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

注：細胞アッセイのＩＣ５０データは、以下の範囲内に指定される：Ａ：≦０．１０μＭ：　Ｂ：＞０．１０μＭ乃至≦１．０μＭ；　Ｃ：＞１．０μＭ乃至≦１０μＭ
Ｄ：＞１０μＭ

【０３６５】

実施例４：Ｋａｓｕｍｉ－１　ＡＭＬ細胞株増殖アッセイ（Ｃｅｌｌ－ＭＴＳアッセイ）

ＬＳＤ－１小分子阻害剤が樹立ＡＭＬ癌細胞株Ｋａｓｕｍｉ－１の増殖を達成する能力を評価するための、比色分析細胞アッセイ。

【０３６６】

アッセイのバックグラウンド

ＬＳＤ－１タンパク質は、ＳＣＬＣとＡＭＬとを含む様々な癌のタイプの生態において重要な役割を果たすことが示されている。可能な抗癌治療としてＬＳＤ－１の小分子阻害を実証するために、ＡＭＬの樹立癌細胞株における増殖阻害の程度を測定するアッセイを実

施した。
【０３６７】
アッセイの原則
この細胞－ＭＴＳアッセイは、試験化合物の存在下及び不在下で、新しく生成されたＮＡＤＨの量を定量化する、７日間のプレートベースの比色分析アッセイである。これらのＮＡＤＨレベルを、癌細胞増殖の定量化の代わりに使用する。
【０３６８】
アッセイ方法
ｐ５３の変異が確認された樹立癌細胞株Ｋａｓｕｍｉ－１を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から購入し、ＡＴＣＣにより公表されたプロトコルに従って慣例的に継代した。慣例的なアッセイのために、これらの細胞を、９６ウェル当たり２０，０００の細胞の密度で蒔いた。プレーティングの２４時間後、細胞は、１００μＭ～２．０ｎＭの終末濃度範囲を持つ試験化合物の１１点の稀釈を受けた。３７℃、５％のCO_2で、１６８時間、化合物の存在下で細胞をインキュベートする。この化合物のインキュベーション期間の終わりに、８０μｌの培地を取り除き、２０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）ＡＱｕｅｏｕｓ　Ｎｏｎ－Ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙの溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ）を加える。ＯＤ４９０が＞０．６になるまで、細胞をインキュベートする。ＩＤＢＳ　ＸＬｆｉｔソフトウェアパッケージを使用してIC_{50}値を計算し、これは、バックグラウンド減算したＯＤ４９０値、及びＤＭＳＯ対照に対する標準化を含む。
【０３６９】
表８は、本明細書に開示される様々な置換された複素環化合物のＫａｓｕｍｉ－１細胞IC_{50}値を提供する。
【０３７０】

【表８－１】

表 8

化学合成実施例	名称	Kasumi-1 IC_{50} (μM)
1	4-(2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル	A
3	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル	A
4	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル	B
5	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル	A
6	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
7	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
8	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
9	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
24	4-[2-(4-アミノピペリジル)-1-メチル-5-(2-メチル(2H-インダゾール-5-イル))-6-オキソヒドロピリミジン-4-イル]ベンゼンカルボニトリル	A
34	4-{2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル}-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
35	4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
36	4-{2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル}-ベンゾニトリル	A
65	2-フルオロ-4-[1-メチル-2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル	A
66	4-[2-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A

【０３７１】

【表８－２】

表８

化学合成実施例	名称	Kasumi-1 IC_{50} (μM)
71	4-[2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	A
88	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1H-インダゾール-5-イル)-1-メチル-6-オキソピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【０３７２】

実施例５：インビボのキセノグラフ研究　－　ＭＣＦ－７のキセノグラフ

０．７２ｍｇの１７－βエストラジオールを含有する時間放出ペレット剤を、ｎｕ／ｎｕマウスに皮下注入する。ＭＣＦ－７細胞を、５％のCO_2、３７℃で、１０％のＦＢＳを含有するＲＰＭＩ中で増殖させる。細胞を沈降させ、１×１０^{7}細胞／ｍＬで、５０％のＲＰＭＩ（無血清）及び５０％のマトリゲルの中で再懸濁する。ペレット剤注入の２－３日後、ＭＣＦ－７細胞を右側腹部に皮下注射し（１００μＬ／動物）、腫瘍体積（長さ×幅^2／２）を隔週毎にモニタリングする。腫瘍が最大２００ｍｍ^{3}の平均体積に達すると、動物を無作為化し、処置を始める。動物を４週間、ビヒクル又は化合物により毎日処置する。腫瘍体積と体重を、研究の全体にわたって隔週毎にモニタリングする。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学的及び薬理学的な分析それぞれのために採取する。

【０３７３】

実施例６：インビボのキセノグラフ研究　－　ＬＮＣａＰキセノグラフ

ＬＳＤ－１（ｓｈＬＳＤ－１細胞）の安定したノックダウンを持つＬＮＣａＰ細胞、又は対照細胞（ｓｈＮＴＣ細胞など）を、皮下注射によりヌードマウスの背中側の側腹部に接種させる（５０％のＲＰＭＩ　１６４０／ＢＤ　Ｍａｔｒｉｇｅｌの１００μｌにおける３×１０^{6}細胞など）。マウスの体重と腫瘍のサイズを、週に１回測定し、式（７ｉ／６）（ＬｘＷ）を使用して腫瘍体積を推測し、式中、Ｌ＝腫瘍の長さ、Ｗ＝腫瘍の幅である。２つのサンプルｔ検定を行い、２つの群の間の平均腫瘍体積における統計的な差異を判定する。

【０３７４】

ヌードマウスの背中側の側腹部への皮下注入により、未修飾のＬＮＣａＰ細胞を接種させる（５０％のＲＰＭＩ　１６４０／ＢＤ　Ｍａｔｒｉｇｅｌの１００μｌにおける３×１０^{6}細胞など）。３週後、マウスに１日１回、水（対照）、パルギリン（０．５３ｍｇ又は１．５９ｍｇ；７０％のバイオアベイラビリティを仮定して、１又は３ｍＭの最終濃度）、又はＸＢ１５４（４又は２０μｇ；７０％のバイオアベイラビリティを仮定して、１又は５μＭの最終濃度）を腹腔内注射し、又は、試験化合物で処置する（毎週５ｍｇ／ｋｇ、又は毎週１０ｍｇ／ｋｇ）。処置を３週間継続し、その間にマウスの体重と腫瘍体積を上記のように測定する。

【０３７５】

ｓｈＬＳＤ－１　ＬＮＣａＰ細胞又は対照細胞を、上記のようにヌードマウスに注入する。３週後、３週間１日１回、腹腔内で、２．６μｇのマイトマイシンＣ（４０％のバイオアベイラビリティを仮定して、１μＭの予測された最終濃度）、オラパリブ（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇ）、又はビヒクルにより、マウスを処置する。他の例において、未修飾のＬＮＣａＰ細胞を上記のようにヌードマウスに注入する。

【０３７６】

３週後、上記のように試験化合物、又はビヒクル、加えて、ＭＭＣ又はオラパリブにより、マウスを処置する。処置を３週間継続し、その間にマウスの体重と腫瘍体積を上記のように測定する。

【０３７７】

ｓｈＬＳＤ－１細胞を注入したマウスにおいて、対照と比較した腫瘍体積の減少は、ＬＳＤ－１阻害がインビボで腫瘍増殖を減少させることを示している。

【０３７８】

同様に、ＬＮＣａＰ細胞を注入され、且つ本明細書に開示された化合物で処置されたマウスにおいて、対照と比較した腫瘍体積の減少は、ＬＳＤ－１阻害がインビボで腫瘍増殖を減少させることを示している。最終的に、本明細書に開示される化合物のみで処置したマウスと比較して、ＬＮＣａＰ細胞を注入され、且つ本明細書に開示される化合物に加えてオラパリブで処置したマウスの腫瘍体積の減少は、ＬＳＤ－１の阻害に加えてＰＡＲＰの阻害がインビボで腫瘍増殖を減少させることを示している。

【０３７９】

採取した異種移植片組織を、ＬＳＤ－１阻害の証明のために検査する。これをウェスタンブロットにより評価して、ｓｈＲＮＡ細胞の場合における、２ＭＫ４と２ＭＫ９のヒストンマーク（ｈｉｓｔｏｎｅ　ｍａｒｋｓ）の全体的なレベル、ＦＡ／ＢＲＣＡ遺伝子の発現、ＦＡＮＣＤ２のユビキチン化、及びＬＳＤ－１タンパク質レベルを検査する。これらパラメータの１以上の減少は、ＬＳＤ－１の有効な阻害を示している。加えて、ＤＮＡの損傷修復に対する効果を、Ｈ２ＡＸの巣（ｆｏｃｉ）のための染色により評価する。

【０３８０】

実施例７：正常ヒト線維芽細胞及び小細胞肺癌細胞における抗増殖性活性

細胞生存率に対する化合物Ａの効果を、様々な確立されたＮＣＩ　ＳＣＬＣ細胞株（Ｒｅｐｏｒｔ　ＱＣ６６８８－Ｐｈａｒｍ－１００２）において調査した。ＩＭＲ－９０、正常ヒト線維芽細胞株、及び６つのＳＣＬＣ細胞株のパネルに関する、５０％阻害濃度値が、化合物Ａについて０．１７～１０，０００ｎＭ及び０．７～５００ｎＭの各濃度範囲にわたって測定された。化合物Ａは、試験された６つのＳＣＬＣ細胞株のうち５つにおける強力な抗増殖活性を実証した。ＮＣＩ－Ｈ６９、ＮＣＩ－Ｈ１４６、ＮＣＩ－Ｈ２０９、ＮＣＩ－Ｈ５２６、及びＮＣＩ－Ｈ１４１７の細胞株において、化合物Ａは、７．０±２．５ｎＭ、９．９±９．６ｎＭ、３．９±０．２ｎＭ、３６．４±２８．８ｎＭ、及び１４．６±１２．６ｎＭの各平均ＩＣ５０±ＳＤ値を示した。化合物Ａは、ＮＣＩ－Ｈ８４１　ＳＣＬＣ細胞株における細胞増殖に対する効果が限定的であり、＞５００ｎＭのＩＣ５０値をもたらした。化合物Ａは、試験された濃度（ＩＣ５０値＞１０，０００ｎＭ）でのＩＭＲ－９０正常ヒト線維芽細胞株における細胞増殖に対する効果が無いことを示した（表９）。

【０３８１】

【表９】

表 9: 正常ヒト線維芽細胞及び小細胞肺癌細胞株に関する化合物 A の 50%阻害値

細胞株	平均 IC50 (nM)	SD	n	pIC50	フォーマット	読み出し
IMR-90	> 10000	NC	1	< 5.0	2D アッセイ a	CellTiter 96® AQueous
NCI-H69	7.0	2.5	3	8.2	3D アッセイ b	Calcein AM
NCI-H146	9.9	9.6	3	8.0	3D アッセイ b	Calcein AM
NCI-H209	3.9	0.2	2	8.4	3D アッセイ b	Calcein AM
NCI-H526	36.4	28.8	3	7.4	3D アッセイ b	Calcein AM
NCI-H1417	14.6	12.6	2	7.8	2D アッセイ a	CellTiter-Glo®
NCI-H841	> 500	NC	3	< 6.3	3D アッセイ b	Calcein AM

2 (又は 3) D = 2 (又は 3)次元; 平均 IC50 = (n) 独立実験の平均 50%阻害濃度; NC = 算出されず; pIC50 = mol/L での-log10(平均 IC50); SD = 標準偏差.
a 2D アッセイ = 二次元の固体表面に付着した細胞でのアッセイ.
b 3D アッセイ = 三次元の細胞外マトリクスに懸濁された細胞でのアッセイ.

【０３８２】
実施例８：小細胞性肺癌細胞における薬理学的バイオマーカーであるガストリン放出ペプチドに対する効果
リジン特異的デメチラーゼ１Ａ阻害は、ＳＣＬＣ細胞株中のヒトＧＲＰなどの神経内分泌腫瘍関連遺伝子の発現を調節すると示された。ヒトＳＣＬＣ細胞株、ＮＣＩ－Ｈ１４１７、ＮＣＩ－Ｈ２０９、及びＮＣＩ－Ｈ６９におけるＧＲＰの発現に対する、ＬＳＤ１の化合物Ａ媒介性阻害の効果を、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＲＴ－ＰＣＲ）を使用して評価した。潜伏期の後、全体のＲＮＡを抽出し、ＧＲＰ　ｍＲＮＡのレベルの倍率変化を、ｑＲＴ－ＰＣＲを使用して評価した。ＧＲＰ発現の化合物Ａ阻害のためのＩＣ５０を、（ＤＭＳＯ対照に対する）各化合物Ａの濃度に対するＧＲＰ　ｍＲＮＡ発現のパーセント変化を計算することにより判定した。対照のパーセント＝１００×２－ΔΔＣｔ、ハウスキーピング遺伝子転写に標準化された処置後のＧＲＰ　ｍＲＮＡレベル。化合物Ａによる処置の結果、ＮＣＩ－Ｈ１４１７、ＮＣＩ－Ｈ２０９、及びＮＣＩ－Ｈ６９の細胞のＧＲＰメッセンジャーリボ核酸（ｍＲＮＡ）レベルの濃度依存性のダウンレギュレーションがもたらされ、それぞれ８．９±４．６ｎＭ、７．２±４．７ｎＭ、及び６．０±３．８ｎＭＩＣ５０±ＳＤ値がもたらされた（図１）。
【０３８３】
加えて、ＧＲＰ遺伝子座へのＬＳＤ１の結合を、ＣｈＩＰ－ｓｅｑを使用してＳＣＬＣ細胞株ＮＣＩ－Ｈ６９及びＮＣＩ－Ｈ２０９において調査した。クロマチン免疫沈降及び配列決定の結果は、ＬＳＤ１が、ＧＲＰ遺伝子座の１００キロベース内にある、Ｈ３Ｋ４ｍｅ１陽性領域と同定されるエンハンサー要素を同時に占有することを示した。これらの結果は、ＬＳＤ１がＧＲＰ遺伝子座のための可能な調節部位で結合し、且つＬＳＤ１がＧＲＰ遺伝子発現を直接調節する場合があり、それによりＳＣＬＣにおけるＬＳＤ１阻害のための薬理学的（ＰＤ）バイオマーカーとしてＧＲＰを支持することを示唆している（図２）。
【０３８４】
実施例９：ＮＣＩ－Ｈ１４１７小細胞肺癌異種移植片モデルにおけるヒトガストリン放出ペプチドメッセンジャーリボ核酸発現に対する、化合物Ａによるリジン特異的デメチラーゼ１Ａ阻害の効果
インビトロで観察される化合物Ａ媒介性ＬＳＤ１阻害の効果をインビボの設定に翻訳するために、化合物Ａでの処置後のＴＧＩ及び標的遺伝子の発現変化を、様々なＳＣＬＣインビボモデルにおいて測定した。ヒトＧＲＰ発現の調節、その後の化合物ＡによるＬＳＤ１

阻害を、無胸腺ヌードマウスにおけるヒトＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ異種移植片モデルにおいて評価した。ＳＣ注入したＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ腫瘍を持つメスのマウスを、４日間にわたり２．５、５、又は１０ｍｇベース／ｋｇ　ＱＤで化合物Ａにより経口処置し、ＧＲＰ発現レベルを判定した。ｑＲＴ－ＰＣＲにより判定されるように、化合物Ａでの処置の結果、ビヒクルで処置した対照動物と比較して、処置された腫瘍を抱えるマウスにおけるＧＲＰ　ｍＲＮＡのレベルの用量相関性のダウンレギュレーションがもたらされた。平均発現値を比較して、２．５、５、及び１０ｍｇベース／ｋｇの化合物Ａは、対照動物に比べて、ＧＲＰ遺伝子発現をそれぞれ４４％、５３％、及び５６％減少させた。ＧＲＰ遺伝子発現の減少は、化合物Ａ≧５ｍｇベース／ｋｇ（ｐ≦０．０５）の投与量には統計的に有意であった（図３）。

【０３８５】

実施例１０：ＮＣＩ－Ｈ１４１７小細胞肺癌異種移植片モデルにおける化合物Ａの効能

化合物Ａの効能及び耐用性を、メスの無胸腺ヌードマウスにおけるヒトＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ異種移植片ＳＣモデルにおいて評価した。ＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ腫瘍を抱えるメスのマウスに、経口、ＯＤで、６５日間連続して（ＱＤｘ６５）、２．５又は５ｍｇベース／ｋｇの化合物Ａ又は対照として１０ｍＬ／ｋｇの０．５％メチルセルロースビヒクルの何れかを投与した。６５日目の腫瘍増殖阻害分析は、化合物Ａでの処置が、ＮＣＩ－Ｈ１４１７モデルにおいて効果的であり、２．５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．００１）で１５９％、及び５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．０００１）で１７８％のＴＧＩをもたらしたことを実証した（表１０）。７匹の対照動物のうち６匹が、研究の終わりに純腫瘍体積の増加を示した。反対に、化合物Ａで処置した動物から１つを除く全ての腫瘍（１５のうち１４）は、純体積で退行した。対照動物における平均腫瘍増殖は研究の経過中に進行したが、２つの化合物Ａで処置された群における腫瘍は１４日後に低下した（図４）。化合物Ａは十分に耐用性があると思われ、２．５又は５ｍｇベース／ｋｇの投与量を受けた動物は、研究の終わりまでに１％及び７．５％のそれぞれの平均体重増加量を示した。

全ての動物は研究の期間に生存した。

【０３８６】

【表１０】

表 10. NCI-H1417 研究に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的有意差
		薬剤	投与量 (mg ベース/kg)	経路	スケジュール	0日目	65日目	Diff.	%TGI	
1	7	ビヒクル	0	PO	QDx65	105.3	223.6	118.3	NC	NC
2	7	化合物 A	2.5	PO	QDx65	109.2	39.3	-69.9	159%	$p \leq 0.001$
3	8	化合物 A	5	PO	QDx65	108.2	15.9	-92.3	178%	$p \leq 0.0001$

ANOVA = 分散の分析; Diff. = 差異; NC = 算出されず; PO = 経口投与; QD = １日１回の投与;
TGI = 腫瘍増殖阻害.
注: P値は、一元配置ANOVA、その後Dunnett型多重比較検定を用いて算出される (化合物A対ビヒクル).

【０３８７】

実施例１１：ＬＵ２５１４及びＬＵ１４８０　ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺小細胞癌患者由来の異種移植片モデルにおける化合物Ａの効能

化合物Ａを、患者由来のＨｕＰｒｉｍｅ　ＳＣＬＣモデルＬＵ２５１４及びＬＵ１４８０において評価し、これらはメスのＢＡＬＢ／ｃヌードマウスにＳＣ注入された。

【０３８８】

ＬＵ２５１４の研究において、処置されたメスのマウスは、１０ｍｇベース／ｋｇ（ｎ＝１０）、又は５ｍｇベース／ｋｇ（ｎ＝８）の化合物Ａを、経口、ＱＤで、２８日間にわたり（ＱＤｘ２８）受けた。腫瘍増殖阻害分析を処置の２８日後、即ち投与の最終日に行

った。化合物Ａは効果的であり、１０ｍｇベース／ｋｇ及び５ｍｇベース／ｋｇそれぞれで（ｐ≦０．０１）、６１％及び４３％のＴＧＩを引き起こした（表１１）。腫瘍増殖は、対照動物に比べて化合物Ａで処置した群両方において減少した（図５）。

【０３８９】

【表１１】

表11: QC-TR-L021 (LU2514)研究に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的有意差
		薬剤	投与量 (mgベース/kg)	経路	スケジュール	1日目	28日目	Diff.	%TGI	
1	10	ビヒクル[a]	0	PO	BIDx28	166.6	2046.5	1879.9	NC	NC
2	10	化合物Ａ	10	PO	QDx28	173.7	906.0	732.3	61%	$p \leq 0.01$
3	8	化合物Ａ	5	PO	QDx28	173.2	1244.8	1071.6	43%	$p \leq 0.01$

BID＝１日２回; Diff.＝差異; NC＝算出されず; PO＝経口投与; QD＝１日１回の投与; TGI＝腫瘍増殖阻害
[a] ビヒクルは、この表に含まれない追加の投与レジメンに一致させるためにBIDで投与される。研究の長さ＝70日、TGIは投与の最終日である28日目に判定される。

【０３９０】

ＬＵ２５１４の研究において、２２日間１０ｍｇベース／ｋｇで経口投与された化合物Ａは、６２％のＴＧＩをもたらした。化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は、対照動物に比べて減少した。組織学的分析は、対照動物の腫瘍が、古典的で乏しく分化された円形細胞の形態及び粒状のクロマチンを示したことを明らかにした。化合物Ａで処置した動物の腫瘍は、「より緩い」構造、核対細胞質の比率の減少、及びより多くの数のアポトーシス小体を持つ細胞を表示した（図６）。ＬＵ２５１４動物モデルでの両研究において、化合物Ａは純分に耐用性があると思われ、平均体重損失は＜１０％耐性であった。

【０３９１】

ＬＵ１４８０の研究において、２１日間の化合物Ａの経口投与は効果的であり、５ｍｇベース／ｋｇ投与量（ｐ≦０．０１）で７２％、及び１０ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．００１）で５３％のＴＧＩを達成した（表１２）。化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は対照動物に比べて減少した（図７）。ＬＵ１４８０の実験において、１５日間１０ｍｇベース／ｋｇで経口投与された化合物Ａは、４６％のＴＧＩをもたらした。これらＬＵ１４８０の研究において、一般化され且つ保持された体重損失は、おそらくＬＵ１４８０モデルの固有の悪液性の性質によるものであると、報告された。

【０３９２】

【表１２】

表12: LU1480研究に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的有意差
		薬剤	投与量 (mgベース/kg)	経路	スケジュール	1日目	21日目	Diff.	%TGI	
1	10	ビヒクル[a]	0	PO	BIDx21	89.1	934.5	845.4	NC	NC
2	10	化合物Ａ	10	PO	QDx21	87.1	321.4	234.3	72%	$p \leq 0.001$
3	8	化合物Ａ	5	PO	QDx21	89.5	490.1	400.6	53%	$p \leq 0.01$

BID＝１日２回; Diff.＝差異; NC＝算出されず; PO＝経口投与; QD＝１日１回の投与; TGI＝腫瘍増殖阻害
[a] ビヒクルは、この表に含まれない追加の投与レジメンに一致させるためにBIDで投与される。
研究の長さ＝66日、TGIは。21回の投与後、各研究群に少なくとも8匹の動物が残る最後の日に判定される。

【０３９３】
まとめると、化合物Ａは、５又は１０ｍｇベース／ｋｇで経口投与されたとき、ＳＣＬＣのＬＵ２５１４及びＬＵ１４８０　ＰＤＸモデルにおいて効果的であると示された。対照動物に対する、化合物Ａで処置した動物に関する用量相関性のＴＧＩ（４３％から７２％）は、ＬＵ２５１４以外の全ての研究において統計的に有意であり、サンプルのサイズは小さなものであった。
【０３９４】
実施例１２：ＬＸＦＳ　５７３、ＬＸＦＳ　６１５、ＬＸＦＳ　１１２９、及びＬＸＦＳ　２１５６小細胞肺癌患者由来の異種移植片モデルにおける化合物Ａの効能
経口投与された化合物Ａの抗腫瘍効果も、メスの免疫不全ＮＭＲＩ－Ｆｏｘｎ１ｎｕマウスにＳＣ注入された４つの異なるＳＣＬＣ　ＰＤＸモデル、即ちＬＸＦＳ　５７３、ＬＸＦＳ　６１５、ＬＸＦＳ　１１２９、及びＬＸＦＳ　２１５６において評価された。化合物Ａでの処置はＬＸＦＳ　５７３　ＰＤＸモデルにおいて効果的であり、試験研究の終わり（２８日目）に、５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．００１）で７８％、７．５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．０１）で５８％、及び１０ｍｇ／ｋｇの投与量（ｐ≦０．００１）で７１％のＴＧＩを達成した。化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は１０日後に対照動物に比べて減少した（図８）。化合物Ａは十分に耐用性があると思われ、平均体重損失は≦３％であった。
【０３９５】
【表１３】

表13: LXFS 573実験に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的有意差
		薬剤	投与量 (mgベース/kg)	経路	スケジュール	0日目	28日目	Diff.	%TGI	
1	8	ビヒクル	0	PO	QDx28	117.2	1037.3	920.1	NC	NC
2	8	化合物 A	5	PO	QDx28	108.4	308.3	199.9	78%	$p \leq 0.001$
3	8	化合物 A	7.5	PO	QDx28	113.2	496.6	383.4	58%	$p \leq 0.01$
4	8	化合物 A	10	PO	QDx28	113.8	376.8	263.0	71%	$p \leq 0.001$

ANOVA = 分散の分析; Diff = 差異; NC = 算出されず; PO = 経口投与; QD = １日１回の投与; TGI = 腫瘍増殖阻害.
注: ２より多くの群を用いた実験のための一元配置ANOVA、その後Dunnett型多重比較検定、及び、２つの群を比較する実験のための片側ｔ検定により、化合物Aで処置した動物vs対照動物における腫瘍体積の分布の差異を評価した。

【０３９６】
ＬＸＦＳ　６１５　ＰＤＸモデルにおいて、３０日間の５ｍｇベース／ｋｇにおける化合物Ａの経口投与は、７８％のＴＧＩ（ｐ≦０．００１）をもたらした。化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は対照動物に比べて減少した（図９）。化合物Ａは十分に耐用性があると思われ、平均体重損失は≦１％であった。最終投与後に収集された血漿サンプルに行われた薬物動態分析は、５ｍｇベース／ｋｇでの化合物ＡのＡＵＣ$_{0-24}$が１，６１７ｎｇ・ｈｒ／ｍＬであったことを実証した。
【０３９７】
３０日間のＱＤでの化合物Ａの投与はＳＣＬＣのＬＸＦＳ　１１２９　ＰＤＸモデルにおいて効果的であり、研究の終わりに、５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．００１）で８９％、及び１．５ｍｇベース／ｋｇの投与量（ｐ≦０．０５）で５５％のＴＧＩを達成した。１２日後、化合物Ａで処置した群両方の平均腫瘍増殖は対照動物に比べて減少した（図１０）。化合物Ａは十分に耐用性があると思われ、平均体重損失は＜６％であった。１．５及び５ｍｇベース／ｋｇの化合物ＡのＡＵＣ$_{0-24}$値はそれぞれ２４３及び１，２６２ｎｇ・ｈｒ／ｍＬであり、故に、５ｍｇベース／ｋｇでのより比例的な曝露の増加が

、１．５ｍｇベース／ｋｇの投与量に比べて観察された。
【０３９８】
化合物Ａは、５ｍｇベース／ｋｇでのＱＤｘ２３で経口投与されたとき、ＬＸＦＳ　２１５６　ＰＤＸモデルにおいて効果的ではなく、－７％のＴＧＩをもたらす。
【０３９９】
まとめると、化合物Ａの経口投与は、ＳＣＬＣのＬＸＦＳ　５７３、ＬＸＦＳ　６１５、及びＬＸＦＳ　１１２９　ＰＤＸモデルにおいて効果的であった。対照動物に対する、化合物Ａで処置した動物に関するＴＧＩのレベル（５５％から８９％）は有意であった。化合物Ａは試験した４つのモデル全てにおいて十分に耐用性があると思われ、体重損失は＜６％であった。
【０４００】
実施例１３．メスのＢＡＬＢ／ｃヌードマウスにおける、それぞれのＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）の皮下の肺及び胃の神経内分泌腫瘍患者由来の異種移植片モデルＬＵ２５２７及びＧＡ００８７における化合物Ａのインビボでの効能
化合物Ａのインビボでの効能及び耐用性は、メスの免疫不全ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスにおいて確立された、それぞれのＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）の皮下の肺及び胃の神経内分泌腫瘍（ＮＥＣ）患者由来の異種移植片（ＰＤＸ）モデルＬＵ２５２７及びＧＡ００８７を使用して、１日１回（ＱＤ）の投薬スケジュールで臨床前に評価した。ＬＵ２５２７及びＧＡ００８７は、それぞれ肺の異型カルチノイド及び胃噴門のカルチノイドとして特徴づけられた。効能をパーセント腫瘍増殖阻害（％ＴＧＩ）、ＴＧＩ分析の日の平均の純腫瘍体積における処置動物と対照動物との差異、及び研究の経過中の平均腫瘍増殖に基づいて判定した。耐用性を、処置動物と対照動物との間の平均体重の差異に基づいて評価した。
【０４０１】
ＬＵ２５２７腫瘍断片を、ストックマウスにおける連続継代（Ｒ３Ｐ６）中の異種移植片から得た。ドナーマウスからの切除後、腫瘍を断片（直径２～３ｍｍ）に切断し、レシピエントであるメスの免疫不全ＢＡＬＢ／ｃマウスの右脇腹の皮下に接種した。腫瘍は、～１５９ｍｍ^{3}に到達するまで５０日間増殖した。その後、腫瘍を抱えるマウス（１１～１２週齢）を、１５９．７±１３．６ｍｍ^3、１５９．７±１３．９ｍｍ^3、及び１５９．７±１３．５ｍｍ^{3}の平均の腫瘍体積を有する８匹のマウスの３つの群へと無作為化した。この日を０日目と定め、表１４に示される予め定めたレジメンに従い投与を開始した。
【０４０２】
【表１４】

表 14. LU2527 に関する処置計画

群	n	処置レジメン			
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1[1)]	8	ビヒクル	-	PO[b]	QD[c] x 57
2	8	化合物 A	1.5	PO	QD x 57
3	8	化合物 A	5	PO	QD x 57

[1)] 対照群には 10 mL/kg のビヒクルのみを投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として 10 mL/kg で投与される;
[b] 経口投与 (PO); [c] １日１回の投与 (QD)

【０４０３】
ＬＵ２５２７腫瘍断片を、ストックマウスにおける連続継代（Ｒ１５Ｐ７）中の異種移植片から得た。ドナーマウスからの切除後、腫瘍を断片（直径２～３ｍｍ）に切断し、レシピエントであるメスの免疫不全ＢＡＬＢ／ｃマウスの右脇腹の皮下に接種した。腫瘍は、～１５９ｍｍ^{3}に到達するまで２４日間増殖した。その後、腫瘍を抱えるマウス（１３～

１４週齢）を、１３３．２±７．６ｍｍ^3、１３３．０±７．８ｍｍ^3、及び１３３．１±８．５ｍｍ^{3}の平均の腫瘍体積を有する８匹のマウスの３つの群へと無作為化した。この日を０日目と定め、表１５に示される予め定めたレジメンに従い投与を開始した。

【０４０４】

【表１５】

表 15. GA0087 に関する処置計画

群	n	処置レジメン			
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1[1)]	8	ビヒクル	-	PO[b]	QD[c] x 62
2	8	化合物 A	1.5	PO	QD x 62
3	8	化合物 A	5	PO	QD x 62

[1)]対照群には 10 mL/kg のビヒクルのみを投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として 10 mL/kg で投与される;
[b]経口投与 (PO); [c] １日１回の投与 (QD)

【０４０５】

個々の腫瘍を、カリパスを使用して二次元で週に回測定し、ｍｍ^{3}の腫瘍体積（ＴＶ）を、以下の式を使用して算出した：ＴＶ＝０．５×ｂ^2、ここで、ａ及びｂはそれぞれ、ミリメートルでの長い及び短い直径である。動物を週に２回、重さを測った。０日目からのパーセント変化としての平均の腫瘍増殖曲線及び平均体重プロットを構築した。

【０４０６】

パーセントＴＧＩを、以下の式に従い中央腫瘍体積を使用して算出した：

【０４０７】

【数１】

$$TGI_x\,[\%] = \left(1 - \frac{T_x - T_0}{C_x - C_0}\right) \times 100$$

【０４０８】

Ｔ０及びＣ０は、投薬開始前の化合物Ａで処置した群及び対照群におけるそれぞれの中央腫瘍体積であり、Ｔｘ及びＣｘは、「ｘ」日目、即ちＴＧＩ分析の日での対応する中央腫瘍体積である。

【０４０９】

ＬＵ２５２７及びＧＡ００８７の研究におけるＴＧＩは、４６日目と５３日目、それぞれ、腫瘍堆積測定がすべての化合物Ａで処置した動物に利用可能である最後の日に算出された。両方の研究において、各対照群における１匹の動物を、乏しい腫瘍移植により検閲し、ＬＵ２５２７研究において、２１日目に研究を出た第２の対照動物を、恐らく経口胃管栄養の誤差による偶発的な死亡として検閲した。ＧＡ００８７の研究において、１．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた１匹の動物は、５３日目に腫瘍体積のエンドポイント（≧３０００ｍｍ^3）に到達したが、５７日目まで　　殺されなかった。その結果、５６日目の計測を検閲し、５３日目をＴＧＩ分析の日として確立した。

【０４１０】

表は、ＬＵ２５２７及びＧＡ００８７の研究のためのそれぞれの処置計画を要約する。各腫瘍型に関して、試験動物を１つの群当たり８匹のマウスの３つの群へと選別し、平均腫

瘍サイズが無作為化基準を満たしたとき、処置を０日目に始めた。対照マウスは、示されるような１日１回（ＱＤ）のスケジュールで、経口胃管栄養（ＰＯ）によって投与された、体重１ｋｇにつき１０ｍＬで０．５％のメチルセルロースビヒクルを受けた。処置されたマウスは、示されるようなＱＤスケジュールで、ｍｇ／ｋｇの遊離塩基当量として投与された、１０ｍＬ／ｋｇでの化合物Ａを受けた。各研究における２匹の動物が、結果に対し効果がなかった休薬期間を受けた。被験物質である化合物Ａを、ビヒクル中で懸濁される塩（７４％の活性化合物）として毎日調整した。

【０４１１】

ＬＵ２５２７の研究に関する結果を表１６に示す。化合物Ａは、４６日間ＱＤで経口投与されたとき、肺癌のＬＵ２５２７　ＰＤＸモデルにおいて１．５ｍｇ／ｋｇで５１％、及び５ｍｇ／ｋｇで８４％の用量依存性のＴＧＩをもたらした。図１１に示されるように、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａで処置した動物ｖｓ対照動物に関するＴＧＩ分析の日の平均の純腫瘍体積における差異は、有意であった（ｐ＝０．０００１）。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は、図１２に示されるように、対照動物に比べて相当に減少した。化合物Ａは許容可能な耐用性があると思われ、図１３に示されるように、ビヒクル対照のものとは実質的に相違しなかった平均体重変化を示した。進行性の平均体重損失が、ＴＧＩ分析の日の後に、ビヒクルを含む全ての群に生じ、体重損失が腫瘍細胞量に関連し得ることを示唆している。

【０４１２】

【表１６】

表 16. 46 日目の LU2527 に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的 有意差
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール	0 日目	46 日目	Diff	%TGI	
1[1)]	6	ビヒクル	-	PO[b]	QD[c] x 46	148.7	1269.8	1121.2	--	--
2	8	化合物 A	1.5	PO	QD x 46	148.2	698.5	550.3	51	p = 0.0542
3	8	化合物 A	5	PO	QD x 46	151.8	329.7	177.9	84	p = 0.0001

[1)] 対照群には 10 mL/kg のビヒクルのみを投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として 10 mL/kg で投与される;
[b] 経口投与 (PO); [c] １日１回の投与 (QD)

【０４１３】

ＧＡ００８７の研究の結果を表１７に示す。化合物Ａは、５３日間ＱＤで経口投与されたとき、胃癌のＧＡ００８７　ＰＤＸモデルにおいて１．５ｍｇ／ｋｇで５３％、及び５ｍｇ／ｋｇで５６％の用量依存性のＴＧＩをもたらした。図１４に示されるように、化合物Ａで処置した動物ｖｓ対照動物に関するＴＧＩ分析の日の平均の純腫瘍体積における差異は、有意でなかった（ｐ＞０．０５）。化合物Ａで処置した群の平均腫瘍増殖は、図１５に示されるように、対照動物に比べて減少した。化合物Ａは許容可能な耐用性があると思われ、図１６に示されるように、ビヒクル対照のものとは実質的に相違しなかった平均体重変化を示した。進行性の平均体重損失が、およそ４９日目に始まってビヒクルを含む全ての群に生じ、体重損失が腫瘍細胞量に関連し得ることを示唆している。１．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた１匹の動物は、５３日目に腫瘍体積のエンドポイント（≧３０００ｍｍ３）に到達したが、５７日目まで　　殺されなかった。その結果、５６日目の測定を、平均腫瘍増殖及び平均体重の統計分析のために検閲した。

【０４１４】

【表１７】

表 17. 53 日目の E0288-U1604-GA0087 に関する反応の概要

群	n	処置レジメン				平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的 有意差
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール	0 日目	53 日目	Diff	%TGI	
1[1)]	7	ビヒクル	-	PO[b]	QD[c] x 53	125.6	1364.9	1239.3	--	--
2	8	化合物 A	1.5	PO	QD x 53	128.9	706.4	956.7	53	p = 0.4090
3	8	化合物 A	5	PO	QD x 53	127.6	673.2	863.3	56	p = 0.3070

[a]対照群には 10 mL/kg のビヒクルのみを投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として 10 mL/kg で投与される;
[b]経口投与 (PO); [c]１日１回の投与 (QD)

【０４１５】
毎日経口投与された化合物Ａは、肺癌のＬＵ２５２７　ＰＤＸモデルにおいて効果的であった。応答は用量依存性であり、１．５ｍｇ／ｋｇで５１％、及び５ｍｇ／ｋｇで８４％のＴＧＩをもたらした。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａで処置した動物ｖｓ対照動物に関するＴＧＩ分析の日の平均の純腫瘍体積における差異は、対照動物に比べて相当に減少した。
【０４１６】
毎日経口投与された化合物Ａは、胃癌のＧＡ００８７　ＰＤＸモデルにおいて適度に効果的であった。応答は、１．５ｍｇ／ｋｇで５３％、及び５ｍｇ／ｋｇで５６％のＴＧＩをもたらし、処置動物ｖｓ対照動物に関するＴＧＩ分析の日の平均の純腫瘍体積の差異は有意でなかった。処置された動物の平均腫瘍増殖は、対照動物に比べて適度に減少した。
【０４１７】
化合物Ａは、両方の研究において許容可能な耐用性があると思われる。全ての群が、体重損失が処置に関連しなかったことを示唆する、後期の進行性の（ｌａｔｅ　ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ）平均の体重損失を示した。
【０４１８】
実施例１４：２つのヒトメルケル細胞腫モデルＭＫＬ－１及びＭＳ－１における化合物Ａのインビトロ及びインビボの効能
ヒトメルケル細胞腫は、ＬＳＤ１を発現する侵襲性の皮膚神経内分泌腫瘍として分類される。これら腫瘍は、ＳＣＬＣ腫瘍よりもアクセス可能なものであり、人体研究における薬力学的な労力に有用であると証明され得る。有効なｈＭＣＣ処置は、化合物Ａのための更なる指標を提供可能な要件をあまり満たしていない。現在の非グッド・ラボラトリー・プラクティス（ＧＬＰ）の前臨床試験において、インビトロの細胞増殖阻害アッセイを行い、化合物Ａで処置された培養ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株に関するＩＣ５０値を判定した。加えて、化合物Ａを、メスのＮＳＧマウスに確立された２つのｈＭＣＣ異種移植片モデルＭＫＬ－１及びＭＳ－１における単独療法として、インビボでの効能と耐用性について評価した。
【０４１９】
この研究の目的は、インビトロの細胞増殖阻害アッセイを使用して化合物Ａで処置された培養ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞に関するＩＣ５０値を判定すること、及び、メスのＮＳＧマウスに確立されたＭＫＬ－１及びＭＳ－１異種移植片モデルにおける、断続的なスケジュールで５ｍｇ／ｋｇでの単独療法として経口投与される化合物Ａのインビボでの効能及び耐用性を判定することであった。
【０４２０】
メスのＮＳＧマウス（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ　Ｉｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ／ＳｚＪ、Ｔｈｅ　Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）を、この研究のために使用した。試験マウスは腫瘍移植の日に７～９週齢であった。腫瘍移

植前に動物を１週間順応させた。動物に適宜水（逆浸透、酸性化）、及び２０％の粗蛋白質、５．６％の脂肪（酸加水分解）、及び４．７％の粗繊維から成るＰｉｃｏＬａｂ（登録商標）Ｒｏｄｅｎｔ　Ｄｉｅｔを与えた。

【０４２１】

７２±２°Ｆ、及び３０～７０％の湿度、１２時間の光サイクルで、ＡＬＰＨＡ－ｄｒｉ（登録商標）上の障壁施設にマウスを収容した。

【０４２２】

Ｃｅｌｇｅｎｅ　Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈは具体的に、注意、および制約、畜産、外科手術、食物及び流体調節、及び獣医学的ケアに関して実験動物の管理と使用に関するガイドライン（米国科学アカデミー）の推奨に従った。ＣＱＲでの動物の管理及び使用のプログラムは、実験動物の管理と使用に関する容認された基準への遵守を保証する、Ｃｅｌｇｅｎｅ　Ｑｕａｎｔｉｃｅｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈの動物実験委員会によって承認されるような関連する規制基準に一致する。

【０４２３】

ＭＫＬ－１　ｈＭＣＣ細胞を、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）で補足された、１００ユニット／ｍＬのペニシリンＧナトリウム及び１００μｇ／ｍＬの硫酸ストレプトマイシン（ｃＲＰＭＩ）を含有するＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）においてインビトロで培養した。ＭＳ－１　ｈＭＣＣ細胞を、２０％のＦＢＳで補足されたｃＲＰＭＩにおいてインビトロで培養した。両方の細胞株を、５％の二酸化炭素及び９５％の空気の雰囲気で、３７℃で湿らされたインキュベータの中で培養した。

【０４２４】

インビトロの細胞増殖阻害の研究に関して、化合物Ａのストック溶液を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）において調製し、培養培地において連続希釈した。インビボの異種移植片研究に関して、化合物Ａを、１０ｍＬ／ｋｇの投薬容量で水中の０．５％のメチルセルロースに懸濁させ、投与した。

【０４２５】

ＭＫＬ－１及びＭＳ－１　ｈＭＣＣ細胞を、二次元（２Ｄ）アッセイのフォーマットで増殖培地を含有するマルチウェルプレートへと播種した。その後、予め定められた数の日にわたって細胞を化合物Ａで処置した。各細胞株の細胞の生存度を定量化し、ＩＣ５０値を算出した。

【０４２６】

明白なｈＭＣＣ　ＭＫＬ－１及びＭＳ－１腫瘍（それぞれの平均腫瘍体積～６３及び～４５ｍｍ^3）を持つメスのＮＳＧマウスを、２つの群それぞれに無作為化した。１つの群は、断続的なスケジュール（５日、その後２日間は投与なし［５　ｏｎ／２　ｏｆｆ］）で単独療法としての５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを経口投与され、他方は同じスケジュールで対照としてビヒクルを経口投与された。

【０４２７】

処置動物ｖｓ対照動物に関するＴＧＩ及び平均腫瘍増殖における差異の統計的な評価に基づいて、効能を判定した。耐用性を、個々の動物の健康状態のモニタリングにより評価した。

【０４２８】

ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株の生存度を、黒色の壁で囲まれた９６ウェルのマルチプレートにおいて行われる２Ｄアッセイフォーマットを使用して評価した。各試験ウェルは、１０％のＦＢＳで補足された１００μＬのＲＰＭＩ１６４０に懸濁される５，０００のＭＫＬ－１細胞、又は２０％のＦＢＳで補足された１００μＬのＲＰＭＩ１６４０に懸濁される７，５００のＭＫＬ－１細胞を受けた。化合物ＡをＤＭＳＯの中で連続希釈し、その後、ＲＰＭＩ　１６４０（１：１０００）において希釈して、一連の５０ｘストックを作り出した。各試験ウェルは、負の対照として、ストックのうち１つの２μＬ又はＲＰＭＩ１６４０のＤＭＳＯの２μＬを受け、０．０、０．７、２．１、６．２、１８．５、５５

．５、１６６．７、及び５００ｎＭでの化合物Ａの最終濃度をもたらした。４～６つの複製を各濃度で行った。マルチウェルプレートを７日間インキュベートし、各試験ウェル中の生存細胞の数を、製造者の指示に従ったＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）発光細胞生存率測定、及び照度計（ＦｉｌｔｅｒＭａｘ Ｆ３， Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）での読み出しを使用して評価した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）発光細胞生存率測定は、ＡＴＰの定量化に基づいて生存細胞の数を測定した。

【０４２９】

腫瘍細胞接種の日に、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞を対数増殖期成長中に採取し、２×１０８細胞／ｍＬの濃度で１００％のＭａｔｒｉｇｅｌ（登録商標）（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ， Ｓａｎ Ｊｏｓｅ， ＣＡ）において再懸濁した。各試験マウスは、右脇腹の皮下に注入された０．１ｍＬの細胞懸濁液（２×１０７細胞）を受けた。ＭＫＬ－１及びＭＳ－１腫瘍は、～６３ｍｍ^{3}及び～４５ｍｍ^{3}それぞれの平均腫瘍体積に到達するまで、１４日間増殖した。その後、ＭＫＬ－１腫瘍を抱えるマウスを、６３．０±１２．４ｍｍ^{3}及び６２．９±１２．４ｍｍ^{3}の平均腫瘍体積を持つ８匹のマウス各々の２つの群へと無作為化した。ＭＳ－１腫瘍を抱えるマウスは、４３．４±９．７ｍｍ^{3}及び４８．１±１５．９ｍｍ^{3}の平均腫瘍体積を持つ８匹のマウスの２つの群へと無作為化した。無作為化の日を－３日目と定め、表１８に示される予め定めたレジメンに従い投与を１日目に開始した。

【０４３０】

【表１８】

表 18. MKL-1 又は MS-1 に関する処置計画

群	n	処置レジメン			
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	8	ビヒクル	---	PO	5 on / 2 off
2	8	化合物 A	5	PO	5 on / 2 off

n = 動物の数; PO = 経口投与; 5 on / 2 off = 5 日間の投与、その後 2 日間投与なし; --- = 被験物質の投与なし。10 mL/kg の投与量は個々の動物の重量に合わせられ、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として投与される。

【０４３１】

表１８に示されるように、対照マウスは、５ ｏｎ／２ ｏｆｆで経口（ＰＯ）投与される水性の０．５％メチルセルロースビヒクルを受け、研究の終わりまで繰り返した。化合物Ａの単独療法群は、５ ｏｎ／２ ｏｆｆ、ＰＯで、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた。被験物質である化合物Ａを、ビヒクル中で懸濁され且つｍｇ／ｋｇ遊離塩基当量として投与される、ベンゼンスルホン酸塩（７４％の活性化合物）として毎日調製した。全ての群において、１０ｍＬ／ｋｇの投薬容量を個々の動物の体重に合わせた。

【０４３２】

個々の腫瘍を、カリパスを使用して三次元で週に回測定し、ｍｍ^{3}の腫瘍体積（ＴＶ）を、以下の式を使用して算出した：ＴＶ＝０．５×ｌ×ｗ×ｈ、ｌ、ここで、ｌ、ｗ、及びｈはそれぞれ。ミリメートルでの長さ、幅、及び高さである。これら研究のための腫瘍体積のエンドポイントは２０００ｍｍ^{3}であった。同時に、動物の重さを測り、個々の動物の健康状態を、身体診察により体重損失及び嗜眠の兆候についてモニタリングした。

【０４３３】

研究を出た動物が腫瘍体積エンドポイントに到達したとき、動物のために記録された最終的な腫瘍体積は、後の時点で平均体積を算出するために使用されるデータと共に含まれた

。腫瘍増殖曲線をプロットして時間に応じた平均腫瘍体積（±標準誤差［ＳＥＭ］）を示し、平均体重を１日目からの変化率としてプロットした。

【０４３４】

各試験ウェルにおけるそれぞれの読み出しを使用して、生存細胞の数を、ＤＭＳＯで処置されたウェル中の生存細胞の平均数へと標準化し、パーセントとして表した。生存細胞のパーセントを対応する化合物Ａの濃度に対してプロットし、ＩＣ５０値を、方程式２５１（ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ Ｌｔｄ．, ＵＫ）を使用してＭｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌに関するＩＤＢＳ ＸＬｆｉｔプログラムのアドインによって生成された、４つのパラメータロジスティクス（４ＰＬ）非線形回帰曲線から判定した。ＩＣ５０値を、阻害が５０％であった濃度として算出した。各細胞株に関する阻害アッセイを、４～６の生物学的複製として実施し、ＩＣ５０±標準偏差（ＳＤ）を報告した。

【０４３５】

ＭＫＬ－１及びＭＳ－１の研究において、それぞれのＴＧＩ統計分析を１５日目と３６日目、即ち１以上の対照動物がエンドポイントに到達した初日に実施した。パーセントＴＧＩを、以下の式に従い中央腫瘍体積を使用して算出した：

【０４３６】

【数２】

$$TGI_x\,[\%] = \left(1 - \frac{T_x - T_0}{C_x - C_0}\right) \times 100$$

【０４３７】

Ｔ０及びＣ０は、投薬開始前（－３日目）の処置した群及び対照群におけるそれぞれの中央腫瘍体積であり、Ｔｘ及びＣｘは、「ｘ」日目、即ちＴＧＩ分析の日での対応する中央腫瘍体積である。

【０４３８】

ＴＧＩ分析の日の個々の腫瘍体積を、投薬の開始前にそれらの体積について調整し、各群の結果としてもたらされる純腫瘍体積を箱ひげ図でグラフ化した。対照動物に対する処置動物に関する純腫瘍体積分布における差異を、ｔ検定を用いて統計的に評価した。算出された確率（ｐ）≦０．０５は統計的に有意であると考慮された。ｔ検定は統計的有意差の試験であり、群の間の差異の大きさの推定、或いは臨床的又は生物学的な有意性の測定を提供するものではない。

【０４３９】

２Ｄ細胞増殖阻害アッセイにために実験的に判定されたＩＣ５０値を、表１９に要約する。ＭＫＬ－１及びＭＳ－１　ｈＭＣＣの細胞株に関するＩＣ５０値を、０．０～５００ｎＭの化合物Ａの濃度範囲にわたり測定し、４ＰＬ非線形回帰を使用して結果として生じる滴定曲線から判定した。アッセイは、１００％の細胞増殖のためのベースラインを確立したＤＭＳＯの負の対照を含んでいた。表１８と図１７に示されるように、化合物Ａは、２Ｄフォーマットでアッセイされた培養ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株に関する１８．４±４．８ｎＭ及び１９．７±０．７ｎＭのそれぞれのＩＣ５０±ＳＤ値をもたらした。

【０４４０】

【表１９】

表 19. hMCC 細胞増殖に関する 50%阻害

細胞株	IC_{50} (nM)	SD	[n]
MKL-1	18.4	4.8	6
MS-1	19.7	0.7	4

IC50 = 50%阻害濃度; [n] = 生物学的反復の数; SD = 標準偏差

【０４４１】
この研究の試験動物を、表１８のプロトコルに従い処置し、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１の研究のためのＴＧＩ分析を１５日目と３６日目、それぞれ１以上の対照動物がエンドポイントに到達した初日に実施した。
【０４４２】
表２０に示されるように、化合物Ａでの単独療法は、１５日目に５２％の腫瘍増殖阻害を結果としてもたらす、ＭＫＬ－１　ｈＭＣＣのモデルにおいてインビボで効果的であった。図１８に示されるように、処置動物ｖｓビヒクル対照動物の１５日目の平均の純腫瘍体積における差異は、有意であった（ｐ＝０．０００２）。図１９に見られるように、平均腫瘍増殖は対照群において着実に進行した。化合物Ａの単独療法群において、平均腫瘍進行は、対照に観察されたものと比較して幾らか遅かった。図２０に示されるように、ビヒクル又は化合物Ａの単独療法を受けた群は、研究の１５日目まで進行性の平均体重増加を示し、１５日目の後、両方の群が純体重増加において同様の減少を示した。
【０４４３】
【表２０】

表 20. MKL-1 に関する TGI 反応の概要

群	n	処置レジメン	平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的 有意差 (p)
			-3 日目	15 日目	Diff	%TGI	
1	7	ビヒクル	65	1767	1702	--	--
2	8	5 mg/kg 化合物 A 5 on / 2 off	65	880	815	52%	0.0002

TGI = 腫瘍増殖阻害; Diff = 差異; n = 動物の数; 5 on / 2 off = 5 日間の投与、その後 2 日間投与なし; -- = 適用可能でない。10 mL/kg の投与量は個々の動物の重量に合わせられ、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として投与される; p 値は t 検定を用いて算出される。

【０４４４】
表２１に示されるように、化合物Ａでの単独療法は、３６日目に９５％の腫瘍増殖阻害を結果としてもたらす、ＭＫＬ－１　ｈＭＣＣのモデルにおいてインビボで効果的であった。図２１に示されるように、処置動物ｖｓビヒクル対照動物の３６日目の平均の純腫瘍体積における差異は、有意であった（ｐ＜０．０００１）。図６に見られるように、平均腫瘍増殖は対照群において急速に進行した。化合物Ａの単独療法群において、平均腫瘍進行は、１８日目まではほぼ静的であり、その後徐々に増大した。３つの化合物Ａで処置した腫瘍は最初に逆行し、２つは図２２の挿入図に例示されるように２５日目に立ち直った。図２３に示されるように、ビヒクル又は化合物Ａの単独療法を受けた群は、研究の経過にわたる平均体重増加を示した。
【０４４５】
【表２１】

表 21. MS-1 に関する TGI 反応の概要

群	n	処置レジメン	平均腫瘍体積 (mm^3)				統計的 有意差 (p)
			Day -3	Day 36	Diff	%TGI	
1	7	ビヒクル	44	1723	1679	--	--
2	8	5 mg/kg 化合物 A 5 on / 2 off	49	129	80	95%	<0.0001

TGI = 腫瘍増殖阻害; Diff = 差異; n = 動物の数; 5 on / 2 off = 5 日間の投与、その後 2 日間投与なし; -- = 適用可能でない。10 mL/kg の投与量は個々の動物の重量に合わせられ、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として投与される; p 値は t 検定を用いて算出される。

【０４４６】
インビトロで実施された細胞増殖阻害アッセイにおいて、化合物Ａは、培養されたＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株における有力な活性を実証し、１８．４±４．８ｎＭ及び１９．７±０．７ｎＭのそれぞれのＩＣ５０±ＳＤ値をもたらした。
【０４４７】
化合物Ａの単独療法は、５２％の腫瘍増殖阻害、及び処置動物ｖｓビヒクル対照動物の１５日目の平均の純腫瘍体積の有意差（ｐ＝０．０００２）を結果としてもたらす、ＭＫＬ－１　ｈＭＣＣのモデルにおいてインビボで効果的であった。化合物Ａの単独療法群において、平均腫瘍進行は、対照に観察されたものと比較して幾らか遅かった。
【０４４８】
化合物Ａの単独療法は、９５％の腫瘍増殖阻害、及び処置動物ｖｓビヒクル対照動物の３６日目の平均の純腫瘍体積の有意差（ｐ＜０．０００１）を結果としてもたらす、ＭＳ－１　ｈＭＣＣのモデルにおいてインビボで効果的であった。化合物Ａの単独療法群において、平均腫瘍進行は、１８日目まではほぼ静的であり、その後徐々に増大した。
【０４４９】
ビヒクル又は化合物Ａの単独療法を受けた群は、これらの研究の経過にわたる平均体重増加を示した。化合物Ａは、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１異種移植片研究において許容可能な耐用性があると考慮された。
【０４５０】
実施例１５．メルケル細胞腫における薬力学的バイオマーカーに対する化合物Ａのインビトロ及びインビボの効果
ヒトメルケル細胞腫は、ＬＳＤ１を発現する侵襲性の皮膚神経内分泌腫瘍として分類される。これら腫瘍は、ＳＣＬＣ腫瘍よりもアクセス可能なものであり、人体研究におけるＰＤ労力に有用であると証明され得る。有効なｈＭＣＣ処置は、化合物Ａのための更なる指標を提供可能な要件をあまり満たしていない。
【０４５１】
現在の非グッド・ラボラトリー・プラクティス（ＧＬＰ）前臨床試験において、ヒトｍＲＮＡ発現の調節を、化合物ＡによるＬＳＤ１阻害の後、ＲＮＡ－ｓｅｑ及びｑＲＴ－ＰＣＲを使用して、インビトロで細胞培養物として、及びインビボで異種移植片として、２つのｈＭＣＣモデルＭＫＬ－１及びＭＳ－１において評価した。加えて、ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２遺伝子座へのＬＳＤ１の直接結合、及び化合物Ａでの処置後のＨ３Ｋ４ｍｅ２状態における変化を、ＣｈＩＰ－ｓｅｑを使用して、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株において調べた。
【０４５２】
この研究の目的は、ヒトｈＭＣＣ細胞株ＭＫＬ－１及びＭＳ－１におけるインビトロ及びインビボでの遺伝子発現に対するＬＳＤ１の化合物Ａ媒介性阻害の効果を判定することであった。加えて、ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２遺伝子座へのＬＳＤ１の直接結合、及び化合物Ａでの処置後のＨ３Ｋ４ｍｅ２状態における変化を、ＣｈＩＰ－ｓｅｑを使用して、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞株において調べた。
【０４５３】
インビトロの細胞培養の研究に関して、化合物Ａのストック溶液を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）において調製し、培養培地において連続希釈した。インビボの異種移植片研究に関して、化合物Ａを、水中の０．５％のメチルセルロースに懸濁させ、１０ｍＬ／ｋｇの投薬容量で投与した。
【０４５４】
ＭＫＬ－１　ｈＭＣＣ細胞を、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）で補足された、１００ユニット／ｍＬのペニシリンＧナトリウム及び１００μｇ／ｍＬの硫酸ストレプトマイシン（ｃＲＰＭＩ）を含有するＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）においてインビトロで培養した。ＭＳ－１　ｈＭＣＣ細胞を、２０％のＦＢＳで補足されたｃＲＰＭＩにおいてインビトロで培養した。両方の細

胞株を、５％の二酸化炭素及び９５％の空気の雰囲気で、３７℃で湿らされたインキュベータの中で培養した。

【０４５５】

ヒト遺伝子のパネルに関する化合物Ａによる遺伝子発現の調節は、０、１０、又は１００ｎＭの化合物Ａの存在下で３日間ＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，　Ｓｔ．　Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ）を培養し、且つＲＮＡ－ｓｅｑによる評価のために全ＲＮＡの抽出によって判定した。両方の濃度での両方のｈＭＣＣ株においてダウンレギュレート又はアップレギュレートされた遺伝子を、更に評価した。その後、両方の濃度での両方のｈＭＣＣ株において少なくとも２倍の用量依存性遺伝子発現変化を示した遺伝子を、候補のＰＤバイオマーカー遺伝子として同定した。

【０４５６】

次に、候補のＰＤバイオマーカー遺伝子を追跡研究で更に評価した。インビトロの研究において、遺伝子発現の化合物Ａ調節のためのＥＣ５０値を、ｑＲＴ－ＰＣＲを使用して培養ＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞株における候補のＰＤバイオマーカー遺伝子について判定した。インビボの異種移植片用量応答の研究において、明白なＭＫＬ－１又はＭＳ－１腫瘍を抱える、メスの非肥満糖尿病重度複合免疫不全症（ＮＯＤ－ＳＣＩＤ）γ（ＮＳＧ）マウスに５日間、１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇで１日２回（ＢＩＤ）、ビヒクル又は化合物Ａの単独療法を経口投与した。最後の投与を受けて４時間後、腫瘍を集め、全ＲＮＡを、候補のＰＤバイオマーカーに関する遺伝子発現における変化のｑＲＴ－ＰＣＲ評価のために抽出した。最終的な研究において、候補のＰＤバイオマーカーは、化合物Ａの存在下でＨ３Ｋ４ｍｅ２状態におけるＬＳＤ１の占有率及び変化についてＣｈＩＰ－ｓｅｑによって分析された。

【０４５７】

これら分析から、細胞増殖の化合物Ａ阻害に関するＩＣ５０値と相関したＥＣ５０値を示した遺伝子、インビトロ及びインビボの用量応答間の強い相関性、及び化合物Ａの存在下でのＬＳＤ１の占有率とＨ３Ｋ４ｍｅ２の調節を、ｈＭＣＣモデルにおけるＬＳＤ１の化合物Ａ阻害のための潜在的ＰＤバイオマーカーとして同定した。

【０４５８】

ＲＮＡ－ｓｅｑ及びｑＲＴ－ＰＣＲアッセイを、それぞれ１０％又は２０％のＦＢＳで補足されたｃＲＰＭＩにおいて懸濁されるＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞を播種したマルチウェル培養皿中で３回繰り返して実施した。化合物ＡをＤＭＳＯ中で希釈し、その後、ストック溶液を製造するために補足されたｃＲＰＭＩへと再び希釈した。各試験ウェルは、ビヒクル対照としてＤＭＳＯのアリコートを、及び、ＲＮＡ－ｓｅｑ分析のために０、１０、又は１００ｎＭ、或いはｑＲＴ－ＰＣＲ分析のために０、２．５、７．４、２２、６６、又は２００ｎＭでの化合物Ａの最終濃度をもたらすために化合物Ａを受けた。培養皿を、５％のCO_2及び９５％の空気の雰囲気で、３７℃の湿らされたインキュベータにおいて３日間インキュベートした。インキュベーション期間後、培養されたＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞を採取し、全ＲＮＡを、製造者の指示に従ってＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（ＱＩＡＧＥＮ，　Ｖａｌｅｎｃｉａ，　ＣＡ）を使用して精製した。

【０４５９】

明白なｈＭＣＣ　ＭＫＬ－１及びＭＳ－１腫瘍を抱えるメスのＮＳＧマウスを、３匹のマウス各々の４つの群へと無作為化した。３つの群に、９回の投与のための投薬スケジュールで１日２回（ＢＩＤ　ｘ４．５）、１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇの単独療法として化合物Ａを経口投与した。第４の群に、ＢＩＤスケジュールで対照としてビヒクルを経口投与した。最後の投薬の４時間後、腫瘍をＲＮＡｌａｔｅｒに入れ、冷凍保存した。

【０４６０】

腫瘍サンプルを解凍し、製造者の指示に従ってＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔを使用して全ＲＮＡを精製した。残存するデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を、製造者の指示に従ってＲＮａｓｅ　Ｆｒｅｅ　ＤＮａｓｅ　Ｓｅｔ（ＱＩＡＧＥＮ，　Ｖａｌｅｎｃｉａ，　ＣＡ）によるオンカラムＤＮａｓｅ処置を使用して取り除いた。全ＲＮＡをＲＮａｓｅのない水

の中に溶出し、ｑＲＴ－ＰＣＲによって分析した。

【０４６１】

処置された及び対照のＭＫＬ－１又はＭＳ－１培養細胞から抽出された、精製された全ＲＮＡ（１μｇ）を、製造者の指示に従ってＩｌｌｕｍｉｎａ（登録商標）ｐｌａｔｆｏｒｍ（Ｋａｐａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）のためのＫＡＰＡ Ｓｔｒａｎｄｅｄ ｍＲＮＡ－Ｓｅｑ Ｋｉｔを使用して配列決定ライブラリへと変換した。ライブラリを、７５塩基対の端部ＲＮＡ配列決定を使用して、ＩｌｌｕｍｉｎａＮｅｘｔＳｅｑ（登録商標）５００ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ，San Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）上で配列決定した。配列決定された読み取りをｈｇ１９ヒトゲノム構造に対してマッピングし、差次的な発現を、ビヒクル対照に比べて全ての複製にわたる分散分析によって判定した。

【０４６２】

相補的（ｃ）ＤＮＡを、製造者の指示に従ってＨｉｇｈ－Ｃａｐａｃｉｔｙ ｃＤＮＡ Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して、逆転写反応における処置した及び対照のＭＫＬ－１又はＭＳ－１培養細胞或いは腫瘍サンプルから抽出した、精製された全ＲＮＡから生成した。デオキシリボヌクレオチド、ランダムプライマー、逆転写酵素、ＲＮアーゼ阻害剤、及び逆転写緩衝液を含む１．５ｘ逆転写マスターミックスを調製し、２０μＬを９６ウェルのマルチウェルプレートの各試験ウェルに加えた。その後、各試験ウェルは１０μＬの全ＲＮＡを受け、マルチウェルプレートを密閉して蒸発を防いだ。キットの製造者によって提供される最適化されたパラメータを使用してプログラムされた、Ｔ１００（商標）Ｔｈｅｒｍａｌ Ｃｙｃｌｅｒ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）において逆転写を実施した。

【０４６３】

化合物Ａでの処置に応じたｍＲＮＡの発現レベルをｑＰＣＲによって２通りで測定した。標的遺伝子のための絶対的な読み出しを標準化するための基準配列として、ヒト遺伝子ＳＴ１８、ＦＲＥＭ２、及びアクチンβ（ＡＣＴＢ）のためのプライマーセットを使用して、処置した及び対照のＭＫＬ－１又はＭＳ－１培養細胞から抽出した全ＲＮＡから作成したｃＤＮＡ上で、ＴａｑＭａｎ（登録商標）ｑＰＣＲを実施した。ｍＲＮＡ転写産物の合計レベルを、ＡＣＴＢ基準転写産物に標準化した。ｍＲＮＡ発現における変化を、ビヒクルで処置した対照に比べて化合物Ａでの処置後の遺伝子発現における倍率変化の算出によって、定量化した。

【０４６４】

ＣｈＩＰ－ｓｅｑアッセイを、１０％又は２０％それぞれのＦＢＳにより補足されたｃＲＰＭＩ中での懸濁中で増殖されるＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞により実施した。化合物ＡをＤＭＳＯ中で希釈し、その後、ストック溶液を製造するために補足されたｃＲＰＭＩへと再び希釈した。各試験ウェルは、０又は１００ｎＭでの化合物Ａの最終濃度をもたらすために、ビヒクル対照としてＤＭＳＯのアリコートを、又は化合物Ａを受けた。培養皿を、５％のCO_2及び９５％の空気の雰囲気で、３７℃の湿らされたインキュベータにおいて３日間インキュベートした。インキュベーション期間後、培養されたＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞を採取して、新鮮な１１％のホルムアルデヒド溶液の１０分の１の容量を各ウェルに加え、その後２０分間のインキュベーションによって、周囲温度で架橋させた。架橋反応を２．５Ｍのグリシンの１／２０容量の添加によってクエンチした。その後、架橋された細胞を採取し、氷冷リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で２回すすいだ。細胞を遠心分離によってペレット状にし、6×10^6のＭＳ－１細胞又は4.5×10^6のＭＫＬ－１細胞を含有するアリコートを液体窒素中で急速冷凍し、－８０℃で保管した。

【０４６５】

ホルムアルデヒドで固定した細胞を含む凍結細胞ペレットを溶解し、超音波処理することで、架橋された染色質（Ｂｉｏｒｕｐｔｏｒ（登録商標），Ｄｉａｇｅｎｏｄｅ，Ｄｅｎｖｉｌｌｅ，ＮＪ）を可溶化及び剪断した。製造者の指示に従いｉＤｅａｌ ＣｈＩＰ

－ｓｅｑ Ｋｉｔ ｆｏｒ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ｆａｃｔｏｒｓ（Ｄｉａｇｅｎｏｄｅ，Ｄｅｎｖｉｌｌｅ，ＮＪ）を使用して、染色質を調製した。ＬＳＤ１関連の染色質を、ｉＤｅａｌ ＣｈＩＰ－ｓｅｑ Ｋｉｔ ｆｏｒ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ｆａｃｔｏｒｓを使用して抗ＬＳＤ１抗体（Ａｂｃａｍ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）により免疫沈殿させた。Ｈ３Ｋ４ｍｅ２関連の染色質を、ｉＤｅａｌ ＣｈＩＰ－ｓｅｑ Ｋｉｔ ｆｏｒ Ｈｉｓｔｏｎｅｓ（Ｄｉａｇｅｎｏｄｅ，Ｄｅｎｖｉｌｌｅ，ＮＪ）を使用してＨ３Ｋ４ｍｅ２ポリクローナル抗体（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ，ＭＡ）により免疫沈殿させた。各サンプルから調製されるが、あらゆる免疫沈降にさらされない染色質を、インプット対照として使用し、ＣｈＩＰｅｄサンプルと並行して処理した。各サンプルを架橋逆転のために処理し、ＤＮＡを、ＲＮＡｓｅ Ａ、プロテイナーゼＫ、及びフェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール抽出での処理、その後のエタノール沈澱によって精製した。ＣｈＩＰライブラリを、製造者の指示に従いＭｉｃｒｏＰｌｅｘ Ｌｉｂｒａｒｙ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ Ｋｉｔ ｖ２（Ｄｉａｇｅｎｏｄｅ，Ｄｅｎｖｉｌｌｅ，ＮＪ）を使用して調製した。ＣｈＩＰライブラリを、７５ベースのシングルエンドリードの長さを用いてＩｌｌｕｍｉｎａ ＮｅｘｔＳｅｑ（登録商標）５００ Ｓｙｓｔｅｍ上で配列決定する前に、製造業者の指示に従いＡＭｐｕｒｅ ＸＰ ｂｅａｄｓ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）を使用してサイズ選択した。

【０４６６】

配列決定されたリードは、Ｓｐｌｉｃｅｄ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｓ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ ｔｏ ａ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ （ＳＴＡＲ）ソフトウェアツール（（著作権）Ａｌｅｘａｎｄｅｒ Ｄｏｂｉｎ，２００９－２０１６）を使用して構築されたｈｇ１９ヒトゲノム構造にマッピングされ、転写産物の数は、Ｅｍｐｉｒｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｄａｔａ ｉｎ Ｒ （ｅｄｇｅＲ）及びＤｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｔｈｅ ｎｅｇａｔｉｖｅ ｂｉｎｏｍｉａｌ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ（ＤＥＳｅｑ２）のソフトウェアツール（（著作権）Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒ，２００３－２０１７）を使用して標準化された。差次的な発現は、ビヒクル対照に比べて全ての複製にわたる分散分析によって判定された。

【０４６７】

ｑＰＣＲ発現分析において、サイクル閾値（Ｃｔ）は、バックグラウンドを超えるＰＣＲシグナルに必要なサイクルの数として定義される。δＣｔ（ΔＣｔ）は、ＡＣＴＢ基準配列のＣｔ値に標準化されたＳＴ１８又はＦＲＥＭ２標的遺伝子のＣｔ値に対応し、ここで、以下の通りである。

【０４６８】

【数３】

$$\Delta Ct_{target} = Ct_{target} - Ct_{ACTB}.$$

【０４６９】

相対的な標的発現の定量は、比較Ｃｔ法によって算出された。比較Ｃｔ法は、以下に示されるように、処置サンプル及び対照サンプルそれぞれのΔＣｔｔａｒｇｅｔと、対照サンプルの平均ΔＣｔｔａｒｇｅｔとの間の差異を算出する工程を含む：

【０４７０】

【数４】

$$\Delta\Delta Ct_{target} = \Delta Ct_{target,\underline{treated}\text{ or control}} - \text{mean}\ \Delta Ct_{target,control}.$$

【０４７１】

化合物Ａの濃度に対する標的ｍＲＮＡ発現における、２－ΔΔＣｔとして算出された倍率

変化は、試験された各化合物Ａの濃度について算出された。その後、ＥＣ５０は、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌ及び方程式２５１のためのＩＤＢＳ ＸＬｆｉｔプログラムのアドイン（ＩＤ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ Ｌｔｄ．， ＵＫ）を使用してデータに適合される４ＰＬ非線形回帰曲線から判定された。

【０４７２】

ＣｈＩＰライブラリ配列は、Ｂｏｗｔｉｅ ２のショートリードアライメントソフトウェア（Ｌａｎｇｍｅａｄ， ２０１２）を使用して構築されたｈｇ１９ヒトゲノムに位置合わせされた。ＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞における、ＬＳＤ１又はＨ３Ｋ４ｍｅ２のための富化又は「結合」された領域は、全細胞抽出サンプルからのバックグラウンドリードと比べて判定された。スコアが少なくとも２０である、Ｉｌｌｕｍｉｎａのマッピング品質（ＭＡＰＱ）フィルターを通過したリードのみが、後の分析のために使用された。ＰＣＲ複写から始まるリードは、Ｐｉｃａｒｄ ＭａｒｋＤｕｐｌｉｃａｔｅｓツールを使用して除去された（ｈｔｔｐ：／／ｌｉｕｌａｂ．ｄｆｃｉ．ｈａｒｖａｒｄ．ｅｄｕ／ＭＡＣＳ／； Ｚｈａｎｇ， ２００８）。ＣｈＩＰ－ｓｅｑ当たりのリードの数は、最小数のリードでサンプルからのリードの総数へと無作為にダウンサンプリングすることによって、対照サンプルと処置サンプルとの間で標準化された。ＣｈＩＰピークは、Ｍｏｄｅｌ－ｂａｓｅｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ＣｈＩＰ－ｓｅｑ （ＭＡＣＳ） （ｈｔｔｐ：／／ｌｉｕｌａｂ．ｄｆｃｉ．ｈａｒｖａｒｄ．ｅｄｕ／ＭＡＣＳ／； Ｚｈａｎｇ， ２００８）を使用して要求された。ゲノムカバレッジの追跡は、ｄｅｅｐＴｏｏｌｓ ｂａｍＣｏｖｅｒａｇｅ ｔｏｏｌ （ｈｔｔｐ：／／ｄｅｅｐｔｏｏｌｓ．ｒｅａｄｔｈｅｄｏｃｓ．ｉｏ／ｅｎ／ｌａｔｅｓｔ／ｃｏｎｔｅｎｔ／ｔｏｏｌｓ／ｂａｍＣｏｖｅｒａｇｅ．ｈｔｍｌ； Ｒａｍｉｒｅｚ， ２０１６）を使用して生成された。Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｖｅ ｇｅｎｏｍｉｃｓ ｖｉｅｗｅｒ ＩＧＶ （ｈｔｔｐ：／／ｓｏｆｔｗａｒｅ．ｂｒｏａｄｉｎｓｔｉｔｕｔｅ．ｏｒｇ／ｓｏｆｔｗａｒｅ／ｉｇｖ／； Ｒｏｂｉｎｓｏｎ， ２０１１； Ｔｈｏｒｖａｌｄｓｄｏｔｔｉｒ， ２０１３）を使用して、ＣｈＩＰ－ｓｅｑ追跡を視覚化した。

【０４７３】

ヒト遺伝子のパネルに関する化合物Ａによる遺伝子発現の調節は、０、１０、又は１００ｎＭの化合物Ａの存在下で３日間ＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞を培養し、且つＲＮＡ－ｓｅｑによる評価のための全ＲＮＡの抽出によって判定した。図２４に示されるように、４３０３のダウンレギュレートされた遺伝子のうち１７（表２２）、及び３８０３のアップレギュレートされた遺伝子のうち１７２（表２３）が、両方の濃度での両方のｈＭＣＣ株における遺伝子発現変化を示した。

【０４７４】

【表２２】

表 22. RNA-Seq により同定されるダウンレギュレートされた遺伝子

	記号	説明
1	CRYBG3	クリスタリンベーターガンマドメイン含有３
2	ADRA2B	アドレナリン受容体アルファ２Ｂ
3	AHNAK	AHNAK 核タンパク質
4	CD44	CD44 分子　　(Indian Blood Group)
5	CDKN1C	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤１Ｃ
6	CNPY1	Canopy FGF シグナル伝達調節因子１
7	FBLN7	フィブリン７
8	KCNH5	カリウム電位依存性チャネルサブファミリーHメンバー５
9	MARVELD3	MARVELドメイン含有３
10	MEGF10	複数ＥＧＦ様ドメイン１０
11	NID1	ニドゲン１
12	PKHD1L1	多嚢胞性腎疾患及び肝疾患１（常染色体劣性）様１
13	PLD5	ホスホリパーゼＤファミリーメンバー５
14	RASSF6	Ras 結合ドメインファミリーメンバー６
15	SEMA3E	セマフォリン３Ｅ
16	T	Ｔブラウキリ転写因子
17	ZNF215	ジンクフィンガータンパク質２１５

【０４７５】

【表２３】

表 23. RNA-Seq により同定されるアップレギュレートされた遺伝子

	記号	説明
1	ABLIM1	アクチン結合ＬＩＭタンパク質１
2	AC079354.1	非特徴化タンパク質 KIAA2012
3	ACVR1	１型アクチンＡ受容体
4	ACVR2A	２Ａ型アクチンＡ受容体
5	AIM1	Absent In Melanoma 1
6	AMER2	APC 膜動員タンパク質２
7	AMOTL2	アンジオモチン様２
8	ANK3	アンキリン３
9	ANTXR1	炭疽菌毒素受容体１
10	ARHGEF26	Rho グアニンヌクレオチド交換因子２６
11	ARPP21	CAMP 調節性リンタンパク質２１
12	ATOH8	無調ＢＨＬＨ転写因子８
13	AUTS2	自閉症感受性候補２
14	B3GALT5	ベータ-１，３-ガラクトシルトランスフェラーゼ５
15	BACH2	BTB ドメイン及び CNC ホモログ２
16	BASP1	脳の豊富な膜結合性シグナルタンパク質１
17	BCL11A	Ｂ細胞ＣＬＬ/リンパ腫１１Ａ
18	BICD1	BICD カーゴアダプター１
19	BRINP2	レチノイン酸誘導性神経特異的２
20	C11orf87	染色体１１オープンリーディングフレーム８７
21	CA10	炭酸脱水酵素１０
22	CACNA2D1	カルシウム電位依存性チャネル補助サブユニットα２δ１
23	CADM1	細胞接着分子１
24	CADPS	カルシウム依存性分泌活性化因子
25	CAMK4	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼⅣ
26	CAMSAP2	カルモジュリン調節性スペクトリン結合タンパク質ファミリーメンバー２
27	CBLB	Cbl プロトオンコジーンＢ
28	CDC14B	細胞分割サイクル１４Ｂ
29	CDC42EP3	CDC42 エフェクタータンパク質３
30	CDH10	カドヘリン１０
31	CDH11	カドヘリン１１
32	CDHR1	カドヘリン関連ファミリーメンバー１
33	CLIP3	CAP-Gly ドメイン含有リンカータンパク質３
34	CLVS1	クラベシン１
35	CMIP	C-Maf 誘導タンパク質
36	CNN3	カルポニン３
37	COL1A2	コラーゲンＩ型アルファ２鎖
38	CRB1	クラムス１、細胞極性複合体成分
39	CREB5	CAMP 反応性要素結合タンパク質５
40	CRISPLD2	システインに富む二次タンパク質ＬＣＣＬドメイン含有２
41	CTTNBP2NL	CTTNBP2 N-末端様
42	CYP27C1	シトクロムＰ４５０ファミリー２７サブファミリーＣメンバー１
43	DCN	デコリン
44	DCX	ダブルコルチン
45	DFNA5	DFNA5、難聴に関係した腫瘍抑制因子
46	DISP1	発送されたＲＮＤ輸送体ファミリーメンバー１
47	DLL1	デルタ様標準ノッチリガンド１
48	DNAJB5	DnaJ 熱ショックタンパク質ファミリー（Ｈｓｐ４０）メンバーＢ５
49	DYNC1I1	ダイニン細胞質１中間鎖１
50	EBF2	初期Ｂ細胞因子２

【０４７６】

更なる評価の後、２つのアップレギュレートされた遺伝子であるＳＴ１８及びＦＲＥＭ２は、両方の濃度での両方のｈＭＣＣ株において少なくとも２倍の用量依存性の遺伝子発現変化を示し、表２４に示されるように候補のＰＤバイオマーカー遺伝子として同定された。ＳＴ１８は、乳癌における腫瘍サプレッサーとして作用し（Ｊａｎｄｒｉｇ，　２００４）、且つおよび線維芽細胞におけるアポトーシス促進性及び炎症促進性の遺伝子発現を調節する（Ｙａｎｇ，　２００８）と示されている。遠位の転移が、肺腺癌と診断された患者において頻繁に生じる。最近の研究は、ＦＲＥＭ２が焦点接着付着キナーゼ・グナル伝達のダウンレギュレーションを介する非小細胞肺癌Ａ５４９細胞株の増殖ではなく、移

動及び侵入を調節することを実証した（Ｚｈａｎ，　２０１４）。
【０４７７】
【表２４】

表 24. 候補の薬理学的バイオマーカー遺伝子

	遺伝子	説明
Up_Reg	ST18	ST18, C2H2C-型ジンクフィンガー
	FREM2	FRAS1関連性細胞外マトリクスタンパク質２

Up_Reg＝アップレギュレートされた

【０４７８】
図２５に示されるように、遺伝子発現の化合物Ａ調節のためのＥＣ５０値は、０、２．５、７．４、２２、６６、又は２００ｎＭの化合物Ａの存在下で３日間培養されたＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞株における候補のＰＤバイオマーカー遺伝子に関するｑＲＴ－ＰＣＲによって判定された。ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２は、これら細胞株における細胞増殖の化合物Ａ阻害のためのＩＣ５０値に相関したＥＣ５０値を示した（＜２０ｎＭ、図示せず）。
【０４７９】
インビボの異種移植片用量応答研究において、これら腫瘍を抱えるメスのＮＳＧマウスの群は、１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇのＢＩＤｘ４．５でビヒクル又は化合物ＡをＰＯ投与された。最後の投与を受けて４時間後、腫瘍を集め、全ＲＮＡを、候補のＰＤバイオマーカーに関する遺伝子発現における変化のｑＲＴ－ＰＣＲ評価のために抽出した。図２５に示されるように、ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２は遺伝子発現の≧２倍の変化を示し、且つ両方のモデルにおいてインビボでの用量依存性の応答を示した。
【０４８０】
図２６に示されるように、ＣｈＩＰ－ｓｅｑ分析は、培養されたＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞におけるＳＴ１８及びＦＲＥＭ２の遺伝子にて結合するＬＳＤ１を実証した。ＳＴ１８遺伝子におけるＨ３Ｋ４メチル化のＬＳＤ１依存性調節と一致して、化合物Ａでの処置は、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１両方のモデルにおけるＬＳＤ１結合部位にてＨ３Ｋ４ｍｅ２を増大させた。加えて、化合物Ａでの処置は、ＭＳ－１モデルではなくＭＫＬ－１モデルにおいて、ＦＲＥＭ２遺伝子でのＬＳＤ１結合部位にてＨ３Ｋ４ｍｅ２を増大させた。これらの結果は、ＬＳＤ１の直接的な標的遺伝子としてＳＴ１８、及び場合によってはＦＲＥＭ２と一致し、それらを、ｈＭＣＣにおける化合物ＡによるＬＳＤ１の阻害のための潜在的ＰＤバイオマーカーとして裏付ける。
【０４８１】
化合物ＡによるＬＳＤ１の阻害後のｍＲＮＡ発現の調節は、２つのｈＭＣＣモデル、ＭＫＬ－１及びＭＳ－１における遺伝子のパネルのために評価された。２つの遺伝子としてＳＴ１８及びＦＲＥＭ２は、インビトロ及びインビボでの遺伝子発現に対する化合物Ａ媒介性阻害の効果、及び、ＭＫＬ－１とＭＳ－１のモデルにおける遺伝子座でのＨ３Ｋ４メチル化のＬＳＤ１及びＬＳＤ１依存性調節の直接結合に関する更なる評価のために選択された。
【０４８２】
培養されたＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞におけるＲＮＡ－ｓｅｑによって評価されたヒト遺伝子のパネルに関する化合物Ａによる遺伝子発現の調節は、４３０３のダウンレギュレートされた遺伝子の１７、及び３８０３のアップレギュレートされた遺伝子の１７２が両方の濃度での両方のｈＭＣＣ株における発現変化を示したことが分かった。更なる評価の後、２つのアップレギュレートされた遺伝子であるＳＴ１８及びＦＲＥＭ２は、少なくとも２倍の用量依存性の遺伝子発現変化を示し、候補のＰＤバイオマーカー遺伝子として同定された。
【０４８３】

ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２遺伝子発現の化合物Ａ調節のためのＥＣ５０値は、ｑＲＴ－ＰＣＲを使用して、培養されたＭＫＬ－１又はＭＳ－１細胞株において判定された。両方の遺伝子は、化合物Ａによるこれら細胞株における細胞増殖のＡ阻害のためのＩＣ５０値に相関したＥＣ５０値を示した（＜２０ｎＭ、図示せず）。

【０４８４】

インビボの異種移植片用量応答研究において、ＳＴ１８及びＦＲＥＭ２の遺伝子は、発現の≧２倍の変化を示し、両方のｈＭＣＣモデルにおいて用量依存性の応答を示した。

【０４８５】

ＣｈＩＰ－ｓｅｑ分析は、培養されたＭＫＬ－１及びＭＳ－１細胞のＳＴ１８及びＦＲＥＭ２の遺伝子座にて結合するＬＳＤ１を実証した。ＳＴ１８遺伝子座でのＨ３Ｋ４メチル化のＬＳＤ１依存性調節と一致して、化合物Ａでの処置は、両方のモデルにおけるＬＳＤ１結合部位にてＨ３Ｋ４ｍｅ２を増大させた。加えて、化合物Ａでの処置は、ＭＳ－１モデルではなくＭＫＬ－１モデルにおいて、ＦＲＥＭ２遺伝子のＬＳＤ１結合部位にてＨ３Ｋ４ｍｅ２を増大させた。これらの結果は、ＬＳＤ１の直接的な標的遺伝子としてＳＴ１８、及び場合によってはＦＲＥＭ２と一致し、それらを、ｈＭＣＣにおける化合物ＡによるＬＳＤ１の阻害のための潜在的ＰＤバイオマーカーとして裏付ける。

【０４８６】

実施例１６．メスのヌードマウスの皮下小細胞肺癌患者由来の異種移植片モデルＬＸＦＳ５７３における、化合物Ａの単独、及びエトポシドと組み合わせてのインビボの効能

化合物Ａの単独、及びエトポシドと組み合わせてのインビボの効能及び耐用性は、メスの免疫不全Ｆｏｘｎ１ｎｕマウスに確立された皮下小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）患者由来の異種移植片（ＰＤＸ）モデルＬＸＦＳ５７３を臨床前に使用して評価された。効能は、研究の経過にわたる処置動物ｖｓ対照動物の腫瘍増殖遅延（ＴＧＤ）、研究生存、及び平均腫瘍増殖における差異に基づいて判定された。耐用性を、処置動物と対照動物との間の平均体重の差異に基づいて評価した。

【０４８７】

ＬＸＦＳ５７３腫瘍断片はヌードマウスにおける連続継代で異種移植片から得られた。ドナーマウスからの除去後、腫瘍は、断片（３～４ｍｍの端部長さ）へと切断され、ペニシリン及びストレプトマイシンの溶液の１０％を含有するリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）に配された。レシピエントであるメスの免疫不全Ｆｏｘｎ１ｎｕマウスはイソフルランの吸入により麻酔をかけられ、側腹部の皮下に片側の腫瘍移植を受けた。腫瘍は、～１３２ｍｍ^{3}に到達するまで３５日間増殖した。その後、腫瘍を抱えるマウスは、１３４．３±６８．２ｍｍ^3、１３０．７±６８．９ｍｍ^3、１３２．４±６６．３ｍｍ^3、１３３．１±６４．９ｍｍ^3、１３２．１±６２．６ｍｍ^3、及び１３２．４±６３．２ｍｍ^{3}の平均腫瘍体積を有する８匹のマウスの６つの群へと無作為化された。この日を０日目と定め、表２５に示される予め定めたレジメンに従い投与を開始した。

【０４８８】

【表２５】

表 25. 処置計画

群	N	処置レジメン			
		薬剤	投与量 (mg/kg/日)	経路	スケジュール (日)
1	8	ビヒクル	-	PO	1–133
2	8	化合物 A	5	PO	1–133
3	8	エトポシド ビヒクル	24 -	SC PO	1–3 4–133
4	8	エトポシド 化合物 A	24 1	SC PO	1–3 4–133
5	8	エトポシド 化合物 A	24 2.5	SC PO	1–3 4–133
6	8	エトポシド 化合物 A	24 5	SC PO	1–3 4–133

ビヒクルは 10 mL/kg で投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として投与される;
PO = 経口投与; SC = 皮下投与.

【０４８９】
個々の腫瘍を、カリパスを使用して二次元で週に回測定し、ｍｍ３の腫瘍体積（ＴＶ）を、以下の式を使用して算出した：ＴＶ＝０．５×ｂ２、ここで、ａ及びｂはそれぞれ、ミリメートルでの長い及び短い直径である。腫瘍増殖曲線は、時間に応じた群の平均腫瘍体積（±標準誤差［ＳＥＭ］）でプロットされた。複数のｔ検定は、比較の数のために訂正され、単独療法として又はエトポシドと組み合わせて投与された５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａに関する各時点での平均の腫瘍体積における差異の有意性を評価した。研究を出た動物が腫瘍体積エンドポイント（２０００ｍｍ３）に到達したとき、或いは瀕死により　　殺されたとき、動物のために記録された最終的な腫瘍体積は、後の時点で平均体積を算出するために使用されるデータと共に含まれた。動物の重さを週に２回量り、０日目からの変化率としての平均体重プロットが構築された。群における評価可能な動物の５０％よりも多くが研究を出たとき、両方のプロットは短縮された。レジメンは、平均体重損失が試験中に２０％未満であり、わずか１匹の動物が処置関連の原因により研究を出た場合、許容可能な耐用性があると考慮された。

【０４９０】
腫瘍が２０００ｍｍ３のエンドポイント体積に到達したとき、又は研究の最終日（１３３日目）の最終日にあるときに、どちらが最初に生じても、各試験動物を安楽死させた。各マウスのエンドポイントまでの時間（ＴＴＥ）は、以下の方程式から算出された：

【０４９１】
【数５】

$$\mathrm{TTE(days)} = \frac{\log_{10}(2000\,\mathrm{mm}^3) - b}{m}$$

【０４９２】
ここで、ｂは切片であり、ｍは、２０００ｍｍ^{3}を超える第１の観察及び３つの先行する測定値で構成されるｌｏｇ１０変換された腫瘍体積の直線回帰によって得られる線の傾斜である。エンドポイントに到達しなかった動物は、研究の最後の日に等しいＴＴＥ値を割り当てられた。瀕死として安楽死された動物は、　　殺の日に等しいＴＴＥ値を割り当てられた。
【０４９３】
処置結果は、日として表される、ビヒクル対照群と比較した処置群の中央ＴＴＥの変化：
【０４９４】
【数６】

$$TGD = T - C,$$

【０４９５】
或いはビヒクル対照群の中央ＴＴＥの割合：
【０４９６】
【数７】

$$\%TGD = \frac{T-C}{C} \text{ x } 100$$

【０４９７】
として定義される、腫瘍増殖遅延（ＴＧＤ）から判定され、
ここで：
Ｔ＝処置群に関する中央ＴＴＥ、及び
Ｃ＝ビヒクル対照群に関する中央ＴＴＥ。
【０４９８】
処置の効能も、中央腫瘍体積（ＭＴＶ）が示された腫瘍を抱えて１３３日目での研究生存（ＳＳ）の数として定義されたＳＳ（ＭＴＶ）から判定された。
【０４９９】
経時的に研究に残る動物の割合を示すカプラン－マイヤーのプロットが構築された。ログ・ランク（マンテル・コックス）検定は、群の間のカプラン・マイヤーのプロットにおける差異の有意性を評価するために利用された。複数の比較のために調整される、算出されたｐ値≦（０．０５／比較の数）は、統計的に有意と考慮された。ログ・ランク検定は統計的有意差の試験であり、群の間の差異の大きさの推定、或いは臨床的又は生物学的な有意性の測定を提供するものではない。
【０５００】
表２４は、Ｐ３８０Ｅ４＿Ｒ４００＿ＬＸＦＳ５７３研究のための治療計画を要約する。試験動物を１つの群当たり８匹のマウスの６つの群へと選別し、平均腫瘍サイズが無作為化基準を満たしたとき、処置を０日目に始めた。対照マウスは、示されるように１日１回のスケジュールで、経口胃管栄養（ＰＯ）によって投与される０．５％のメチルセルロースビヒクルを受けた。処置されたマウスは、示される１日１回のスケジュールで、経口で化合物Ａ又は皮下（ＳＣ）でエトポシドを、単独で又は組み合わせて受けた。被験物質である化合物Ａを、ビヒクル中で懸濁され且つｍｇ／ｋｇ遊離塩基当量として投与される、ベンゼンスルホン酸塩（７４％の活性化合物）として毎日調製した。全ての群において、１０ｍＬ／ｋｇの投薬量は、個々の動物の体重に合わせられ、スケジュールを決められた投薬は動物が研究を出るまで継続される。２匹の動物が、結果に対し効果がなかった休薬期間を受けた。

【０５０１】
試験動物は表１９のプロトコルに従って処置され、研究は１３３日目に終了した。表２６はＴＧＤ反応を要約し、図２７は全ての群に関するカプラン・マイヤーのプロットを示す。ログ・ランク検定は、群の間のカプラン・マイヤーのプロットにおける差異の有意性を評価するために利用された。複数の比較のために調整される、算出されたｐ値≦０．００３（０．０５／１５）は、統計的に有意と考慮された。図２８は、試験動物の６つの群に関する平均の腫瘍増殖曲線を示す。図２９は、０日目からの群の平均体重変化の割合を示す。レジメンが試験中に＞２０％の平均体重損失をもたらさず、処置関連の死亡は報告されず、レジメンは全て許容可能な耐用性があると考慮された。
【０５０２】
【表２６】

表 26. TGD 反応の概要

群	N	処置レジメン	中央 TTE (日)	T-C (日)	%TGD	SS(MTV)
1	8	10 mL/kg/日のビヒクル	42	---	---	0 (na)
2	8	5 mg/kg/日の化合物 A	133	91	217	7 (1064)
3	8	24 mg/kg/日のエトポシド + ビヒクル	63	21	50	0 (na)
4	8	1 mg/kg/日のエトポシド、次いで化合物 A	59	16	38	1 (1430)
5	8	2.5 mg/kg/日のエトポシド、次いで化合物 A	121	79	188	3 (1121)
6	8	5 mg/kg/日のエトポシド、次いで化合物 A	133	91	217	8 (121)

ビヒクルは 10 mL/kg の 0.5%メチルセルロースで投与され、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として 10 mL/kg で投与される; N = 各群で評価された動物の数; TTE = 時間～エンドポイント; T-C =処置群 vs 対照群に関する中央 TTE (日)の間の差異; %TGD = (T-C)/C x 100; 最大の可能な TGD = 91 日 (217 %TGD); SS(MTV) =中央腫瘍堆積 (mm^3) (MTV)を伴う腫瘍を抱える研究生存動物(SS)の数, na = 適用可能でない。

【０５０３】
表２６及び図２７に示されるように、対照マウスの８つの腫瘍が２１．２～５５．３日に２０００mm^3のエンドポイントにまで増殖した。表２６で報告されるように、対照マウスに関する中央ＴＴＥは４２日であり、この研究にわたって９１日の最大の可能なＴＧＤ（２１７の％ＴＧＤ）を確立した。図２８に見られるように、平均腫瘍増殖は急速に進行した。図２９に示されるように、ビヒクル対照群は、４５日目、即ち動物の少なくとも半分が研究にとどまった最後の日に４％の平均体重増加を示した。
【０５０４】
表２６で報告されるように、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法は、最大の可能なＴＧＤ（９１日、２１７％）に相当する、１３３日の中央ＴＴＥをもたらした。表２６及び図２７に示されるように、１匹の動物は１１７日目にエンドポイントを達成し、７匹の動物は１０６４mm^3のＭＴＶを備えた腫瘍を抱えて研究から生存した。図２７で注釈されるように、ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＜０．０００１）と比較したとき、全生存における有意差を見出した。平均の腫瘍進行は、図２８に見られるように、対照に観察されたものに比べて著しく遅延された。化合物Ａでの単独療法群は、図２９に示されるように、研究の終わりに０．４％の平均体重損失を示した。
【０５０５】
２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドの単独療法は、２１日又は５０％のＴＧＤに相当する６３日の中央ＴＴＥをもたらした。８匹の試験動物の腫瘍は４５．１～７２．５日までにエンドポイントにまで増殖した。ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＝０．０００７）と比較したときは全生存における有意差を、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法群（ｐ＜０．０００

１）と比較したときは有意に少ない効能を見出した。平均腫瘍体積は、対照動物における腫瘍と同様の増殖速度に立ち直る前に、～１７日間減少した。エトポシドの単独療法群は、６６日目、即ち動物の半分が研究にとどまった最後の日に６．３％の平均体重増加を示した。

【０５０６】

エトポシドと組み合わせて投与された１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａは、１６日（３８％）、７９日（１８８％）、及び９１日（２１７％、起こり得る最大）のＴＧＤに相当する、５９、１２１、及び１３３日それぞれの用量依存性の中央ＴＴＥをもたらした。

【０５０７】

１ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ併用療法を受けた群において、７匹の試験動物における腫瘍は、４５．３～７９．８日までにエンドポイントまで増殖し、１匹の動物は１４３０ｍｍ^{3}の体積で腫瘍を抱えて研究から生存した。ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＝０．００１５）と比較したときは全生存における有意差を見出し、エトポシドの単独療法群（ｐ＝０．４４０８）と比較したときは差異を見出さず、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法群（ｐ＝０．０００８）と比較したときは有意に少ない効能を見出した。平均腫瘍体積は、対照動物における腫瘍と同様の増殖速度に立ち直る前に、～１７日間減少した。平均腫瘍進行はエトポシドの単独療法により観察されたものと同様であった。１ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法群は、５９日目、即ち動物の少なくとも半分が研究にとどまった最後の日に５．５％の平均体重増加を示した。

【０５０８】

２．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法を受けた群において、５匹の試験動物における腫瘍は、８９．６～１２５．６日までにエンドポイントまで増殖し、３匹の動物は１１２１ｍｍ^{3}のＭＴＶで腫瘍を抱えて研究から生存した。ログ・ランク検定は、対照とエトポシド単独療法群（ｐ＜０．０００１）と比較したときに全生存における有意差を見出し、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法（ｐ＝０．０３５１）又は１ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法（ｐ＝０．０１３２）群と比較したときに効能の差異を見出さなかった。平均腫瘍体積は、対照動物における腫瘍に観察されたものよりも遅い増殖速度に徐々に立ち直る前に、～１７日間減少した。２．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法群は、１２６日目、即ち動物の半分が研究にとどまった最後の日に３．８％の平均体重増加を示した。

【０５０９】

５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法を受けた群において、８匹の動物が１２１ｍｍ^{3}のＭＴＶで腫瘍を抱えて研究から生存した。９１日目に、１つの腫瘍は、研究の終わりにとどまった場合に触知性（ｐａｌｐａｂｉｌｉｔｙ）の限界以下に逆行した。ログ・ランク検定は、対照とエトポシド単独療法群（ｐ＜０．０００１）及び１ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法（ｐ＝０．０００４）群と比較したときに全生存における有意差を見出し、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法（ｐ＝０．３１７３）又は２．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法（ｐ＝０．００８５）と比較したときに効能の差異を見出さなかった。平均腫瘍体積は～１７日間減少し、その後、研究の経過にわたりほぼ静的なままであった。複数のｔ検定は、単独療法と比較して、併用療法として投与される５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａに関する各時点での平均腫瘍体積における差異が、７日目の測定で始まって優位となり、研究の終わりまで有意なままであった（ｐ≦０．０１）ことを見出した。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの併用療法群は、研究の終わりに０．６％の平均体重増加を示した。

【０５１０】

化合物Ａ（１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇ）単独、及びエトポシド（２４ｍｇ／ｋｇ）と組み合わせてのインビボの効能及び耐用性は、免疫不全Ｆｏｘｎ１ｎｕマウスにおいて確立されたＳＣＬＣ　ＰＤＸモデルＬＸＦＳ５７３を使用して前臨床的に評価された。

【０５１１】

２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドの単独療法は、２１日又は５０％のＴＧＤに相当する６３日の中央ＴＴＥをもたらした。８匹の試験動物の腫瘍は４５．１～７２．５日までにエンド

ポイントにまで増殖した。ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＝０．０００７）と比較したときは全生存における有意差を、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法群（ｐ＜０．０００１）と比較したときは有意に少ない効能を見出した。

【０５１２】

１－３日目に毎日投与される２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドと組み合わせた、４－１３３日目（研究の終わり）に毎日投与される１、２．５、又は５ｍｇ／ｋｇの経口化合物Ａは、ＳＣＬＣのＬＸＦＳ５７３　ＰＤＸモデルにおいて効果的であった。腫瘍増殖の遅延は、１６日（３８％）、７９日（１８８％）、及び９１日（２１７％、この研究に関して最大の起こりＴＧＤ）のＴＧＤに相当する、５９、１２１、及び１３３日それぞれの用量依存性の中央ＴＴＥをもたらした。研究生存も、１３３日目に１、３、及び８つの生存をもたらす用量依存性を、及び対照群（ｐ≦０．００１５）と比較したときに全生存における有意差を示した。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ群を加えたエトポシドに関する平均腫瘍体積は～１７日間減少し、その後、１３３日目に１２１ｍｍ^{3}のＭＴＶと共に研究の経過にわたりほぼ静的なままであった。

【０５１３】

１－１３３日目に毎日投与される５ｍｇ／ｋｇの経口の化合物Ａの単独療法も、９１日又は２１７％のＴＧＤに相当する１３３日の中央ＴＴＥを伴う最大反応を誘発し、対照群（ｐ＝０．０００１）と比較して全生存における有意差をもたらした。平均腫瘍進行は、１３３日目に１０６４ｍｍ^{3}のＭＴＶを伴って著しく遅延した。中央ＴＴＥ、研究生存者の数、平均腫瘍増殖、及び経時的な研究に残る動物の割合における差異の評価は、単独で又はエトポシドと組み合わせて投与される５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａに対する反応が他の全ての処置レジメンより優れていたことを見出した。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法ｖｓ併用療法を受けた動物に関する全生存は有意に異ならなかったが（ｐ＝０．９９９８）、７－１３３日目の平均腫瘍体積は、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａのみを受けた動物と比較して（ｐ≦０．０１）、エトポシド、次いで５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた試験動物では有意に少なかった。

【０５１４】

全ての処置レジメンは、測定の初日～最終日の群の平均体重の最小の変化をもたらす許容可能な耐用性を明らかにし、死亡は処置に関連するものとして分類されなかった。

【０５１５】

実施例１７．ＮＣＩ－Ｈ１４１７小細胞肺癌異種移植片モデルにおける化合物Ａの単独、又はエトポシドと組み合わせての効能

この研究の目的は、メスのＮＳＧマウスにおいて確立されたＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ異種移植片モデルにおける、単独療法として、又は２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドと組み合わせての、５ｏｎ／２ｏｆｆの断続的なスケジュールで５ｍｇ／ｋｇで経口投与される、化合物Ａの効能と耐用性を判定することであった。

【０５１６】

メスのＮＳＧマウス（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ　Ｉｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ／ＳｚＪ、Ｔｈｅ　Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）を、この研究のために使用した。試験マウスは腫瘍移植の日に９週齢であった。腫瘍移植前に動物を１週間順応させた。

【０５１７】

動物に適宜水（逆浸透、酸性化）、及び２０％の粗蛋白質、５．６％の脂肪（酸加水分解）、及び４．７％の粗繊維から成るＰｉｃｏＬａｂ（登録商標）Ｒｏｄｅｎｔ　Ｄｉｅｔを与えた。７２±２°Ｆ、及び３０～７０％の湿度、１２時間の光サイクルで、ＡＬＰＨＡ－ｄｒｉ（登録商標）上の障壁施設にマウスを収容した。

【０５１８】

ＮＣＩ－Ｈ１４１７細胞は、１０％のウシ胎仔血清（ｃＲＰＭＩ）、１００ユニット／ｍＬのペニシリンＧナトリウム、及び１００μｇ／ｍＬの硫酸ストレプトマイシンで補足されるＲＰＭＩ－１６４０において培養された。細胞を、５％の二酸化炭素及び９５％の空

気の雰囲気で、３７℃で湿らされたインキュベータの中で培養した。
【０５１９】
化合物Ａは、１０ｍＬ／ｋｇの投薬量で水中の０．５％のメチルセルロースにおいて製剤された。
【０５２０】
明白なＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ腫瘍（平均腫瘍体積～２３０ｍｍ^3）を抱えるメスのＮＳＧマウスは、４つの群へと無作為化された。２つの群は、単独療法として、或いは２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドと共に最初の３日間の処置後、５　ｏｎ／２　ｏｆｆの断続的なスケジュールで、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを経口投与された。研究はエトポシドの単独療法及びビヒクル対照群を含んでいた。
【０５２１】
効能は、ＴＧＤの差異、ＴＴＥ値の差異、及び研究の経過にわたる処置動物ｖｓ対照動物に関する平均腫瘍増殖の統計的評価に基づいて判定された。耐用性を、個々の動物の体重と健康状態のモニタリングにより評価した。
【０５２２】
腫瘍細胞接種の日に、ヒトＮＣＩ－Ｈ１４１７細胞は対数増殖期中に採取され、７．５×１０７細胞／ｍＬの濃度で１００％のＭａｔｒｉｇｅｌ（登録商標）中で再懸濁された。その後、各試験マウスは、右脇腹の皮下に注入された０．１ｍＬの細胞懸濁液（７．５×１０^{6}細胞）を受けた。腫瘍は、～２３０ｍｍ^{3}に到達するまで４３日間増殖した。その後、腫瘍を抱えるマウスは、２４１．７±２９．４ｍｍ^3、２２０．４±３３．２ｍｍ^3、２２２．７±３５．９ｍｍ^3、及び２３２．４±４１．１ｍｍ^{3}の平均の腫瘍体積を持つ７匹のマウスの４つの群へと無作為化された。この日を１日目と定め、表２７に示される予め定めたレジメンに従い投与を開始した。
【０５２３】
【表２７】

表 27. 処置計画

群	n	処置レジメン			
		薬剤	投与量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	7	ビヒクル	---	PO	5 on / 2 off
2	7	化合物 A	5	PO	5 on / 2 off
3	7	エトポシド	24	SC	QD x 3
4	7	エトポシド then 化合物 A	24 5	SC PO	QD x 3 5 on / 2 off

n = 動物の数; PO = 経口投与; SC = 皮下投与; 5 on / 2 off = 5 日間の投与、その後研究の終わりまで 2 日間投与なし; QD x 3= 3 日間にわたる 1 日 1 回の投与; --- = 被験物質の投与なし。10 mL/kg の投与量は個々の動物の重量に合わせられ、化合物 A は mg/kg の遊離塩基当量として投与される。

【０５２４】
表２７に示されるように、対照マウスは、５日間経口（ＰＯ）投与される０．５％のメチルセルロースビヒクル水溶液を受け、その後２日間は投与されず、研究の終わりに報告された（５　ｏｎ／２　ｏｆｆ）。化合物Ａの単独療法群は、５　ｏｎ／２　ｏｆｆ、ＰＯで、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた。エトポシドの単独療法群は、３日間連続で１日１回（ＱＤ×３）、皮下に（ＳＣ）投与される２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドを受けた。エトポシドと化合物Ａの併用療法では、５　ｏｎ／２　ｏｆｆで、ＱＤ×３で２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドをＳＣ投与され、次いで５ｍｇ／ｋｇの化合物ＡをＰＯ投与された。被験物質で

ある化合物Ａを、ビヒクル中で懸濁され且つｍｇ／ｋｇ遊離塩基当量として投与される、ベンゼンスルホン酸塩（７４％の活性化合物）として毎日調製した。全ての群において、１０ｍＬ／ｋｇの投薬容量を個々の動物の体重に合わせた。

【０５２５】

個々の腫瘍を、カリパスを使用して三次元で週に回測定し、mm^3の腫瘍体積（ＴＶ）を、以下の式を使用して算出した：ＴＶ＝０．５×ｌ×ｗ×ｈ、ｌ、ここで、ｌ、ｗ、及びｈはそれぞれ。ミリメートルでの長さ、幅、及び高さである。同時に、動物の重さを測り、個々の動物の健康状態を、身体診察により２０％を超える体重損失及び嗜眠の兆候についてモニタリングした。研究は１９５日目に終了した。

【０５２６】

腫瘍が２０００mm^3のエンドポイント体積に達したとき、又は体重損失が２０％を超えたとき、各試験動物が安楽死させられた。＞１０％の体重減少を経験した動物に関しては、体重が毎日モニタリングされた。体重損失が＞２０％となり、又は嗜眠を示したときに、動物は　　殺された。動物が　　殺され又はケージ中で死亡していることが分かった（ＦＤＩＣ）とき、動物のために記録された最終的な腫瘍体積は、後の時点で平均体積を算出するために使用されるデータと共に含まれた。その後、腫瘍増殖曲線をプロットして時間に応じた平均腫瘍体積（±標準誤差［ＳＥＭ］）を示し、平均体重を１日目からの変化率としてプロットした。群における評価可能な動物の５０％よりも多くが研究を出たとき、両方のプロットは短縮された。複数のｔ検定は、比較の数のために修正され、腫瘍増殖曲線でプロットされた各時点にわたる化合物Ａの単独療法ｖｓ併用療法の平均腫瘍体積における差異の有意性を評価した。

【０５２７】

各マウスのＴＴＥは以下の方程式から算出された：

【０５２８】

【数８】

$$\mathrm{TTE\ (days)} = \frac{\log_{10}(2000\,\mathrm{mm}^3) - b}{m}$$

ここで、ｂは切片であり、ｍは、２０００mm^3を超える第１の観察及び３つの先行する測定値で構成されるｌｏｇ１０変換された腫瘍体積の直線回帰によって得られる線の傾斜である。死亡していることが動物、或いは体重損失により　　殺された動物は、　　殺の日に等しいＴＴＥ値を割り当てられた。研究から生存した動物は、研究の最後の日に等しいＴＴＥ値を割り当てられた。

【０５２９】

処置結果は、日として表される、ビヒクル対照群と比較した処置群の中央ＴＴＥの変化：

【０５３０】

【数９】

$$\mathrm{TGD} = T - C,$$

或いはビヒクル対照群の中央ＴＴＥの割合：

【０５３１】

【数１０】

$$\%\mathrm{TGD} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

として定義される、ＴＧＤから判定され、

ここで：
Ｔ＝処置群に関する中央ＴＴＥ、及び
Ｃ＝ビヒクル対照群に関する中央ＴＴＥ。
【０５３２】
経時的に研究に残る動物の割合を示すカプラン－マイヤーのプロットが構築された。ログ・ランク（マンテル・コックス）検定は、群の間のカプラン・マイヤーのプロットにおける差異の有意性を評価するために利用された。算出されたｐ値≦（０．０５／比較の数）は、統計的に有意と考慮された。ログ・ランク検定は統計的有意差の試験であり、群の間の差異の大きさの推定、或いは臨床的又は生物学的な有意性の測定を提供するものではない。
【０５３３】
研究における試験動物は表２１のプロトコルに従って処置され、研究は１９５日目に終了した。表２８は、全ての群に関するＴＧＤ応答を要約する。図３０は平均腫瘍成長曲線を示し、図３１は、示された群に関するカプラン・マイヤーのプロットを示す。図３２は、０日目からの群の平均体重変化の割合を示す。
【０５３４】
【表２８】

表 28. TGD 反応の概要

群	n	処置レジメン	中央 TTE (日)	T-C (日)	%TGD
1	7	ビヒクル	26	---	---
2	7	5 mg/kg 化合物 A 5 on / 2 off	113	87	335
3	7	24 mg/kg エトポシド QD x 3	50	24	92
4	6	エトポシド、次いで化合物 A	139	113	435

TGD = 腫瘍増殖の遅延; 5 on / 2 off = 5 日間の投与、その後研究の終わりまで 2 日間投与なし; QD x 3= 3 日間にわたる 1 日 1 回の投与。10 mL/kg の投与量は個々の動物の重量に合わせられ、化合物 A は 5 mg/kg の遊離塩基当量として投与される; n = 各群で評価された動物の数; TTE = 時間～エンドポイント; T-C =処置群 vs 対照群に関する中央 TTE (日)の間の差異; %TGD = (T-C)/C x 100; 最大の可能な TGD = 169 日 (650 %TGD).

【０５３５】
図３１に示されるように、対照マウスの７つの腫瘍が２５．８～３５．７日に２０００ｍｍ^{3}のエンドポイントにまで増殖した。表２３で報告されるように、対照マウスに関する中央ＴＴＥは２６日であり、この研究にわたって１６９日の最大の可能なＴＧＤ（６５０の％ＴＧＤ）を確立した。図３０に見られるように、平均腫瘍増殖は急速に進行した。
【０５３６】
表２８で報告されるように、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法は、８７日又は３３５％のＴＧＤに相当する、１１３日の中央ＴＴＥをもたらした。図３１に示されるように、７匹の動物が、９１～１４０日に研究を出た。図３１で注釈されるように、ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＝０．０００１）と比較したとき、全生存における有意差を見出した。図３０に見られるように、平均腫瘍進行は最初に８日目まで制限されず、その後、２８日後に静的になる前に遅くされた。
【０５３７】
２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドの単独療法は、２４日又は９２％のＴＧＤに相当する５０日の中央ＴＴＥをもたらした。７匹の試験動物の腫瘍は４５．５～７７．３日までにエンドポイントにまで増殖した。ログ・ランク検定は、対照群（ｐ＝０．０００１）と比較したときは全生存における有意差を、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法群（ｐ＝０．０００

１）と比較したときは有意に少ない効能を見出した。平均腫瘍進行は対照に観察されるものと比較して遅延した。

【０５３８】

２４ｍｇ／ｋｇのエトポシド、その後５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａにより、１１３日又は４３５％のＴＧＤに相当する、１３９日の中央ＴＴＥをもたらした。７匹の動物が１２０～１９５日に研究を出た。ログ・ランク検定は、対照及びエトポシド単独療法基（ｐ＝０．０００１）と比較したときは全生存における有意差を見出したが、化合物Ａの単独療法群（ｐ＝０．１６７７）と比較したときには有意差はなかった。平均腫瘍進行は最初に、２８日後にほぼ静的になる前に遅くされた。複数のｔ検定は、化合物Ａの単独療法と比較した、エトポシド＋化合物Ａの併用療法に関する各時点の平均腫瘍体積の差異が、８日目～１３日目にわたり有意であったことを見出した（ｐ≦０．００４）。

【０５３９】

図３２に示されるように、ビヒクル又はエトポシドの単独療法を受けた群は平均体重増加を示し、一方で化合物Ａのみ、又は後にエトポシドを受けた群は、研究の最初の約１００日間、平均体重にほとんど変化はなかった。化合物Ａの単独療法群において、７匹の動物が、９１日～１４０日での＞２０％の体重損失により死亡していることが分かる又は安楽死され、エトポシドと後に化合物Ａの群において、６匹の動物が、１２６日～１９５日での体重損失により死亡していることが分かる又は安楽死された。

【０５４０】

個々の動物の検査は、潜在的に悪液質を除外する腫瘍量と体重損失との間に関連性を確立することができなかった。加えて、化合物Ａでの処置に関連する毒性（嗜眠、食欲不振、及び点状出血）と一致する臨床観察は、記録されなかった。これらの観察に基づいて、化合物Ａは、この研究において許容可能な耐用性があると考慮された。

【０５４１】

単独療法として、或いは最初の３日間の処置後に２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドと共に、５ｏｎ／２　ｏｆｆの断続的なスケジュールにて５ｍｇ／ｋｇで経口投与される化合物Ａは、メスのＮＯＤスキッドγ（ＮＳＧ）マウスに確立されたＮＣＩ－Ｈ１４１７　ＳＣＬＣ異種移植片モデルにおいて有効であり、許容可能な耐用性があった。

【０５４２】

ログ・ランク検定によって対照群と比較したとき（ｐ＝０．０００１）、５ｍｇ／ｋｇの経口化合物Ａの単独療法は、８７日又は３３５％のＴＧＤに相当する１１３日の中央ＴＴＥ、及び全生存における有意差をもたらした。ログ・ランク検定によって対照群と比較したとき（ｐ＝０．０００１）、２４ｍｇ／ｋｇのエトポシドの単独療法は、２４日又は９２％のＴＧＤに相当する５０日の中央ＴＴＥ、及び全生存における有意差をもたらした。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法群と比較したとき（ｐ＝０．０００１）、ログ・ランク検定は、エトポシドの単独療法群に対する効能が著しく少ないことを見出した。エトポシド、その後５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａにより、１１３日又は４３５％のＴＧＤに相当する、１３９日の中央ＴＴＥをもたらした。ログ・ランク検定は、対照及びエトポシド単独療法群（ｐ＝０．０００１）と比較したときは、エトポシドと化合物Ａの併用群での全生存における有意差を見出したが、化合物Ａの単独療法群（ｐ＝０．１６７７）と比較したときは有意差はなかった。研究の経過にわたる平均腫瘍増殖はＴＧＤの結果と一致していた。中央ＴＴＥ、平均腫瘍増殖、及び経時的な研究に残る動物の割合における差異の評価は、単独で又はエトポシドと共に投与される５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａに対する反応が他の全ての処置レジメンより優れていたことを見出した。５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの単独療法ｖｓ併用療法を受けた動物に関する全生存は有意に異ならなかったが（ｐ＝０．１６７７）、８－１３３日目の平均腫瘍体積は、５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａのみを受けた動物と比較して（ｐ≦０．００４）、エトポシド、次いで５ｍｇ／ｋｇの化合物Ａを受けた試験動物では有意に少なかった。

【０５４３】

ビヒクル又はエトポシドの単独療法を受けた動物は平均体重増加を示し、腫瘍が腫瘍体積

のエンドポイントに到達すると研究を出た。化合物Ａのみ、又はその後エトポシドを受けた動物は、研究の最初の約１００日間、平均体重における変化はほとんど～全くなかった。両方の群の動物は、９１日～１９５日の＞２０％の体重損失により、死亡していることがわかり、或いは安楽死された。個々の動物の検査は、潜在的に悪液質を除外する腫瘍量と体重損失との間に関連性を確立することができなかった。加えて、化合物Ａでの処置に関連する毒性（嗜眠、食欲不振、及び点状出血）と一致する臨床観察は、記録されなかった。これらの観察に基づいて、化合物Ａは、この研究において許容可能な耐用性があると考慮された。

【０５４４】

実施例１８．化合物Ａは、放射に対する前立腺癌細胞ＬＮＣａＰの感度（ｓｅｎｓｉｔｉｔｙ）を増加させる

ＬＮＣａＰ細胞はアンドロゲン感受性ヒト前立腺腺癌細胞である。ＬＮＣａｐ細胞は、放射（２Ｇｙ）又はＬＳＤ１阻害剤化合物Ａ（１００ｎＭ）を用いて、又は用いることなく、アンドロゲン受容体リガンドジヒドロキシテストステロン（ＤＨＴ；１０ｎＭ）により処理された。ＬＮＣａｐ細胞の増殖は２２０時間モニタリングされた。図３３は、ＤＨＴ、化合物Ａ、及び放射の組み合わせが、放射と組み合わせたＤＨＴと比較して、ＬＮＣａｐ細胞増殖のより優れた阻害を表示することを示している。図３４は、ＤＨＴ、化合物Ａ、及び放射の組み合わせが、放射と組み合わせたＤＨＴ又は化合物Ａと組み合わせたＤＨＴと比較して、ＬＮＣａＰ細胞増殖を有意に阻害することを示している。これら調査結果は、化合物Ａが、２Ｇｙの放射後にＬＮＣａＰ細胞の増殖を遅くするアンドロゲン受容体リガンドＤＨＴの存在下で有効であることを示唆している。

【０５４５】

実施例１９：化合物Ａは、ラパマイシン処置に対する前立腺癌細胞ＬＮＣａＰの感度を増強する。

ＬＮＣａｐ細胞は、１００ｎＭのラパマイシンのみ、１００ｎＭの化合物Ａのみ、又は１００ｎＭのラパマイシンと１００ｎＭの化合物Ａの組み合わせにより処理された。ＬＮＣａｐ細胞の増殖は９０時間モニタリングされた。図３５及び図３６は、ラパマイシンのみと比較して、ラパマイシンと化合物Ａの組み合わせがＬＮＣａｐ細胞増殖のより大きな阻害を表示することを示している。これらのデータは、化合物Ａがラパマイシン処置に対する前立腺癌細胞ＬＮＣａＰの感度を増強することを示唆している。

【０５４６】

ＩＩＩ．副次的薬理試験

実施例１：受容体、イオンチャネル、神経伝達物質輸送体、キナーゼ、及び非キナーゼ酵素のインビトロでの薬理学パネルにおける化合物Ａの効果

受容体、イオンチャネル、神経伝達物質輸送体、キナーゼ、及び非キナーゼ酵素のパネルのためのリガンド又は基質の結合の化合物Ａ媒介性阻害は、一連のＣＥＲＥＰ研究報告において１０μＭで評価された。５０％を超える阻害が、ムスカリンのＭ１受容体（７６％の阻害）及びＮａ＋チャネル（部位２）（６２％の阻害）にしか観察されなかった。ムスカリンＭ１受容体及びＮａ＋チャネル（部位２）に対する化合物Ａについて判定されたＫｉ値は、それぞれ１．６μＭ及び１１μＭであった。これらの測定されたＫｉ値は、ＬＳＤ１で観察されたＫｉ値よりも１０，０００倍高かった。これらのデータは、化合物Ａが、試験された１４０の標的と比較して高い得意性でＬＳＤ１に結合し、化合物ＡがＬＳＤ１の選択的阻害剤であることを実証する。

【０５４７】

ＩＶ．安全性薬理試験

実施例１：心臓血管及び呼吸器系に対する化合物Ａのインビトロの効果

ｈＥＲＧカリウムチャネル（ＩＫｒ、即ち急速活性型遅延整流カリウム電流の代替物）に対する化合物Ａのインビトロの効果が評価された。化合物Ａは、安定してｈＥＲＧチャネルを発現したヒト胚腎臓細胞（ＨＥＫ２９３）において０．３、１、３、及び１０μＭの濃度で試験された。化合物Ａは、０．３μＭ（ｎ＝３）で５．９±１．３％、１μＭ（ｎ

＝４）で１７．８±０．３％、３μＭ（ｎ＝４）で４７．０±１．９％、及び１０μＭ（ｎ＝３）で７７．３±０．２％、ｈＥＲＧ電流（平均±標準誤差）を阻害した。ｈＥＲＧ電流に対する化合物Ａの阻害効果に関するＩＣ５０値は、３．４μＭ（ヒル係数＝１．２）であると判定された。

【０５４８】

実施例２：オスのダンキン・ハートレー・モルモットにおける血行動態及び心電図記録のパラメータに対する化合物Ａの効果

血行動態及びＥＣＧのパラメータに対する化合物Ａの効果は、麻酔をかけたオスのダンキン・ハートレー・モルモットにおいて検査された。オスのモルモットは、１０分の注入を介して化合物Ａ頚静脈へと、ビヒクルのみ（水中の１０％のジメチルスルホキシド、３０％のポリエチレングリコール４００；ｎ＝４匹の動物）又は化合物Ａ（ｎ＝４匹の動物、各動物は５、１０、１５、及び２０ｍｇベース／ｋｇを投与されている）。投与量が２０分間隔で連続して投与される増大投与量の設計が利用される。動物は実験全体にわたってモニタリングされた。

【０５４９】

平均動脈圧（ＭＡＰ）及びその成分は、ビヒクル注入の期間にわたって減少する傾向があった。モニタリング期間の終わりに、ＭＡＰはベースラインと比較して２４％減少した。ビヒクルのみの注入により、ＨＲ間隔での２３％の減少及びＰＲ間隔での２６％の増加も、モニタリング期間の終わりに観察された。

【０５５０】

ＭＡＰ又はその成分の顕著な効力は、時間が一致したビヒクルと比較して、化合物Ａの投与により観察されなかった。２０ｍｇベース／ｋｇで、化合物Ａはビヒクルと比較してＨＲにおいてわずかな減少をもたらし、１９％の最大の抑制が９分から１０分の注入期間で観察された。心拍数は、モニタリング期間の終わりに１８％減少したままであった。ＱＴ及びＱＴｃＢの間隔での顕著な用量依存性の増加は、１０、１５、及び２０ｍｇベース／ｋｇの投与量の化合物Ａにより観察された。注入開始の１０～１８分後での約９％、１３％、及び１６％のＱＴｃＢ間隔の最大の増加は、時間が一致したビヒクルと比較して、それぞれ１０、１５、及び２０ｍｇベース／ｋｇの投与量の化合物Ａにより観察された。ＱＴｃＢ間隔はモニタリング期間の終わりに１０％増大したままであった。各注入（１０分）の終わりに、平均血漿中濃度は、５、１０、１５、及び２０ｍｇベース／ｋｇでそれぞれ、１１６６、２３６２、４２６９、及び６７０７ｎｇ／ｍＬであった。動脈圧、ＰＲ間隔、ＱＲＳ持続時間、又は質的ＥＣＧパラメータに対する著しい化合物Ａ関連の効果は、存在しなかった。これらの結果に基づき、血行動態及びＥＣＧのエンドポイントに関するＮＯＡＥＬは、ＩＶ投与後には１０ｍｇベース／ｋｇであった。

【０５５１】

実施例３：イヌにおける４週間の回復期間を伴う４週間の経口胃管栄養の中心的な毒性試験

化合物Ａは、最大４週間にわたり０．３７５、０．７５、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ；又は最大４週間にわたりの０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷの投与量レベルで、オスとメスの純血のビーグル犬の５つの群（４又は６／性別／群）に、経口胃管栄養を介して投与された。ビヒクル対照動物（逆浸透常水中の０．５％　ｗ／ｖメチルセルロース）もＢＩＷで投与され、同時対照として機能した。最後の投与後、０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の群以外の２匹の動物／性別／群が、４週間の処置の無い回復期間を予定された。

【０５５２】

化合物Ａの毎週の経口投与の結果、研究１３日目～２３日目に、１１匹の動物の瀕死の安楽死（ｍｏｒｉｂｕｎｄ　ｅｕｔｈａｎａｓｉａ）がもたらされた（ＱＷ投与された０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で１匹のオス、０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で２匹のオスと１匹のメス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で３匹のオスと４匹のメス）。これら動物の瀕死状態は、化合物Ａ関連の胃粘膜潰瘍及び／又は急性炎症に起因した。他の全ての動物は予定された検死まで生存した。１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での

重度の毒性の結果、この群の投与は、残りの３匹のオスと２匹のメスでは１５日目に中止され；これら動物は研究にとどまり、最後の投与後に少なくとも４週間の回復を受けた。

【０５５３】

心電図は、投与前の段階中に１回、及び、投薬段階の２２日目に投与された全ての動物について投与前と投与の約３時間後に記録された。心電図は８つのリードを用いて記録され、ＥＣＧの慣例的な定量的測定は単一のリード上で行われた。ＱＴｃ間隔は、Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａ方法を使用して算出された。採取されたＥＣＧのリズムの異常と妨害に関する質的な検討が実施された。

【０５５４】

リズム又は波形の形態における、或いはＨＲ、ＲＲ間隔、ＰＲ間隔、ＱＲＳ持続時間、ＱＴ間隔、又はＱＴｃ間隔での化合物Ａ関連の異常は、評価されたあらゆる投与量レベル（即ち、＜１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量）では見出されなかった。それ故、ＣＶ及び呼吸器の変化に関するＮＯＥＬは、０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ及び０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷ、即ち、評価されたＣＶ及び呼吸器のエンドポイントを持つ最高の投与量レベルであった。０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷでの定常状態Ｃｍａｘ値は、３６．２ｎｇ／ｍＬ（オス）及び４０．８ｎｇ／ｍＬ（メス）であり；及び、０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷでは、１７．７ｎｇ／ｍＬ（オス）及び１９．０ｎｇ／ｍＬ（メス）であった。

【０５５５】

Ｖ．非臨床薬物動態試験及び代謝

インビトロ及びインビボの研究は、化合物Ａの吸収、ＰＫ、分布、排出、及び代謝を特徴づけるために行なわれた。化合物Ａは、遊離塩基のベシル酸塩であり、全ての濃度及びＰＫパラメータは遊離塩基を指す。化合物Ａの遊離塩基濃度の判定のための強健で複製可能な生物分析方法が開発され、ＰＫ及びＴＫの研究に使用された。化合物Ａの薬物動態及び経口の生物学的利用能は、マウス、ラット、イヌ、及びサルにおいて評価された。相対成長率を使用して、ヒトのＰＫパラメータ及び暴露を予測した。マウスとイヌは、非臨床的毒性評価のために使用された種である。インビトロの研究は、化合物Ａの吸収、代謝、血漿タンパク結合、ＣＹＰ反応のフェノタイピング、及びＣＹＰ酵素に関する阻害と誘導の可能性を評価するために行なわれた。非放射標識化合物Ａの排出はラットにおいて研究された。

【０５５６】

実施例１：吸収及び薬物動態

化合物ＡのＰＫは、ＩＶ投与及び経口投与後のＣＤ－１マウス、スプラーグドーリーラット、ビーグル犬、及びカニクイザル（Ｒｅｐｏｒｔ　ＱＣ６６８８－ＡＤＭＥ－２００４）において評価された。化合物Ａの血漿中濃度は、質量分析検出を用いた液体クロマトグラフィー（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）によって判定された。化合物ＡのＩＶ投与又は経口投与後の平均ＰＫパラメータは、表２９と表３０に示される。

【０５５７】

【表２９】

表29: 動物への単一の静脈内投与後の化合物Aの平均血漿薬物動態パラメータ

種[a]	性別	投与量 (mgベース/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2,z}$ (hr)
マウス	メス	5	2215	2664	32	7510	3.8
ラット	メス	5	680 (56)	733 (74)	115 (12)	26250 (2442)	3.6 (0.5)
イヌ	オス	1	1302 (250)	1944 (519)	9 (3)	11058 (1183)	15.5 (1.3)
サル	オス	1	912 (191)	983 (228)	18 (5)	17119 (1696)	12.0 (1.6)

AUC_{last} = ゼロ～最後の測定可能な濃度の血漿中濃度-時間曲線下の面積; AUC_{∞} = ゼロ時間～無限の推定される血漿中濃度-時間曲線下の面積; CL = クリアランス; hr = 時間; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; $t_{1/2,z}$ =濃度-時間曲線の終了段階の明らかな半減期; V_{ss} = 定常状態での分布の量。

[a] マウスにおいて、複合PKサンプルはn = 3匹の動物/時点から得られた。他の種において、PKパラメータは、n = 3匹の動物由来であり、示される値は平均及びSDである（括弧内）。

【０５５８】

【表３０】

表30. 動物への単一の経口投与後の平均血漿薬物動態パラメータ

種[a]	性別	投与量[a] (mgベース/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	%F
マウス	メス	10	0.5	510	2007	1.7	38
ラット	メス	5	2.0 (2.0-4.0)	47 (14)	222 (52)	3.0 (0.7)	33 (10)
	メス	15	2.0 (0.25-2.0)	123 (70)	570 (246)	2.9 (0.3)	28 (14)
	メス	50	6.0 (2.0-8.0)	621 (215)	4652 (1672)	3.0	74 (34)
イヌ	オス	1	2.0 (1.0-6.0)	69 (18)	1089 (245)	15.0 (3.0)	84 (41)
	オス	3	1.0 (0.5-1.0)	298 (63)	3792 (674)	19.4 (4.5)	100 (80)
	オス	6	1.0 (1.0-2.0)	627 (84)	8792 (512)	17.8 (2.4)	100 (46)
サル	オス	5	6.0 (6.0-6.0)	187 (49)	3618 (1537)	12.9 (2.7)	82 (70)

AUClast = ゼロ～最後の測定可能な濃度の血漿中濃度-時間曲線下の面積; Cmax = 最大血漿中濃度; F = 経口生物学的利用能; hr = 時間; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; t1/2 z = 濃度-時間曲線の終了段階の明らかな半減期; tmax = Cmaxの時間。マウスにおいて、PKパラメータは、n = 3匹の動物/時点から得た複合血漿サンプルを用いて判定された。他の種において、PKパラメータは、n = 3匹の動物由来であり、示される値は平均及びSDである（括弧内）。

【０５５９】
ＩＶ投与後、化合物Ａの全身クリアランスは、マウス、イヌ、及びサルにおいては中程度（肝臓血流の約３０％～４０％）、ラットにおいては高度（肝臓血流より高い）であった。種間の分配量は、総体水分量の約１２～４３倍の範囲に及び、これは組織への広範な分配を示唆している。異なる半減期はげっ歯類と非げっ歯類との間で留意され、値は、げっ歯類では２～４時間、又は非げっ歯類では１２～２０時間におよぶ。
【０５６０】
ＭＤＲ１（ヒトＰ－ｇｐ）－ＭＤＣＫ細胞における化合物Ａの浸透性は、Ａ→Ｂ方向で０．５ｘ１０－６ｃｍ／ｓ、及びＢ→Ａ方向で１６．５ｘ１０－６ｃｍ／ｓであり、流出比率は３３であり、このことは化合物ＡがＰ－ｇｐ基質であることを示している。
【０５６１】
経口投与後、化合物Ａは、マウス、ラット、イヌ、及びサルおいて急速且つ十分に吸収され、ピーク血漿中濃度（ｔｍａｘ）までの中央時間は投与後０．５～６時間におよび、経口生物学的利用能は、げっ歯類では２８％～７４％、及びイヌとサルでは８２％～１００％におよんだ。
【０５６２】
マウスとイヌとの間の異なる半減期により、マウスにおける毒性試験は毎日の投与後に行われ（４週間で週に５日連続の投与）、イヌの研究は、４週間にわたりＱＷ、ＢＩＷ、又はＱ２Ｗの投与レジメンに従って行なわれた。マウスへの化合物Ａの複数回の経口投与後、全身曝露は、より大きな投与量に比例する様式では５～１５ｍｇベース／ｋｇ、及び投与量に比例する様式では１５～４５ｍｇベース／ｋｇ増加し（Ｒｅｐｏｒｔ ＱＣ６６８８－ＴＯＸ－３００１）、一方イヌでは、化合物Ａの曝露は、用量に比例する様式で増加した（Ｒｅｐｏｒｔ ＱＣ６６８８－ＴＯＸ－３００２、Ｒｅｐｏｒｔ ＱＣ６６８８－ＴＯＸ－３００６）。蓄積は、毒性試験に使用される投与スケジュールでの繰り返し投与後にどの種においても観察されず、ＴＫの性別差はどの種にも示されなかった。
【０５６３】
実施例２：分布
分布体積はマウス、ラット、イヌ、及びサルでは非常に高く（約１２～４３倍の総体水分量）、組織への化合物Ａの広範な分布を示唆している。化合物Ａは、血漿タンパク質へと高度に結合され（ヒト血漿では８３％、及び動物血漿では８３％～９２％）、顕著な異種間の差異はない。組織への化合物Ａの分布、及び胎盤関門にわたる化合物Ａの輸送は評価されていない。
【０５６４】
実施例３：代謝
化合物Ａの代謝は、オスのマウス、ラット、イヌ、及びサル、並びに男女混合のヒトの凍結保存された初代肝細胞を使用して評価された（Ｒｅｐｏｒｔ ＱＣ６６８８－ＡＤＭＥ－２００６）。化合物Ａの代謝安定性は、ラットとイヌ、次いでヒトとサルではより大きく、一方でマウスの肝細胞では最も低い安定性であった。単一の代謝産物（Ｍ１；酸化的脱アミノ化代謝産物）は、マウスを除く全ての研究された種において同定され、ヒト肝細胞に形成されたＭ１の量的なレベルは、イヌ肝細胞に形成されたものに匹敵し、種のうち１つは、前臨床の安全性試験のために使用され、且つ、ヒト肝細胞が固有の代謝産物を形成しなかったことを示している。
【０５６５】
組換え型ヒトＣＹＰ酵素を使用する研究は、ＣＹＰ３Ａ４が、他のＣＹＰ酵素からの軽微な寄与による化合物Ａの酸化的代謝に主に寄与すると考えられることを示している（Ｒｅｐｏｒｔ ＱＣ６６８８－ＡＤＭＥ－２００６）。化合物Ａの代謝における非ＣＹＰ酵素の役割は、まだ確認されていない。
【０５６６】
実施例４：排出
胆管カニューレ装着ラットにおいて、非放射標識化合物ＡのＩＶ投薬後、投与量の平均２

６．３％（尿において８．５％の投与量、及び胆汁において１７．８％の投与量）は、投与後２４時間の期間で無傷で排出され、このことは、代謝が化合物Ａの排出において著しい役割を果たす場合があり、無傷な化合物Ａの排出は除去の主な形態ではないことを示している。母乳への化合物Ａ又はその関連成分の排出は評価されていない。

【０５６７】

実施例５：インビトロの薬物間相互作用

化合物Ａによる主要なＣＹＰアイソザイム（ＣＹＰ　１Ａ２、２Ｃ９、２Ｃ１９、２Ｄ６、及び３Ａ４）のシトクロムＰ４５０の阻害可能性は、プールされたヒト肝臓ミクロソームを使用して評価された。化合物Ａ（最大５０μＭ）は、ＣＹＰ　１Ａ２、２Ｃ９、及び２Ｄ６に対する直接的な阻害効果がほとんど～全く無く、ＩＣ５０値＞５０μＭでＣＹＰ２Ｃ１９及びＣＹＰ３Ａ４の阻害は最小であることを示した。従って、臨床的に関連する濃度で、化合物Ａは、ＣＹＰ阻害によるいかなる薬物間相互作用ももたらすとは予想されない。

【０５６８】

化合物Ａ（０．０３～１０μＭ）のシトクロムＰ４５０の誘導可能性は、凍結保存されたヒト肝細胞の培養、その後の最大３日のインキュベーションを使用して評価された。ＣＹＰｓ１Ａ２、２Ｂ６、及び３Ａ４のｍＲＮＡ発現を誘導する能力を判定した（Ｒｅｐｏｒｔ　ＱＣ６６８８－ＡＤＭＥ－２００７）。化合物ＡはｍＲＮＡの増加を引き起こさず（ビヒクル対照にわたり＜２倍）、このことは、化合物ＡがＣＹＰ１Ａ２、２Ｂ６、及び３Ａ４の誘導物質ではないことを示している。

【０５６９】

要するに、化合物ＡがＣＹＰ基質である同時投与された薬物との薬物間相互作用を引き起こす可能性は最小である。

【０５７０】

実施例６．化合物Ａの予測されたヒト薬物動態

腫瘍学的な主題において、動物モデルにおける化合物ＡのＰＫパラメータに基づき且つ相対成長率を使用して、化合物Ａは、中程度のクリアランス（９．４ｍＬ／分／ｋｇ）及び高い分布体積（１７．６Ｌ／ｋｇ、約３１倍の総体水分量）を持つと予測される。相対成長由来のＰＫパラメータ及び８０％の経口生物学的利用能の仮定を用いて、６０ｋｇのヒトにおける１．２５ｍｇの経口量のＱＷ投与後の化合物Ａの予測された定常状態の全身曝露（ＡＵＣｔ）は、２９ｎｇ・ｈｒ／ｍＬである。

【０５７１】

ＶＩ．毒性学

最大４週間のマウス及びイヌにおける一連の探索的且つ中心的な毒性試験、及びインビトロの遺伝毒性研究は、化合物Ａの毒性プロファイルを特徴づけるために行なわれた。インビボの研究は、臨床試験において意図した投与経路である場合に経口経路を使用して行なわれた。中心的な毒性試験（４週間の回復期間を伴う４週間の経口反復投与；マウス及びイヌ）は、マウスにおいてＱＤｘ５／週又はＱＯＤｘ３／週の投与スケジュール、及びイヌにおいてＱＷ、ＢＩＷ、又はＱ２Ｗの投与で投与される化合物Ａを使用して行なわれた。中心的な毒性試験は、Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ＦＤＡ　ＧＬＰ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ　ｆｏｒ　Ｎｏｎｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｔｕｄｉｅｓ（２１ＣＦＲ　Ｐａｒｔ　５８）、ＯＥＣＤ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　ＧＬＰ、ＥＮＶ／ＭＣ／ＣＨＥＭ（９８）１７（１９９７年に改訂、１９９８年１月に発行）、及び２００９年のＩＣＨ　Ｓ９ガイドラインの要求に従って行なわれた。

【０５７２】

実施例１：マウスにおける４週間の回復期間を伴う４週間の毒性試験

化合物Ａは、０、５、１５、及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量、又は２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の用量レベルで、オスとメスのＣｒｌ：ＣＤ１（ＩＣＲ）マウス（１０又は１５／性別／群）に、経口胃管栄養によって投与された。１つの投与スケジュールは、合計４週間にわたるＱＤｘ５／週であった（５、１５、及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量

の用量レベル）。動物は、第４のサイクルの最終投与量が投与された後の日に中止された。動物の別の群は、合計４週間にわたりＱＯＤｘ３／週で２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与され、最終投与の後の日に中止された。投与は、４週間の回復期間（０、１５、４５、又は２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の用量レベルで５／性別／群）の後に行われた。

【０５７３】

ＴＫ評価のための追加の動物（対照群において６／性別、及び被験物質群において３６／性別／群）は、最大２６日間の毒性動物と同じスケジュールで投与された。

【０５７４】

毒性の評価は、死亡率、臨床観察、体重、食料消費、眼の評価、及び臨床的且つ解剖学的な病状に基づいた。血液サンプルがＴＫ評価のためにＴＫ動物から採取された。

【０５７５】

４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で投与された５匹の動物（４匹のオスと１匹のメス）は、化合物Ａ関連の毒性により、投与段階の早くも７日目に瀕死状態で　　殺された。これらは全てＴＫサブグループ動物であった。これらの動物の臨床観察は、微弱、失調性、円背位、低活動性、斜視眼、粗い被毛状態、青白い耳／身体、及び／又は起毛を含んでいた。これらはＴＫサブグループ動物であったため、組織学的に検査されなかった。１匹の２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量のメスは、その右後脚の限定的な使用、損傷に一致する所見により投与段階の２０日目に　　殺され、故にこの予定外の　　殺は化合物Ａに関連しないと考慮された。毒性のサブグループ動物において化合物Ａ関連の予定外の死亡率は存在しなかった。

【０５７６】

被験物質関連の眼科的な効果はなかった。

【０５７７】

他の全ての被験物質関連の調査結果は下に示される。化合物Ａ関連の有害所見：

・≧１５ｍｇ／ｋｇ／投与量での粗い被毛状態、≧２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での起毛及び円背位の外観、４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での青白い耳／身体及び微弱な外観。

・４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での血小板及び網赤血球数における著しい減少。

・１５及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での影響を受けた胸骨分節内の中程度に減少した造血組織（低細胞性）に対し最小限に関連する胸骨の骨髄腔における最小～著しい繊維症。

・１５及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での活性化された骨芽細胞を有する骨膜、骨内膜、及び小柱状の層板骨（過骨症）における最小～中程度の増加。

・≧１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での胸骨の骨髄における最小～中程度の骨髄増生。

・４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（１匹のオス）での大腿部の骨髄における中程度の繊維症。

・１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量でのオス、２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量でのメス、及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量でのオスとメスの脾臓における、辺縁帯リンパ球の最小～著しい消耗。

【０５７８】

化合物Ａ関連の所見は、１日で生じたことにより非有毒性と考慮され、自己限定的であり、毒物学的な結果がなく、小規模であり、及び／又は、以下から成る微視的な相関を持たなかった：

・４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での平均体重損失（２７日目に、オスとメスそれぞれについて対照と比べて８．６％及び１２．６％低い）。

・５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で軽度～中程度の更に低い赤血球量（ＲＢＣ数、ヘモグロビン、及びヘマトクリット）。

・５及び１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量で軽度～中程度の更に低い血小板及び絶対的網状赤血球。

・≧１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された動物における最小～軽度の更に低い平均赤血球ヘモグロビン、平均ヘモグロビン濃度、及び（また、５ｍｇベース／ｋｇ／投与量

を投与されたオスにおける）絶対好中球数、及び、１５又は２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたオスと≧５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメスにおける最小の更に高い絶対単球数。
・２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での最小の更に低い全タンパク質、及び２５又は４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での最小の更に低いアルブミン。
・≧５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での胸骨の骨髄中の巨核球の最小又は僅かな増加（数及び／又はサイズ）。
・１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での精嚢重量の減少（微視的な相関はない）。
・１５及び４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での子宮重量の減少（微視的な相関はない）。
・回復の　　殺時のみにおける１５又は４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での精巣重量の減少（微視的な相関はない）。
・脾臓における、≧１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での、及び５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での１匹のメスにおける髄外造血の増加（最小～著しい）；
１５又は４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での絶対的及び相対的な脾臓重量の増加との相関。

【０５７９】

全ての被験物質関連の所見は、４週間の処置の無い期間後の部分的～完全な可逆性を実証した。

【０５８０】

化合物ＡのＴＫデータは表３１で要約される。

【０５８１】

化合物Ａへの曝露は、５＝４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量での投与量レベルの増加により増加した。Ｃｍａｘ及びＡＵＣ０－２４値の増加は通常、５～１５ｍｇベース／ｋｇ／投与量に比例した投与量、及び約１５～４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量に比例した投与量より大きかった。平均の化合物ＡのＣｍａｘ及びＡＵＣ０－２４値における一貫した性差は観察されなかった。化合物Ａの蓄積は、マウスにおける化合物Ａの複数回投与後に観察されなかった。

【０５８２】

死亡率、毒性の臨床的症状、血液学、及び組織病理学の所見に基づいて、ＳＴＤ１０は、ＱＤｘ５／週のスケジュールに従う＞４５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（オスとメスそれぞれにおいて、２，６２０ｎｇ／ｍＬ及び２９，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、並びに２，１３０ｎｇ／ｍＬ及び２６，５００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの平均定常状態Ｃｍａｘ及びＡＵＣ０－２４値に相当）であり、且つ、ＱＯＤｘ３の毎週のスケジュールに従う＞２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（オスとメスそれぞれにおいて、１，４５０ｎｇ／ｍＬ及び１７，８００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、並びに１，７４０ｎｇ／ｍＬ及び１７，５００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの平均定常状態Ｃｍａｘ及びＡＵＣ０－２４値に相当）であった。ＮＯＡＥＬは、ＱＤｘ５／週のスケジュールに従う５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（オスとメスそれぞれにおいて、２７６ｎｇ／ｍＬ及び２，０１０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、並びに２７６ｎｇ／ｍＬ及び２，４１０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの平均定常状態Ｃｍａｘ及びＡＵＣ０－２４値に相当）であった。ＮＯＡＥＬはＱＯＤｘ３／週のスケジュールでは同定されなかった。

【０５８３】

【表３１】

表 31. マウスにおける経口投与後の化合物 A の毒物動態パラメータの概要

間隔（日）	投与量レベル（mgベース/kg/投与量）	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
1	5	M	230	2270
		F	201	1500
	15	M	1020	13000
		F	850	9680
	45	M	3130	35200
		F	3570	36300
	25[a]	M	1530	21900
		F	1830	20300
26	5	M	276	2010
		F	276	2410
	15	M	628	7960
		F	769	8640
	45	M	2620	29000
		F	2130	26500
	25[a]	M	1450	17800
		F	1740	17500

AUC0-24 = ゼロ時間～24 時間の血漿中濃度曲線下の面積; Cmax = 最大血漿中濃度; F = メス; hr = 時間; M = オス; QOD = 1 日おき。
a 25 mg ベース/kg/投与量を投与された動物は、QODx3/週で投与された。他の全ての投与群は、1 週あたり 5 日 on/2 日 off で投与された。動物は、最終投与量が投与された後の日に中止された。

【０５８４】
実施例２：イヌにおける４週間の回復期間を伴う４週間の毒性試験
初期の研究において、化合物Ａは、最大４週間にわたり０、０．３７５、０．７５、又は１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ；又は最大４週間にわたり０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷの投与量レベルで、オスとメスの純血のビーグル犬（４又は６／性別／群）の５つの群に、経口胃管栄養を介して投与された。最後の投与後、０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷの群以外の２匹の動物／性別／群が、４週間の処置の無い回復期間を予定された。
【０５８５】
化合物Ａの毎週の経口投与の結果、研究１３日目～２３日目に、１１匹の動物の瀕死の安楽死がもたらされた（０．３７５ｍｇベース／ｋｇ　ＱＷで１匹のオス、０．７５ｍｇベース／ｋｇで２匹のオスと１匹のメス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇで３匹のオスと４匹のメス）。これら動物の瀕死状態は、化合物Ａ関連の胃粘膜潰瘍及び／又は急性炎症に起因した。１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の群での重度の毒性の結果、この群の投与は、生存する３匹のオスと２匹のメスでは１５日目に中止され（予定された３回目の投与の前）；これら動物は研究にとどまり、最後の投与後に少なくとも４週間の回復を受けた。他の全ての動物は予定された検死まで生存した。
【０５８６】

有害所見は、全ての投与レベル及びスケジュール（即ち、≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量、ＱＷ又はＢＩＷ）で観察された。主な毒性は、ＧＩ管組織の粘膜潰瘍、急性及び／又は亜急性炎症、及び粘膜上皮萎縮から成った。

【０５８７】

≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（ＱＷ又はＢＩＷ）を投与された動物の以下の変化が、化合物Ａに関連すると考慮され、瀕死状態で　　殺された動物、及び／又は予定された検死まで生存した動物において着目され、及び有害であると考慮された：

・低活動性、微弱な外観、嘔吐、赤色／黒色／液体／非形成（ｎｏｎｆｏｒｍｅｄ）／粘液状糞便、脱水症、体重損失、食料消費の減少、発熱、及び／又はＧＩ管不快感の証拠。

・軽度～中程度の赤血球量の減少、軽度～中程度の血小板数の減少、網赤血球数の著しい減少、好酸球数の軽度～中程度の減少、絶対単球数及び巨大無染色細胞数の軽度～中程度の増加、好中球数の中程度～著しい減少（１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された２匹のメス）、或いは、好中球数の軽度～中程度の増加（≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された他の動物）の血液学所見。

・アルブミン及びアルブミン：グロブリンの比率の軽度～中程度の減少、カルシウムの軽度の減少、無機リンの軽度～中程度の減少、コレステロールの軽度～中程度の増加、アルカリホスファターゼ活性の最小～軽度の増加の臨床化学的所見。

・胃における僅かな～著しい粘膜潰瘍及び／又は中程度の急性炎症。

・空腸、回腸、盲腸、結腸、及び／又は直腸における、最小～著しい急性又は亜急性炎症及び潰瘍。

・空腸及び／又は回腸における僅かな～中程度の粘膜上皮萎縮。

・食道における僅かな潰瘍（１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された１匹のメス）。

【０５８８】

以下の変化は、それぞれの検死まで生存した≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（ＱＷ又はＢＩＷ）を投与された動物において注目され、化合物Ａに関連すると考慮されたが、少ない規模及び／又は発生率であったことから有害とは考慮されず、重大性はなく、及び／又は微視的な相関がなかった：

・赤血球量の最小～軽度の減少（０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ［オスのみ］又はＢＩＷを投与された動物、０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたオス）、絶対網赤血球数の軽度の減少（１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス）、血小板数の軽度～中程度の増加（０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ又はＢＩＷを投与されたオス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された動物における）、白血球（ＷＢＣ）、絶対好中球、及び巨大無染色細胞の数の軽度の増加（１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたオス）の血液学的所見。

・グロブリンの最小の増加（０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷを投与された動物、０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された動物）、コレステロールの軽度の増加（０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス）、アルカリホスファターゼ活性の最小の増加（０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷ又は０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス、及び１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与された動物）、カルシウムの最小の減少（１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたオス）、無機リンの軽度の減少（０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量を投与されたメス）の臨床化学的所見。

【０５８９】

瀕死状態で安楽死させられた動物における他の所見は、炎症反応（脾臓における髄外造血、及び胸骨髄における骨髄：赤血球の比率の増加）、ＧＩ管における粘膜潰瘍に続発する敗血症（心臓又は肝臓における、多数のリンパ節の炎症、ＳＣ浮腫、又は急性炎症）、及び／又は瀕死状態に関連付けられるストレス（胸腺におけるリンパ球の消耗）に起因した。

【０５９０】

≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量でそれらの予定された検死まで生存した動物の何

れかにおける平均の体重、食料消費、凝結、尿検査、心電図記録、眼科学、肉眼の観察、又は臓器の重量に対する化合物Ａ関連の効果はなかった。

【０５９１】

上記の所見は全て、４週間の処置の無い期間の後の完全な回復を示した。

【０５９２】

化合物Ａへの曝露は、毎週投与されたとき、１日目に０．３７５～１．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量、及び２２日目に０．３７５～０．７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の用量依存性の様式で増大された。曝露はオスとメスとの間で比較可能であり、ＴＫパラメータにおける一貫した差異は観察されなかった。化合物Ａの蓄積は、イヌにおける化合物Ａの複数回投与後に観察されなかった。ＴＫパラメータの概要は表３２に示される。０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷを投与された動物における濃度－時間プロファイルは、１日目と２２日目で、０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＢＩＷを投与された動物のものと同様であった。

【０５９３】

【表３２】

表 32. 4 週間の回復期間を含む 4 週間の毒性研究でのイヌにおける経口投与後の化合物 A に関する平均毒物動態パラメータの概要

間隔（日）	投与量レベル（mgベース/kg/投与量）	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)
1	0.375	M	17.2	503	NC
		F	17.2	435	NC
	0.75	M	34	955	NC
		F	41.6	1180	NC
	1.5[a]	M	90.6	2530	NC
		F	80.0	2680	NC
	0.375[b]	M	16.9	NC	420
		F	15.2	NC	383
22	0.375	M	21.9	384	NC
		F	15.5	269	NC
	0.75	M	36.2	645	NC
		F	40.8	719	NC
	0.375[b]	M	17.7	NC	307
		F	19.0	NC	296

AUC0-168 = ゼロ時間～96時間の血漿中濃度曲線下の面積; AUC0-72 = ゼロ時間～72時間の血漿中濃度曲線下の面積; Cmax = 最大血漿中濃度; F = メス; hr = 時間; M = オス; NC = 算出されず.

[a] 1.5 mgベース/kg/投与量を投与された動物は2回の投与を受け、その後、15日めに回復を始めた。それ故、22日目の毒物動態データは利用不能である。

[b] 動物は、他の全ての投与群での週に1回の投与と比較して、この群では週に2回投与された。

【０５９４】

≧０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量でのＱＷ投与における毒性、死亡率、体重に対する悪影響、臨床病理学、及び組織病理学の臨床症状に基づいて、ＱＷ又はＢＩＷの投与スケジュールに関するＨＮＳＴＤ及びＮＯＡＥＬは判定されなかった（即ち、＜０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量であった）。ＱＷ　０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量は、投与段階の２２日目に、２１．９ｎｇ／ｍＬ及び３８４ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（オス）並びに１５．５ｎｇ／ｍＬ及び２６９ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（メス）の、それぞれの平均のＣｍａｘ及びＡＵＣ０－１６８値に相当し；ＢＩＷ　０．３７５ｍｇベース／ｋｇ／投与量は、投与段階の２２日目に、１７．７ｎｇ／ｍＬ及び３０７ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（オス）並びに１

９．０ｎｇ／ｍＬ及び２９６ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（メス）の、それぞれの平均のＣｍａｘ及びＡＵＣ０－７２値に相当する。

【０５９５】

実施例３．イヌにおける４週間の毒性試験（回復期間なし）

第２のイヌの研究において、化合物Ａは、少なくとも４週間、０、０．１２５、又は０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ（合計５回の投与のため）、又は０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量Ｑ２Ｗ（合計３回の投与のため）の投与量レベルで、オスとメスの純血のビーグル犬（４／性別／群）の４つの群に、経口胃管栄養を介して投与された（Ｒｅｐｏｒｔ　ＱＣ６６８８－ＴＯＸ－３００６）。全ての動物は最終的な　殺（ｔｅｒｍｉｎａｌ ｓａｃｒｉｆｉｃｅ）まで生存した。

【０５９６】

臨床観察、体重パラメータ、食料消費、臓器重量、凝結、臨床化学、尿検査パラメータ、又は肉眼の所見において化合物Ａに関連する変化はなかった。以下の変化が化合物Ａ投与の結果と考慮された：

・処置関連の有害所見：

－回腸における中程度の急性炎症及び盲腸における著しい急性炎症（０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷを投与された１匹のメス）

－盲腸における最小の急性炎症（０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量Ｑ２Ｗを投与された１匹のオス）

・処置関連ではあるが、少ない規模／重症度により、及び／又は微視的な相関がなかったことにより、有害とは考慮されなかった：

－絶対血小板数の最小の増加（Ｑ２Ｗで投与される０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量）

－絶対単球数の最小の増加（０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷを投与されるメス）

－髄外造血の最小の増加（０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量Ｑ２Ｗを投与された４匹の動物、及び０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷを投与された１匹のメス）

－胸骨及び大腿骨の骨髄中の骨髄：赤血球の比率の僅かな増加（０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷを投与された１匹のメス）。

【０５９７】

ＴＫパラメータの概要は表３３に示される。

【０５９８】

【表３３】

表 33. 4 週間の毒性研究（回復期間なし）でのイヌにおける経口投与後の化合物 A に関する平均毒物動態パラメータの概要

間隔（日）	投与量レベル（mgベース/kg/投与量）	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng·hr/mL)
1	0.125	M	5.81	114
		F	5.77	127
		オスとメス	5.79	120
	0.25	M	11.9	335
		F	12.1	343
		オスとメス	12.0	339
	0.5[a]	M	24.0	762
		F	26.6	729
		オスとメス	25.3	746
15	0.125	M	4.89	107
		F	5.54	141
		オスとメス	5.26	127
	0.25	M	10.5	302
		F	11.5	272
		オスとメス	11.0	287
	0.5[a]	M	22.7	653
		F	21.4	618
		オスとメス	22.0	636

AUC0-96 = ゼロ時間～96時間の血漿中濃度曲線下の面積; Cmax = 最大血漿中濃度; F = メス; hr = 時間; M = オス; Q2W = 2週間に1回; QW = 週に1回.
[a] 0.5 mgベース/kg/投与量を投与された動物は、4週間にわたりQ2Wで投与される (合計2回の投与)。他の群はQWで投与される。

【０５９９】
化合物Ａへの曝露は、１日目に０．１２５～０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量の投与量レベルの増加により増加し、平均のＣｍａｘ及びＡＵＣ０－９６値の増加はほぼ投与量に比例した。１５日目に、化合物Ａへの曝露は、０．１２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量ＱＷ～０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量Ｑ２Ｗの投与量レベルの増加により増加し、この増加はほぼ投与量に比例した。平均のＣｍａｘ及びＡＵＣ０－９６値における一貫した性差は観察されなかった。化合物Ａの蓄積は複数回投与後には観察されなかった。
【０６００】
０．２５のｍｇベース／ｋｇ／投与量（ＱＷ投与）での１匹のメス及び０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量（Ｑ２Ｗ投与）での１匹のオスの有害な微視的所見（回腸及び／又は盲腸における炎症）に基づいて、ＱＷ投与のＮＯＡＥＬは、０．１２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量であると考慮され、これは、それぞれ５．２６ｎｇ／ｍＬ及び１２７ｎｇ・ｈｒ／ｍＬである１５日目の組み合わされたＣｍａｘ及びＡＵＣの値に相当する。Ｑ２Ｗ投与のＮＯＡＥＬは判定されなかった（即ち、＜０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量）。ＱＷ投薬に関して、ＨＮＳＴＤは、０．２５ｍｇベース／ｋｇ／投与量であると考慮され、これは、

それぞれ１１．０ｎｇ／ｍＬ及び２８７ｎｇ・ｈｒ／ｍＬである１５日目の組み合わされたＣｍａｘ及びＡＵＣの値に相当する。Ｑ２Ｗ投薬に関して、ＨＮＳＴＤは、０．５ｍｇベース／ｋｇ／投与量であると考慮され、これは、それぞれ２２．０ｎｇ／ｍＬ及び６３６ｎｇ・ｈｒ／ｍＬである１５日目の組み合わされたＣｍａｘ及びＡＵＣの値に相当する。

【０６０１】

実施例４：インビトロの遺伝毒性

化合物Ａは、Ｓ９外因性哺乳動物代謝活性化システムの存在下及び不在下において、５００μｇ／ｍＬの最大試験濃度で、微生物復帰突然変異試験法（サルモネラ・ティフィムリウムＴＡ９８及びＴＡ１００菌株を使用）における突然変異誘発性について陰性であることが分かった。

【０６０２】

実施例５．マウスにおける探索的な毒性試験

この研究の目的は、２つの異なる投与スケジュールでオスとメスのＣＤ－１マウスに経口胃管栄養により投与されたときの、化合物Ａの耐用性とＴＫを判定することであった。１つのスケジュールは、５日連続の投与日、その後２日間の休薬、その後さらに５日連続の投与日（５日ｏｎ／２日ｏｆｆ）から成り；別のスケジュールは、１、３、５、８、１０、及び１２日目での投与（ＱＯＤｘ３／週）から成った。最終投与量が投与された後の日に動物は　　殺された。

【０６０３】

化合物Ａは、５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュールで、０、１０、３０、又は６０ｍｇ／ｋｇ／投与量；又はＱＯＤスケジュールで６０ｍｇ／ｋｇ／投与量の投与量レベルで６匹のマウス／性別／群の群に投与された。追加の動物がＴＫ評価のために含まれた。

【０６０４】

全てのマウスが、１匹のＴＫ動物を除いて予定された　　殺まで生存した。胃管栄養時の外傷がＴＫ動物の病的状態の原因として確認され；故に、この若死には、化合物Ａに関連しないと考慮された。

【０６０５】

体重増加又は体重損失における僅かな用量依存性の低下は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆでの全ての投与量レベルにおいて着目された。６０ｍｇ／ｋｇの／投与量において、５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュールと比較して、ＱＯＤスケジュールによる体重増加の重度の低下はあまりなかった。この研究の経過にわたり着目される被験物質関連の臨床観察はなかった。

【０６０６】

様々な血液学パラメータの変化は、化合物Ａを投与したオスとメスのマウスにおいて着目された。

【０６０７】

循環する血小板は、研究の終わりに全ての投与量レベルでマウスにおいて減少された。効果は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆの６０ｍｇ／ｋｇ／投与量と比較して、６０ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与されたマウスにおいて僅かに減少した。５日ｏｎ／２日ｏｆｆの１０ｍｇ／ｋｇ／日において、８日目（２日の休薬期間後、及び最初の投与期間の終わりと比較して）に、血小板の＞２倍の増加があり；第２の投与期間の終わりまで、血小板レベルは他の化合物Ａで処置した群のものと同様であった。平均血小板体積の増加は、再生血小板新生を示唆し、通常は研究の終わりに全ての投与量レベルでの血小板の減少を伴い、最も高い反応は６０ｍｇ／ｋｇ／投与量であった。

【０６０８】

赤血球パラメータ（ＲＢＣ数、ヘマトクリット、及びヘモグロビン）は通常、５日ｏｎ／２日ｏｆｆの３０及び６０ｍｇ／ｋｇ／投与量で減少した。網赤血球の数と割合における用量依存性の低下は通常、５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュールでの全ての投与量レベルで着目された。ＲＢＣ及び／又は網状赤血球パラメータに対する効果は６０ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤではあまり明らかではなかった。

【０６０９】
好中球数における用量依存性の低下は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュール後の全ての化合物Ａにおいて着目され、最大の減少は、同時対照及び研究前の値と比較して約９０％であった。ＱＯＤスケジュールに従う６０ｍｇ／ｋｇ／投与量において、同時対照と比較して、低下は６６％（メス）～８３％（オス）に及んだ。
【０６１０】
単球は全ての投与量レベルで増加し、最大の効果は５日ｏｎ／２日ｏｆｆで、３０及び６０ｍｇ／ｋｇ／投与量であった。データは大いに変動したが、好塩基球数は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆの６０ｍｇ／ｋｇ／投与量で大半のマウスにおいて増加すると考えられた。
【０６１１】
化合物Ａ関連の微視的な変化は、胸骨（硬骨と骨髄）、大腿骨（骨髄）、及び脾臓に存在した。
【０６１２】
５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュールに従い化合物Ａを投与されたマウスの胸骨の骨髄において、梗塞形成が、６０ｍｇ／ｋｇ／投与量でマウスに、及び３０ｍｇ／ｋｇ／投与量で大半のマウスに観察された。影響を受けた動物の発生率及び影響を受けた胸骨分節の数における用量応答が存在した。影響を受けた胸骨分節は、最小～軽度の骨膜の網状骨形成も示した。５日ｏｎ／２日ｏｆｆで６０ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された１匹のオスと２匹のメスのマウス、及び３０ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された１匹のオスのマウスの大腿骨において、軽度の骨髄繊維症が副骨端軟骨の骨幹に存在した。脾臓において、５日ｏｎ／２日ｏｆｆで３０又は６０ｍｇ／ｋｇ／投与量では、骨髄造血の最小～中程度の増加が赤色髄内に存在し、これら群の脾臓重量の増加（最大２倍）に相関する。最小の脾臓の骨髄造血は、１０ｍｇ／ｋｇ／投与量での１匹のオスにおいて着目された。（軽度又は中程度のリンパ枯渇は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆで６０ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された個体の胸腺皮質、及び３０ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された１匹のメスにおいて着目された。）リンパ球アポトーシスの最小の増加は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆで６０ｍｇ／ｋｇを投与された臨時の（ｏｃｃａｓｉｏｎａｌ）オスの下顎及び腸間膜リンパ節の胚濾胞に存在した。胸腺及びリンパ節の変化は、影響を受けた動物における一般的なストレスに対する反応に非特異的であり且つ一貫していると考慮された。
【０６１３】
要するに、ＴＫの一貫した性差は観察されなかった。全身曝露（ＡＵＣ０－２４及びＣｍａｘ）は、オスとメスの両方において１日目と１２日目に１０～６０ｍｇ／ｋｇ／投与量の投与で増加した。化合物Ａの反復投与後、蓄積は観察されなかった。最小の化合物Ａ関連の効果は、１０ｍｇ／ｋｇ／投与量（５日ｏｎ／２日ｏｆｆ）でマウスにおいて着目され、通常は１匹のオスにおける体重増加の減少、循環血小板の減少、好中球減少、網赤血球減少、及び脾臓の骨髄造血の最小の増加を含んでいた。５日ｏｎ／２日ｏｆｆでの投与スケジュールの３０及び６０ｍｇ／ｋｇ／投与量でのマウスにおける化合物Ａ関連の効果は、通常は体重損失、循環血小板の減少、ＲＢＣパラメータの減少（ＲＢＣ、ヘマトクリット、ヘモグロビン、網状赤血球）、好中球減少、単球増加、及び、胸骨（骨膜の網状骨形成）、胸骨の骨髄（梗塞形成）、大腿骨（骨髄の繊維症）、及び脾臓（骨髄造血の増大）の微視的な効果を含んでいた。６０ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤは結果として、体重増加の減少、血小板の減少、好中球減少、及び単球の増加をもたらした。これら効果の規模は、５日ｏｎ／２日ｏｆｆのスケジュールでマウスのものと比較して減少した。
【０６１４】
実施例６：イヌにおける探索的な毒性試験
この研究の目的は、２つの異なる投与スケジュールに従い未処置のオスとメスのビーグル犬に経口胃管栄養により投与されたときの、化合物Ａの耐用性とＴＫを判定することであった。比較されたスケジュールは、１、３、５、８、１０、及び１２日目の投与（ＱＯＤｘ３／週）、又は５日連続の投与日、その後２日の休薬期間、その後さらに５日連続の投与日（５日ｏｎ／２日ｏｆｆ）から成った（Ｒｅｐｏｒｔ　ＳＷ１４－１９２９）。最終

投与量が投与された後の日に動物は　　殺された。
【０６１５】
化合物Ａは、０、０．２５、０．５、又は１．０ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ、或いは５日ｏｎ／２日ｏｆｆでは０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量の投与量レベルで２匹のイヌ／性別／群の群に投与された。
【０６１６】
５日ｏｎ／２日ｏｆｆで０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された１匹のメスのイヌは、有害な臨床的症状（重度の低活動性、呼吸数の減少、冷触感（ｃｏｏｌ　ｔｏ　ｔｏｕｃｈ））、体重損失（１０．８％）、及び食料消費の減少により、１２日目の午後に瀕死状態で　　殺された。微視的な所見は通常、著しい血小板減少に対する応答と一貫し（このイヌでは９～１２日目で着目された）、腋窩、下顎及び腸間膜リンパ節、胃の固有層、及び膀胱の粘膜下組織を含む様々な組織内の出血を含んだ。加えて、肝細胞性萎縮は、恐らく拒食症／体重減少に続いてこの動物に存在した。中程度の胸腺のリンパ枯渇も存在し、リンパ球減の血液学的観察と相関し、おそらくこの動物において通常のストレスに続くものであった。瀕死は、化合物Ａ関連であると考慮された。
【０６１７】
他の全てのイヌは１３日目の予定された　　殺まで生存した。化合物Ａ関連の体重減少は、主に５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量で、個々のイヌにおいて着目された。食料消費の減少は、全ての投与レベル及びスケジュールでメスにおいて主に着目され；食料消費は、研究の最後の２日間、５日ｏｎ／２日ｏｆｆで０．５ｍｇ／ｋｇを投与された１匹のオスでしか減少しなかった。
【０６１８】
異常な臨床観察は通常、１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された動物において１１～１３日目で着目され、主に、唇、歯ぐき、陰嚢、腹部、及び乳腺のまわりでの点状出血性又は斑状出血性の出血（又は内出血）から成った。
【０６１９】
血小板数の減少は、５日目あたりで０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量（両方のスケジュール）及び１ｍｇ／ｋｇ／投与量で観察され；数は、研究期間にわたり、これら投与量レベルで大半のイヌにおいて２５，０００／μＬ（著しい血小板減少）より下に減少し続けた。０．２５ｍｇ／ｋｇ／投与量での血小板数の減少はなかった。ＲＢＣパラメータ（ＲＢＣ数、ヘマトクリット、及びヘモグロビン）における僅かな減少は、研究の終わりに向かって１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された幾つかの動物において着目された。白血球数、主に好中球は通常、研究の終わりに１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量でのみメスにおいて減少した。
【０６２０】
いくぶん変動する一方、単球、好塩基球、及び好酸球における幾つかの変化も着目された。単球及び好塩基球は通常、１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量で、及び０．２５と０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤでの個々のイヌにおいて減少した。何匹かのイヌにおいて、この効果は研究の終わりに持続され；しかし、１２日目と１３日目に、単球数の著しい増加とともに跳ね返り効果が着目されたイヌが数匹存在した。エオシン好性のデータはメスにおいて大いに変動したが、好酸球数の用量依存性の減少は通常、研究の後半の間、オスにおいて着目された。血清カリウム、カルシウム、及びリンのレベルの減少も、０．５及び１ｍｇ／ｋｇ／投与量を投与された大半のイヌにおいて観察された。
【０６２１】
化合物Ａ関連の微視的な所見は主に０．５及び１ｍｇ／ｋｇ／投与量で存在した。化合物Ａ関連の微視的な所見は通常、より多くの組織に生じた、或いはメスよりもオスの方が重度であった。１ｍｇ／ｋｇ／投与量のＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋ

ｇ／投与量において、所見は、ＧＩ管（胃／回腸の出血及び／又は粘膜潰瘍、並びに盲腸における亜急性炎症）、骨髄（造血の減少）に存在し、及び／又は、様々な組織（結腸、下顎、腸間膜、頚部、鼠蹊部及び／又は膝窩リンパ節、副睾丸、肝臓、精巣、胸腺、及び陰嚢の皮膚、胸腺周囲（ｐｅｒｉｔｈｙｍｉｃ）の縦隔、及び／又は乳腺［皮膚］）における出血の変化を表わした。０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤの１匹のオスは、下顎及び腸間膜リンパ節において出血の証拠を示した。通常のストレス及び／又は拒食症に続くと考慮される所見は、１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤ又は５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量で着目され、肝細胞性の萎縮、膵臓の腺房細胞萎縮、及び胸腺の皮質のリンパ枯渇（０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤでも着目される）を含んでいた。

【０６２２】

全身曝露（ＡＵＣ０－２４及びＣｍａｘ）は、１日目と１２日目に０．２５～１ｍｇ／ｋｇ／投与量の投与で比例的に増加した。曝露はオスとメスとの間で比較可能であり、ＴＫパラメータにおける一貫した性差は観察されなかった。反復投与後、ＱＯＤスケジュールが使用されたときに蓄積は着目されなかったが、約２～３倍の蓄積がＱＤＸ５のスケジュールの後に着目された。０．２５ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤでのイヌにおける化合物Ａ関連の効果は通常存在しなかった。腸間膜及び下顎リンパ節の著しい血小板減少及び急性出血は、０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤでの主な所見であった。１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤにおいて、所見は通常、著しい血小板減少、ＲＢＣパラメータの僅かな減少、単球及び好塩基性のレベルの変更から成り、微視的な所見は、ＧＩ管における出血及び／又は粘膜潰瘍、骨髄中の造血の減少、及び多くの組織中の出血の変化（結腸、下顎、腸間膜、頚部、鼠蹊部及び／又は膝窩リンパ節、副睾丸及び精巣、肝臓、胸腺、陰嚢の皮膚、胸腺周囲の縦隔、及び／又は乳腺［皮膚］）を含んでいた。５日ｏｎ／２日ｏｆｆの０．５ｍｇ／ｋｇ／投与量において、所見は、個体における体重損失及び１２日目の１匹のメスの瀕死状態の　殺に加えて、１ｍｇ／ｋｇ／投与量ＱＯＤに記載されるものを含んでいた。

【０６２３】

ＶＩＩ．製薬剤形の調製物

実施例１：経口カプセル

化合物Ａのカプセル剤は適切な強度とカプセルサイズで利用可能であり、不透明なハードシェルカプセル中に医薬品有効成分のみを含む。賦形剤はカプセル剤中に使用されない。

【０６２４】

ＶＩＩＩ．再発性及び／又は難治性固形腫瘍（神経内分泌腫瘍（ＮＥＣ）を含む）及び非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）の処置のための方法

実施例１：患者への投与

化合物Ａ－ＳＴ－００１の研究は、再発性及び／又は難治性の固形腫瘍（ＮＥＣが豊富）及び非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を抱える被験体における化合物Ａの、非盲検、第１相、用量の漸増及び拡張の、ヒト初回投与（ＦＩＨ）臨床試験である。試験の用量漸増パート（パートＡ）は、化合物ＡのＭＴＤを推定するために化合物Ａの漸増する経口量を探索する。過剰投与対照（ＥＷＯＣ）での漸増を活用するベイズ型ロジスティック回帰モデル（ＢＬＲＭ）は化合物Ａの用量漸増決定を導くのに役立ち、最終的な決定は安全審査委員会（ＳＲＣ）によって下される。拡大パート（パートＢ）は、各々ＲＰ２Ｄを更に定義するために、約２０人までの評価可能な被験体の選択された拡大コホートにおけるＭＴＤで又はＭＴＤ未満で投与された化合物Ａの安全性及び有効性を更に評価する。１つ以上の投与レジメン及び／又は疾患サブセットが、コホート拡大（パートＢ）のために選択され得る。

【０６２５】

パートＡとＢは３つの期間から成る：スクリーニング、処置、及び経過観察。

【０６２６】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は化合物Ａの最初の投与の２８日前（±３日）に始まる。インフォームドコンセント文書（ＩＣＤ）は、他の試験手順の開始前に被験体及び管理スタッフによ

って署名並びに日付が記入されなければならない。スクリーニング試験及び手順は全て、化合物Ａの第１の投与前の２８日（±３日）以内に完了されなければならない。
【０６２７】
処置期間
処置期間中、化合物Ａは最初に、各４週間（２８日）のサイクルで週に１回経口投与され得る。化合物Ａは、パートＡ及びＢの両方において、≧６時間持続する一晩の絶食後、少なくとも２４０ｍＬの水により空の胃に対し朝に週に１回（即ち、朝食の≧１時間前）投与され得る。
【０６２８】
経過観察期間
経過観察期間において、被験体は、安全性に関して試験化合物又は医薬組成物の最後の投与後に２８日間（±３日）経過観察される。安全性の経過観察の訪問後に、被験体は全て、続く３か月（±２週）ごとに、最大２年又は死亡するまで、経過観察不能、或いは治験の終了までの生存の経過観察を、どれが最初に生じた場合でも受けることになる。
【０６２９】
被験体の基準
被験体は、研究に登録される以下の基準を満たさなければならない：
１．被験体はインフォームドコンセント文書（ＩＣＤ）への署名の時点で、≧１８歳の男性又は女性である。
２．被験体は、試験関連の評価又は手順を受ける前にＩＣＤを理解し、且つＩＣＤに自発的に署名しなければならない。
３．被験体は、試験の訪問スケジュール及び他のプロトコル要件を厳守する意思がある且つ厳守することができる；
４．進行性の切除可能でない固形腫瘍（小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）及び他の神経内分泌腫瘍（ＮＥＣ））を含む）又は非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及び無痛性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ））の組織学的又は細胞学的な確認を有する被験体。
－世界健康組合（ＷＨＯ）分類に従う適切な病理学的特徴
－神経内分泌のマーカー（例えば、シナプトフィシン、又はクロモグラニンＡ）の発現
－正常範囲より高い血清ガストリン放出ペプチド前駆体（Ｐｒｏ－ＧＲＰ）又はクロモグラニンＡ（ＣｇＡ）、骨髄の甲状腺癌（ＭＴＣ）被験体での上昇したカルシトニン、又は膵臓或いは小腸ＮＥＣの被験体での上昇したパンクレアスタチン。
特定のＮＥＣ腫瘍型の具体的な更なる基準は以下のとおりである：
【０６３０】
小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）；
－２０１５年のＷＨＯ分類に従うＳＣＬＣの組織学的又は細胞学的な確認；又は
－不確かな症例においてＫｉ－６７によって実証されるような、ＡＥ１／ＡＥ３陽性細胞質染色、ＮＣＡＭ（ＣＤ５６）陽性、クロモグラニン陽性、シナプトフィシン陽性、ＴＴＦ１陽性、及び高い増殖活性などのＳＣＬＣを示唆する免疫組織化学的検査。結合したＳＣＬＣが許容される。
【０６３１】
大細胞神経内分泌腫瘍（ＬＣＮＥＣ）；
－２０１５年のＷＨＯ分類に従うＬＣＮＥＣの組織学的な確認
－ＣＤ５６、クロモグラニン、又はシナプトフィシンについて＞１０％の腫瘍細胞陽性の免疫組織化学的検査。結合したＬＣＮＥＣが許容される。
【０６３２】
ＥＧＦＲ突然変異肺癌の神経内分泌変異体；
－既知のＥＧＦＲ突然変異
－事前の上皮成長因子（ＥＧＦＲ）阻害剤時の／その後の進行
－２０１５年のＷＨＯ分類に従うＳＣＬＣの組織学的又は細胞学的な確認；

－不確かな症例においてＫｉ－６７によって実証されるような、ＡＥ１／ＡＥ３陽性細胞質染色、ＮＣＡＭ（ＣＤ５６）陽性、クロモグラニン陽性、シナプトフィシン陽性、ＴＴＦ１陽性、及び高い増殖活性などのＳＣＬＣを示唆する免疫組織化学的検査。
－少なくとも３０％の腺癌及び３０％のＮＥＣを抱える複合型神経内分泌癌（ＭＡＮＥＣ）の被験体は、血清Ｐｒｏ－ＧＲＰ又はＣｇＡが正常範囲上である場合に適格である。
【０６３３】
骨髄甲状腺癌（ＭＴＣ）；
－切除不能、局所的に進行した又は転移性、遺伝性又は散在性のＭＴＣの細胞学的又は組織学的な診断が以前に確認された
－カルシトニンのための陽染色を含むＭＴＣを示唆する免疫化学
－バンデタニブ及び／又はカボザンチニブでの以前の治療後に実証された疾患進行
－他の病変が利用可能でない限り、ベースラインの石灰化病変はベースラインでの標的病変として使用されるべきでない。
－正常範囲より高いカルシトニンレベル；
【０６３４】
神経内分泌前立腺癌（ＮＥＰＣ）
－免疫化学によって裏付けられる、転移性前立腺癌、及び小細胞又は神経内分泌の前立腺癌の組織学的診断の少なくとも１つ。
－神経内分泌マーカー（クロモグラニン、シナプトフィシン、ＣＤ５６、又はニューロン特異的エノラーゼ（ＮＳＥ））のために＞５０％のＩＨＣ染色を加えた、前立腺腺癌の組織学的診断
－ＰＣＷＧ３によって定義されるような前立腺特異抗原（ＰＳＡ）進行がない状態での肝臓転移の進行
－純粋な神経内分泌又は小細胞癌の組織学的証拠を持つ患者は、事前のアンドロゲン抑制療法又はテストステロンの去勢レベルを受ける必要はないが、テストステロン状態は研究の間維持されなければならない。
他の被験体は、外科的又は進行中の内科的去勢を受けなければならず、且つベースライン血清テストステロンレベルが＜５０ｎｇ／ｄＬ又は＜１．７３ｎｍｏｌ／Ｌでなければならない。
【０６３５】
神経内分泌膵癌；
－支持的な免疫化学を伴う神経内分泌膵癌の病理学的診断（Ｋｌｉｍｓｔｒａ　ＷＨＯ　Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ　２０１０）
－サイクル１、１日目の前の≦１２ヶ月の放射線学的な疾患進行の証拠
－サイクル１、１日目の前の≦３ヶ月の受容体で標的にされた放射標識治療はない。
－サイクル１、１日目の前の≦４週の肝臓を対象とする治療はない。
－血清Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡ、又はパンクレアスタチンが正常範囲より上である場合、複合型神経内分泌癌の被験体は適格である。
【０６３６】
神経内分泌肝細胞癌（ＮＥＨＣＣ）
－支持的な免疫化学を伴う組織学的又は細胞学的に確認されたＮＥＨＣＣ。
－被験体に門脈圧亢進症がある場合に血小板数≧７５×１０９／Ｌ（≧７５，０００／ｍｍ^3）、そうでなければ≧１００×１０９／Ｌ（≧１００，０００／ｍｍ^3）
－チャイルド・ピュースコア＜７（即ち、分類Ａの肝機能）
－ＢＣＬＣ　Ｃの進行段階の疾患
－α－インターフェロン及び／又はリバビリンの最後の投与から少なくとも４週間
－進行性又は再発性疾患の文書化と共に、事前の経皮エタノール注入、高周波アブレーション、経動脈塞栓術、又は凍結療法から少なくとも４週間。
－肝臓の外側でのＲＥＣＩＳＴ　１．１当たりの測定可能な疾患、或いは、反復測定に適切であり且つ腫瘍内の動脈の増強を示す三相コントラストを増強した肝臓コンピューター

断層撮影（ＣＴ）又は磁気共鳴画像（ＭＲＩ）上でのＲＥＣＩＳＴ　１．１当たりの測定可能な疾患。
区別が乏しく、又は肝臓における異型の増強を示す病変は、非標的病変として記録されるべきである。
－以前の肝臓移植はない。
－輸血、或いは内視鏡的又は手術可能な介入を必要とする以前の３ヶ月での胃腸又は静脈瘤の出血がない。
－脳障害の履歴がない、又は現在もない。
－現在臨床的に有意な腹水症がない（即ち、利尿薬により容易に制御されていない）。メルケル細胞腫、神経内分泌大腸癌、及び神経内分泌黒色腫などの他のＮＥＣが登録され得る。加えて、ソマトスタチンアナログ及び以前のラパマイシン（ｍＴＯＲ）阻害剤両方による事前の処置時点、又はその後の進行が文書化されている場合、付加的にＮＥＮ　Ｇ２（１０の高倍率視野（ＨＰＦ）及び／又は３－２０％のＫｉ６７指数当たり有系分裂数２－２０）が登録され得る。しかし、病状及び免疫化学は、神経内分泌の要素及び病理学的診断を確認しなければならず、被験体は正常範囲より上の血清ガストリン放出ペプチド前駆体（Ｐｒｏ－ＧＲＰ）又はクロモグラニンＡ（ＣｇＡ）を持たねばならない。
５．被験体は、標準の抗癌治療時、又はその後進行しなければならず（或いは、医学的併発症又は許容できない毒性により耐えることができない）、或いは他の承認された従来の治療が存在しない又は許容可能でない。
６．ＲＥＣＩＳＴ　１．１当たりの測定可能な疾患の少なくとも１つの部位がある固形腫瘍を持つ被験体、ＩＷＧ基準当たりの測定可能な疾患の少なくとも１つの部位があるＮＨＬを持つ被験体、及び、ｍＲＥＣＩＳＴ当たりの測定可能な疾患の少なくとも１つの部位がある神経内分泌の肝細胞癌（ＮＥＨＣＣ）を持つ被験体。
７．被験体はパートＢにおいて義務的な腫瘍生検（スクリーニング及び処置）に同意する。腫瘍生検は、安全且つ実現可能な場合は常に、部分的に採取される。
８．被験体の米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）の活動指標が０～１である。
９．被験体は以下の臨床検査値を有していなければならない：
－７日間（被験体がペグフィルグラスチムを受けた場合１４日間）成長因子によるサポートなしで絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１．５×１０９／Ｌ
－ヘモグロビン（Ｈｇｂ）≧１０ｇ／ｄＬ（≧１００ｇ／ｌ又は＞６．２ｍｍｏｌ／Ｌ）。
－血小板数（ｐｌｔ）≧１００×１０９／Ｌ（ＮＨＬ被験体では≧５０×１０９／Ｌ）又は７日の輸血のない門脈圧亢進症を伴うＮＥＨＣＣ被験体では≧７５×１０９／Ｌ。
－正常範囲内の血清カリウム濃度、又は補足で修正可能な血清カリウム濃度
－肝臓転移が存在する場合の、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＳＧＯＴ）ＡＳＴ／ＳＧＯＴ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＳＧＰＴ）ＡＬＴ／ＳＧＰＴ≦３．０ｘ正常上限（ＵＬＮ）又は≦５．０ｘＵＬＮ。
－血清総ビリルビン≦１．５ｘＵＬＮ。
－被験体に血清アルブミン≧３．５ｇ／ｄＬがなければならない。
肝細胞癌（ＨＣＣ）を抱える被験体の適切な肝臓機能は以下のものが挙げられる：
－血清ＡＳＴ及びＡＬＴ≦５ｘＵＬＮ
－血清総ビリルビン≦３ｍｇ／ｄＬ（≦５１μｍｏｌ／Ｌ）
－血清アルブミン≧３．０ｇ／ｄＬ
－血清中クレアチニン≦１．５ｘＵＬＮ、又は、イオヘキソール、イヌリン、５１ＣｒＥＤＴＡ、又は１２５Ｉイオタラミック酸塩などの外因性濾過マーカーを使用して測定されたクレアチニンクリアランス≧５０ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ２。
－正常範囲内のプロトロンビン時間（ＰＴ）（又は国際標準比（ＩＮＲ））及び活性化部分トロンボプラスチン時間（ＡＰＴＴ）。
１０．出産の可能性のある女性（ＦＣＢＰ）１は以下を満たさなければならない：
－異性との接触を完全に断つことを約束する（これは月ごとのベースで調査されなければならず、ソースが文書化されなければならない）、或いは少なくとも２つの有効な避妊法

（経口、注射可能、又は移植可能なホルモン避妊薬；卵管結紮；子宮内避妊器具；殺精子薬を用いるバリア型避妊具；又は精管切除したパートナー）であって、それらのうちの１つが、ＩＣＤへの署名から、試験の全体にわたって、及び試験化合物又は医薬組成物の最後の投与後最大９０日間の間、バリア型でなければならない、避妊法を使用する、並びにそれらに準拠することに同意する；及び試験化合物又は医薬組成物を投与し始める前に２つの妊娠検査が陰性であると治験責任医師によって確証されている：
－スクリーニング時の陰性の血清妊娠検査（少なくとも２５ｍＩＵ／ｍＬの感受性）
－治験治療のサイクル１の１日目の前７２時間以内の陰性の血清又は尿の妊娠検査。
－試験化合物又は医薬組成物の最後の投与後に９０日間妊娠を避ける。
－試験の間に、及び治験治療の終了後に進行中の妊娠検査に同意する。これは、被験体が異性との接触を完全に断った場合であっても適用される。
１１．男性は、異性との接触を完全に断たなければならない（これは月ごとのベースで調査されなければならない）か、或いは妊娠している女性又はＦＣＢＰとの性的接触中にコンドーム（ラテックス製コンドームが推奨される）を使用することに同意しなければならず、たとえ精管切除術が成功していたとしても、ＩＣＤへの署名から、試験に参加している間、休薬期間の間、及び試験化合物又は医薬組成物の投与の中止後少なくとも９０日間、妊娠を回避する。
【０６３７】
除外基準：
以下の何れかに当てはまる場合、被験体は登録から除外される：
１．癌腫などの低等級（Ｇ１）神経内分泌腫瘍（高倍率視野（ＨＰＦ）当たり≦２及び／又は≦２％のＫｉ６７指数）は、除外される。
２．被験体は、ＩＣＤに署名する前の≦４週又は５半減期のいずれか短い方で、抗癌治療（承認された又は治験的な治療のいずれか）を受けた。
－事前のニトロソウレア（ｎｉｔｒｏｓｕｒｅａｓ）又はマイトマイシンＣに対して＜４２日
３．事前の全身性癌治療から結果として生じる毒性は、試験化合物又は医薬組成物により処置を始める前に、≦国立癌研究所（ＮＣＩ）有害事象共通用語規準（ＣＴＣＡＥ）グレード１に分解されなければならない（グレード２の末梢神経障害及び脱毛は除く）。
４．最初の投与の≦３ヶ月前の以前のＡＳＣＴ、或いは回復していない被験体。
５．標準的又は減少された強度調整を伴う事前の同種異系幹細胞移植。
６．被験体は、ＩＣＤに署名する前≦４週間に大手術を受けたか、又は≦２週間に小手術を受けたか、或いは手術から回復していない。
７．被験体は、ＩＣＤへの署名前に≦４週間、対症的な硬骨放射線療法（一回照射）のために≦２週間にあらゆる放射線治療を完了した。＞２５％の骨髄造血（ｍｙｅｌｏｐｏｅｔｉｃ）ＢＭ放射を受けた被験体はこの研究の登録が認められない。
８．被験体は、医学的管理にもかかわらず、吸収不良症候群（セリアック病又は炎症性腸疾患など）が原因の持続性下痢≧ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード２を有しているか、或いは試験化合物又は医薬組成物の吸収に影響を与え得る他の有意なＧＩ障害を有している。
９．症候性潰瘍又はコントロール不能な潰瘍（胃又は十二指腸）を有する被験体、特に、穿孔及びＧＩ管出血の病歴及び／又はリスクを有する被験体；
１０．最初の投与前４週間以内にあらゆる流血／出血事象＞ＣＴＣＡＥグレード２、或いは喀血＞ティースプーン１杯分を有する被験体。
１１．徴候的、未処置、又は不安定な中枢神経系（ＣＮＳ）転移。
－最近ＣＮＳ転移のために全脳照射又は定位放射線照射で処置された被験体は、サイクル１の１日目の少なくとも４週間前に治療を完了していなければならず、放射線療法の完了の４週間以上後に転移の安定又は改善のいずれかを実証する経過観察の脳ＣＴ又はＭＲＩを受けていなければならない（後者はスクリーニング評価の一部として得られる）；
－被験体は、無症状である及びステロイドを止め、或いは少なくとも４週間ステロイドの安定した投与（≦１０ｍｇ／日のプレドニゾン当量）を受けなければならない。

１２．間質性肺疾患（ＩＬＤ）の履歴を持つＳＣＬＣを有する被験体、又は経口或いは静脈内（ＩＶ）ステロイドを必要とした肺炎の履歴を有する被験体
１３．既知の症候性の急性又は慢性の膵炎；
１４．被験体は、以下のいずれかを含む、心臓機能障害又は臨床的に有意な心臓病を有する：
－マルチゲート（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｇａｔｅｄ　ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ）（ＭＵＧＡ）スキャン又は心エコー図（ＥＣＨＯ）によって判定された、左室駆出率（ＬＶＥＦ）＜４５％。
－完全左脚ブロック又は二束ブロック。
－先天性のＱＴ延長症候群。
－持続性又は臨床的に有意な心室性不整脈又は心房細動。
－スクリーニングＥＣＧ上でＱＴｃＦ≧４８０ミリ秒（３回の記録の平均）。
－化合物Ａの投与の開始前の≦６か月の不安定狭心症又は心筋梗塞。
１５．被験体は、処置を必要とするうっ血性心不全又は管理不良な高血圧症（血圧≧１６０／９５ｍｍ　Ｈｇ）などの他の臨床的に有意な心臓病を有する。
１６．被験体は妊娠している又は授乳中の女性である。
１７．被験体は既知のヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症を有する。
１８．被験体は既知の慢性活動Ｂ型又はＣ型性肝炎ウイルス（ＨＢＶ、ＨＣＶ）感染症を有する。
－ＨＢＶ予防接種が原因で血清陽性である被験体は適格である。
－活動性ウイルス感染がなく、ＨＢＶ再活性化に対する十分な予防を受けている被験体は適格である。
－ＨＣＣを有する被験体は上記基準から免除される。
１９．抗凝血剤（例えば、ワルファリン、低分子ヘパリン、因子Ｘａ阻害剤、トロンビンアンタゴニスト）の慢性的な治療上の投与による処置が進行中の被験体。
カテーテルのメンテナンスのため、及び以前にＰＥ及びＤＶＴを有していた被験体のための短期間予防のための低用量の低分子ヘパリンは、調査者による熟慮の下で可能となる。
２０．被験体は、積極的な、継続する全身療法を必要とする同時発生的な第２の癌の病歴を有する。
２１．被験体は、被験体が試験に参加するのを妨げる（又はコンプライアンスを損なう）、或いは試験に参加する場合に被験体を容認できないリスクにさらす、あらゆる有意な病状（例えば、活性又は管理不能の感染或いは腎臓病）、検査異常、又は精神病を有している。
２２．被験体は、試験からデータを解釈する能力を混乱させる疾病を有している。
【０６３８】
パートＡ－用量漸増
最小で３人の被験体が各投与レベルで登録される。最初の化合物Ａ投与量は週に１回で１．２５ｍｇになる。ＥＷＯＣを有するＢＬＲＭは、利用可能な事前の安全情報を組み込み、被験体の各々の新しいコホートがサイクル１を完了した後にモデルパラメータを更新する。次の投与のための決定は、ＢＬＲＭを使用するリスク評価の算定、及び利用可能な安全性（即ち、ＤＬＴ及び非ＤＬＴ安全性データ）、ＰＫ、ＰＤ、並びに予備の有効性の情報に基づいてＳＲＣによって下される。加えて、関連する非臨床データ（例えば、ＧＬＰ（優良試験所基準）毒性試験、異種移植片モデルからのインビボでの薬理など）が、評価に利用され得る。統計的方法論の詳細は付録Ｅにおいて提供される。
【０６３９】
全ての決定時点で、ＢＬＲＭは、観察されたＤＬＴに基づいた用量増加の変化を許容する。しかし、次のコホートのための投与量は、前の投与量からの１００％の増加を超えない。ＭＴＤは最高用量であり、それについて、化合物Ａで処置された集団（集団由来のサンプルではない）の３３％未満が第１のサイクルでＤＬＴに悩んでおり、少なくとも６人の評価可能な被験体がこの投与量で処置されている。ＳＲＣは、各コホートに対する化合物

Ａの投与量に関して最終的な決定を下す。
【０６４０】
用量漸増中に、化合物Ａの投与量は以下の条件を満たした後にＭＴＤと宣言され得る：
・少なくとも６人の評価可能な被験体がその投与量で処置されている、
・投与時の標的間隔にあるＤＬＴ率（１６－３３％）が６０％超え、又は十分な数の被験体がＭＴＤ評価の精度を確保するための研究に入っているであり、事後確率は達成されるが６０％を超えることはできない、及び
・投与量はＢＬＲＭに従って推奨され、ＳＲＣによって承認される。
【０６４１】
用量漸増は、ＭＴＤを確立することなく、明らかになる安全性への懸念に基づいてあらゆる時点でＳＲＣにより終了され得る。ＳＲＣには、治験責任医師（及び／又は指定された代表者）、スポンサーの試験内科医、安全性に関する医師、試験の統計学者、及び試験責任者が挙げられる。特別な出席者には、研究薬物動態学者、研究バイオマーカー科学者、及び研究臨床科学者が挙げられる。必要に応じて、ＳＲＣにより他の内部及び外部の専門家から意見を求めてもよい。
【０６４２】
ＳＲＣミーティングで下された決定は全て、（ＳＲＣミーティング議事録を介して）形式的に実証され、書面で全ての場所に伝えられる。用量漸増、繰下げ、投与スケジュールの変更、又は既存の投与量コホートの拡張は、それぞれのＳＲＣ決定の関与する場所全てに書面通知の送達前には行われない。
【０６４３】
投与量コホート、より高投与量のコホート、中投与量コホート、より低投与量の増加、代替的な投与スケジュール（例えば、隔週で１回）内で追加の被験体を評価するか、或いはＭＴＤを断定するための決定も、ＢＬＲＭ評価、及び利用可能な安全性（即ち、ＤＬＴ及び非ＤＬＴデータ）、ＰＫ、ＰＤ、並びに予備の有効性の情報の調査に基づいてＳＲＣによって判定される。最終決定はＳＲＣによって下される。
【０６４４】
第１の用量を用量漸増中に任意のコホートに投与した後、次の用量コホートが開始可能となる前に２８日間（サイクル１、ＤＬＴウィンドウ）、各コホートの被験体を観察する。１日当たり多くとも１人の被験体が、用量漸増コホートに登録される。ＤＬＴについて評価可能な被験体は、以下のように定義される：
・ＤＬＴを経験することなく、サイクル１の間に化合物Ａの計画された全用量の７５％を受けたもの、または
・少なくとも１回の用量を受けた後にＤＬＴを経験したもの。
【０６４５】
ＤＬＴについて評価できない被験体は入れ替えられる。
【０６４６】
最初の投与レベルの間、再発した難治性の固形腫瘍とＮＨＬを有する被験体は、グレード≧２ｍｐ、サイクル１における治験薬関連の毒性の第２の発生まで登録される。その後、登録は、ガストリン放出ペプチド前駆体（Ｐｒｏ－ＧＲＰ）、クロモグラニンＡ（ＣｇＡ）、パンクレアスタチン（膵臓と小腸のＮＥＣ）、またはカルシトニン（甲状腺髄様癌（ＭＴＣ））を分泌する、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）および他の神経内分泌腫瘍（ＮＥＣ）を有する被験体に限定される。
【０６４７】
個体内用量漸増は、ＤＬＴ評価期間には認められない；しかしながら、サイクル≧３において、化合物Ａの割り当てられた用量を許容する、疾患進行の証拠のない被験体は、（治験責任医師の裁量で、および会議において、かつスポンサーの治験医師との合意で）この試験において少なくとも１つのコホートの被験体によって適切に許容されることが示された最も高い投与レベルへと（つまり、ＢＬＲＭ評価に基づいて過剰投与のリスクは２５％未満である）、用量漸増をしてもよい。

【０６４８】
＜パートＢ：コホート拡大＞
用量漸増（パートＡ）の完了後、選択された腫瘍コホートは、拡大フェーズ（パートＢ）に登録され、それぞれおよそ２０の被験体が評価可能である。拡大は、用量漸増期に確立されたＭＴＤとスケジュールで、および／または、パートＡからの利用可能な安全性、ＰＫ、ＰＤ、および有効性のデータの検討に基づいて、代替的な耐用量とスケジュールで行うことができる。ＳＲＣはコホートの拡大のために、対象の用量とスケジュールを選択する。１つ以上の投与レジメンが、コホートの拡大のために選択され得る。ＳＲＣは、適切であれば、試験全体にわたって規則的に安全性データの検討を続け、および試験の継続と用量の修正についての推奨を行う。
【０６４９】
試験は、医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ＩＣＨ）／医薬品の臨床試験の実施の基準（ＧＣＰ）に従って行なわれる。
【０６５０】
＜治験の母集団＞
再発した及び／又は難治性の固形腫瘍（ＮＥＣ富化）およびＮＨＬ（ＤＬＢＣＬとｉＮＨＬ）を有する１８歳以上の男性と女性が治験に登録される。
【０６５１】
＜治験の期間＞
登録は完了までおよそ３０ヶ月かかると予想される（用量漸増に１２～１８ヶ月、拡大に９～１２ヶ月）。積極的処置と処置後の経過観察の完了には、さらに４～２８ヶ月かかると予想される。全治験は、およそ５年続くと予想される。
【０６５２】
治験の終わりは、プロトコルに予め規定されるように、処置後の経過観察を完了するための最後の被験体の最後の訪問日、または一次分析、二次分析、および／または探索的分析が求められる最後の被験体から最後のデータポイントを受理した日のうち、どちらか遅い方として規定される。
【０６５３】
＜治験治療＞
セルジーン コーポレーション（Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）（セルジーン）は、治験薬、すなわち関係する国の保健当局の規制にあわせた治験使用に適切なようにラベルを付けられた、経口投与用の化合物Ａのカプセル（０．５０ｍｇ、０．７５ｍｇおよび２．００ｍｇの有効性成分含量で有効医薬成分のみを含んでいる）を供給する。
【０６５４】
臨床的に重要な疾患進行、許容しがたい毒性、または被験体／医師の決定の撤回があれば、治験治療は中止されてもよい。
【０６５５】
＜重要な効果の評価の概要＞
被験体は、サイクル６通じ、２サイクル終わるごとに有効性についての評価を受け、そしてその後は３サイクルごとに評価を受ける。疾患の進行、新しい抗癌療法の開始、または全試験からの同意の撤回以外の理由で処置を中止した被験体はすべて、新しい全身性の抗癌療法の進行及び／又は開始まで追跡される。
【０６５６】
腫瘍反応は治験責任医師によって判定される。固形腫瘍についての評価は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（ＲＥＣＩＳＴ１．１）に基づいて行われる。ＮＨＬについての評価は、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａに基づいて行われる。［１８Ｆ］フルオロデオキシグルコース（ＦＤＧ）ポジトロン断層撮影（ＰＥＴ）またはＦＤＧ ＰＥＴ／ＣＴ画像化は、ＦＤＧ集積のある腫瘍を有する被験体の完全寛解を確認するために必要とされる。前立腺神経内分泌腫瘍（ＮＥＰＣ

）については、反応の評価はＰＣＷＧ３基準に基づく。肝細胞神経内分泌腫瘍（ＮＥＨＣＣ）については、反応は、ｍＲＥＣＩＳＴ基準に基づく。神経内分泌腫瘍は付加的に、ベースラインで、および試験で評価された、神経内分泌マーカーのレベルを有する。

【０６５７】

＜重要な安全評価の概略＞

この治験に対する安全性変数には、有害事象、安全性の臨床検査変数、１２誘導心電図、ＥＣＯＧパフォーマンスステータス、左室駆出率の評価、理学的検査、バイタルサイン、治験治療への暴露、併用薬の評価、および子供を産む可能性のある女性のための妊娠検査が含まれる。化合物ＡのＰＫプロフィールは定期的な血液採取から判定される。

【０６５８】

＜重要な薬物動態評価の概略＞

化合物Ａに関して判定された血漿ＰＫパラメータは、最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）、血漿中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）、最高血漿中濃度到達時間（Ｔｍａｘ）、終末相半減期（ｔ１／２）、見かけのクリアランス（ＣＬ／Ｆ）、および見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）となる。パートＢまたは第２相試験に関する投与レジメンの特定を助けるために、適切であれば暴露－反応分析を行ってもよい。

【０６５９】

＜統計的方法＞

この治験の主たる目的は、ＭＴＤの判定を含む、化合物Ａでの処置の安全性と許容性を評価することである。ＭＴＤを推定するための分析法は、ＥＷＯＣ原則によって導かれるＢＬＲＭである。

【０６６０】

統計分析は、必要であれば、または適用可能なように、投与レベル（パートＡ）および腫瘍コホート（パートＢ）によって行われる。すべての分析は、本質的に記述的である。安全性データの要約はすべて、化合物Ａを受け取る被験体（処置集団）を用いて行われる。

【０６６１】

治験データは、性質、人口統計学的特性とベースライン特性、曝露、有効性、安全性、ＰＫおよびＰＤに関し概括される。カテゴリーデータは度数分布（被験体の数と割合）により概括され、および計量値は記述統計（平均値、標準偏差、中間値、最小値、および最大値）により概括される。

【０６６２】

治療中の有害反応（ＴＥＡＥ）は、米国立がん研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）の「有害事象共通用語規準有害事象グレード」により概括される。ＴＥＡＥの頻度は、医薬品規制用語集の器官別大分類と基本語によって作表される。グレード３または４のＴＥＡＥ、化合物Ａの中止に至るＴＥＡＥ、治験薬関連のＴＥＡＥ、およびＳＡＥを別々に作表する。選択された検査分析物、バイタルサイン、１２誘導心電図、およびＥＣＨＯ／ＭＵＧＡスキャンにおけるベースラインからの変化を概括する。データはすべて、被験体ごとのリストで提示される。

【０６６３】

パートＡに関する有効性の主要評価項目は臨床的有用率（ＣＢＲ）である。ＣＢＲは、完全寛解（ＣＲ）（治験責任医師による評価）、部分寛解（ＰＲ）、および持続する安定している疾患（ＳＤ）（≧４ヶ月持続するＳＤ）の腫瘍反応として定義される。ＣＢＲの推定値と９５％の信頼区間が報告される。客観的奏効率（最良の反応が完全寛解または部分寛解である被験体の割合として定義）、奏効／安定している疾患の持続時間、進行への時間、無増悪生存率、および全生存は、カテゴリー変数に関する頻度分布を使用して、または事象変数に関する記述統計を使用して概説される。有効性分析は、処置集団と有効性評価可能集団（ベースライン疾患評価、サイクル１において割り当てられた用量の少なくとも７５％を受けた被験体、および試験疾患評価中のもの）に対して繰り返され、処置集団を用いた結果が主要なものと見なされた。

【０６６４】

パートＡの用量漸増中に、約５０人の被験体が登録される。パートＢの用量拡大中に、各腫瘍コホートについて少なくとも１４人の有効性評価可能な被験体が最初に集められる（ａｃｃｒｕｅｄ）。４ヶ月以上の応答者またはＳＤが観察されれば、腫瘍コホートはおよそ２０の被験体へと拡大される。

【０６６５】

＜治験の目的＞

【０６６６】

＜主目的＞

この治験の主目的は、

・化合物Ａの安全性と許容性を判定すること、

・化合物Ａの、最大許用量（ＭＴＤ）および／または推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）を定義すること、である。

【０６６７】

＜第２の目的＞

第２の目的は、

・化合物Ａの予備的な有効性についての情報を提供すること、

・化合物Ａの薬物動態（ＰＫ）を特徴づけること、である。

【０６６８】

＜探索的目的＞

探索的目的は、以下の通りである。

・末梢血中の、もし可能であれば腫瘍サンプル中の、遺伝子発現に対する化合物ＡのＰＤ効果を評価すること。

・ＮＥＣとＳＣＬＣの被験体からの血清における、分泌された神経ペプチド（Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡまたはカルシトニン等）レベルに対する化合物ＡのＰＤ効果を評価すること。

・化合物Ａの用量、血漿暴露、および選択された臨床エンドポイント（例えば、毒性の測定値、予備的な活性、および／またはバイオマーカー）の間の関係を探索すること。ベースライン、オン・トリートメント、および／または腫瘍サンプルにおける遺伝子発現の変化（可能な場合）、および臨床応答における変化を探索すること。

・十分なデータが利用可能であれば、血漿中の化合物Ａの主要な代謝産物を特徴づけること。

・探索的目的からのデータは、ＳＡＰごとに臨床研究報告に含まれ得ること（統計的な分析計画）。

【０６６９】

＜治験のエンドポイント＞

【０６７０】

【表３４】

エンドポイント	名称	説明	時間枠
一次	安全性エンドポイント	NCI CTCAE基準、Version 4.03を使用して評価されたDLTとMTD	用量漸増
二次	予備的な有効性	反応と安定している疾患の比率によって判定された臨床的有用率 (CBR)、疾患-適切な反応の基準、ORR、DOR、およびPFS	用量漸増と拡大
	全生存	最初の投与から、何らかの理由による死まで	用量漸増と拡大
	PK エンドポイント	観察された最高血漿中濃度 (C_{max}), 血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC), 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}), 終末相半減期 ($t_{1/2}$), 見かけのクリアランス (CL/F), および化合物Aの見かけの分布容積 (Vz/F)	用量漸増
探索的	PD エンドポイント	• 末梢血細胞成分における遺伝子発現 • 可能であれば、腫瘍組織における遺伝子発現 • NECとSCLC被験体からの血清における、分泌された神経ペプチド(Pro-GRP, CgAまたはカルシトニン等）レベル	用量漸増と拡大
	PK エンドポイント	• PKパラメータの臨床的関連のある共変量 • 血漿中の主要な化合部A代謝の特定 • 曝露と反応の関係性	

【０６７１】

＜治験の設計＞

治験化合物Ａ－ＳＴ－００１は、再発性および／また難治性の固形腫瘍（ＮＥＣを含む）およびＮＨＬを有する被験体における、化合物Ａの、非盲検の、第１ａ相、用量漸増と拡大、ＦＩＨ臨床試験である。治験の用量漸増パート（パートＡ）は、化合物ＡのＭＴＤを推定するために、化合物Ａの経口量の漸増を探索する。過量投与制御を伴う用量漸増（ＥＷＯＣ）を使用するベイズ流ロジスティク回帰モデル（ＢＬＲＭ）（Ｂａｂｂ，１９９８；Ｎｅｕｅｎｓｃｈｗａｎｄｅｒ，２００８）は、ＳＲＣによって下された最終決定で、化合物Ａの用量漸増の決定を導くのを助ける。拡大パート（パートＢ）はまた、ＲＰ２Ｄをさらに定義するために、それぞれおよそ２０の評価可能な被験体の選択された拡大コホートにおいて、ＭＴＤ以下で投与された化合物Ａの安全性と有効性を評価する。１つ以上の投与レジメン、および／または疾患のサブセットを、拡大コホートごとに選択してもよい（パートＢ）。パートＡおよびＢは３つの期間から成る：スクリーニング、処置、および追跡の期間（図３７を参照）。

【０６７２】

ＩＣＨ（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｕｎｃｉｌ ｏｎ Ｈａｒｍｏｎｉｓａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｒｅｇｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ｆｏｒ Ｈｕｍａｎ Ｕｓｅ）／医薬品の臨床試験の実施の基準（ＧＣＰ）、および適用可能な規制要件を遵守して、試験を行う。

【０６７３】

＜被験体についての治験の持続期間＞
登録は、完了までおよそ３０ヶ月かかると予想される（用量漸増のために１２－１８ヶ月、および拡大のために９－１２ヶ月）。積極的処置と処置後の経過観察の完了には、さらに４～２８ヶ月かかると予想される。治験全体は、およそ５年続くと予想される。
【０６７４】
＜治験の終了＞
治験の終了は、プロトコルで予め規定されるように、処置後の経過観察を完了するための最後の被験体による最後の訪問日、または一次分析、二次分析、および／または探索的分析が求められる最後の被験体から最後のデータポイントを受理した日のうち、どちらか遅い方として定められる。
【０６７５】
手順に関して、プロトコルに関する質問は、医療モニターまたは被指名人に宛てられるべきである。治験に登録された各被験体に行なわれる手順は、表３４に概説される。
【０６７６】
【表３５－１】

表34: 事象の表

		処置期間													追跡期間	
		サイクル1						サイクル2-4				サイクル5+				
	スクリーニング	WK1			WK2	WK3	WK4	WK1	WK2	WK3	WK4	WK1	WK3	EOT	安全性[b]	長期[c]
事象[a]	D-28-1	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D15	≤ 28 日	28日(±2日)	3ヶ月(±2週)
試験参加																
インフォームドコンセント	X															
避妊カウンセリング	X	X						X				X		X		
随意の探索的分析のためのインフォームドコンセント	X															
包含/除外基準	X															
病歴/腫瘍の病歴および治療	X															
人口統計	X															
IRT 登録	X	X	各サイクルの1日目。IRTの指示マニュアルを参照											X		
事前/併用の薬, 手続き	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬																
割り当てられた投与スケジュールごとの経口化合物Aの投与[d]		毎週 注意点: 代替的な投与スケジュールをSRCの決定に基づいて実施してもよい。														
日記カードの提供／検討		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IP 管理記録		X						X				X		X		
安全性評価																
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身長	X															
体重	X	X			X	X	X	X	X (C2のみ)	X	X (C2のみ)	X	X	X		

【０６７７】

【表３５－２】

		処置期間													追跡期間	
		サイクル1						サイクル2-4				サイクル5+				
	スクリーニング	WK1			WK2	WK3	WK4	WK1	WK2	WK3	WK4	WK1	WK3	EOT	安全性[b]	長期[c]
事象[a]	D-28-1	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D15	≤ 28 日	28日(±2日)	3ヶ月(±2週)
バイタルサイン	X	X			X	X	X	X	X (C2のみ)	X	X (C2のみ)	X	X			
理学的検査	X	X						X				X				
ECOG PS	X	X						X				X				
B 症状評価 (NHLのみ;	X	臨床的に必要な場合												X		
12誘導ECG (1回又は3回)[e]	X (D1前の≥72時間)	X				X (D17のみ)		X				X		X		
LVEF (ECHO/MUGA)	X	臨床的に必要な場合												X (±7d)		
妊娠検査 (FCBPのみ)	X	X						X				X		X		
血液検査	X (D14-1)	X		X	X	X	X	X	X (C2のみ)	X	X (C2のみ)	X		X		
LDHでの化学実験, 尿酸検査	X (D14-1)	X			X	X	X	X	X (C2のみ)	X	X (C2のみ)	X		X		
トリグリセリドとコレステロール (絶食)	X	X						X				X		X		
PT (またはINR), PTT	X (D14-1)	X	臨床的に必要な場合											X		
アミラーゼ、リパーゼ、T細胞サブセット (CD4+とCD8+), TSH		X							X (2サイクルごと)			X (2サイクルごと)		X		
尿検査	X (D14-1)	X						X				X		X		
HCCのみを有する被験体の肝炎ウイルス評価	X							X (サイクル3のみから開始される奇数サイクル)				X (サイクル3のみから開始される奇数サイクル)				

【０６７８】

【表３５－３】

		処置期間													追跡期間	
		サイクル1						サイクル2-4				サイクル5+				
	スクリーニング	WK1			WK2	WK3	WK4	WK1	WK2	WK3	WK4	WK1	WK3	EOT	安全性[b]	長期[c]
事象[a]	D-28-1	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D15	≤ 28 日	28日(±2日)	3ヶ月(±2週)
神経内分泌マーカー	X	X						X				X		X[e]		
腫瘍マーカー(NEPCとNEHCCと他の腫瘍を有する被験体、関連がある場合)	X	X						X				X		X[e]		
骨マーカー	X (D14-1)	X (各3サイクル)												X[k]		
PK および PD 評価																
血液, PK		詳細な採取スケジュールは表14を参照														
血液 (全血), PD		詳細な採取スケジュールはセクションを参照														
血清PD (NECとSCLC のみ)		X		X	X											
腫瘍生検[f]	X (D28-D1 投与前)					X (D16またはD17)[f]								X		
保管された腫瘍組織 (FFPE)	X[g]															
有効性																
固形腫瘍/NHL 評価: CT/MRI画像化[h]	X										X (D28±7d; C2&C4)	X (C6のD28 ± 7d, 次にq3サイクル,i.e., C9, C12の終わり等)		X		
NHL特異的: 骨マーカー評価、骨髄の関与がわかっている、または疑わしい場合	X[i]											X, CRを確認した場合のみ		X, CRを確認した場合のみ		
NHL特異的: FDG PETまたはPET/CTスキャン(腫瘍がFDG陰性の場合は不要)	X											X, CRを確認した場合のみ				
追加の追跡																

【０６７９】

【表３５－４】

		処置期間													追跡期間	
		サイクル1						サイクル2-4				サイクル5+				
	スクリーニング	WK1			WK2	WK3	WK4	WK1	WK2	WK3	WK4	WK1	WK3	EOT	安全性[b]	長期[c]
事象[a]	D-28-1	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D15	≤ 28 日	28日(±2日)	3ヶ月(±2週)
事後抗ガン治療															X	X
SAE追跡															X	
生存率の追跡																X

略語: AFP = アルファフェトプロテイン; 抗HBc = B型肝炎コア抗体; 抗HCV = C型肝炎表面抗体; 抗HBS = Ｂ型肝炎表面抗体; β - hCG =ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン; C = サイクル; CBC = 全血球計算; CR = 完全寛解; CT = コンピューター断層撮影; D = 日(s); ECHO = 心エコー図; ECOG = 米国東部癌治療共同研究グループ; FCBP = 子供を産む可能性のある女性; FDG PET = 18-フルオロ-デオキシグルコースポジトロン断層法; FFPE =ホルマリン固定された、パラフィン包埋; HBsAg; Ｂ型肝炎表面抗原; HCC =肝細胞癌; INR =国際標準比; IRT =自動応答技術; LVEF =左室駆出率; mo = 月; MUGA =マルチゲートスキャン; NHL =非ホジキンリンパ腫; PD =薬力学; PK =薬物動態; PS = パフォーマンスステータス; PT =プロトロンビン時間; PTH =副甲状腺ホルモン; PTT =部分トロンボプラスチン時間; q = 毎; SAE = 重篤な有害事象; TSH =甲状腺刺激ホルモン; WK(s) = 週.

a この安全性の経過観察は、電話で行ってもよい（セクション6.3.1を参照）。２年まで、または死、追跡不能、治験の終了のいずれか最初に起こったものまでの、長期の生存の追跡。記録の検討によって行ってもよい。

b すべての治験訪問/手続きには±3日のウィンドウがあり、すべての検査血液サンプルは、この表またはセクション6に規定のない限り投与前に採取すべきである。

c サイクル6以降は１日目のみ求められる

d 中央の読み取り結果が検討に利用可能なように、スクリーニングの３回のECGは、１日目の投与に先立つ≥72時間に行われなければならない。

e PDが事前に文書化されていない場合.

f 対になった腫瘍生検はパートBでは必須であり、パートAでは強く推奨される。すべての包含/除外基準が満たされた後に、スクリーニング生検を得る必要がある(D7-D1投与前)。化合物Aが2回連続して投与されたならば、サイクル１の生検は16または17日目に行ってもよい (+7日のウィンドウ)。.

g スクリーニング中に新しい生検が採取されない場合にのみ必須

h 疾患進行、新たな抗癌療法の開始、または全試験の同意の撤回以外の理由で処置を中止したすべての被験体は、新たな全身性の抗癌療法の進行および／または開始まで、指定された腫瘍評価スケジュールに従って追跡される。

Ii 被験体の最も最近の骨髄生検が正常である場合は省いてもよい。さらに、事前分析がサイクル１の１日目以前の９０日以内に行われた場合、この分析は省いてもよい。結果の履歴はeCRFに記録される。

j 8日と22日の訪問はサイクル3以降は省いてもよい。

k 直近28日以内に行った場合は省いてもよい。

【０６８０】

すべての治験訪問には、下記または事象の表（表３４を参照）に規定されない限り、±３日のウィンドウがある。すべての治験用の血液サンプルは、別段の定めがない限り投与前に採取されるべきである（例えばＰＫサンプル）。

【０６８１】

治験の手順は、原資料および電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録されるべきである。被験体がスクリーニングに失敗した場合、最小の情報が、データベース指示ごとにｅＣＲＦに文書で記録される。

【０６８２】

スクリーニングウィンドウは化合物Ａの最初の投与に先立つ２８日（±３日）に開始する。このセクション、行われる処置に関する詳細情報、およびスケジュールについては表３４を参照されたい。

【０６８３】

プロトコルの放棄は、以下なる場合であってもこの治験の遂行中は認められない。
【０６８４】
安全性の検査分析は局所的に行われる。スクリーニングの臨床検査値は、被験体の適格性を実証しなければならないが、必要ならば、スクリーニングウィンドウ内で繰り返されてもよい。ＩＣＤは、資格のある治験スタッフによってすべての被験体に、スクリーニング訪問において投与される。それは、他の治験手順の開始前に被験体および管理スタッフによって署名され、日付が記入されなければならず、その完了は原資料とｅＣＲＦに文書で記録されなければならない。すべてのスクリーニング試験と処置は、表３４に示されるスケジュールに従って、化合物Ａの最初の投与に先立ち、２８日（±３日）以内に完了されなければならない。
【０６８５】
インフォームドコンセントを得た後、下記をスクリーニングにおいて行なう：
・包含と除外の基準は、スクリーニングで評価され、原資料とｅＣＲＦに記録される。
・避妊カウンセリング：資格のある医療従事者は、被験体の避妊カウンセリングに特有の要件により、セルジーンまたは被指名人によって訓練される。一旦訓練されると、医療従事者は、産児制限の使用を含むすべての条件を被験体が遵守していること、および被験体が化合物Ａに関連するリスクを理解していることを確実にするために、化合物Ａの投与に先立って被験体をカウンセリングする。
・病歴と腫瘍の病歴と外科的な治療歴、人口統計データ（各被験体の生年月日、性別、人種およびエスニシティを含む）を、地方条例に違反しないように、スクリーニング中に収集する。腫瘍の病歴は、主要な診断と日付、治療、および反応の詳細な履歴を含む。
・事前の、および併用される薬と処置についての情報を収集する。
・自動応答技術（ＩＲＴ）への登録。
・有害事象のモニタリング。
・身長と体重の測定。
・バイタルサインの評価。
・理学的検査（原資料の記録のみ）およびＥＣＯＧパフォーマンスステータス。
ｏＮＨＬを有する被験体については、リンパ節の測定値、および脾臓および／または肝臓の拡大の文書化を、原資料とｅＣＲＦに記録する。
・Ｂ症状の評価（ＮＨＬの被験体のみ）：Ｂ症状は、感染症の他の証拠がなく、２週間以上続く発熱（＞１００．５°Ｆ、または３８°Ｃ）、感染の証拠がなく１ヶ月以上続く寝汗、および先立つ６ヶ月以内での１０％を超える体重減少である。
・３回の１２誘導心電図は、適格基準を満たすために、投与前の中央読み取り値から得て評価した結果を用いて化合物Ａの最初の投与の７２時間前に行なわれる。
・左心室駆出率（ＬＶＥＦ）評価。
・出産する可能性のあるすべての女性に対する妊娠検査。適切な避妊法および胎児暴露の潜在的なリスクが、スクリーニング中に被験体と議論される。出産の可能性のある女性のための二重の避妊法（その１つはバリア法でなければならない）（例えば、経口、注射可能、または着床可能なホルモン避妊薬；子宮内避妊器具；殺精薬によるバリア避妊法；または精管切除したパートナー）、および男性用の単一の避妊法（コンドーム）を、ＩＣＤに署名した時から、試験を通して（投与の中断を含む）、および化合物Ａの最後の投与から９０日間、使用しなければならない。これは原資料に記録される。
・臨床検査は、化合物Ａの最初の投与に先立ち１４日以内に完了する。
・有効性／腫瘍の評価
・スクリーニングにおいて（最初の投与の１４日以内に）採取される骨マーカー（Ｎ－テロペプチドおよび骨特異的アルカリホスファターゼ）
・神経内分泌および腫瘍のマーカーは、化合物Ａの最初の投与に先立って完了される。
－ＳＣＬＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥＰＣ：ＰＳＡ、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ

－ＮＥＨＣＣ：アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＭＴＣ：ＣＥＡ、カルシトニン、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥ膵癌：Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡおよびパンクレアスタチン
－他のＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－適切な他の腫瘍マーカー、すなわち卵巣癌用のＣＡ１２５
・新たな腫瘍の生検
－スクリーニング中に新たな腫瘍を採取しない場合にのみ、保管されている腫瘍組織（ＦＦＰＥ）の回収が義務づけられる。
・ＨＣＣの被験体のみについて：
－ＡＦＰ
－ＨＢｓＡｇ、抗ＨＢＳ、抗ＨＢｃ、およびＨＣＶ（スクリーニングのみ）
－ＨＢｓＡｇ、全ＨＢｃＡｂ、および／またはＨＢｃＡｂ　ＩｇＭが陽性である場合、Ｂ型肝炎ウイルス量（ＰＣＲによるＨＢＶ　ＤＮＡ量）の測定。
－ＨＢＶ用の適切な抗ウイルス剤による抗ウイルス剤治療の確認が、陽性のＢ型肝炎表面抗原、ＨＢｃＡｂ　ＩｇＭ、および／またはウイルス量を有する被験体において求められ、適切な第１線の薬剤として、エンテカビル、テノホビルおよびラミブジンがあげられる（ラミブジンがより高い抵抗率を有することに留意されたい）。
－陽性のＨＢＶウイルス量、ＨＢｃＡｂ　ＩｇＭ、および／またはＨＢｓＡｇを有する被験体は、既に肝臓専門医の治療下にあるのでなければ、肝臓専門医に照会されるべきである。

【０６８６】
訪問と評価は表３４に示される。処置の６サイクルを完了し、かつ治験薬を継続する被験体は、より頻繁な訪問を臨床的に必要とされない限りは、その後の各サイクル（サイクル６以上）の１日目（±３日）に、クリニック訪問／評価を行なうように要求されるのみである。

【０６８７】
被験体がＩＣＤに署名した時に始まり、治験を通じて、化合物Ａの最後の投与後の２８日目まで摂取される、または行われるすべての併用薬および処置は、原資料とｅＣＲＦに記録される。

【０６８８】
有害事象および重篤な有害事象（ＳＡＥ）は、被験体がＩＣＤに署名した時から、化合物Ａの最後の投与後２８日目まで、記録される。

【０６８９】
ＡＥを経験する被験体は、治験責任医師が決定するようにして、関連する臨床評価および臨床検査でモニタリングされる。進行中のＡＥに関する解決日を立証するすべての努力を行う。ＡＥは、ｅＣＲＦのＡＥのページ、および被験体の原資料に記録される。いつでも可能な時に発疹の写真を得て、匿名化し、および将来の検索のために適切に保存すべきである。

【０６９０】
被験体の体重は、表３４に表記された訪問で原資料とｅＣＲＦに記録される。

【０６９１】
バイタルサインは、体温、血圧、脈拍数、および呼吸速度（肺に腫瘍のある被験体のみ）を含み、および表３４に記載されるように安全性のモニタリングのために治験中、様々な時点で記録される。

【０６９２】
記録された測定値は、原資料とｅＣＲＦにキャプチャされる。

【０６９３】
人間ドックおよびＥＣＯＧパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ　ＰＳ；付録Ｄを参照）は、表３４に記載される訪問において行なわれる。両方の結果が原資料に記録される。ＥＣＯＧ　ＰＳに関する結果もまた、ｅＣＲＦに収集される。

【０６９４】
理学的検査での発見は、正常または異常のいずれかに分類される。異常である場合、異常および臨床的な重要性の記述は原資料に提供される。ベースラインからの臨床的に有意な変化は、ｅＣＲＦのＡＥのセクションに記録される。
【０６９５】
ＮＨＬを有する被験体については、リンパ節の測定、および脾臓および／または肝臓の拡大の記録を、原資料とｅＣＲＦに記録する。
【０６９６】
ＮＨＬを有する被験体については、Ｂ症状の評価は表１３に記載される訪問において行われ、および結果は原資料とｅＣＲＦに記録される。
【０６９７】
Ｂ症状は、感染症の他の証拠がなく、２週間以上続く発熱（＞１００．５°Ｆ、または３８°Ｃ）、感染の証拠がなく１ヶ月以上続く寝汗、および先立つ６ヶ月以内での１０％を超える体重減少である。
【０６９８】
三回の標準的な１２誘導心電図（ＥＣＧ）が、表３４に記載される訪問で記録される。１２誘導心電図は、血液採取に先立って取られるべきであり、これは両者が名目上同時に予定されている場合である。１２誘導心電図（律動、心拍数、ＰＲ区間、ＱＲＳ群、ＱＴ区間、およびＱＴｃＦ区間を報告する２５ｍｍ／秒での１２誘導）は、被験体が少なくとも５分間、背臥位にあった後に行なわれる。
【０６９９】
三回のＥＣＧ（２±１分間隔内で３回の記録）を、以下の時点で行う：
・スクリーニング
・サイクル１
－１日目：投与前（投与前の３０分以内）、および投与後２、４、８、２４時間（±１０分）
－８、１５および２２日目：投与前（投与前の３０分以内）、および投与後４時間（±１０分）
・サイクル２以上
－１日目：投与前（投与前の３０分以内）。
【０７００】
単一のＥＣＧはＥＯＴ訪問時に行なわれる。
【０７０１】
代わりの投与スケジュールについては、サイクル１の１５日目のＥＣＧが、サイクル１での化合物Ａの最後の投与日に行なわれる。
【０７０２】
治験責任医師は、ＥＣＧの結果の自身の解釈に基づいて、即時に臨床的決定を行い、およびｅＣＲＦにＥＣＧの全体的評価を提供する。
【０７０３】
ベースラインからの臨床的に有意な変化は、ｅＣＲＦのＡＥのセクションに記録される。
【０７０４】
ＥＣＧ出力もまた、最終的な分析と解釈のために中央のＥＣＧ研究室にアップロードされる。
【０７０５】
左心室駆出率（ＬＶＥＦ）（マルチゲートスキャン［ＭＵＧＡ］、または心エコー像［ＥＣＨＯ］）は、スクリーニング時にすべての被験体に行われる。臨床的に必要であれば、追跡評価を行なうべきである。追跡評価は、スクリーニング評価で使用されたのと同じ手順を使用するべきである。臨床的に有意な減少は、ＬＶＥＦにおける≧２０％の絶対的減少、または４５％未満への低下のいずれかとして定義される。
【０７０６】

出産の可能性のある女性（ＦＣＢＰ）は、以下を有する性的に成熟した女性として定義される：
・子宮摘出および左右の卵巣摘出を行っていない、および、
・少なくとも２４ヶ月連続して自然に閉経していない（例えば、先立つ２４ヶ月間、連続して常に月経がある）（癌治療後の無月経によっては出産の可能性は除外されない）。
【０７０７】
治験責任医師は、この定義に従ってＦＣＢＰとして女性被験体を分類する。妊娠検査は、非ＦＣＢＰの被験体には必要とされないが、ｅＣＲＦおよび原資料にその妥当性が記録されなければならない。妊娠検査は地域の研究所によって行われる。
【０７０８】
ＦＣＢＰについては、妊娠検査は表３４に記載される訪問時に行なわれる。
・少なくとも２５ｍＩＵ／ｍＬの感度での血清妊娠検査が、スクリーニングで、および治験治療のサイクル１の１日目より前の７２時間以内の血清または尿での妊娠検査で得られる。治験責任医師が２つのスクリーニングの妊娠検査を陰性であると確証するまで、被験体は化合物Ａを受け取らない場合もある。
・血清または尿による妊娠検査（治験責任医師の裁量と、最小の検査感受性［２５ｍＩＵ／ｍＬ］に基づく）は、すべてのサイクルの１日目より前の７２時間以内と、処置（ＥＯＴ）訪問の最後に行われるべきである。治験責任医師が妊娠検査を陰性であると確証するまで、被験体は化合物Ａを受け取らない場合もある。
・ＦＣＢＰのである被験体、またはパートナーがＦＣＢＰである男性の被験体は、化合物Ａを受けている間、および化合物Ａの最後の投与後９０日間は、妊娠をもたらし得る行為を避けなければならない。性行為を本当に断っているかどうかが毎月モニタリングされ。原資料に記録される。
【０７０９】
妊娠検査に関する結果は、原資料とｅＣＲＦに記録される。
【０７１０】
以下の臨床評価は、表３４に記載される試験中の時点において行われる。すべてのサンプルは、別段の定めのない限り、投与前に採取されるべきである。臨床評価は原資料とｅＣＲＦに記録されることになり、以下の通りである：
・血液学検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、ＷＢＣパラメータに関する絶対数でのＷＢＣ計算、および血小板数を含む、全血球計算（ＣＢＣ）。
－サイクル１の１日目に、絶対数でのＣＢＣが行われ、および薬物の投与前に結果を参加基準に照らして検査する。
・血液生化学検査：アルブミン、総タンパク量、重炭酸塩またはマグネシウム、リン、カルシウム、クレアチニン、尿素／ＢＵＮ、ブドウ糖（絶食≧６時間）、カリウム、ナトリウム、塩化物、総ビリルビン（正常範囲外の場合は分画する）、アルカリホスファターゼ、ＡＳＴまたは血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（ＳＧＯＴ）、ＡＬＴまたは血清グルタミン酸ピルビン酸転移酵素（ＳＧＰＴ）、ＬＤＨおよび尿酸。
・絶食（≧６時間）トリグリセリドおよびコレステロール。
・特別な化学作用：アミラーゼ、リパーゼ、Ｔ細胞サブセット（ＣＤ４＋およびＣＤ８＋）、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ；遊離Ｔ４に対する異常反射がある場合）。
・凝固：ＰＴ（またはＩＮＲ）、およびＡＰＴＴ
・尿検査：尿試験紙
－２＋またはより大きなタンパク質、またはタンパク尿の悪化が最初に現れる事象の場合、顕微鏡検査、および尿アルブミンとクレアチニン比率。
・血清クレアチニン＞１．５ｘＵＬＮの場合、包含基準を満たすためにスクリーニングで必要とされる、イオヘキソール、イヌリン、５１Ｃｒ　ＥＤＴＡまたは１２５Ｉイオタラミック酸塩等の外因性のろ過マーカーを使用した、測定されたクレアチニンクリアランス定量。
・３サイクルごとにＥＯＴ（先の２８日間に行われなかった場合）に採取される骨マーカ

ー（Ｎ－テロペプチドおよび骨特異的アルカリホスファターゼ）。
・ＨＣＣ被験体のみ：
－ＡＦＰ（ベースラインで上昇した場合）
－ベースラインで陽性のＢ型肝炎ウイルス負荷、および／またはＥＯＴで陽性のＨＢｓＡｇ、全ＨＢｃＡｂ、および／またはＨＢｃＡｂ　ＩｇＭを有する被験体におけるＢ型肝炎ウイルスＤＮＡの定量（サイクル３のみから開始される、およびより頻繁には治験責任医師の裁量で開始される奇数のサイクル）。
・ＮＥＰＣ被験体のみ：
－ＰＳＡ
・ＮＥＰＣのＰＳＡを例外としてベースラインで上昇した場合、神経内分泌および腫瘍マーカーをモニタリングする必要がある。
－ＳＣＬＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥＰＣ：ＰＳＡ、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥＨＣＣ：アルファフェトプロテイン、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＭＴＣ：ＣＥＡ、カルシトニン、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
－ＮＥ膵癌：Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡおよびパンクレアスタチン
－他のＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
【０７１１】
何らかの理由で処置を止めさせた被験体に対して、恒久的に処置を中止する決定が下された後できるだけ早く（≦２８日）、ＥＯＴ評価を行うべきである（手順については表３４を参照）。
【０７１２】
ＡＥ報告および併用薬情報のために、化合物Ａの最後の投与後２８日間、すべての被験体を追跡する。２８日間（±３日）の安全性の経過観察の連絡は電話で行われてもよい。加えて、その後いつでも治験責任医師が知ることになった、化合物Ａとの関係が疑われるＳＡＥが、報告される。
【０７１３】
安全性の経過観察の訪問後に、すべての被験体は、続く３ヶ月（±２週）ごとに、２年まで、または死亡、経過観察不能、あるいは治験の終了のいずれか最初に起こったものまでの生存の経過観察を受ける。新しい疾患用の治療薬が同じタイムスケジュールで収集されるべきである。
【０７１４】
生存についての経過観察は、記録審査（公記録を含む）および／または被験体、家族、または被験体を処置する医師との電話での連絡によって行われてもよい。
【０７１５】
腫瘍評価はスクリーニングで行なわれ、大脳の関与がわかっている、または疑われる被験体、およびＮＥＰＣを有するすべての被験体に対する胸と腹部と骨盤のＣＴ、および脳スキャン（ＣＴまたはＭＲＩ）が含まれる。スクリーニングの後、放射線学的な腫瘍評価を、スクリーニングで使用される同じＣＴ／ＭＲＩモダリティを使用して、サイクル２と４と６の最後（２８日±７日）に、その後は３サイクルごとに行なう。前のスキャンが２８日以内にあった場合、ＥＯＴスキャンを得る必要はない。
・さらにＮＨＬ被験体については、腫瘍がＦＤＧ集積陰性であるとわかっていない限り、スクリーニングＦＤＧ　ＰＥＴまたはＦＤＧ　ＰＥＴ／ＣＴスキャンを行なう。続くスキャンはＣＲを確認するために得られる。
・骨髄の関与がわかっている、または疑われるＮＨＬ被験体については、フローイムノフェノタイピングを用いた骨髄評価をスクリーニングで行ない、および完全寛解（ＣＲ）を確認する。
・ＭＴＣ被験体については、スクリーニングアイソトープ骨スキャンはベースラインで行なわれる。これが骨転移を示唆する場合、骨病変のＸ線、ＣＴまたはＭＲＩをＢＬで行う

べきであり、および予定されている有効性評価の各々において同じ技術を繰り返すべきである。
・ＭＴＣ被験体については、肝臓ＭＲＩを行うべきであり、もしそれが利用可能でなければ、コントラストを高めた３倍相ＣＴスキャンを行うべきである。さらに、頚部のＭＲＩまたはＣＴスキャンを行なうべきである。これらはベースラインで、上記に規定されるように行なわれるべきである。
・ＮＥＰＣ被験体については、９９ｍＴｃ－メチレンジホスホン酸塩放射性核種骨スキャンをスクリーニングと、続くすべての有効性評価で行なうべきである。
・ＮＥＨＣＣ被験体については、腹部のコントラストを高めた３倍相ＣＴ／ＭＲＩスキャンを、スクリーニングと続くすべての有効性評価で行うべきである。

【０７１６】
疾患進行、新たな抗癌療法の開始、または全試験の同意の撤回以外の理由で処置を中止したすべての被験体は、新たな全身性の抗癌療法の進行および／または開始まで、指定された腫瘍評価スケジュールに従って追跡される。

【０７１７】
各スクリーニング後の評価における腫瘍反応は、固形腫瘍については付録Ｂに記載の固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１、ＮＨＬについては付録Ｃに記載の改定版悪性リンパ腫治療効果判定基準、ＮＥＰＣについてはＰＣＷＧ３２０１６（付録Ｊ）、およびＮＥＨＣＣについてはｍＲＥＣＩＳＴ（付録Ｉ）に基づいて、治験責任医師によって判定される。

【０７１８】
腫瘍マーカー、疾患の進行が事前に文書で記録されていない限り、すべてのサイクルの１日目およびＥＯＴにおけるスクリーニング時では、ＮＥＰＣについてはＰＳＡ、ＮＥＨＣＣについてはアルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）である。

【０７１９】
神経内分泌マーカーは、表１３に記載される訪問で行われ、結果は原資料とｅＣＲＦに記録される。ベースラインで高められたことがわかった神経内分泌マーカーは、被験体が事前に進行したことが文書で記録されていない限り、各サイクルの１日目、および治療の最後に追跡されるべきである。しかしながら、以下は最小限に追跡されるべきである：
・ＳＣＬＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
・ＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
・ＭＴＣ：ＣＥＡ、カルシトニン、Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ
・ＮＥＰＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰおよびＣｇＡ、
・ＮＥ膵臓または小腸ＮＥＣ：Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡおよびパンクレアスタチン

【０７２０】
パートＡに関するＰＫ評価は以下に記載される。パートＢに関するＰＫ評価は、この治験のパートＡで十分なＰＫデータを回収した後に提供される。

【０７２１】
血漿中の化合物ＡのＰＫの評価のために、血液サンプルは表３５に記載される時点ですべての被験体から採取される。各サンプル採取の実時間は、原資料と電子症例報告書（ｅＣＲＦｓ）に記録される。血漿中の化合物Ａの代謝物質の探索的分析は、ＰＫ評価のために採取された血漿サンプルを利用して行なわれてもよい。

【０７２２】

【表３６】

表35: パートA, サイクル1のための薬学的血液サンプリング

化合物A投与に関する時間(時)	採取ウィンドウ	1日目	8日目	15日目	22日目
0 (投与前)	投与前30 分以内	X	X	X	X
1	±5 分	X			X
2	±10 分	X			X
4	±10 分	X			X
6	±10 分	X			X
8	±10 分	X			X
11	±1 時間	X			X
24	±1 時間	X			X
48	±1 時間	X			X
72	±2 時間	X			X
96	±2 時間	X			X

【０７２３】
スポンサーは、治験治療の安全性について経過観察し、または、疾患の進行または治験治療に対する疾患の反応をより良く理解するために、ＰＫサンプルについての追加の分析を行ってもよい。
【０７２４】
サンプルの採取、取り扱いおよび処理の指示については、実験手引き書および付録Ｇを参照されたい。
【０７２５】
薬力学的バイオマーカーについてのスケジュールは以下に提供される：
・ＰＤバイオマーカー試験のための全血
－サイクル１、１日目：投与前（≦３時間）
－サイクル１、３日目
－サイクル１、５日目
－サイクル１、８日目：投与前（≦３時間）
－サイクル１、２４日目：投与前（≦３時間）
・ＰＤバイオマーカー試験のための血清（ＮＥＣとＳＣＬＣの被験体のみ）
－サイクル１、１日目：投与前（≦３時間）
－サイクル１、３日目
－サイクル１、８日目：投与前（≦３時間）
・ＰＤバイオマーカー試験のための腫瘍組織
－スクリーニング：投与の２８日前から１日前（包含と除外の基準がすべて満たされた後）
－サイクル１、１６日目または１７日目（＋７日）
－随意に、ＥＯＴ訪問までの任意の他の時点
【０７２６】
スポンサーは、治験治療の安全性について経過観察し、および疾患の進行または治験治療への疾患の反応をよりよく理解するために、ＰＤサンプルへの追加の分析を行ってもよい。
【０７２７】
パートＡでは、安全かつ実現可能であればいつでも、腫瘍生検を採取する。腫瘍生検はパートＢでは義務である。生検は、スクリーニングおよび１６日または１７日（＋７日）の

サイクル１に、外科生検（好ましい）またはコア針（可能であれば少なくとも３つの経路）によって採取される。治験薬処置がこの時までに中断され、または縮小される場合、被験体が化合物Ａの連続した２回の、計画された投与を受けた後、１～２日（＋７日）まで生検を延期すべきである。新しい生検がスクリーニング中に採取されない場合、保管された腫瘍サンプルが提供されなければならない。細針吸引は腫瘍生検材料のソースとしては十分でない。サンプルは、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）として処理されるべきである。最適には、腫瘍組織サンプル（スクリーニングおよび処置中）は同じ腫瘍部位から得られる。

【０７２８】

付加的に、随意の腫瘍生検は、維持療法または抵抗メカニズムの効果をそれぞれ解明するために、より後期の処置サイクルまたは続く処置の中止（２８日間の経過観察期間中のいつでもよい）中に、パートＡとパートＢの両方で得られてもよい。

【０７２９】

＜治験治療の記述＞

化合物Ａは６０９．６５の分子量のベシル酸塩である。それは白色から浅黄色の固形物である。化合物Ａは、０．５０ｍｇ、０．７５ｍｇおよび２．００ｍｇの有効成分含量で有効成分のみを含む、不透明なスウェーデンオレンジのカプセル剤としてクリニックに供給される。カプセル剤は、関連する国の保健機関の規制それぞれに応じた研究使用に適切なラベルを付けた、小児用安全キャップつきのＨＤＰＥボトルで供給される。

【０７３０】

化合物Ａは、週１回、パートＡとパートＢの両方で≧６時間続く一晩の絶食後に、朝の空腹時（すなわち朝食の≧１前）に少なくとも２４０ｍＬの水と共に投与される。被験体は、各投与後≧１時間は、食物または他の薬物治療の摂取を避けるべきである。被験体は、各４週（２８日）のサイクル中に、化合物Ａを経口で週１回、投与される。代替的な投与スケジュールは、ＳＲＣによる臨床的安全性と検査値の審査に基づいて、実施され得る。化合物Ａは、投与前評価の完了後に、クリニックで投与される。臨床的に重要な疾患進行、許容しがたい毒性、または被験体／医師の決定の撤回があれば、治験治療は中止されてもよい。

【０７３１】

用量漸増の決定のために、少なくとも３人の被験体が、連続したコホートに登録される。第１のコホートは、週１回の１．２５ｍｇの開始用量で処置される。被験体は、最小限の安全性評価および薬物暴露による、最低でも１サイクルの処置を完了しなければならず、または用量漸増の決定のために評価可能と見なされる処置の最初のサイクル内でＤＬＴを有していなければならない。被験体のコホートがこれらの基準を満たした時に、用量漸増の決定が下される。用量漸増の決定はＳＲＣによって下される。決定は、安全性情報、ＤＬＴ、サイクル１中のすべての処置に関係するＣＴＣＡＥグレード≧２の毒性データ、および評価可能な被験体からのＰＫデータを含む、進行中の治験で評価されたすべての投与レベルから利用可能な、すべての関連データの合成に基づく。被験体からのＰＫデータは、治験全体にわたって継続的に入手可能となり、それにしたがって投与は適合化される。次の被験体のコホートのために推奨される用量は、ＥＷＯＣ原則を伴うＢＬＲＭによって導かれる。

【０７３２】

適応性のあるベイズ法は、ＭＴＤを上回らない化合物Ａの投与レベルの推定を提供し、およびこの推定のためにすべての投与レベルでのすべてのＤＬＴ情報を組み入れる。一般に、次に推奨される用量は、ＤＬＴ比率が標的区間（１６－３３％にある真のＤＬＴ比率）内にあり、および常にＥＷＯＣ原則を満たす最も高い見込みを有する。ＥＷＯＣにつき、次の用量のＤＬＴ比率が０．３３を上回ることはありそうもない（＜２５％の事後確率）。すべての場合において、次のコホートへの推奨される用量は、以前の用量からの１００％の増加を超過しない。入手可能な臨床データのすべてを考察すると、用量のより小さな増加がＳＲＣによって推奨され得る。

【０７３３】
各用量コホートの被験体に関する手続き、および治験のための用量漸増／減量の決定のための規定は、以下のとおりである：
１．この治験は、各投与レベルで、少なくとも３人の評価可能な被験体のコホートにおいて、化合物Ａを評価することによって開始される。最初に、コホート間の用量のインクリメントは１００％である。１人の被験体がＤＬＴを経験する、または２人の被験体がグレード≧２の処置に関係する毒性を経験する場合、コホートのサイズは、現在のコホートおよび続くコホートに関して、６人の評価可能な被験体まで増やしてもよい。化合物Ａの用量の増加は、続く用量漸増コホート各々に対して≦５０％となる。一旦、２人の被験体がグレード≧２の処置に関係する毒性を経験すると、登録は、ＳＣＬＣと、ＭＴＣなどの他のＮＥＣを有し、Ｐｒｏ－ＧＲＰ、ＣｇＡまたはカルシトニン（ＭＴＣ被験体）、またはパンクレアスタチン（膵臓または小腸のＮＥＣ）を分泌する被験体に限定される。
２．コホートにおけるすべての評価可能な被験体に対するサイクル１の完了後に、ＥＷＯＣ原則を有する２つのパラメータのＢＬＲＭは、次の投与レベルに対するＳＲＣを推奨するために使用されるが、以下の例外がある：
－コホートの最初の２人の被験体がＤＬＴを経験する場合、ベイズモデルがこの新たな情報で更新されるまで、追加の被験体はそのコホートに登録されない。同様に、コホートにおける２人の被験体が、追加の被験体の登録前にＤＬＴを経験した場合、モデルは再評価される。
３．各コホートの後、ＳＲＣが集い、ＢＬＲＭ評価からのデータ、および有効な安全性（つまりＤＬＴおよび非ＤＬＴデータ）、ＰＫ、ＰＤ、および予備的な有効性情報を審査する。最終的な用量漸増の決定はＳＲＣによって下される。
【０７３４】
上記の工程を繰り返した後に、化合物Ａの用量は、以下の条件を満たした後にＭＴＤと宣言され得る：
・少なくとも６人の評価可能な被験体がその用量で処置された、
・その用量で標的区間（１６－３３％）にあるＤＬＴ比率が６０％を超え、または十分な数の被験体がＭＴＤ推定の正確さを保証するために試験に参加する事後確率。事後確率が６０％に近づくが６０％を上回らない、および
・用量はＢＬＲＭに従って推奨され、およびＳＲＣがそれを承認する。
【０７３５】
用量漸増は、ＭＴＤを確立することなく、安全性への懸念の出現に基づいて、ＳＲＣによっていつでも終了してよい。化合物Ａの安全性、許容性およびＰＫをよりよく理解するために、ＳＲＣの裁量において、被験体の追加のコホートが、さらなる用量漸増の前に、または用量漸増を続けている間に、先の投与レベルで、または中間の投与レベルで登録されてもよい。
【０７３６】
しかしながら、漸増の間の用量決定は、これらの用量に限定されない。プロトコルによって認められた用量の漸増および最大限の増加の間の決定時において超過していない場合もある、最高用量に関するＢＬＲＭの推奨に基づいて、中用量が被験体の続く新しいコホートに投与されてもよい。
【０７３７】
用量コホート、より高い用量コホート、中間の用量コホート、より小さな用量インクリメント、代替の投与スケジュール内の追加の被験体を評価する、またはＭＴＤを宣言するための決定は、さらに、臨床的および検査による安全性データの審査に基づいて、ＳＲＣによって決定される。
【０７３８】
化合物Ａの少なくとも１回の投与を受けたすべての被験体は、安全性に関する評価が可能である。
【０７３９】

第１の用量を用量漸増中に任意のコホートに投与した後、次の用量コホートが開始可能となる前に２８日間（サイクル１、ＤＬＴウィンドウ）、各コホートの被験体を観察する。１日当たり多くとも１人の被験体が、所与の用量漸増コホートに登録される。ＤＬＴについて評価可能な被験体は、以下のように定義される：
・ＤＬＴを経験せずに、サイクル１中に化合物Ａの計画された全用量の７５％を受けたもの、または
・化合物Ａの少なくとも１回の投与を受けた後にＤＬＴを経験したもの。
【０７４０】
ＤＬＴについて評価可能でない被験体は交替させられる。あらゆる用量コホート内の追加の被験体がＳＲＣの裁量で登録されてもよい。被験体内の用量漸増は、ＤＬＴ評価期間の間は許されない。
【０７４１】
ＭＴＤは最高用量であり、この用量により化合物Ａで処置された集団の３３％未満（集団のサンプルではない）が第１のサイクルでＤＬＴに苦しみ、および少なくとも６つの評価可能な被験体がこの用量で処置された。
【０７４２】
可変用量コホート（例えば、より頻繁ではない投与）は、ＳＲＣの裁量でＭＴＤを正確に判定するために評価されてもよい。
【０７４３】
用量漸増中のＤＬＴ評価期間はサイクル１（２８日）である。
【０７４４】
Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＮＣＩ）Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＴＣＡＥ）、バージョン４．０３が、有害事象の重症度の等級付けのためのガイドとして使用される。ＤＬＴは、事象が明らかに化合物Ａに関連していないと判定されない限り、ＤＬＴ評価内に生じる以下の毒性のいずれかとして定義される。用量制限毒性が以下に記載される：
・任意の持続時間の、グレード４の非血液学的毒性
・以下を除く非血液学的毒性グレード≧３：
－（最適な医学的管理で）３日間持続するグレード３の下痢、吐き気または嘔吐。
－（最適な医学的管理で）治験薬を中断している７日間以内にグレード≦２になり、同じ用量での治験薬の再開により同じレベルで再発しないざ瘡、膿疱、または斑状丘疹状のタイプ。
－（最適な医学的管理で）７日間の治験薬中断中にグレード≦２になり、同じ用量での治験薬の再開で同じレベルで再発しない、グレード３の疲労。
・以下の血液毒性：
－発熱性の好中球減少症
－７日間続くグレード４の好中球減少症
－７日間続くグレード４の血小板減少症、臨床的に重大な出血を伴うグレード≧３の血小板減少症
・サイクル１中に投与レベルの減少を必要とする、治験薬に関係ないと明確に判定されない限りのＡＥ
・治験期間中に起きた、安全委員会が用量制限を認める他の毒性。
【０７４５】
関連する臨床的症状または徴候（例えば、低マグネシウム血症、高マグネシウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、リンパ球数の増加または減少）のない個別の臨床的変化は、この定義に含まれない場合もある。これらの所見は、ＳＲＣによって議論され、審査される。
【０７４６】
減量は、サイクル１を含むすべてのサイクルにおいて許容される。用量漸増中のサイクル１で生じる減量はＤＬＴを成すが、被験体は減量した用量での化合物Ａを続けることを認

められる。
【０７４７】
用量の調整が必要であれば、投与回数をまず調整する。投与の省略および減量は、スポンサーの治験担当医師との相談後に認められる。一旦用量が減量されると、毒性がグレード≦１に達するまで漸増され得る。より高い用量において毒性が再発する場合、用量は再度、減量されるが、再度の漸増は認められない。被験体が２度の減量（１つは投与レベルに対するもの）の後に、容認できない毒性を経験し続ける場合、化合物Ａは恒久的に中止される。
【０７４８】
被験体内の用量漸増は、ＤＬＴ評価期間中には認められない。
【０７４９】
ＤＬＴの定義を満たすＡＥは、投与頻度の調整と、回復がなければ投与の中断を要する。処置に関係するグレード≧２の毒性が次の投与時までにグレード≦１にならなければ、投与を延期すべきである。そのような場合、投与を遅らせる最適な期間を決定するために、スポンサーの治験担当医師と討議すべきである。
【０７５０】
処置に関係するグレード≧３の毒性あるいは慢性的なグレード２の毒性は、化合物Ａの減量を正当化し得る。そのような事例は、用量の変更が行なわれる前に、スポンサーの治験担当医師と討議されるべきである。
【０７５１】
被験体内の用量漸増はＤＬＴ評価期間中は認められないが、サイクル≧３において、化合物Ａの割り当てられた用量を容認し、疾患進行の証拠のない被験体は、この治験の被験体の少なくとも１つのコホート（つまり、その投与レベルでＤＬＴを経験した評価可能な被験体の３３％≦）によって適切に容認されることが示された最も高い投与レベルまで、（治験責任医師の裁量と、スポンサーの治験担当医師との相談と合意により）漸増される。
【０７５２】
パートＢ（拡大段階）では、ＭＴＤを超えた用量漸増は認められない。
【０７５３】
処置は、毒性（脱毛症を除く）がグレード≦１またはベースラインレベルのいずれかに達するまで、最大４週間まで中断されてもよい。治験責任医師の裁量で、同じまたは減量された用量のいずれかで処置を再開してもよい。そのような処置の中断は、スポンサーの治験担当医師と討議されなければならない。
【０７５４】
用量漸増段階におけるＤＬＴ評価期間に、ＤＬＴ以外の理由によって化合物Ａの投与を＞１回免れることを伴う処置の中断により、被験体はＤＬＴに関して評価不能となり、投与コホートにおいてその被験体の代わりが必要となる。そのような処置の中断は、スポンサーの治験担当医師と討議されねばならない。
【０７５５】
造血成長因子、またはエリトロポイエチン、ダーベポエチン、果粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびＲＢＣ輸血または血小板輸血などの他の血液学的支持（ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃ　ｓｕｐｐｏｒｔ）が、治療意図を有する試験において認められる。Ｇ－ＣＳＦの治療用途は、グレード３／４の好中球減少症、またはすべてのグレードの発熱性の好中球減少症を経験する被験体に対して、いつでも可能である。顆粒球（または顆粒球マクロファージ）生長因子の予防的使用は、サイクル１の間は認められない。
【０７５６】
グレード３または４の好中球減少症、および／またはグレード３または４の血小板減少症を有する被験体は、グレード≦１になるまで臨床検査によって頻繁にモニタリングされるべきである。適切であれば、抗菌剤、抗真菌剤、および抗ウイルス剤による予防法が考慮されるべきである。

【０７５７】
腫瘍による痛みまたは処置によって生じた痛みは、オピオイド、およびコデイン、メペリジン、プロポキシフェン、またはモルヒネなどのオピオイド関連の鎮痛剤によって制御することができ、これらは臨床医の裁量において、および医学的必要に従って投与される。出血のリスクは、特に血小板減少症の設定において、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）およびアスピリンの使用に先立って考慮されるべきである。可能であればＮＳＡＩＤＳとアスピリンは避けるべきであり、およびパラセタモールを代わりに投与すべきである。
【０７５８】
食道／胃粘膜の保護のための粘膜コーティング剤は、ＧＩ出血に関する被験体のモニタリングと同様に、治験責任医師の裁量で推奨される。しかしながら、プロトンポンプ阻害剤は、ＮＥＣの被験体における神経内分泌マーカーに影響を与える場合もあり、したがって適切であればヒスタミン（Ｈ２）受容体アンタゴニストを優先的に投与すべきである。
【０７５９】
被験体は、ＧＩの不快感または痛み、食欲不振、便の変化、あるいは下血の全ての症状を報告するよう奨励される。下痢を経験する被験体を、付録Ｆで提供されるガイドラインに従って管理することが推奨される。ロペラミドなどの下痢止剤による治療は、グレード１－２の下痢の最も初期の発症において開始されるべきである。予防処置として、および下痢の処置のために、下痢止薬を投与してもよい。脱水症と電解質障害は迅速に治療されるべきである。低繊維食などの下痢を改善するための、および液体吸収を増加させるための一般的処置と考慮すべきであり、および体重を密にモニタリングすべきである。
【０７６０】
過量投与は、本プロトコルに関して定義されるように、化合物Ａの投与のみを指す。１回当たりの用量に基づいて、過量投与は、関連する有害事象または後遺症に関わらず、所与の被験体に割り当てられた化合物Ａの、プロトコルに明示された用量を超える、以下の量として定義される：
・ＰＯ　プロトコルに規定された用量を超える量
【０７６１】
スケジュールまたは頻度に基づき、過量投与は、プロトコルが求めるスケジュールまたは頻度よりもより頻繁なものとして定義される。
【０７６２】
過量投与が偶然または故意であったかどうかに関わらず、全ての過量投与を含む投薬についての完全なデータを、症例報告書で報告すべきである。
【０７６３】
適格な被験体は、パートＡ（用量漸増）において順次、登録される。パートＢ（用量拡大）での登録は、該当する場合、疾患コホートおよび投与スケジュールによって階層化される。
【０７６４】
自動応答技術（ＩＲＴ）システムは、パートＡにおける被験体の投与レベルの割り当て、およびパートＢにおける腫瘍コホートを追跡するために使用される。
【０７６５】
化合物Ａ用のラベルは、限定されないが、スポンサーの名前と住所と電話番号、プロトコルの番号、化合物Ａ、剤形と強さ（該当する場合）、１つの容器当たりの化合物Ａの量、ロット番号、有効期限日（該当する場合）、薬物識別／キット番号、服用指示、保存条件、および所与の注意書き、および／または該当する場合の規制文を含む。地方条例ごとに、該当する場合は、追加の情報がラベルに含まれていてもよい。セルジーン（または被指名人）は、化合物Ａの受領を文書化するための手順と共に、化合物Ａを集計して一致させ、かつこのプロセスを文書化するための手順を、治験責任医師および関係施設要員と審査する。
【０７６６】
セルジーン（または被指名人）はまた、施設ｖｓセルジーン（または被指名人）に対する

責任を含む、化合物Ａの返却、廃棄および／または破壊のためのプロセスを、治験責任医師および関係施設要員と審査する。

【０７６７】

薬剤師、または治験責任医師による被指名人のみが化合物Ａを調剤する。各被験体に調剤され、各被験体によって摂取された化合物Ａのカプセル剤の数の記録を保存しなければならない。薬剤師または治験責任医師により被指名人は、適切な治験記録に、調剤された／投与された用量を文書で記録する。

【０７６８】

＜併用される薬剤と処置＞

被験体がＩＣＤに署名した時から摂取が開始された全ての薬剤（評価対象の腫瘍に対する事前の癌治療を除く）、および処置の中断後２８日までの試験中の全ての併用治療は、用量、投与頻度、および治療使用のための理由と共に、原資料および併用薬のｅＣＲＦに文書で記録される。

【０７６９】

治験薬の投与前に行われたすべての事前の化学療法（生物学、免疫学、または放射線治療）および抗癌性外科手術は、ｅＣＲＦの適切なセクションに記録される。

【０７７０】

治験責任医師は、ＩＣＤに署名した後にとった新たな薬物治療について、治験スタッフに通知するように被験体に指示する。全ての薬物治療および有意な非薬物療法（薬草剤、理学療法など）、および既存の薬物を用いた投与における変更は、ｅＣＲＦに文書で記録される。

【０７７１】

被験体の治療に必要と認められた併用薬／治療の使用は認められるべきである。薬物の吸収または代謝に影響すると疑われる変更が併用薬に対して行われた場合、繰り返しのＰＫ評価を行ってもよい。下記は、許容される併用薬および手順である：

・≧グレード１の下痢を有する被験体は、ジフェノキシラート／アトロピン（ロモティル）、またはロペラミド（イモジウム）、または下痢用の代替的な市販薬による処置を速やかに開始すべきである。後に行われる化合物Ａの投与に対する、下痢止剤を用いた準備投与が適切である場合もあり、メディカルモニターと討議すべきである。

・被験体がＣＴＣＡＥ≧グレード１の吐き気または嘔吐を経験するまで、抗催吐薬は差し控えられる。次に被験体は、治験責任医師の裁量において、デキサメタゾンを含む予防的な抗催吐薬を受け取ってもよい。

・治験責任医師の裁量により、予防的な粘膜保護剤が適切な場合もある。しかしながら、プロトンポンプ阻害剤は、ＮＥＣの被験体における神経内分泌マーカーに影響を与える場合もあり、したがって適切であればヒスタミン（Ｈ２）受容体アンタゴニストを優先的に投与すべきである。

・ＨＢＶ用の適切な抗ウイルス物質を用いた抗ウイルス治療は、陽性のＢ型肝炎表面抗原、ＨＢｃＡｂ　ＩｇＭ、および／またはウイルス量を有するＨＣＣの被験体に必要であり、適切な第１線の薬剤として、エンテカビル、テノホビルおよびラミブジンがあげられる（ラミブジンがより高い抵抗率を有していることに留意されたい）。化合物Ａを投与する場合、ＨＣＶの処置に適切なレジメンを中断すべきでない。

・顆粒球生長因子の治療用途は、発熱性の好中球減少症またはグレード３／４の好中球減少症を経験している被験体に対して、いつでも認められる。顆粒球コロニー刺激因子または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を用いた慣例的な予防処置。

・化合物Ａの開始に先立ち少なくとも４週間、組み換えエリトロポイエチンまたはダーベポエチンαの安定的投与を受けた被験体は、試験を通してそれらの前処置投与を継続してもよい。もし貧血に関する併存原因の臨床的疑い（例えば、化合物Ａによる誘発）がなければ、被験体は、サイクル２で開始されるエリトロポイエチン刺激剤（ＥＳＡ）を用いたデノボ処置を、事前の化学療法への暴露に続く低増殖性の貧血症のために始めてもよい。

・非経口のインフルエンザ予防接種が許容される。

・慣例的な感染症予防は必要ではない。しかしながら、抗生物質、抗ウイルス剤、抗ニューモシスティス、抗真菌剤、または他の予防法が、治験責任医師の裁量において試験中に実施されてもよい。
・ビスホスホネート（例えばパミドロネート、ゾレドロネート）または他の薬剤（例えばデノスマブ）を用いた処置は、骨転移の進行を予防または遅らせるために許容される。試験を通じて安定した投与レジメンの維持が推奨される。
・癌関連の症状（例えば局所的な骨痛）の処置のための限局性の姑息的放射線治療は、疾患進行を示すものでなければ、治験責任医師の裁量において治験治療中に認められるが、疾患進行を示す場合には被験体は中止されるべきである。
・被験体は、維持療法としてグルココルチコイドの生理学的代替投与（最大で１０ｍｇ等量の毎日のプレドニゾン）を受けてもよい。
・維持ホルモン療法は、乳癌または前立腺癌の病歴を有する被験体に認められる。
・適切であれば、ソマトスタチン類似体（ＳＳＡ）を症状の抑制のために使用してもよい。

【０７７２】

被験体が試験されている間、他の試験的治療を使用してはならない。

【０７７３】

被験体が試験されている間、治験治療以外の抗癌療法（化学療法、生物学的または試験的な治療、および手術）を被験体に行ってはならない。そのような処置が必要な場合、被験体の試験を中断しなければならない。被験体が試験されている間、免疫抑制剤での処置は認められない。そのような処置が必要な場合、被験体の試験を中断しなければならない。

【０７７４】

抗凝固薬（例えば、ワルファリン、低分子ヘパリン、Ｘａ因子阻害剤、トロンビン拮抗薬）の慢性的な治療投与による処置は認められない。治験責任医師が注意深く考慮して医学的に必要であった場合、抗凝血薬の短期間の予防的投与が被験体に考慮されてもよい（例えば、手術後に入院した被験体）。

【０７７５】

化合物ＡはＣＹＰ３Ａ４の基剤でもよい。これらのＣＹＰ酵素の強い誘発因子または阻害因子であることが知られている薬物は避けるべきである。これらの薬物の１つを使用する必要がある場合、化合物Ａとの併用に先立って、リスクと有益性をスポンサーの治験担当医師と議論すべきである。

【０７７６】

これらの薬物の例として以下があげられる（包括的ではない）：
・ＣＹＰ３Ａ４／５阻害因子：アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルおよびテリスロマイシン
・ＣＹＰ３Ａ４／５誘発因子：リファンピンとカルバマゼピン

【０７７７】

プロトンポンプ阻害薬は、可能であれば、バイオマーカーへの可能性のある効果ゆえに、ＮＥＣの被験体では避けるべきである。臨床的に適切であれば、被験体は最初の投与の少なくとも７日前に、Ｈ２拮抗薬に変更されるべきである。

【０７７８】

血小板減少症の可能性の観点から、ＮＳＡＩＤＳとアスピリンは可能であれば避けるべきであり、およびパラセタモールを代わりに投与すべきである。

【０７７９】

＜統計的考察＞

本試験の主たる目的は、重度の固形腫瘍（ＮＥＣを含む）および再発性／難治性のＮＨＬを有する成人被験体に、４週間にわたり週に一度（２８日サイクル）、経口で投与された時の、化合物Ａの安全性、許容性、およびＭＴＤを判定することである。第２の目的は、化合物Ａの抗腫瘍活性の初期評価を行うことであり、およびそのＰＫ指数を判定することである。

【０７８０】
データ要約／統計分析は、該当する場合は、試験パート（パートＡまたはＢ）、投与スケジュール、投与レベル（パートＡ）、および腫瘍コホート（パートＢ）によって行なわれる。
【０７８１】
試験集団の定義は以下のとおりである：
・登録集団：包含／除外基準を満たす全ての被験体。
・処置集団：登録し、および化合物Ａの少なくとも１回の投与を受けた全ての被験体。
・有効性評価可能（ＥＥ）集団：試験に登録し、適格基準を満たし、化合物Ａの少なくとも１つのサイクル（割り当てられた用量の少なくとも７５％の摂取）を完了し、およびベースラインと少なくとも１つの有効なベースライン後腫瘍評価を有する全ての被験体。
・薬物動態（ＰＫ）評価可能集団：登録し、化合物Ａの少なくとも１回の投与を受け、および少なくとも１つの測定可能な化合物Ａの濃度を有する全ての被験体。
・バイオマーカー評価可能（ＢＥ）集団：登録し、治験薬の少なくとも１回の投与を受け、不適格の評価を除く少なくとも１つのバイオマーカー評価を有する全ての被験体。
【０７８２】
試験のパートＡの間、過量投与制御を伴う用量漸増（ＥＷＯＣ）原則によって導かれる適応性のあるベイズ流ロジスティク回帰（ＢＬＲ）モデル（２つのパラメータを備える）は、用量漸増のためのものである。サンプル数を判定する形式上の統計的な電力計算は、この試験では行なわれなかった。被験体の実数は、試験される投与レベル／用量コホートの数に左右される。しかし、被験体の予想される数はおよそ５０である。
【０７８３】
パートＡからＭＴＤが判定された後、パートＢは、あらかじめ指定された腫瘍タイプごとにおよそ２０の追加の被験体を登録する。
【０７８４】
パートＢでは、サンプル数は電力計算ではなく、この種の探索的研究において従来使用される臨床的、経験的、実践的な考察に基づいて判定される。パートＢの用量拡大中に、各腫瘍コホートごとに少なくとも１４の有効性評価可能な被験体が最初に集められる（ａｃｃｒｕｅｄ）。４ヶ月以上の応答者またはＳＤが観察されれば、腫瘍コホートはおよそ２０の被験体へと拡大される。
【０７８５】
パートＡでは、被験体のベースライン特性は、登録された集団に対する用量コホートによって概括される。パートＢでは、被験体のベースライン特性は腫瘍タイプによって概括される。年齢、体重、身長、および他の連続的な人口統計学的およびベースライン変数は、記述統計を用いて概括される。活動度、ジェンダー、人種、および他のカテゴリー変数は、頻度分布を用いて概括される。病歴のデータは、器官別大分類および優先使用語によって、頻度分布を用いて概括される。
【０７８６】
処置と試験からの被験体の傾向（解析集団の割当、進行中、中止、加えて主な理由）は、頻度とパーセントを用いて概括される。施設によって登録された被験体の概要が提供されるだろう。プロトコル違反は頻度分布を使用して概括される。補助的な対応する被験体リストがさらに提供される。
【０７８７】
有効性の分析は、処置集団に基づいており、および用量コホートと投与スケジュール（パートＡ）または腫瘍タイプと投与スケジュール（パートＢ）ごとの、臨床的有用率（ＣＢＲ）、客観的奏効率（ＯＲＲ）、反応または安定している疾患の期間、無増悪生存率（ＰＦＳ）、および進行（ＴＴＰ）とＯＳへの時間の概要を含む。腫瘍治療効果（ＣＲ、ＰＲ、ＳＤ、ＰＤ、または評価不能）は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（ＲＥＣＩＳＴ）バージョン１．１、ＮＥＨＣについてはｍＲＥＣＩＳＴ、ＮＥＰＣについてはＰＣＷＧ２３、およびＩＷＧ基準に従って、治験責任医師により評価される。ＣＢＲ

は、ＣＲ、ＰＲまたは永続性のＳＤ（ＳＤの４ヶ月≧の持続）の腫瘍反応として定義される。ＯＲＲは、最良効果がＣＲまたはＰＲである被験体のパーセントとして定義される。ＳＤが最良効果である場合、試験参加後に少なくとも１回、最初の投与から最低８週間の間隔をおいた後に（つまり、最初のベースライン後効果判定時点－評価ウィンドウに一致）、Ｘ線写真で記録しなければならない。ＳＤの最良効果の最低時間に満たない場合、被験体の最良効果は後の評価の結果に左右される。例えば、最初の評価においてＳＤ（最初の評価は、ＳＤについての最低持続基準を満たさない）、および２度目の評価においてＰＤを示す被験体は、ＰＤの最良効果を有すると分類される。ＳＤについての最低持続基準を満たさなかった場合、最初のＳＤ評価後の追跡評価を受けなかった被験体は、評価不能とみなされる。

【０７８８】

両側９５％のＣｌｏｐｐｅｒ－Ｐｅａｒｓｏｎ正確信頼区間がＯＲＲとＣＢＲの推定のために提供される。類似の分析が、有効性評価可能集団と共に、効果の確定したそれらの被験体を包含するために実行される。

【０７８９】

ＣＲまたはＰＲの最良効果を有する被験体について、ＣＲ／ＰＲの基準が最初に満たされた（いずれかが最初に記録された）時点から、進行性疾患が客観的に文書に記録された最初の日付まで、効果期間を測定する。ＳＤの最良効果を有する被験体について、最初の投与日から、進行の基準が満たされるまで、ＳＤ期間を測定する。化合物Ａの中止に先立って進行が文書に記録されていない場合、全奏効の期間、およびＳＤの期間は、最後の適切な腫瘍評価の日付で打ち切られる。

【０７９０】

治験責任医師の評価に基づいた効果期間／ＳＤ期間は、処置された集団についての記述統計（平均値、標準偏差、中央値、最小および最大）によって概括される。カプラン－マイヤー法を使用して、実測値および打ち切り値に基づいて算出される中央値を除いて、全ての他の統計（平均値、標準偏差、最小および最大）が、実測値のみに基づいて算出される。ＴＴＰは、最初の投与から腫瘍の進行までの時間として定義される。無増悪生存率（ＰＦＳ）は、化合物Ａの最初の投与から、進行性疾患の最初の発生または何らかの原因による死までの時間として定義される。データの締切日において、進行も死も起こらなかった被験体は、最後の適切な腫瘍評価日で打ち切られる。ＰＦＳは、処置された集団についての記述統計（平均値、標準偏差、中央値、最小および最大）を用いて概括される。カプラン－マイヤー法を使用して、実測値および打ち切り値に基づいて算出される中央値を除いて、全ての他の統計（平均値、標準偏差、最小および最大）が、実測値のみに基づいて算出される。

【０７９１】

生存期間（ＯＳ）は、化合物Ａの最初の投与から、何らかの原因による死までの時間として定義され、ＰＦＳに関して記載されたものと類似の方法で分析される。

【０７９２】

神経内分泌の被験体における、血清神経内分泌マーカーの経時的評価が概括される。

【０７９３】

治療創発的有害事象（ＴＥＡＥ）を含む有害事象、検査評価、バイタルサイン、ＥＣＧ結果、ＥＣＯＧパフォーマンスステータス、ＬＶＥＦ評価、理学的検査、バイタルサイン、治験治療への曝露、併用薬の評価、および出産の可能性のある女性に対する妊娠検査を、処置された集団に対して（パートＡでは用量コホート、およびパートＢでは腫瘍タイプによって）概括する。

【０７９４】

観察された有害事象を、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ）、バージョン１８．１以上、器官別大分類（ＳＯＣ）および優先使用語（ＰＴ）を使用して分類する。被験体ごとの分析では、２回以上同じＡＥを有した被験体を、１回のみと数える。全ての有害事象を、ＳＯＣ、ＰＴおよびＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード（バージョン４．０以上）によって概括す

る。治験治療の中止をもたらす有害事象、すなわちグレード３または４として分類される治験薬関連のＡＥおよびＳＡＥ（死を含む）を別個に作表する。全てのＡＥ、ＴＥＡＥ、ＳＡＥ（死を含む）、およびそれらの属性の、被験体ごとのリストを提供する。

【０７９５】

臨床検査の結果を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）および訪問ごとに記述的に概括し、それはさらにベースラインからの変化の表示を含む。ベースラインから、最悪のベースライン後の検査値までの変化（低い／正常／高い）を実証する変化表を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）毎に、クロス集計で表示する。処置期間中の、ベースラインから最悪のベースライン後の重篤度グレードまでの、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレードの変化を実証する類似の変化表を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）毎に、適用可能な分析のためにさらに提示する。ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ重篤度グレード（該当する場合）に従った異常な臨床検査データ、異常なフラグ（低いまたは高い）、および後者の臨床的重篤度のリストを提供する。

【０７９６】

グラフ式の表示（例えば「スパゲッティ」図または箱ひげ図）を、キーとなる臨床検査項目のために提供する。

【０７９７】

バイタルサインについての記述的統計、すなわち観測値とベースラインからの変化の両方を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）および訪問毎に概括する。ベースラインから、最悪のベースライン後値までの変化を実証する変化表を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）毎にクロス集計で表示する。バイタルサインの測定値は、被験体ごと、および訪問ごとに表記される。

【０７９８】

ＥＣＧパラメータおよびベースラインからの変化を、記述統計を使用して、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）および訪問毎に概括する。ベースライン後の異常なＱＴｃ値（ＱＴｃＦとＱＴｃＢの両方）を、頻度分布を用いて、以下の５つのカテゴリーに関して概括する：

・ＱＴｃ＞４５０ミリセカンド
・ＱＴｃ＞４８０ミリセカンド
・ＱＴｃ＞５００ミリセカンド
・ベースラインからのＱＴｃ増加＞３０ミリセカンド
・ベースラインからのＱＴｃ増加＞６０ミリセカンド

【０７９９】

ベースラインから最悪のベースライン後への変化の異常性の質的評価（つまり、「正常」、「異常、臨床的に有意ではない」、および「異常、臨床的に有意」、または「正常」と「異常」）を、用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）毎にクロス集計で表示する。被験体ごと、訪問ごとのＥＣＧパラメータのリストを提供する。

【０８００】

正式な中間分析は計画していない。データは継続的に見直される。

【０８０１】

ＥＷＯＣ原則を備えた漸増によって導かれる適応性のあるＢＬＲＭは、用量を推奨し、かつ試験の漸増段階中にＭＴＤを推定するために使用される（さらなる詳細については付録Ｅを参照）。

【０８０２】

試験の漸増パートにおけるＤＬＴ関係は、以下のベイズ流ロジスティク回帰モデルによって記載される：

【０８０３】

【数１１】

$$\log\left(\frac{p_j}{1-p_j}\right)=\log\alpha+\beta\cdot\log\left(\frac{d_j}{d^*}\right),\alpha>0,\beta>0$$

ｐｊは用量におけるＤＬＴ比率であり、ｄｊは投与レベルであり、ｄ＊＝３０ｍｇは基準用量であり、αはｄ＊におけるＤＬＴのオッズである。

【０８０４】

モデルパラメータ（ｌｏｇ（α），ｌｏｇ（β））に対する曖昧な二変量正規事前分布は、各用量におけるＤＬＴの確率用の、臨床前データおよび広い信頼区間からの事前推定量（中央値）に基づいて導き出される。事前ＭＴＤは、臨床前データに基づいて３０ｍｇであると推定される。最初の投与に関するＤＬＴの確率は低いと推定される。モデルパラメータの事前分布のパラメータは、Ｎｅｕｅｎｓｃｈｗａｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）に記載された、弱情報事前分布を構成するための方法に基づいて選択され、および表６で提供される。

【０８０５】

【表３７】

表36. モデルパラメータの二変量正規分布に関する事前パラメータ

パラメータ	中央値	標準偏差	相関
log(α),log(β)	(-0.693, 0.205)	(2, 0.75)	0

【０８０６】

仮の投与レベルは、１．２５ｍｇ、２．５ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２２．５ｍｇ、３０ｍｇおよび３７．５ｍｇである。しかしながら、治験のために選択された実際の投与レベルは、喫緊の安全性情報に基づいて、仮の投与レベルとは異なる場合もあり得る。

【０８０７】

各被験体コホート後に、異なる投与レベルにおけるＤＬＴ比率の確率に関する事後分布が得られる。この分析の結果は、各投与レベルにおける真のＤＬＴ比率がそれぞれ以下の区間にあるであろうという、推定の確率の観点から概括される

・［０，０．１６）過少量投与
・［０．１６，０．３３）標的とされた毒性
・［０．３３，１．００］過度の毒性

【０８０８】

ＥＷＯＣを伴う漸増の原則に従って、被験体の各コホート後に推奨される用量は、ＥＷＯＣを満たす用量内の標的区間（１６％、３３％）に低下するＤＬＴ比率の最も高い事後確率を有するものであり、つまり投与におけるＤＬＴ比率が過度の毒性区間に低下すること（＜２５％の事後確率）はありそうもない。

【０８０９】

標的とされた毒性の事後確率を最大化する用量は、ＭＴＤの最良の推定量であり、しかしそれは、データの量が不十分な場合には、過量投与基準に従って容認される用量ではない場合もあることに留意されたい。曖昧な事前情報をＤＬＴ確率に関して使用すれば、試験の初期段階では、この漸増手続きは保守的な方略を反映する。

【０８１０】

適応性のあるベイズ流ロジスティックモデルによって推奨された用量は、調査されるべき次の投与レベルを決定する際に、分析時に観察された毒性プロフィールの臨床的評価に統合されるガイダンスおよび情報として見なされ得る。

【０８１１】

化合物ＡのＡＵＣ、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、ｔ１／２、ＣＬ／Ｆ、およびＶｚ／Ｆなどの血漿ＰＫパラメータが、化合物Ａの血漿濃度－時間プロフィールから、非コンパートメント分析法によって算出される。適切であれば、他のＰＫパラメータを計算してもよい。

【０８１２】

被験体の数（Ｎ）、平均値、標準偏差（ＳＤ）、変動係数（ＣＶ％）、幾何平均値、幾何学的なＣＶ％、中央値、最小値、および最大値を含む概略的な統計が、化合物Ａの濃度に関して、名目上の時点、試験日および用量コホート毎に提供される。血漿濃度の平均値および個々のプロットが、オリジナルおよびセミログプロットの両方の尺度で提示される。概略的な統計がさらに、化合物ＡのＰＫパラメータ用に、試験日および用量コホート毎に提供され、表形式で提示される。

【０８１３】

化合物Ａに関する集団ＰＫ分析を、血漿薬物曝露の個体間差と要因（共変数）を探索するために行ってもよい。化合物Ａの用量、血漿への暴露、および選択された臨床エンドポイント（例えば、毒性、有効性、および／またはバイオマーカーの測定値）の関係性が探索されてもよい。集団ＰＫモデルは、暴露－反応に関する知識と組み合わせて、パートＢまたは第２相試験用の投与レジメンの同定を助けるために使用されてもよい。

【０８１４】

ベースライン、ベースライン後値、およびベースラインからの変化、または神経内分泌マーカーを含むバイオマーカーのベースラインからのパーセント変化について、記述統計（Ｎ、平均値、ＳＤ、中央値、最小値、および最大値）が用量コホート（パートＡ）または腫瘍タイプ（パートＢ）毎に提供される。

【０８１５】

被験体の経時的なバイオマーカーの結果がプロットされる。処置前および処置中のバイオマーカーレベルの比較は、ウィルコクソンの符号付順位検定によって行なわれる。バイオマーカー分析から有意で有効な結果を得ることができれば、バイオマーカーレベルのパーセント変化と、ＯＲＲとＣＢＲを含む臨床エンドポイントとの関係性が探索される。集団ＰＫモデルは、暴露－反応に関する知識と組み合わせて、パートＢまたは第２相試験用の投与レジメンの同定を助けるために使用されてもよい。

【０８１６】

＜有害事象＞

ＡＥは、試験の過程で被験体に現われ得る、または悪化し得る、有害で、意図しない、または好ましくない医学的事象である。それは、病因に関わらず、新たな併発性の病気、悪化する併発性の病気、外傷、または臨床検査値を含む被験体の健康状態の併発性の障害である場合もある。悪化（つまり、既存の疾病の頻度または強度における、臨床的に有意な逆転）は、ＡＥと見なされるべきである。診断または症候群の個々の兆候または症状よりもむしろ、診断または症候群がＣＲＦのＡＥページに記録されるべきである。

【０８１７】

治験薬に関する乱用、撤回、感度または毒性は、ＡＥとして報告されるべきである。過量投与は、偶然か故意であるか、それがＡＥに関係しているか否かに関わらず、過量投与ＣＲＦで報告されるべきである。偶然または故意の、治療薬の過量投与による続発症は、ＡＥ　ＣＲＦでＡＥとして報告されるべきである。過量投与の続発症がＳＡＥであれば、続発症はＳＡＥ報告書およびＡＥ　ＣＲＦで報告されなければならない。結果としてＳＡＥをもたらす過量投与は、ＳＡＥ報告書およびＣＲＦにおいて、事象の原因として識別されるべきだが、それ自体をＳＡＥとして報告すべきではない。

【０８１８】

過量投与の場合には、被験体は適切にモニタリングされるべきであり、必要であれば対症療法を受けるべきである。化合物Ａの過量投与に対する既知の対処解毒法は存在しない。実際の処置は、臨床症状の重篤度、および処置を行う医師の判断と経験に依存すべきである。

【０８１９】

全ての被験体は試験の間、ＡＥに関してモニタリングされる。評価は、以下のいずれか、または全てのパラメータのモニタリングを含み得る：被験体の臨床症状、検査または病理学的または外科的所見、理学的検査の所見、他の試験および／または手続きからの所見。

【０８２０】

すべてのＡＥは、被験体がインフォームドコンセントに署名したときから、化合物Ａの最後の投与後２８日まで、その後のいつでも治験責任医師が知ることになった、化合物Ａとの関係が疑われるＳＡＥと共に、治験責任医師によって記録される。ＡＥとＳＡＥは、ＣＲＦのＡＥページ、および被験体の原資料に記録される。全てのＳＡＥは、ファックスまたは他の適切な方法によって、ＳＡＥ報告書または承認された同等の様式を使用して、治験責任医師がその事象について知ってから２４時間以内に、医薬品安全担当に報告されなければならない。

【０８２１】

資格のある治験責任医師は、重篤度に関して全ての有害事象を評価する。

【０８２２】

＜重篤度＞

ＳＡＥは、いかなる投与においても起こるＡＥである：

・結果として死に至る；

・生命を脅かす（つまり、治験責任医師の見解では、被験体はＡＥによる差し迫った死の危険にある）；

・入院患者の入院または既存の入院の延長を要する（入院は、滞在日数にかかわらず、入院患者の入院として定義される）；

・持続的または重篤な障害／無能力に至る（通常の生活機能を行うための被験体の能力の本質的破壊）；

・先天性異常／先天的欠損症；

・重要な医学的事象を成す。

重要な医学的事象は、直ちに生命を脅かしまたは死に至る、入院、または障害に至ることはないかもしれないが、被験体を危険にさらし得る、または先に表記された他の結果のうちの１つを防ぐための医学的または外科的介入を要し得るものとして定義される。医学的および科学的な判断は、そのようなＡＥが重篤であるかどうかを決定するために行われるべきである。

【０８２３】

ＳＡＥとみなされない事象は、以下の目的の入院である：

・プロトコルの治療投与のための標準的手続き。しかしながら、治療投与の合併症のための入院または入院の延長は、ＳＡＥとして報告する。

・疾病の悪化に関連しない、試験される適応症の慣例的な処置あるいはモニタリング。

・試験される適応症の慣例的な処置としての、血液投与または血小板輸血。しかしながら、そのような輸血の合併症のための入院または入院の延長は、報告可能なＳＡＥのままである。

・プロトコル／疾病関連の試験（例えば、外科手術、スキャン、内視鏡検査、臨床検査のためのサンプリング、骨髄サンプリング）のための手続き。しかしながら、そのような手続きの合併症のための入院または入院の延長は、報告可能なＳＡＥのままである。

・ＡＥの欠如における、技術的、実用的、または社会的理由による入院または入院の延長。

・計画された（つまり、治験における処置の開始に先立って計画された）手続き；原資料とＣＲＦに記録されなければならない。合併症のための入院または入院の延長は、報告可能なＳＡＥのままである。

・試験される適応症とは関係がなく、ベースラインから悪化していない既存の疾病の、待機的処置または待機的手術。

・上記の他の重篤度基準を満たさない限りの、緊急外来患者治療あるいは入院に至ることのない観察。

【０８２４】

ＡＥが重篤と見なされれば、ＣＲＦのＡＥページ／画面およびＳＡＥ報告書の両方を完成させなければならない。各ＳＡＥについて、治験責任医師は、重篤度、開始および停止日、ＩＰとの関係、ＩＰに関して講じられた処置、および結果を提供する。

【０８２５】

＜重篤度／強度＞

ＡＥとＳＡＥの両方について、治験責任医師は、事象の重篤度／強さを評価しなければならない。ＡＥの重篤度／強度は、有害事象共通用語規準（Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＴＣＡＥ）、バージョン４．０）；ｈｔｔｐ：／／ｃｔｅｐ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ｐｒｏｔｏｃｏｌＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ／ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃ＿ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ／ｃｔｃ．ｈｔｍ＃ｃｔｃ＿４０の現在有効な下位版に従い、被験体の症状に基づいてグレード付けされる。ＣＴＣＡＥで定義されないＡＥは、以下の尺度に従って重篤度／強度を判定すべきである：

・グレード１＝軽症：一時的または軽い不快感；活動の制限はない。医療行為／治療を要さない。

・グレード２＝中等症：軽度から中程度の活動の制限、ある程度の援助を要する場合もある；医療行為／治療を要さない、または最小限の医療行為／治療を要する

・グレード３＝重症：著しい活動の制限、常にある程度の援助を要する；医療行為／治療を要する、入院の可能性あり

・グレード４＝生命を脅かす：活動の極度の制限、大幅な援助を要する；大幅な医療行為／治療を要する、入院またはホスピスケアの可能性あり。

・グレード５＝死：死に至る事象。

【０８２６】

用語「重症（ｓｅｖｅｒｅ）」は、特定の事象の強さ（軽症の、中等症の、または重症の筋梗塞など）を記載するためにしばしば使用される；しかしながら、事象そのもの（重症の頭痛など）の医学的重要度は比較的些細である場合もある。この基準は、被験体の生命または機能を脅かす事象に関する、被験体／事象の結果あるいは活動基準に基づく、「重篤な」と同じではない。重症度ではなく重篤度が、規制義務を定義するための規準となる。

【０８２７】

＜因果関係＞

以下に定義されるように、治験責任医師は、ＩＰの投与と、ＡＥ／ＳＡＥの発生との関係を、疑わしくない又は疑わしいと確定しなければならない：

疑わしくない：有害事象とＩＰ投与との因果関係は、ありそうもない又は薄い、あるいは他の薬物、治療の介入、または基礎疾患が、観察された事象の十分な説明となる。

疑わしい：ＩＰ投与が有害事象を引き起こした合理的な可能性がある。「合理的な可能性」は、ＩＰと有害事象の因果関係を示唆する証拠があることを意味する。現在利用可能な情報に基づき、すべてのＡＥ／ＳＡＥに関して因果関係を評価し、提供するべきである。追加の情報が利用可能になれば、因果関係を再評価して提供する。

【０８２８】

事象が、対照薬、すなわちセルジーンによって製造または提供されていない補助的または付加的なＣＣ－９００１１に関連する疑いがあると評価された場合、事象を報告する際に製造者の名前を提供しなければならない。

【０８２９】

＜持続時間＞

ＡＥとＳＡＥの両方について、治験責任医師は、事象の開始および停止日の記録を提供する。

【０８３０】

＜とるべき行動＞

治験責任医師は、該当する場合、ＡＥまたはＳＡＥの結果としてＩＰを用いて行われた行動（例えば、適切であれば、ＩＰの中止、中断または減量）を報告し、および事象に対し

て併用および／または追加の処置がとられた場合に報告する。
【０８３１】
＜結果＞
治験責任医師は、ＡＥとＳＡＥの両方に関する事象の結果を報告する。被験体の治験への参加の中止に際しても解決されなかったすべてのＳＡＥは、回復する（ベースラインに戻る）まで、続発症を伴って回復するまで、または（ＳＡＥによる）死まで、追跡されなければならない。
【０８３２】
異常な検査値に関して、異常が以下である場合、異常な臨床検査値はＡＥであると考えられる：
・結果として治験の中止に至る異常；
・処置、化合物Ａ投与の緩和／中断、または他の治療の介入を要する異常；または、
・有意な臨床的重要性、例えば、新しい疾患プロセスおよび／または臓器毒性を示すもの
、と判断される異常、または既存の疾病の増悪または悪化である異常。
【０８３３】
重症度グレードにかかわらず、重篤度基準を満たす検査異常のみが、重篤な有害事象として文書に記録される必要がある。
【０８３４】
検査異常が診断または症候群の１つの構成要素である場合、診断または症候群のみが、ＣＲＦのＡＥページ／画面に記録されるべきである。もし異常が診断または症候群の一部ではなかった場合、検査異常はＡＥとして記録されるべきである。可能であれば、検査異常は、単純に異常な検査結果としてではなく、医学用語で記録されるべきである（例えば、血小板の減少ではなく血小板減少症）。
【０８３５】
出産の可能性のある女性被験体、または男性被験体の出産の可能性のあるパートナーのいずれかにおいて起こるすべての妊娠または妊娠の疑いは、速やかに報告すべき事象である。妊娠している女性（例えば、介護者、薬剤師、治験コーディネーター、またはモニター）の化合物Ａとの接触もまた、速やかに報告され得る事象である。被験体が化合物Ａを投与されている、または被験体が化合物Ａを最後に投与されてから９０日以内に起こる妊娠および妊娠の疑い（疾患の状態に関わらず、出産の可能性のある女性被験体におけるβ－ｈＣＧの増加または陽性の妊娠検査を含む）は、速やかに報告され得る事象とみなされる。治験薬は直ちに中止されることになる。妊娠、妊娠の疑い、または陽性の妊娠検査は、電子メール、電話、またはファックス、あるいは他の適切な手段により、妊娠第一次報告書または承認された同等の様式を使用して、セルジーンの医薬品安全担当に速やかに報告されなければならない。
【０８３６】
女性被験体は、さらなる評価と助言のために、産婦人科医、好ましくは生殖毒性に熟達している産婦人科に紹介されるべきである。治験責任医師は、妊娠の完了まで女性被験体を追跡し、妊娠経過報告書、または承認された同等の様式を使用して、妊娠の結果（正常および異常な結果のいずれも）をセルジーンの医薬品安全担当に通知しなければならない。
【０８３７】
妊娠の結果が異常であった場合（例えば自然流産）、治験責任医師は異常な結果をＡＥとして報告する。異常な結果が重篤基準のいずれかを満たす場合、ファックスまたは他の適切な方法により、治験責任医師が事象を知ってから２４時間以内に、ＳＡＥ報告書または承認された同等の様式を使用して、セルジーンの医薬品安全担当にＳＡＥとして報告されなければならない。
【０８３８】
生後２８日以内に起こったすべての新生児死亡は、因果関係に関係なくＳＡＥとして報告される。加えて、子宮内での化合物Ａとの接触に関係すると治験責任医師が疑う２８日以降の乳児死亡もまた、ファックスまたは他の適切な手段により、治験責任医師が事象を知

ってから２４時間以内に、ＳＡＥ報告書または承認された同等の様式を使用して、セルジーンの医薬品安全担当に報告すべきである。

【０８３９】

化合物Ａを摂取している男性被験体の女性パートナーが妊娠した場合、化合物Ａを摂取している男性被験体は治験責任医師に通知し、および妊娠した女性パートナーは、直ちに彼らの医療サービス提供者に電話するように助言されるべきである。該当する場合、男性被験体への化合物Ａは中止される必要があるかもしれないが、治験責任医師とメディカルモニターの裁量で後に再開されてもよい。

【０８４０】

ＳＡＥに関する基準を満たすＡＥは、ＣＲＦのＡＥページ／画面での記録に加えてＳＡＥ報告書を完成させることが求められる。全てのＳＡＥは、ファックスまたは他の適切な手段により（例えば電子メールを介して）、治験責任医師が事象を知ってから２４時間以内に、ＳＡＥ報告書または承認された同等の様式を使用して、セルジーンの医薬品安全担当に報告される。この指示は、経過報告書と共に最初のＳＡＥ報告書にも関係する。

【０８４１】

治験責任医師は、これらの様式上のデータが正確で一致していることを保証するように求められる。この要件は、試験期間中に起きた（被験体がインフォームドコンセントに著名した時から、化合物Ａの最後の投与後２８日まで）、すべてのＳＡＥ（化合物Ａとの関係に関わらず）、または、その後のいつでも治験責任医師が知ることになった、化合物Ａに関係すると疑われるＳＡＥに適用される。処置に先立って（ＩＣＤに署名した後に）起きた重篤な有害事象が把握されるだろう。

【０８４２】

ＳＡＥ報告書は、ＳＡＥの詳細な説明を提供し、入院記録および他の関係資料の簡潔な要約を含むべきである。被験体が死亡し、検死が行なわれた場合、検死報告書と死亡診断書のコピーは、可能になり次第、スポンサーの医薬品安全担当に送られる。経過データは、続くＳＡＥ報告書、または承認された同等の様式で詳述され、セルジーンの医薬品安全担当に送られるべきである。

【０８４３】

現地の立法が要求する場合、治験責任医師は、ＳＡＥについて治験審査委員会／倫理委員会（ＩＲＢ／ＥＣ）に通知し、事象についての全ての関連する一次情報および経過情報を提供する責任がある。験責任医師は、セルジーンおよびＩＲＢ／ＥＣとの通信を含むすべてのＳＡＥ情報のコピーを保存しなければならない。

【０８４４】

ＳＡＥに関する問合せは、ファックスまたは電子メールによってセルジーンの医薬品安全担当から施設へと伝達される。返答期間は５営業日を超えないことが期待される。緊急の問合せ（例えば、因果関係評価を逃した）は電話によって行われる場合もある。

【０８４５】

規定上の報告のために、セルジーンの医薬品安全担当は治験薬概要書に基づいて、化合物Ａに関係すると疑われる事象の予測を判定する。

【０８４６】

アメリカでは、予期せぬ重篤な有害反応の疑い（ＳＵＳＡＲ）はすべて、２１　ＣＦＲ　３１２．３２に従い、迅速な方法で報告される。

【０８４７】

欧州経済地域（ＥＥＡ）内の国々に関しては、セルジーンまたは正式代表者は迅速な方法で、規制当局および関係のある倫理委員会に、臨床試験指令（２００１／２０／ＥＣ）および、ヒト用の治験薬の臨床試験から生じる有害反応報告書の収集、検証、および公開に関する詳細な手引き（ＥＮＴＲ／ＣＴ３）に従って、さらに各国独自の要件に従って、予期せぬ重篤な有害反応の疑い（ＳＵＳＡＲ）を報告する。

【０８４８】

疾患の進行、疾患の進行に関係した死などの有害事象（化合物Ａに関連する重篤な事象の

欠如下における）、および試験された適応症の再発による重篤な事象は、スポンサーによって規制当局に迅速に報告されるべき対象ではない。
【０８４９】
セルジーンまたはその正式代表者は以下の情報を治験責任医師に通知するものとする：
・重篤で予期しない、本試験または他の試験における化合物Ａの使用に関連する疑いのあるＡＥ（例えばＳＵＳＡＲ）；
・ヒト被験体にとっての著しいリスクを示唆する、突然変異誘発性、催奇形性、あるいは発癌性の報告を含む、実験動物による試験からの発見。
【０８５０】
現地の立法が要求する場合、治験責任医師は、これらの新しい重篤で予期しないＡＥまたは被験体に対する重大なリスクについて、自身のＩＲＢ／ＥＣに速やかに通知するものとする。
【０８５１】
治験責任医師は、セルジーンおよびＩＲＢ／ＥＣとの通信を含むファイルに、全ての関係のある安全性情報のコピーを保管しなければならない。
【０８５２】
＜中止＞
以下の事象は、被験体に治験薬を中止させるのに十分な理由と見なされる：
・有害事象
・被験体による撤回
・有効性の欠如
・医師の決定
・プロトコル違反
・進行性の疾患
・死
・経過観察不能
・その他（ＣＲＦに明記されるもの）
【０８５３】
処置の中止理由は、ＣＲＦおよび原資料に記録されるべきである。有害事象に続く処置の中止の場合、化合物Ａの最後の投与後２８日間、被験体を追跡するあらゆる努力がなされる。
【０８５４】
被験体の処置を中止する決定は、処置を行う医師の責任内にあり、スポンサーによって延期または拒否されることはない。しかしながら、被験体を中止させる前に、治験責任医師はメディカルモニターに連絡をとり、見直しと討議のための適切な関係書類を送付してもよい。
【０８５５】
注意：好中球減少症、血小板減少症、他の異常等の、臨床的に重要と思われる検査結果は、ベースラインまたはグレード１に戻るまで追跡されるべきである。
【０８５６】
以下の事象は、被験体に治験を中止させるのに十分な理由と見なされる：
・スクリーニングの失敗
・被験体による撤回
・有効性の欠如
・医師の決定
・プロトコル違反
・進行性の疾患
・死
・経過観察不能
・その他（ＣＲＦに明記されるもの）

【０８５７】
治験中止の理由はＣＲＦ、および原資料に記録されるべきである。
【０８５８】
＜緊急手順＞
緊急事態において、治験責任医師は、プロトコルの緊急連絡先情報のページ（表題紙の後）に表記される番号に電話し、責任のあるスポンサー治験医師／医療モニターまたは被指名人と連絡をとるべきである。
【０８５９】
スポンサーの治験医師／医療モニターまたは被指名人に連絡することができないであろう場合には、プロトコルの緊急連絡先情報のページ（表題紙の後）に表記される番号に電話し、グローバル緊急呼出センターと連絡をとる。このグローバル緊急呼出センターは、１日２４時間、週７日、利用可能である。代表者は、あなたに電話をかけ直すための情報を得て、およびオンコールのセルジーン／受託試験機関のメディカルモニターと連絡を取る責任があり、次にメディカルモニターがあなたに速やかに連絡する。
【０８６０】
注意：バックアップのための２４時間のグローバル緊急連絡呼出センターは、スポンサーの治験医師またはメディカルモニターまたは被指名人と緊急呼出しの連絡ができない場合にのみ使用されるべきである。
【０８６１】
これは非盲検試験である；したがって、化合物Ａは包装ラベルで識別される。この治験に登録された被験体には、この治験の名前と緊急連絡番号の示された識別カードが発行される。これは、被験体の治験への参加についての緊急情報を探す医療従事者によって使用され得る。
【０８６２】
＜規制に関する考察＞
この治験の遂行、評価、および文書化に関してこの治験のプロトコルに設定された手順は、セルジーン、その正式代表者、および治験責任医師が、医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ＩＣＨ）のガイドラインＥ６に記載されているように、およびヘルシンキ宣言に概説された一般的な倫理原則に従って、医薬品の臨床試験の実施の基準（ＧＣＰ）を固守することを確実にすべく設計されている。治験は、開始に先立ってＩＲＢ／ＥＣからの承認を受ける。治験責任医師は、適用される国、州、および地方の、関係する規制当局の法律に従って、この治験のすべての態様を遂行する。
【０８６３】
治験責任医師の責任は、ＩＣＨ臨床試験実施基準および地方条例に定められている。セルジーンのスタッフまたは正式代表者は、全ての治験責任医師を評価および承認し、治験責任医師は自身のスタッフを選ぶ。
【０８６４】
治験責任医師は、試験を補助するすべての人員が、セルジーンの情報の秘密保持の義務を含む、試験に関連する義務および職務と共に、プロトコルと改訂と治験治療について適切に通知されることを確実にすべきである。治験責任医師は自らが重要な治験関連業務を委任した治験補助医師および他の適切な適格者のリストを保管すべきである。
【０８６５】
治験責任医師は、インフォームドコンセント用紙（ＩＣＤ）に署名し、かつ試験へのエントリーのためにスクリーニングされるすべての被験体の記録を保存する責任がある。スクリーニングに失敗した被験体は、被験体の原資料にその理由を記録しなければならない。
【０８６６】
治験責任医師、または治験責任医師のスタッフの指名されたメンバーは、モニタリング訪問時にデータを見直し、問合せを解決し、および原データの検証のために被験体の記録（例えば、医療記録、診察所のカルテ、病院のカルテ、および治験関連のカルテ）への直接閲覧を認められるべきである。治験責任医師は、ＣＲＦと問合せの適時で正確な完成を確

実にしなければならない。
【０８６７】
プロトコルと改訂版に含まれる情報（公の登録ウェブサイトにセルジーンによって提供される情報は例外）は、セルジーンの秘密情報と見なされる。公の登録ウェブサイトにセルジーンによって事前に開示された情報のみが、治験責任医師またはその機関によって、または臨床試験の契約に概説されるように、自由に公開されてもよい。セルジーンプロトコル、改訂版、およびＩＢ情報は、セルジーンからの明示的な書面での承認なしには、（例えば、治験責任医師または彼らの機関のウェブサイトで）公に利用可能にはならない。治験責任医師または彼らの機関のウェブサイトに記載することを提案された情報は、審査と承認のためにセルジーンに提出されなければならず、審査のために少なくとも５営業日が提供される。
【０８６８】
この治験の結果が公に利用可能となる時には、セルジーンは、俗人のために書かれた結果の概要を治験責任医師に提供する。治験責任医師は、被験体、および／または被験体によって認められた介護者と、これらの結果を共有する責任を負う。
【０８６９】
治験責任医師は、治験に関する手続きに先立って、被験体および／または被験体の法定代理人のインフォームドコンセントを得なければならない。治験被験体の治験へのエントリーに先立ってインフォームドコンセントが存在したことの証拠文書、およびインフォームドコンセントのプロセスについての証拠文書は、日付を含む治験被験体の原資料に記録されるべきである。
【０８７０】
治験被験体の治験へのエントリーに先立ち、治験被験体および治験被験体に同意する人物によって署名され、および日付を記された原ＩＣＤは、治験責任医師の治験ファイルに保存され、およびコピーが治験被験体に与えられなければならない。加えて、プロトコルが改訂され、それがインフォームドコンセントの内容に影響する場合は、ＩＣＤは改訂されなければならない。改訂されたプロトコルが実施される場合、治験に参加している治験被験体は、ＩＣＤの改訂版に再同意しなければならない。改訂されたＩＣＤは、治験被験体、および治験被験体に同意する人物によって署名され、および日付を記され、治験責任医師の治験ファイルに保存されると共にコピーが治験被験体に与えられなければならない。
【０８７１】
セルジーンは、被験体のプライバシーの侵害に対する保護の権利を支持し、およびＩＣＨと他の地方条例（いずれか厳格な方）に従うことを確認する。セルジーンは、現地の立法に従って試験に関連する医療記録を審査および／またはコピーするために、セルジーンの正式代表者、および必要であれば規制当局からの代表者を認めるように治験責任医師に要求する。
【０８７２】
医療記録への直接アクセスに、被験体が署名したＩＣＤとは別個の棄権または承認が必要であれば、適切な個人から書面でそのような許可を得ることは治験責任医師の責任である。
【０８７３】
このプロトコルへのいかなる改訂も、スポンサーの治験医師／メディカルモニターによって承認されなければならない。改訂は、書面による承認のためにＩＲＢ／ＥＣに提出される。書面による承認は、改訂版の実施前に取得されねばならない。ＩＲＢ／ＥＣからの書面による署名済の承認は、特に、治験責任医師の名前、プロトコル番号、治験タイトル、および該当する改訂番号に言及すべきである。改訂が本質的に管理上のものである場合は、ＩＲＢ／ＩＥＣの承認を必要としないが、情報提供の目的でＩＲＢ／ＩＥＣに提出される。
【０８７４】
治験の実質的改訂の場合には、対応する改訂が各国の有能な監督規制機関に提出され、承認されるまで実施はされない。

【０８７５】
治験開始前に、治験プロトコル、ＩＣＤ、および他の適切な文書を、カバーレター、または提出文書と発行日と現地の規制で承認の必要な施設（または、該当する場合、管轄区域または地域）を表記した様式を添えて、ＩＲＢ／ＥＣに提出する。治験を開始するための全ての倫理的および法的要件についての書類が、セルジーンまたはその正式代表者に受理された後にのみ、セルジーンまたはその正式代表者は治験責任医師にＩＰを提供することができる。この証拠書類はさらに、ＩＲＢ／ＥＣのメンバーと、彼らの職業と資格のリストを含んでいなければならない。ＩＲＢ／ＥＣが委員の名前、職業および資格を公開しない場合、委員会の構成がＧＣＰに従うことを確認する声明書を発行するように依頼すべきである。例えば、ＩＲＢ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ａｓｓｕｒａｎｃｅ　Ｎｕｍｂｅｒはこのリストの代用として容認され得る。ＩＲＢ／ＥＣによる正式な承認は、プロトコルのタイトル、番号、改訂番号（該当する場合）、治験実施施設（または、該当する場合の管轄区域や地域）、および他の審査された文書に言及すべきである。それは、決定がなされた日付に言及し、委員によって公式な署名をされなければならない。最初の被験体が治験に登録される前に、すべての倫理的および法的必要条件を満たさなければならない。
【０８７６】
ＩＲＢ／ＥＣ、および該当する場合は当局に、現地の法的要件に従って、続く全てのプロトコルの改訂を通知しなければならない。正式な承認が求められるかどうか、およびＩＣＤも改訂すべきかどうかを決定するために、改訂を評価しなければならない。
【０８７７】
治験責任医師は、ＩＲＢ／ＥＣとの、および該当する場合は治験調整医師とＩＲＢ／ＥＣとの間のすべての通信記録を保管しなければならない。この声明書はさらに、治験責任医師（または、該当する場合は、治験調整医師）と規制当局との間の通信にも適用される。
【０８７８】
治験のために被験体を募集するのに使用される広告は、セルジーンおよびＩＲＢ／ＥＣにより、使用に先立って審査されなければならない。
【０８７９】
立法またはＩＲＢ／ＥＣにより求められる場合、治験責任医師はＩＲＢ／ＥＣに次のものを提出しなければならない：
・重篤な、または予期しない有害事象についての情報を可能な限り迅速に報告；
・治験薬の進行状況についての定期報告；
・プロトコルからの逸脱、あるいは被験体への付加的なリスクを含み得るすべての事項。
【０８８０】
セルジーンは、医学的または運営上の合理的理由により、この治験をいつでも早期に終了させる権利を留保する。早期中止は、現地の要件（例えばＩＲＢ／ＥＣ、規制当局等）に従って適切に文書化される。
【０８８１】
加えて、治験責任医師またはセルジーンは、以下のような医学的および運営上の理由により、治験中にいつでも、１つの施設を中止する権利を有する：
・不十分な登録；
・ＧＣＰの不遵守；
・不正確または不完全なデータ収集；
・記録の偽造；
・治験プロトコルの厳守の失敗。
【０８８２】
＜データの取扱いと記録＞
治験責任医師は、治験の運営および治験薬の配分に関する記録および文書が、完全で、正確で、ファイリングされ、保管されていることを保証しなければならない。原資料の例には：入院記録；クリニックと診察所のカルテ；検査ノート；メモ；被験体の日記または評価用チェックリスト；調剤記録；自動機器からの記録データ；正確なコピーであることが

検証後に保証されたコピーまたは写本；マイクロフィッシュ；Ｘ線フィルムおよび報告書；薬局および検査室に保管された記録、およびＣＲＦまたはＣＤ－ＲＯＭのコピーが含まれる。

【０８８３】

データはＣＲＦによって収集され、セルジーンのＳＯＰごとに臨床データベースに入力される。このデータは、臨床チームによって指定された、プログラムされたエディットチェックの使用によって電子的に検証される。必要であれば、臨床チーム、治験実施施設要員に、データの矛盾に注意させる。これらの問題への解答はデータベースに反映される。システム内の監査証跡は、データに行なわれた全ての変更を追跡する。

【０８８４】

治験責任医師は、治験契約に概説された期間に従って、必須文書を保存しなければならない。治験責任医師は、上述の期間、または現地の立法または必要条件に従った期間のいずれか長い方の期間、これらの文書を保管しなければならない。必須文書は限定されないが、下記を含む：

・全ての被験体についての署名されたＩＣＤ；
・被験体識別コードリスト、スクリーニングログ（該当する場合）、および登録ログ；
・治験責任医師とＩＲＢ／ＥＣとの間の全ての通信記録；
・ＩＲＢ／ＥＣの構成；
・治験責任医師、セルジーン、およびその正式代表者の間のすべての通信記録；
・治験補助医師、および治験責任医師が重要な治験関連義務を委任した他の適格者のリスト、これに加えて彼らの治験における役割、履歴書、および署名；
・ＣＲＦ（紙の場合）、および全ての被験体に関する修正の証拠書類のコピー；
・ＩＰ管理記録；
・保存された体液または組織サンプルの記録；
・他の全ての原資料（被験体記録、入院記録、検査記録等）；
・ＧＣＰにおけるガイドラインに統合されたＩＣＨの８条に表記される、他の全ての文書（治験運営に関する必須文書）。

【０８８５】

治験責任医師は、他者に必須文書を譲渡したい、他の場所にそれらを移したい、または、所定期間それらを保持することができない場合、セルジーンに通知しなければならない。治験責任医師は、記録の破壊の前に、セルジーンから書面での承認を得なければならない。治験責任医師がこの義務を果たすことができなければ、治験責任医師は代替的な手配をする許可をセルジーンに求めなければならない。これらの手配の詳細を文書化すべきである。

【０８８６】

関連する保健機関によって要求された場合、全ての研究文書が利用可能であるべきである。治験責任医師または機関は、これらの文書の偶然または早期の破壊を防ぐための手段を取るべきである。

【０８８７】

＜品質管理と品質保証＞

治験の全ての態様は、現在のＧＣＰおよびＳＯＰに関して該当する政府規制の遵守のために、セルジーンまたはその正式代表者によって注意深くモニタリングされる。

【０８８８】

セルジーンは、適切なモニタリング手順が治験の前、最中、および後に行なわれることを保証する。治験の全ての態様が、治験の開始時訪問および／または治験責任医師会議において、治験責任医師とスタッフにより審査される。治験に被験体を登録する前に、セルジーンの代表者は、プロトコル、ＣＲＦ、インフォームドコンセントを得るための手続き、記録保管、およびＡＥ／ＳＡＥの報告について、治験責任医師と審査する。モニタリングは、郵便、電子メール、ファックス、または電話による適切な通信と共に、治験責任医師およびそのスタッフによる実地訪問を含む。モニタリング訪問中に、施設、治験薬保管エ

リア、ＣＲＦ、被験体の原資料、および他の全ての治験資料は、治験モニタリング計画に従って、セルジーンの代表者により検査／審査される。

【０８８９】

原データの検証、すなわちＣＲＦに行われた記入と、適切な原資料との直接比較を行なうことによって、正確さをチェックする。その結果見つかった不一致は、治験責任医師および／またはそのスタッフと再吟味される。必要な修正は、ＣＲＦに直接、または治験責任医師および／またはそのスタッフによる照会を介して行われる。モニタリング手続きには、インフォームドコンセント、包含／除外基準の固守、およびＳＡＥの証拠書類、およびそれらの記録の適切さが検証されていることが求められる。さらなるモニタリング活動は、治験独自のモニタリング計画で概説されてもよい。

【０８９０】

慣例的なモニタリング手続きに加えて、臨床試験の実施に関する基準の信頼性保証部門が、セルジーンに存在する。この部門の代表者は、臨床試験の実施に関する基準のガイドラインおよび規制の遵守を評価するために、セルジーンのＳＯＰに従って臨床調査活動の監査を行う。

【０８９１】

治験責任医師は、ＩＲＢ／ＥＣ、規制当局（例えばＦＤＡ、ＥＭＡ、カナダ保健省）および会社の正式代表者による監査と査察のために、治験が行われた施設、原資料、ＣＲＦ、および、治験被験体の参加に関する該当する関係記録への直接閲覧を認めるように求められる。治験責任医師は、監査および／または査察に有効なあらゆる努力をするべきである。治験責任医師が査察に関して規制当局から連絡を受けた場合、セルジーンと直ちに連絡をとるべきである。

【０８９２】

＜刊行物＞

すべてのプロトコルと、改訂に関する情報は、公の登録ウェブサイトにセルジーンによって提供される情報を例外として、セルジーンの秘密情報と見なされ、いかなる刊行物でも使用されることはない。刊行物での使用を提案されたセルジーンのプロトコルに関する情報は、審査と承認のためにセルジーンに提出されなければならず、セルジーンからの明示的な書面による承認なしに、または臨床試験の契約に記載されるように、刊行物で使用されるべきではない。

【０８９３】

セルジーンは、結果に関係なく、セルジーンが後援する試験が、ピアレビューされたジャーナルの科学文献としての刊行を考慮されることを保証する。最小限、これは、すべての第３相臨床試験からの結果、および有意な医学的重要性を持つ他の試験結果に適用される。これはさらに、その開発計画が中止された治験薬に関係のある結果を含む。

【０８９４】

治験結果はさらに、１つ以上の医学会で発表されてもよく、および科学的なやりとりと教示目的に使用されてもよい。付加的に、この治験と結果は、地元の保健当局の規制により要求されるように、すべての適切な保健当局の治験登録への包含、および保健当局の治験登録ウェブサイトでの公表のために、提出されてもよい。

【０８９５】

外部の著者の適格性は、第１の著者の選択と同様に、限定されないが、プロトコル形成への寄与、治験募集、データの質、データ分析への参加、治験運営委員会への参加（該当する場合）、およびアブストラクトへの寄与、発表および／または刊行への展開を含む、いくつかの考察に基づく。

【０８９６】

＜付録Ａ：略語の表＞

【０８９７】

【表３８－１】

付録 A: 略語の表

略語または専門家用語	説明
ADA	抗薬物抗体
ADCC	抗体依存性細胞障害
ADL	日常生活動作
AE	有害事象
ALL	急性リンパ球性白血病
ALT	アラニンアミノ基転移酵素 (SGPT)
AML	急性骨髄性白血病
ANC	好中球絶対数
Ara-C	シタラビン
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)
AUC	曲線下面積
β-hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン-βサブユニット
BID	１日２回
BM	骨髄
BMI	体格指数
BSA	体表面積
BUN	血液尿素窒素
C	サイクル
CBC	全血球計算
CD	表面抗原分類
CEBPα	ＣＣＡＡＴ／エンハンサー結合タンパク質α
CI	信頼区間
c-Kit	マスト細胞／幹細胞成長因子受容体
CL	クリアランス
C_{max}	最高薬物血中濃度
CNS	中枢神経系
CR	完全寛解
CRc	細胞遺伝学的完全寛解
CRi	不完全な好中球の回復を伴う完全寛解
CRp	不完全な血小板の回復を伴う完全寛解
CRP	反応性タンパク質
CRR	完全寛解率
CRO	開発業務支援機関
CRF	症例報告書
CRP	治験医師
CRS	治験科学者
CRT	カルレティキュリン
CT	コンピューター断層撮影、ＣＴスキャン
CTCAE	有害事象共通用語規準
CV%	変動係数
DAT	直接抗グロブリン試験
DCR	病勢コントロール率
DIC	播種性血管内凝固症候群
DLT	用量制限毒性

【０８９８】

【表３８－２】

略語または専門家用語	説明
DMC	データモニタリング委員会
DOR	効果期間
EC	倫理委員会
ECG	心電図
ECHO	超音波心臓診断図、心エコー図
ECOG PS	米国東部癌治療共同研究グループ（ＥａｓｔｅｒｎＣｏｏｐｅｒａｔｉｖｅＯｎｃｏｌｏｇｙＧｒｏｕｐＰｅｒｆｏｒｍａｎｃｅＳｔａｔｕｓ）パフォーマンスステータス
eCRF	電子症例報告書
EEA	欧州経済地域
ELISA	酵素結合免疫測定法
EOI	投与終了
EOT	処置終了
ESR	赤血球沈降速度
FACS	蛍光標識細胞分取
FCBP	出産能力を有する女性
FDA	アメリカ食品医薬安全局
FISH	蛍光インサイツハイブリダイゼーション法
FLT3	Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３
FLT3-ITD	Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３－遺伝子内縦列重複
FOXP3	Ｆｏｒｋｈｅａｄ ｂｏｘ Ｐ３
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GVHD	移植片対宿主病
HBV	Ｂ型肝炎ウイルス
HCV	Ｃ型肝炎ウイルス
HGB	ヘモグロビン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	ヒト白血球抗原
HNSTD	毒性を発現しない最高投与量
HSCT	造血幹細胞移植
huCD	ヒト表面抗原分類
ICD	インフォームドコンセント文書
ICF	インフォームドコンセント用紙
ICH	医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＣｏｎｆｅｒｅｎｃｅｏｎＨａｒｍｏｎｉｓａｔｉｏｎ）
ICSH	国際血液標準協議会
IFN	インターフェロン
IgE	免疫グロブリンＥサブクラス
IgG	免疫グロブリンＧサブクラス
IL	インターロイキン
IL-1β	インターロイキン－１β
IND	治験薬
INR	国際標準比
IP	治験薬
IPSS-R	改訂版国際予後判定システム

【０８９９】

【表３８－３】

略語または専門家用語	説明
IRB	治験審査委員会
IRR	投与に伴う反応
IRT	自動応答技術
IV	静脈内
IVIG	静注用免疫グロブリン
IWG	国際ワーキンググループ
KC-GRO	ケラチノサイト由来サイトカイン増殖調節がん遺伝子
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	白血病幹細胞
LVEF	左室駆出率
mCR	分子完全寛解
MCP-1	単球走化性タンパク質-1
MDR	多剤耐性
MDS	骨髄異形成症候群
MedDRA	医薬品規制用語集
MIP-1α	マクロファージ炎症性タンパク質－１α
MM	多発性骨髄腫
MRI	核磁気共鳴画像法
MTD	最大耐力
MUGA	マルチゲート収集
N	数
NCI	アメリカ国立がん研究所
NHL	非ホジキンリンパ腫
NOD-SCID	非肥満糖尿病の重度複合免疫不全症
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NPM1	ヌクレオフォスミン１
NSG	非肥満糖尿病の重度複合免疫不全症ガンマ
NTD	非耐性量
O_2	酸素
ORR	客観的奏功率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核球
PCR	ポリメラーゼｃｈ
PD	薬力学
PFS	無増悪生存率
PK	薬物動態
PLT	血小板
PR	部分寛解
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分的トロンボプラスチン時間
Q2W	２週間に１回
QD	１日１回
QW	週１回
QWx2	週１回を２週間
QWx4	週１回を４週間

【０９００】

【表３８－４】

略語または専門家用語	説明
RAEB	芽球の増加を伴う不応性貧血
RBC	赤血球数
RFS	無再発生存
RP2D	推奨される第２相投与
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画書
SC	運営委員会
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SGOT	血清グルタミン酸 オキサロトランスアミナーゼ
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SIRPα	シグナル調節タンパク質α
SOP	標準業務手順書
SRC	安全性評価委員会
SUSAR	予期せぬ重篤な副作用の疑い
$t_{1/2}$	半減期
t_{max}	最大血漿中濃度到達時間
TLS	腫瘍崩壊症候群
TNBC	三種陰性乳癌、
TNFα	腫瘍壊死因子α
ULN	正常値上限
US	アメリカ合衆国
USP	アメリカ薬局方
V_{ss}	分布容積
WBC	白血球数
WHO	世界保健機関
Wks	週

【０９０１】
＜付録Ｂ：ＲＥＣＩＳＴバージョン１．１＞
以下の情報が、Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ、２００９、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Ｎｅｗ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ：Ｒｅｖｉｓｅｄ ＲＥＣＩＳＴ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ）（バージョン１．１）から抽出／概括される。さらなる情報に関しては一次資料を参照されたい。
【０９０２】
定義
スクリーニングにおいて、腫瘍病変／リンパ節は測定可能または測定不能として分類される。
測定可能な疾患
腫瘍病変。少なくとも１方向で、以下の最小サイズを用いて正確に測定されなければならない（測定面の最大径が記録されること）：
・ＣＴスキャンで１０ｍｍ（ＣＴスキャンのスライス厚は５ｍｍ以下）
・臨床検査としての測径器による測定で１０ｍｍ（測径器により正確に測定できない病変は、測定不能と記録されるべきである）、
・胸部Ｘ線で２０ｍｍ
悪性リンパ節：病的な腫大と判断され、かつ測定可能なリンパ節は、ＣＴスキャン（ＣＴスキャンのスライス厚は５ｍｍ以下を推奨）で評価された時に、短径が≧１５ｍｍでなければならない。ベースラインおよび経過中は、短径のみを測定して追跡する。
測定不能な疾患

実際に測定不能な病変と共に、小病変（最大径＜１０ｍｍまたは短径が≧１０から＜１５ｍｍである病理リンパ節）を含む全ての他の病変。真に測定不能であると見なされる病変は以下を含む：軟髄膜の疾患、腹水、胸水または心膜液、炎症性乳房疾患、皮膚または肺のリンパ管炎、複製可能な撮像技術によって測定可能ではないと理学的検査によって識別された腹部腫瘤／腹部の臓器巨大症。

【０９０３】

腫瘍の治療効果判定

標的病変：ベースラインにおいて複数の測定可能な腫瘍病変が存在する場合、全ての関係のある臓器を代表するものとして、計５病変まで（および各臓器につき２病変まで）を、標的病変として識別すべきであり、ベースラインで記録し測定する。標的病変は、そのサイズ（最大径を有する病変）に基づいて選択されるべきであり、すべての関係する臓器を代表するものであるが、加えて、複製可能で再現性を有する測定に向いているものである必要がある。病的結節は、ＣＴスキャンによる短径≧１５ｍｍの測定可能基準を満たさなければならず、およびこれらの結節の短径のみが、ベースラインの総計に加えられるであろうことに留意されたい。他のすべての病的結節（短径≧１０ｍｍだが＜１５ｍｍのもの）は、非標的病変と見なされるべきである。短径＜１０ｍｍの結節は非病的と見なされ、記録または追跡するべきではない。ベースラインにおいて、標的病変の総計（腫瘍病変の最大径＋リンパ節の短径：全体で最大５）を記録する。

【０９０４】

ベースラインの後、各評価ごとに、すべての識別された標的病変に関して、ｅＣＲＦに数値を提供すべきである。極めて小さいわずかな病変が、測定不能であるが存在すると考えられる場合、５ｍｍのデフォルト値を使用してもよい。病変が小さすぎて測定できず、確実に存在しないと考えられる場合、０ｍｍのデフォルト値を使用してもよい。

【０９０５】

非標的病変：すべての測定不能な病変（または疾患部位）と、標的病変として先に表記されたもの以外の測定可能な病変が、非標的病変と見なされる。計測値は必要ではないが、これらの病変はベースラインに記され、「あり」、「なし」または「明らかな増悪」として追跡されるべきである。

【０９０６】

治療効果判定基準：標的および非標的病変は、治療効果について個別に判定され、次に腫瘍量全体が、全奏効として判定される。

【０９０７】

標的病変の治療効果：標的病変は以下のように評価される：

・完全寛解（ＣＲ）。すべての標的病変の消失。病的リンパ節（標的、非標的に関わらない）は、短径において＜１０ｍｍに減少していなければならない。

・部分寛解（ＰＲ）。ベースラインの径和に比して、標的病変の径和が少なくとも３０％減少。

・進行性疾患（ＰＤ）。試験中の最小の径和（これは、試験中の最小値である場合のベースライン径和を含む）に比して、標的病変の径和が少なくとも２０％増加。２０％の相対的増加に加えて、径和は、さらに少なくとも５ｍｍの絶対的増加を示さなければならない（留意点：１つ以上の新病変の出現もまた進行と見なされる）。

・安定している疾患（ＳＤ）。試験中の最小の径和に比して、ＰＲと見なすのに十分な縮小も、ＰＤと見なすのに十分な増大もない。

【０９０８】

非標的病変の治療効果：非標的病変は以下のように判定される：

・完全寛解（ＣＲ）。すべての非標的病変の消失、および腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は、その大きさの点で非病的（＜１０ｍｍの短径）でなければならない。

・非ＣＲ／非ＰＤ。１つ以上の非標的病変の持続、および／または正常範囲を超える腫瘍マーカーレベル。

・進行性疾患（ＰＤ）。既存の非標的病変の明白な進行（下記のコメントを参照）。（留

意点：１つ以上の新たな病変の出現もまた進行と見なされる）。

【０９０９】

被験体がさらに測定可能な疾患を有する場合：この設定では、非標的疾患に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、ＳＤまたはＰＲの評価であっても、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するのに十分値する程度の、非標的病変の全体量の著しい悪化がなければならない。１つ以上の非標的病変のサイズが若干「増大」しても、通常は明らかな増悪とみなすのに十分ではない。したがって、標的病変がＳＤまたはＰＲの場合、非標的病変の変化のみに基づいて全体的な増悪と判定することは、きわめて稀であろう。

【０９１０】

被験体が測定不能の疾病のみを有する場合：測定可能な疾患を有することが試験へのエントリーの基準でない時、いくつかの第３相試験においてこの状況が起こる。上述されたように、同様の一般的な概念がここに当てはまる；しかしながら、この実例では、測定可能病変の評価を、測定不能病変量の増大の解釈に加えることはできない。非標的疾患の増悪は、容易に定量化できない（すべての病変が真に測定不能であれば定義上自明）ため、明らかな増悪と被験体を判定する際に適用される有用な試験は、測定不能な疾患の変化に基づく全体的な腫瘍量の増加が、測定可能な疾患のＰＤを宣言するのに求められるであろう増加量に匹敵するかどうかを考慮することである：つまり、「体積」としてさらなる７３％の増加に相当する腫瘍量の増加（それは測定可能病変では径の２０％増加と同等である）。例としては、「微量」から「大量」への胸水の増加、限局していたリンパ管性疾患の広範な拡大があげられ、またはプロトコルに「治療の変更を要するに十分」と表現しておくこともできる。「明らかな増悪」が見られる場合、その時点で被験体はＰＤの総合効果を有していたと考えるべきである。測定不能な疾患に適用するための客観的基準を有するのが理想であろうが、疾患の性質上それは不可能である：したがって増大は顕著な（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌ）ものであるとせざるを得ない。

【０９１１】

全奏効：全奏功は、標的病変を有する被験体については表Ａに、および非標的病変のみを有する被験体については表Ｂに従って、判定されるべきである：

【０９１２】

【表３９】

表 A: 時点奏効：標的（±非標的）疾患を有する被験体

標的病変の反応	非標的病変の反応	新病変	全奏効
CR	CR	なし	CR
CR	非 CR／非 PD	なし	PR
CR	評価無し	なし	PR
PR	非 PD 又は評価の欠損あり	なし	PR
SD	非 PD 又は評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	非 PD	なし	NE
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR = 完全奏効, PR = 部分奏効, SD = 安定している疾患, PD = 進行性疾患, NE = 評価不能

【０９１３】

【表４０】

表 B: 時点奏功：非標的疾患のみを有する被験体

非標的病変の反応	新病変	全奏効
CR	なし	CR
非 CR／非 PD	なし	非 CR／非 PD[1)]
評価の欠損あり	なし	NE
明らかな PD	あり又はなし	PD
問わない	あり	PD

CR = 完全奏効, PR = 部分奏効, SD = 安定している疾患, PD = 進行性疾患, NE = 評価不能
非標的病変に関しては、「安定している疾患」よりも「非ＣＲ／非ＰＤ」の方が好ましい。なぜなら、いくつかの試験では、有効性評価のエンドポイントとしてＳＤの使用が増えており、よって測定可能病変がない場合にこのカテゴリーを適用することは推奨されないだめである。

【０９１４】
＜病状悪化＞
被験体の健康状態の全体的な悪化により、その時点での疾患の増悪の客観的証拠を得られないまま処置の中止が必要となった場合は、「病状悪化」と記録されるべきである。処置の中止後においても、客観的に増悪を文書に記録するためのあらゆる努力をするべきである。病状悪化は、客観的反応の１カテゴリーではない：それは治験治療の中止理由である。そのような被験体の客観的反応は、標的および非標的疾患の評価によって判定される。
【０９１５】
＜付録Ｃ：改定版悪性リンパ腫治療効果判定基準＞
Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａ（Ｃｈｅｓｏｎ，２００７）は、オンラインで、ｈｔｔｐ：／／ｊｃｏ．ａｓｃｏｐｕｂｓ．ｏｒｇ／ｃｇｉ／ｒｅｐｒｉｎｔ／２５／５／５７９でアクセス可能である。
【０９１６】
＜付録Ｄ：パフォーマンスステータス基準＞
【０９１７】
【表４１】

表37: 米国東部癌治療共同研究グループ（ECOG）のパフォーマンスステータス

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の５０％以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の５０％以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死

【０９１８】
＜付録Ｅ：ベイズ流ロジスティク回帰モデルの特徴＞
過量投与制御を伴う用量漸増のための適応性のあるベイズ流ロジスティク回帰モデル（Ｎｅｕｅｎｓｃｈｗａｎｄｅｒ，１９９８）（Ｂａｂｂ、１９８８）は、この治験において用量漸増を導くために使用され得る。

【０９１９】
この付録の目的は、コンピューターシミュレーションを通じて用量と毒性の様々な関係下におけるＭＴＤを推定する際の、設計の精度を例示する性能測定基準（能率特性）を提示することである。加えて、過量投与制御原則を伴うＢＬＲＭにより次なる投与レベルを推奨することは、それがどのように治験中の用量漸増決定を促すのかを示すために、初期コホート（単純化のために各コホートに３人の評価可能な患者がいると推定する）における、仮説に基づいた様々な結果のシナリオ下で行われる。
【０９２０】
＜シミュレーション試験の詳細な説明と結果＞
このセクションは、様々に推定される用量と毒性の真の関係下におけるＭＴＤを推定する際の設計の精度を例示する性能特性を提示する。シミュレーションは、用量とＤＬＴの真の関係の５つのシナリオ全てにおいて、ＢＬＲＭについて行なわれる（表３８を参照）：
１．用量とＤＬＴの関係は急勾配の曲線であり、およびＭＴＤは初期の投与レベル（ＳＥ）に達している。
２．用量とＤＬＴの関係は急勾配の曲線であり、およびＭＴＤは中期の投与レベル（ＳＭ）に達している。
３．用量とＤＬＴの関係は急勾配の曲線であり、およびＭＴＤは後期の投与レベル（ＳＬ）に達している。
４．用量とＤＬＴの関係は平坦な曲線であり、およびＭＴＤは中期の投与レベル（ＦＭ）に達している。
５．用量とＤＬＴの関係は平坦な曲線であり、およびＭＴＤは後期の投与レベル（ＦＬ）に達している。
【０９２１】
【表４２】

表38: シミュレーションされた５つのシナリオに関するP(DLT)。灰色の数字は、標的毒性区間 [16%, 33%]内にある真のP(DLT)を有する用量を示す。

	異なる投与レベル(mg)におけるP(DLT)							
シナリオ	1.25	2.5	5	10	15	22.5	30	37.5
SE	0.091	0.1699	0.2951	0.4613	0.5655	0.6642	0.7269	0.7702
SM	0.0113	0.031	0.0827	0.2022	0.317	0.4594	0.5663	0.6455
SL	0	0.0002	0.0018	0.0155	0.0522	0.1618	0.3196	0.4836
FM	0.0513	0.0867	0.1428	0.2263	0.289	0.361	0.4165	0.4611
FL	0.0009	0.0033	0.0121	0.0438	0.09	0.176	0.2694	0.3603

能率特性を、個々の真のシナリオ下におけるＢＬＲＭの全体的な性能を調査するために検討する。表３９は、行なわれたシミュレーションからの結果を概括する。
【０９２２】

【表４３】

表39: BLRMに対するシミュレーションの概括的測定基準および3+3との比較

シナリオ／方法	被験体の平均値	DLTを有する被験体の割合	真のP(DLT)を伴う用量が推奨される確立		
			0.16-0.33	≥0.33	<0.16
SE, N-CRM	19.75	0.24	0.80	0.06	0.14
SE, 3+3	14.72	0.24	0.63	0.06	0.31
SM, N-CRM	22.50	0.16	0.72	0.06	0.22
SM, 3+3	20.48	0.16	0.55	0.05	0.40
SL, N-CRM	25.55	0.11	0.75	0.08	0.18
SL, 3+3	26.85	0.11	0.68	0.08	0.24
FM, N-CRM	22.24	0.17	0.48	0.08	0.44
FM, 3+3	20.38	0.18	0.37	0.10	0.52
FL, N-CRM	25.66	0.10	0.57	0.16	0.27
FL, 3+3	26.80	0.11	0.51	0.16	0.33

全体として、特定の事前分布を伴うＢＬＲＭモデルは、合理的に機能している。同様のサンプル数または少し多いサンプル数で、ＢＬＲＭモデルは、特にシナリオ１と２と４に関し、より高い確率で標的範囲のＭＴＤを選択することができる。

【０９２３】

先に試験した全体的な能率特性は別として、設計は、観察された毒性に基づいて治験中に合理的な決定を下すべきである。所与のコホートの完了後に、続くコホートに関する用量漸増と実際に選択される用量の決定は、ＥＷＯＣ原則と、有効な臨床データおよび検査データの医学的検討によるＢＬＲＭの推奨に依存する。

【０９２４】

第３の用量コホートまでの用量漸増を例示するいくつかのシナリオは、２つのパラメータのＢＬＲＭを使用して、表４０に表記される。各コホートにはちょうど３人の評価可能な患者がいると仮定する。

【０９２５】

【表４４】

表40: 各コホートあたり３人の被験体を有する第３用量コホートまでの可能性のあるシナリオ

シナリオ	投与歴 (mg)	DLTの数／被験体の数	N-CRMによる次の用量(mg)
1	1.25	0/3	2.5
2	1.25 2.5	0/3 0/3	2.5 5
3	1.25 2.5	0/3 1/3	2.5 2.5
4	1.25 2.5	0/3 2/3	2.5 1.25
5	1.25 2.5 5	0/3 0/3 0/3	2.5 5 10
6	1.25 2.5	0/3 0/3	2.5 5
7	1.25 2.5	0/3 0/3	2.5 5
8	1.25 2.5	0/3 1/3	2.5 2.5
9	1.25 2.5	0/3 1/3	2.5 2.5
10	1.25 2.5	0/3 2/3	2.5 1.25
11	1.25 2.5	0/3 2/3	2.5 1.25

再びＢＬＲＭモデルは、推定の用量漸増シナリオに関して合理的に機能している。ベイズ流ロジスティク回帰モデルによって、治験におけるすべての安全性データに基づいた推奨される用量を更新すると共に、前臨床情報を組み込むことが可能になる。表に提示された測定基準を再検討することによって、モデルが異なる真のシナリオに反応しないことが理解され得る。一般的に、このモデルは過剰投与制御基準ゆえに保守的である。すべてのシナリオにおいて、真のＰ（ＤＬＴ）≧３３％で過度に有毒である用量を推奨する可能性は、ＭＴＤとして１６％から３３％の間の真のＰ（ＤＬＴ）での用量を推奨する可能性よりもはるかに小さい。モデルに基づいた治験中の推奨は、医療判断のプロセスと一致しており、および、ＭＴＤの決定のために試験される投与レベルを決定する際に、Ｃｅｌｇｅｎ

ｅ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ Ｔｅａｍと治験責任医師によって、他の有効な臨床情報と併せて考慮されるべきである。

【０９２６】

＜付録Ｆ：処置により誘発された下痢の処置のための勧告＞

図３８に提供される公表されたガイドライン（Ｂｅｎｓｏｎ，２００４）は、治験プロトコルと矛盾のないように修正された。

【０９２７】

＜付録Ｇ：生物検体の管理＞

これは実験マニュアルへの追加である。

【０９２８】

＜サンプルの取り扱いと保管＞

分析後に使い果たされなかった、バイオマーカーおよびこの治験の一部としての遺伝子研究のために収集された全ての血液および組織サンプルは、治験が完了した後、最大５年まで研究利用のために保管される。癌および他の疾患についてさらに学ぶための将来の研究に使用するために、被験体の同意を得て、保管期間は治験の完了後２０年まで延長される。サンプルは、長期のサンプル保管用に設計され、適切なアクセス管理、モニタリングおよびバックアップシステムを備えた、安全な実験施設で保管される。

【０９２９】

＜サンプルの暗号化＞

すべてのバイオマーカーと遺伝子研究サンプルは、コード（被験体識別番号）によってのみ識別される。これらのサンプルは、いかなる他の個人情報も有さない。治験医師はコードキーを保管する。サンプルとコードキーは、機密にしておき、かつ別々に保管される。サンプルの試験を行なう研究者は、コードを見るだけであり、具体的に被験体を特定するいかなる情報も見ることはない。

【０９３０】

＜血液と組織サンプルの研究＞

バイオマーカーと遺伝子研究のサンプルは、癌および他の疾患についてさらに学ぶための将来の研究に使用するために、スポンサーまたはスポンサーが契約した会社によって試験される。これには、血球または腫瘍細胞内のバイオマーカーが、化合物Ａの生物学的活性を実証するかどうかの判定が含まれる。

【０９３１】

＜バイオマーカーと遺伝子検査結果の報告および有効性＞

バイオマーカーと遺伝子研究サンプルの試験結果は、被験体、保険会社、および、上述のサンプル分析に関与しない他のいかなる第三者とも共有されることはない。結果は、被験体の医療記録にはファイリングされない。試験結果は研究目的に限られ、および被験体の定期的な医療に関する決定を行うためには使用されない。被験体の名前と識別子は、刊行物または報告書では言及されず、したがって、このバイオマーカーおよび遺伝子情報の知識から生じ得るエンプロイアビリティ、付保能力、または差別のリスクなどの、心理的または社会的リスクの可能性を最小化する。

【０９３２】

＜同意の撤回に際してサンプル破壊を要請するメカニズム＞

被験体が治験の参加への同意を撤回すれば、彼らはさらに、バイオマーカーと遺伝子研究サンプルを破壊するように要求してもよい。そのような場合、被験体は、同意が撤回されたことを治験医師に知らせ、および保存された未使用のサンプルを破壊するように要求する。その後、未使用のサンプルはスポンサーによって破壊される。しかし、同意が撤回される前にサンプルが分析された場合、スポンサーは既に使用可能となったデータを依然として使用してもよい。被験体が、将来の研究のためにバイオマーカーと遺伝子研究サンプルを２０年保存することを許可することに同意する場合、彼らはまた、いつでもその決定を自由に撤回することができる。被験体は、将来の研究のためにサンプルを使用するための許可が撤回されたことを治験医師に知らせる。その後、未使用のサンプルはスポンサー

によって破壊される。しかし、同意が撤回される前にサンプルが分析された場合、スポンサーは既に使用可能となったデータを依然として使用してもよい。

【０９３３】

＜付録Ｈ：Ｃｈｉｌｄ－Ｐｕｇｈ分類＞

肝性脳症のないＣｈｉｌｄ－Ｐｕｇｈ分類Ａの被験体は、治験に関する個々の包含基準を満たす。

【０９３４】

【表４５】

表 41: Child-Pugh分類

	1 点	2 点	3 点
ビリルビン (mg/dL)	< 2	2-3	>3
アルブミン (g/L)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
秒単位で延長されたプロトロンビン時間 (INR)	1-4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
腹水	なし	少量	中等量
肝性脳症	なし	グレード 1-2	グレード3-4
チャイルドA: 5-6 点; チャイルドB: 7-9 点; チャイルドC: ≥ 10 点			

出典: Pugh, 1973.
INR = 国際標準非

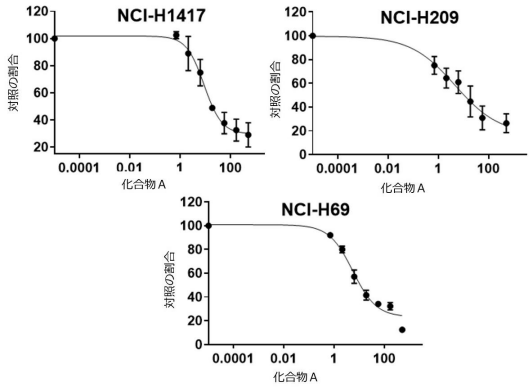
【０９３５】

付録Ｊ：前立腺癌ワーキンググループ（ＰＣＷＧ２３）

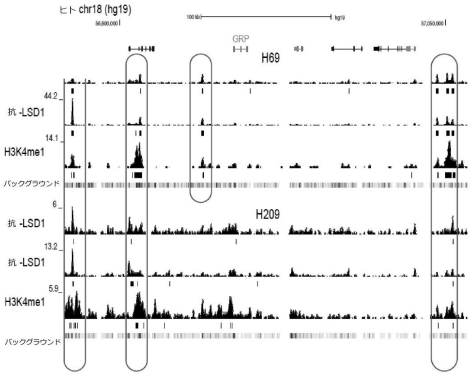
進行性の前立腺癌およびテストステロンの去勢レベルを有する患者に関する設計と治験のエンドポイントに対するＰＣＷＧ２３の推奨は、ｈｔｔｐ：／／ｊｃｏ．ａｓｃｏｐｕｂｓ．ｏｒｇ／ｃｏｎｔｅｎｔ／３４／１２／１４０２で、オンラインでアクセスすることができる（Ｓｃｈｅｒ、２００８２０１６）。

【図面】

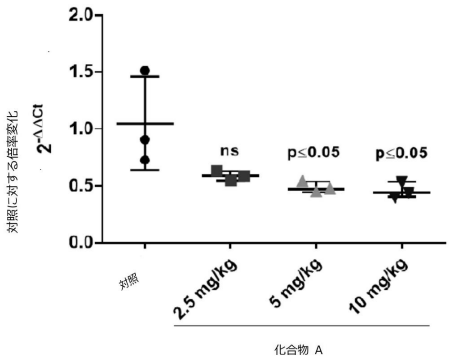
【図１】


NCI-H1417
NCI-H209
NCI-H69
対照の割合
化合物 A
0.0001
0.01
1
100

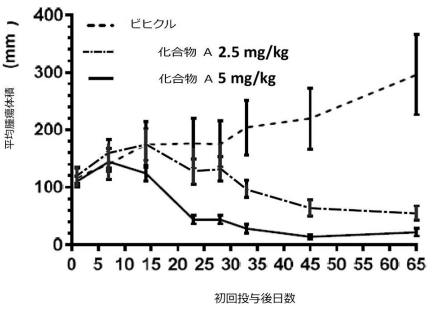
【図２】


ヒト chr18 (hg19)
GRP
H69
H209
抗 -LSD1
H3K4me1
バックグラウンド

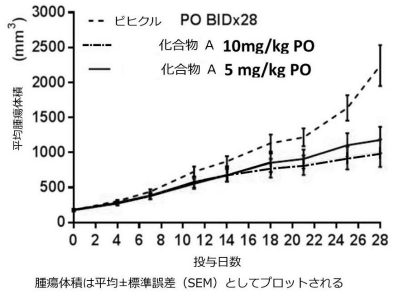
【図３】


対照に対する倍率変化
2^-ΔΔCt
ns
p≤0.05
p≤0.05
対照
2.5 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg
化合物 A

【図４】

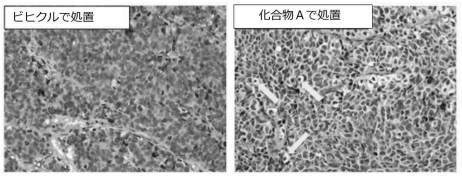

ビヒクル
化合物 A 2.5 mg/kg
化合物 A 5 mg/kg
平均腫瘍体積 (mm³)
初回投与後日数

【図５】

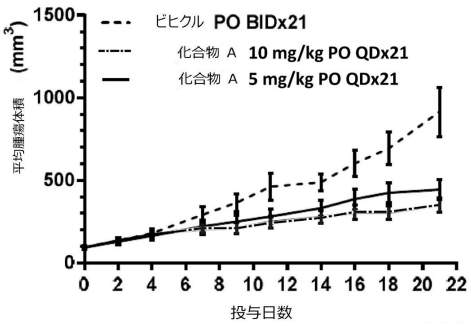


腫瘍体積は平均±標準誤差（SEM）としてプロットされる

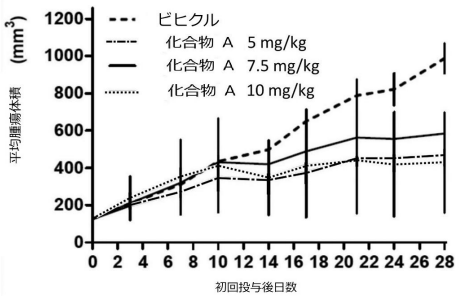
【図６】



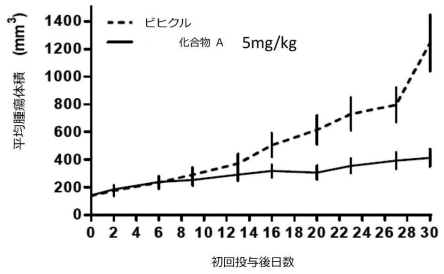
【図７】



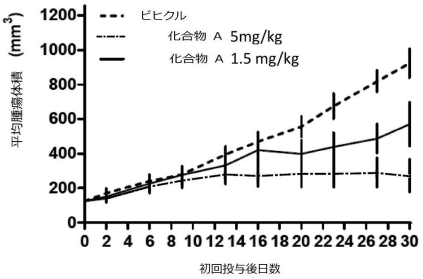
【図８】



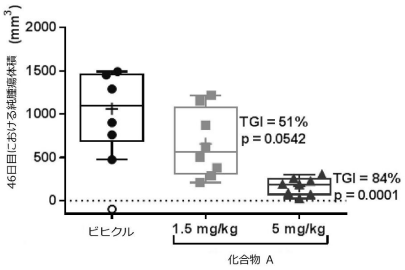
【図９】



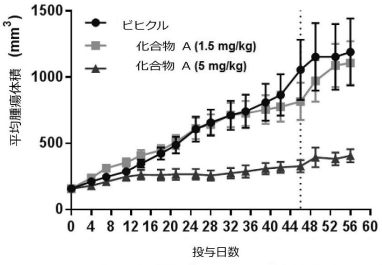
【図１０】



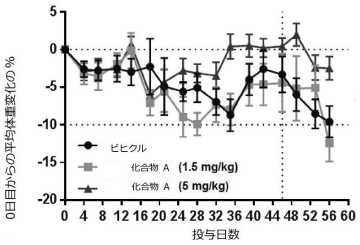
【図１１】



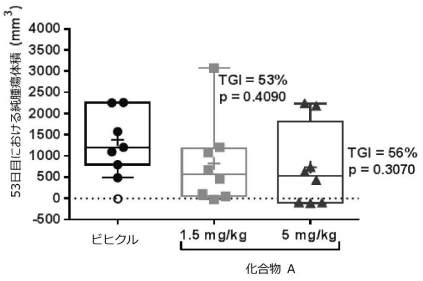
【図１２】



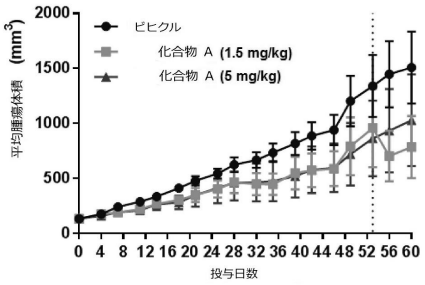
【図１３】



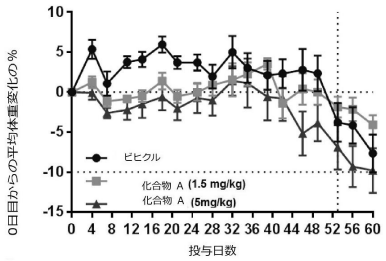
【図１４】



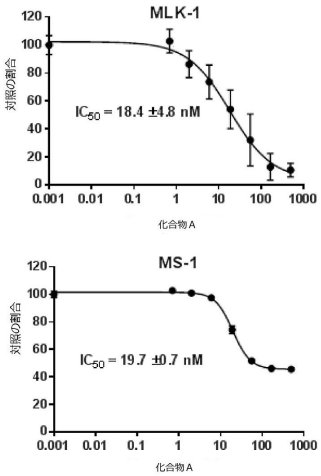
【図１５】



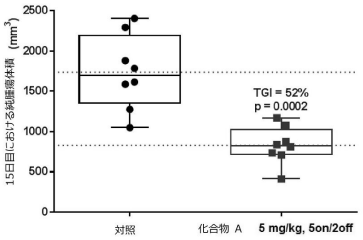
【図１６】



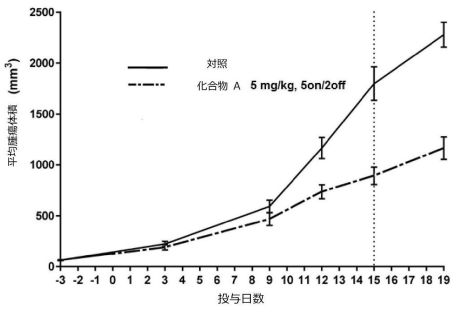
【図１７】



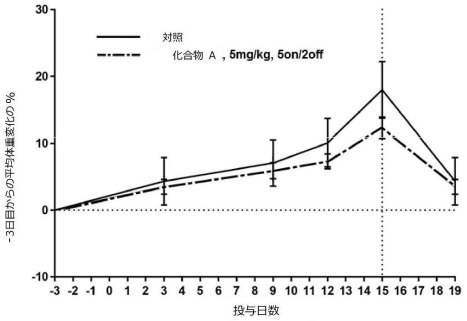
【図１８】



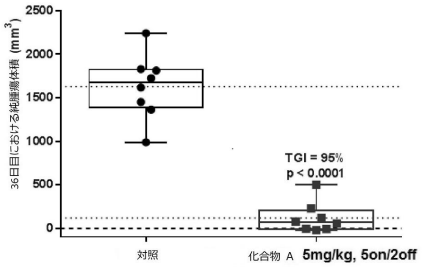
【図１９】



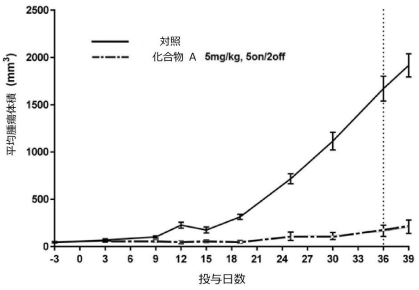
【図２０】



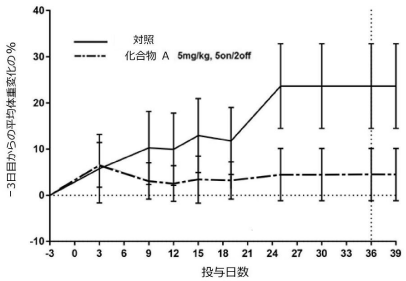
【図２１】



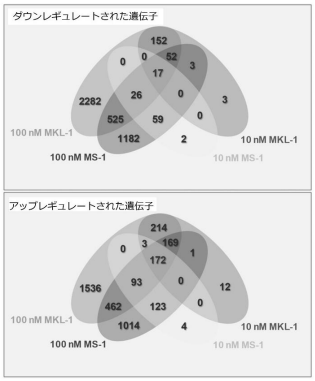
【図２２】



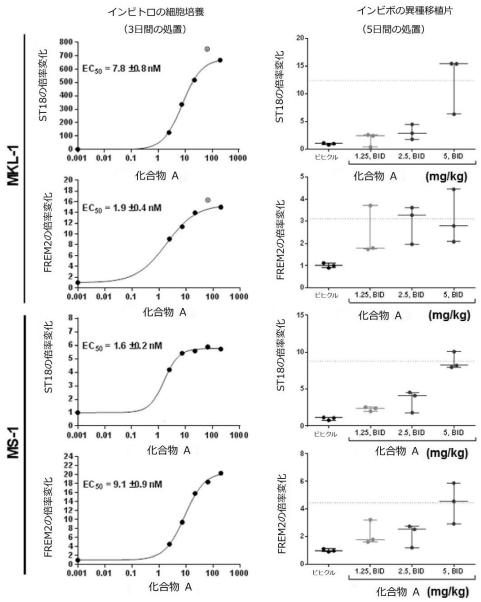
【図２３】



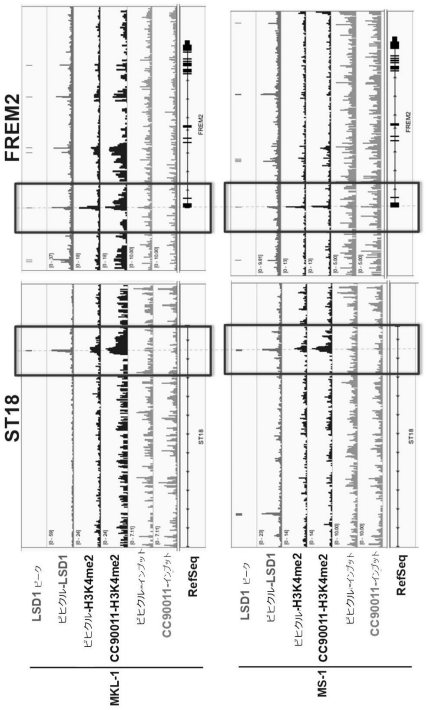
【図２４】



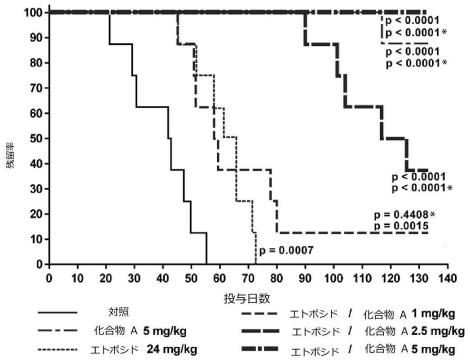
【図２５】



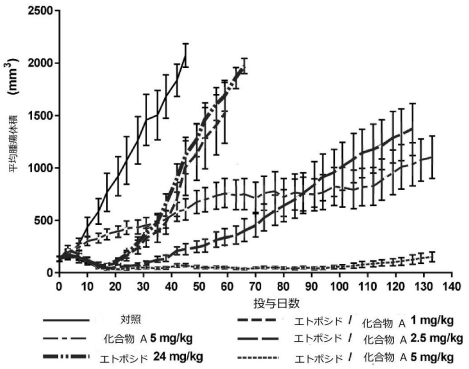
【図２６】



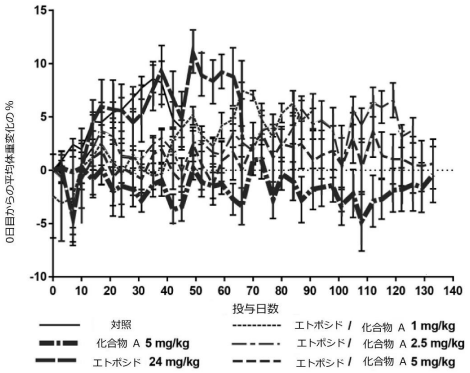
【図２７】



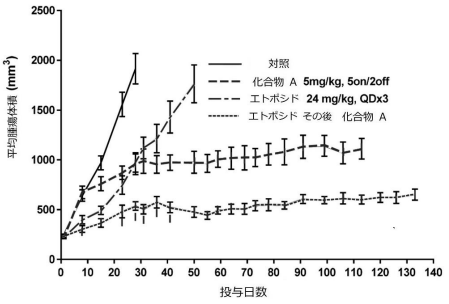
【図２８】



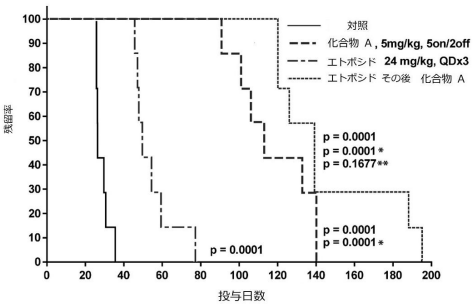
【図２９】



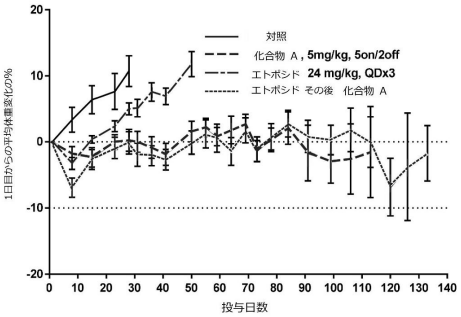
【図３０】



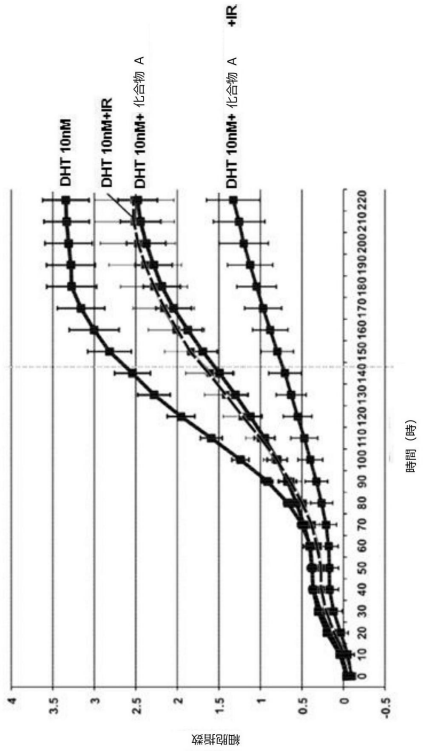
【図３１】



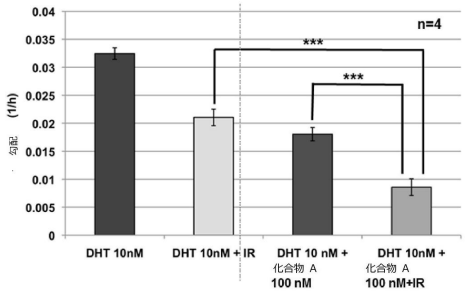
【図３２】



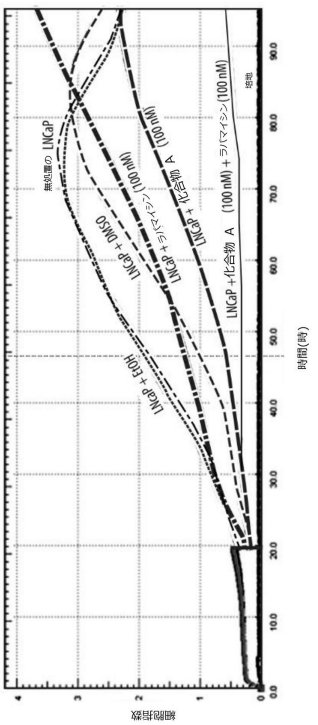
【図３３】



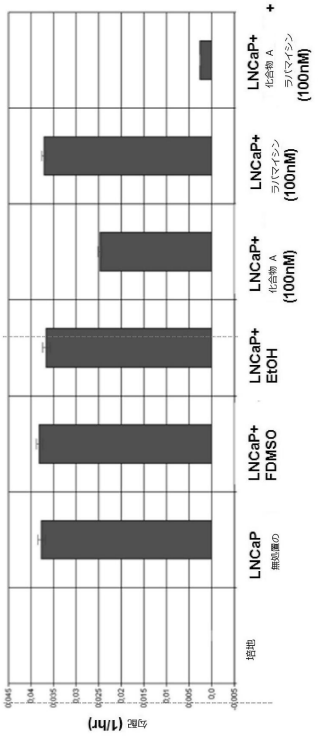
【図３４】



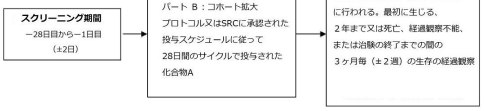
【図３５】



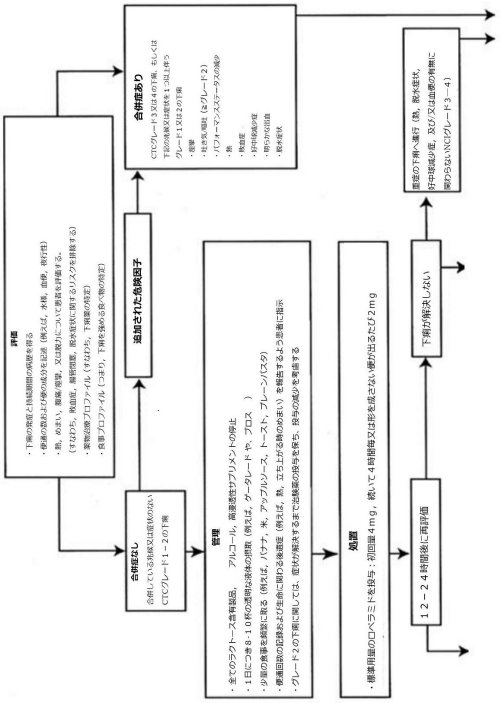
【図３６】



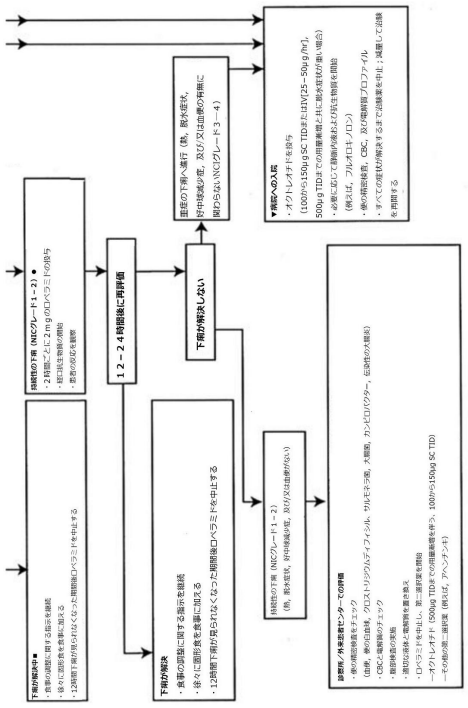
【図３７】



【図３８－１】



【図３８－２】



フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)　　Ａ６１Ｐ　43/00　１２１

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

アメリカ合衆国 ９４０８７ カリフォルニア州 サニーベール リオーデン・テラス １５８５
(72)発明者　グエン，アーロン
アメリカ合衆国 ９５１３３ カリフォルニア州 サンノゼ デスティーノ・サークル ３２５
審査官　小川 知宏

(56)参考文献　国際公開第２０１５／１６８４６６（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２０１４／０１５５３３９（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１３－５０８４００（ＪＰ，Ａ）
Methods Enzymol.，2016年，Vol.573，p.261-278

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／５１３
Ａ６１Ｋ　　９／２０
Ａ６１Ｋ　　９／４８
Ａ６１Ｋ　３１／７０４８
Ａ６１Ｐ　３５／００
Ａ６１Ｐ　４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）