(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-551067
(P2022-551067A)
(43)公表日　令和4年12月7日(2022.12.7)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 311/78 (2006.01)		C07D	311/78	CSP	4C050
A61K 31/352 (2006.01)		A61K	31/352		4C063
A61K 31/40 (2006.01)		A61K	31/40		4C086
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/496		
A61K 31/4035 (2006.01)		A61K	31/4035		

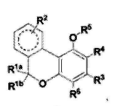
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全136頁）　最終頁に続く

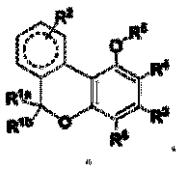
(21)出願番号　特願2022-520063(P2022-520063)
(86)(22)出願日　令和2年10月2日(2020.10.2)
(85)翻訳文提出日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(86)国際出願番号　PCT/CA2020/051328
(87)国際公開番号　WO2021/062557
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
(31)優先権主張番号　62/909,370
(32)優先日　令和1年10月2日(2019.10.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519333767
キャノピー グロウス コーポレイション
カナダ国，オンタリオ ケー７エー ０エー８，スミスズ フォールズ，ハーシー ドライブ １
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　アフマル，シアワシュ
カナダ国 オンタリオ エム４エヌ １ティ２，トロント，ローレンス アベニュー イー ２０６
(72)発明者　キム，ジュンユン
カナダ国 オンタリオ エル５ビー ０ジー７，ミシサガ，スクエア ワン ドライブ ３６０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　カンナビノイド誘導体

(57)【要約】
本開示は、一般に、式（Ｉ）を有するカンナビノイド誘導体であって、式中、Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ（Ｑ^{1}）Ｎ（Ｒ^{4a}）（Ｒ^{4b}）または－Ｃ（Ｒ^{4J}）（Ｒ^{4k}）Ｎ（Ｒ^{4e}）Ｃ（０）Ｒ^{4f}であり、Ｒ^{6}が、水素、－Ｃ（Ｑ^{2}）Ｎ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）または－Ｃ（Ｒ^{6J}）（Ｒ^{6k}）Ｎ（Ｒ^{6e}）Ｃ（０）Ｒ^{6f}であるが、ただし、Ｒ^{4}が、水素である場合、Ｒ^{6}が、水素ではない、カンナビノイド誘導体に関する。カンナビノイド受容体（ＣＢ１またはＣＢ２など）に関連する疾患の予防または治療を必要とする対象においてそれを行うための薬学的組成物、およびカンナビノイド誘導体を使用する方法もまた、記載される。
【化１】

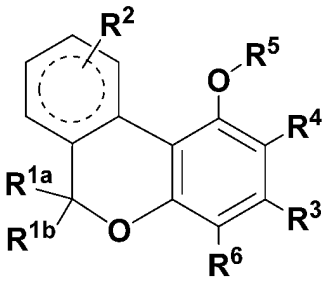




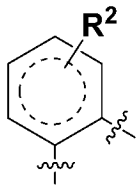
10

20

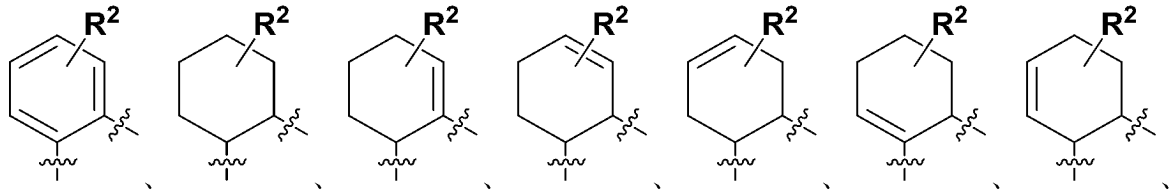
【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式を有する化合物であって、
【化１】

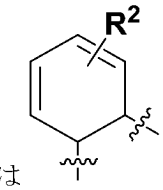


式中、
前記
【化２】



部分が、
【化３】





または

であり、
R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、
水素、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8アルキニル、ヒドロキシ、ハロ、－O（C_1－C_4アルキル）、－C（O）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル、または－$NR^{1c}R^{1d}$であり、
R^{1c}およびR^{1d}が、独立して、水素、C_1－C_4アルキル、もしくは－C（O）（C_1－C_4アルキル）であるか、
またはR^{1a}およびR^{1b}が、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

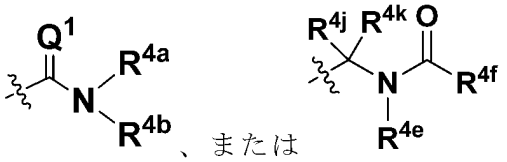
R^2が、水素、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、$-CO_2H$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)O(C_1-C_6$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-OC(O)O-(C_1-C_6$アルキル$)$、$-OR^{2a}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)SR^{2a}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキル、または適切な飽和の環に結合する場合、オキソであり、

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、独立して、水素、C_1-C_4アルキル、もしくは$-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$であり、

R^3が、水素、C_1-C_{12}アルキル、C_2-C_{12}アルケニル、C_2-C_{12}アルキニル、$-(OCH_2CH_2)_{0-6}O(C_1-C_8$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-NR^{3a}R^{3b}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、または$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、$R^{3a}$および$R^{3b}$が、各々独立して、水素もしくは$C_1-C_6$アルキルであり、

R^4が、水素、

【化４】



、または

であり、式中、

Q^1が、OもしくはSであり、

R^{4a}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、$-OR^{4c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)OR^{4c}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)O(R^{4c})$、$-(C_0-C_4$アルキル$)CN$、$-(CH_2CH_2O)_{0-6}(C_1-C_8$アルキル$)$、$-(CH_2CH_2O)_{0-6}(NR^{4c}R^{4d})$、$-(C_1-C_4$アルキル$)NR^{4c}R^{4d}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、

R^{4b}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、$-OR^{4c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)OR^{4c}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)O(R^{4c})$、$-(C_0-C_4$アルキル$)CN$、$-(CH_2CH_2O)_{0-6}(C_1-C_8$アルキル$)$、$-(CH_2CH_2O)_{0-6}(NR^{4c}R^{4d})$、$-(C_1-C_4$アルキル$)NR^{4c}R^{4d}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、

R^{4c}およびR^{4d}が、水素もしくはC_1-C_6アルキルであるか、

またはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{4e}が、水素、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、

R^{4f}が、$-OR^{4g}$、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくは$NR^{4h}R^{4i}$であり、

R^{4g}が、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、

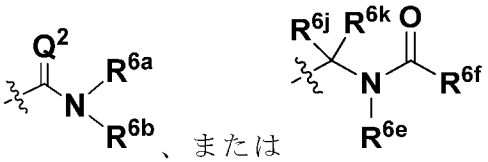
R^{4h}およびR^{4i}が、C_1-C_8アルキルであるか、またはR^{4h}およびR^{4i}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{4j}およびR^{4k}が、各々独立して、水素もしくはC_1-C_8アルキルであり、

R^5が、水素、C_1-C_8アルキル、－（C_1-C_4アルキル）－O－（C_1-C_4アルキル）、－C（O）（C_1-C_4アルキル）、－C（O）O（C_1-C_4アルキル）、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_1-C_4アルキル）、－C（O）N（C_1-C_4アルキル）$_2$、－（C_1-C_4アルキル）C（O）O（C_1-C_4アルキル）、または－（C_1-C_4アルキル）OC（O）（C_1-C_4アルキル）であり、

R^6が、水素、

【化５】



、または

であるが、ただし、R^4が、水素である場合、R^6が、水素ではなく、式中、

Q^2が、OもしくはSであり、

R^{6a}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、－OR^{6c}、－（C_1-C_4アルキル）OR^{6c}、－（C_0-C_4アルキル）－C（O）（C_1-C_4アルキル）、－（C_0-C_4アルキル）－C（O）O（R^{6c}）、－（C_0-C_4アルキル）CN、－（CH_2CH_2O）$_{0-6}$（C_1-C_8アルキル）、－（CH_2CH_2O）$_{0-6}$（$NR^{6c}R^{6d}$）、－（C_1-C_4アルキル）$NR^{6c}R^{6d}$、－（C_0-C_4アルキル）－アリール、－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0-C_4アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、

R^{6b}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、－OR^{6c}、－（C_1-C_4アルキル）OR^{6c}、－（C_0-C_4アルキル）－C（O）（C_1-C_4アルキル）、－（C_0-C_4アルキル）－C（O）O（R^{6c}）、－（C_0-C_4アルキル）CN、－（CH_2CH_2O）$_{0-6}$（C_1-C_8アルキル）、－（CH_2CH_2O）$_{0-6}$（$NR^{6c}R^{6d}$）、－（C_1-C_4アルキル）$NR^{6c}R^{6d}$、－（C_0-C_4アルキル）－アリール、－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0-C_4アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、

R^{6c}およびR^{6d}が、水素もしくはC_1-C_6アルキルであるか、

またはR^{6a}およびR^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{6e}が、水素、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、

R^{6f}が、－OR^{6g}、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくは$NR^{6h}R^{6i}$であり、

R^{6g}が、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、

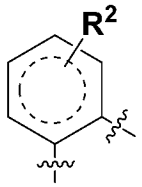
R^{6h}およびR^{6i}が、C_1-C_8アルキルであるか、またはR^{6h}およびR^{6i}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{6j}およびR^{6k}が、各々独立して、水素もしくはC_1-C_8アルキルであり、

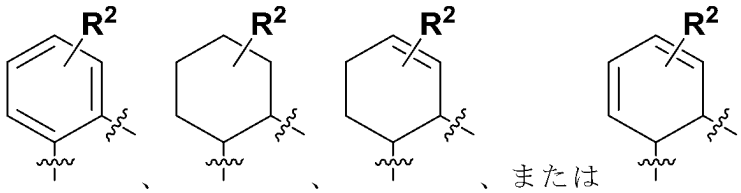
各アルキル、アルケニル、およびアルキニルが、非置換であるか、ハロゲン化されているか、あるいは１個もしくは２個のヒドロキシル基、１個もしくは２個のC_1-C_6アルコキシ基、１個もしくは２個の－C（O）O（C_1-C_4アルキル）基、または１個もし

くは２個のオキソ基で置換されており、
各シクロアルキルが、３～１０個の環炭素を有し、飽和または部分的に不飽和であり、任意選択的に１個または２個の縮合シクロアルキル環を含み、各縮合環は、３～８個の環員を有し、０～６個のR^7で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルが、３～１０個の環員、および各々が、独立して、窒素、酸素、または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、飽和または部分的に不飽和であり、任意選択的に１個または２個の縮合シクロアルキル環を含み、各々が、３～８個の環員を有し、０～６個のR^7で置換されており、
各アリールが、フェニルまたはナフチルであり、任意選択的に１個もしくは２個の縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を含み、各縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環が、４～８個の環員を有し、０～５個のR^8で置換されており、
各ヘテロアリールが、各々が、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄である１～４個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリール環であるか、または各々が、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄である１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式ヘテロアリールであり、任意選択的に１個もしくは２個の縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を含み、各縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環が、４～８個の環員を有し、０～５個のR^8で置換されており、
各R^7が、独立して、オキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、$-SF_5$、$-N_3$、ニトロ、$-SR^A$、$-S(O)_{1-2}R^A$、$-OR^A$、－（C_0－C_3アルキル）$-OR^B$、$-C(O)R^A$、$-C(O)NR^BR^A$、$-NR^BC(O)R^A$、$-C(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)R^A$、$-CO_2R^A$、$-OC(O)R^A$、$-C(O)SR^A$、$-SC(O)R^A$、$-C(S)OR^A$、$-OC(S)R^A$、$-C(S)SR^A$、$-SC(S)R^A$、$-S(O)_{1-2}OR^A$、$-OS(O)_{1-2}R^A$、$-S(O)_{1-2}NR^BR^A$、$-NR^BS(O)_{1-2}R^A$、$-OCO_2R^A$、$-OC(O)NR^BR^A$、$-NR^BCO_2R^A$、$-NR^BC(O)NR^BR^A$、$-SCO_2R^A$、$-OC(O)SR^A$、$-SC(O)SR^A$、$-SC(O)NR^BR^A$、$-NR^BC(O)SR^A$、$-OC(S)OR^A$、$-OC(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)OR^A$、$-NR^BC(S)NR^BR^A$、$-SC(S)OR^A$、$-OC(S)SR^A$、$-SC(S)SR^A$、$-SC(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)SR^A$、$-NR^BC(NR^B)NR^BR^A$、$-NR^BS(O)_{1-2}NR^BR^A$、フェニル、C_3－C_8シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり、
各R^8が、独立して任意選択的に置換された、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、$-SF_5$、$-N_3$、ニトロ、$-SR^A$、$-S(O)_{1-2}R^A$、$-OR^A$、－（C_0－C_3アルキル）$-OR^B$、$-NR^BR^A$、$-C(O)R^A$、$-C(O)NR^BR^A$、$-NR^BC(O)R^A$、$-C(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)R^A$、$-CO_2R^A$、$-OC(O)R^A$、$-SO_3H$、$-C(O)SR^A$、$-SC(O)R^A$、$-C(S)OR^A$、$-OC(S)R^A$、$-C(S)SR^A$、$-SC(S)R^A$、$-S(O)_{1-2}OR^A$、$-OS(O)_{1-2}R^A$、$-S(O)_{1-2}NR^BR^A$、$-NR^BS(O)_{1-2}R^A$、$-OCO_2R^A$、$-OC(O)NR^BR^A$、$-NR^BCO_2R^A$、$-NR^BC(O)NR^BR^A$、$-SCO_2R^A$、$-OC(O)SR^A$、$-SC(O)SR^A$、$-SC(O)NR^BR^A$、$-NR^BC(O)SR^A$、$-OC(S)OR^A$、$-OC(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)OR^A$、$-NR^BC(S)NR^BR^A$、$-SC(S)OR^A$、$-OC(S)SR^A$、$-SC(S)SR^A$、$-SC(S)NR^BR^A$、$-NR^BC(S)SR^A$、$-NR^BC(NR^B)NR^BR^A$、
$-NR^BS(O)_{1-2}NR^BR^A$、非置換フェニル、または５～６員非置換ヘテロアリールであり、
各R^Aが、独立して、水素もしくはC_1－C_3アルキルであり、各R^Bが、独立して、水素、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3フルオロアルキル、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、$-S(O)_{1-2}$（C_1－C_3アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_3アルキル）、もしくは$-CO_2$（C_1－C_3アルキル）であるが、

ただし、前記化合物が、
３－（１－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド）プロパン酸、
３－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド）プロパン酸、
Ｎ－（２－（２－（アミノメトキシ）エトキシ）エチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、または
Ｎ－（３－アミノ－５－ニトロフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドではない、化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは前記化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物。
【請求項２】
前記部分
【化６】

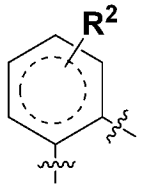


が、
【化７】



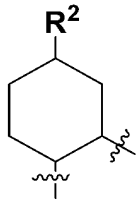
、または

である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記部分
【化８】



が、

【化９】

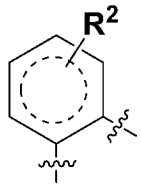


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

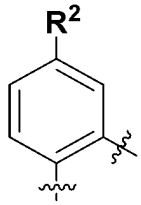
前記部分

【化１０】



が、

【化１１】

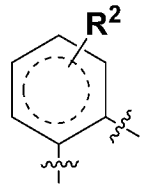


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

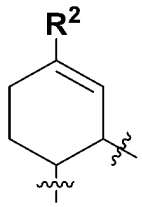
前記部分

【化１２】

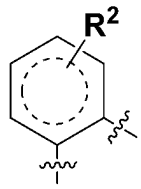


が、

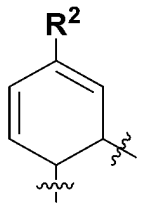
【化１３】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
前記部分
【化１４】



が、
【化１５】



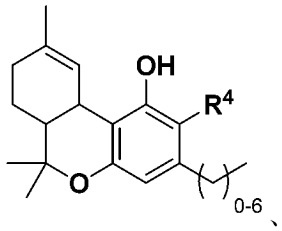
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
R^{1a}およびR^{1b}が、各々独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、ヒドロキシ、ハロ、－Ｏ（C_1-C_4アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（C_1-C_4アルキル）、－CO_2（C_1-C_4アルキル）、－（C_0-C_4アルキル）－アリールｌ、－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0-C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0-C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^{1a}およびR^{1b}が、各々独立して、水素、C_1-C_4アルキル、ヒドロキシ、または－CO_2（C_1-C_4アルキル）である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^{1a}およびR^{1b}が、各々独立して、水素、ヒドロキシ、またはC_1-C_4アルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
R^{1a}およびR^{1b}が、独立してC_1-C_4アルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
R^{1a}およびR^{1b}が、両方ともメチルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
R^{1a}が、メチルであり、R^{1b}が、水素である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^{1a}およびR^{1b}が、両方とも水素である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
R^{1a}が、水素であり、R^{1b}が、－$NR^{1c}R^{1d}$である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５】
R^{1a}およびR^{1b}が、炭素原子と一緒に、３～６個の炭素環員を含むシクロアルキル環（例えば、飽和シクロアルキル環）を形成する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
R^{1a}およびR^{1b}が、炭素原子と一緒に、シクロペンチルを形成する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
R^2が、水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8アルケニル、－CO_2H、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－OR^{2a}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{2a}、－SR^{2a}、－（C_1－C_4アルキル）SR^{2a}、－$NR^{2b}R^{2c}$、－（C_1－C_4アルキル）$NR^{2b}R^{2c}$、－（C_1－C_4アルキル）C（O）$NR^{2b}R^{2c}$、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル、またはオキソである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
R^2が、水素、－Cｌ、－F、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8アルケニル、－CO_2H、ヒドロキシ、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル、またはオキソである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
R^2が、水素、－Cｌ、－F、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－CO_2H、ヒドロキシ、－（C_0－C_2アルキル）－C（O）O（C_1－C_6アルキル）（例えば、－CO_2（C_1－C_4アルキル））、またはオキソである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
R^2が、水素である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
R^2が、水素、C_1－C_4アルキル、またはC_2－C_4アルケニルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
R^2が、C_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
R^2が、ヒドロキシで任意選択的に置換されたC_1－C_4アルキルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
R^2が、C_1－C_4アルキル、例えば、メチル、エチル、またはプロピル（イソプロピルまたはｎ－プロピルなど）である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
R^2が、C_2－C_4アルケニル、例えば、イソプロペニルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
R^2が、－CO_2H、－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、またはオキソである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
R^2が、－CO_2Hである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
R^2が、オキソである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】
R^2が、－CH_2OHである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
R^2が、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
R^2が、－OR^{2a}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{2a}、－SR^{2a}、－（C_1－C_4アルキル）SR^{2a}、－$NR^{2b}R^{2c}$、－（C_1－C_4アルキル）$NR^{2b}R^{2c}$、または－（C_1－C_4アルキル）C（O）$NR^{2b}R^{2c}$である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
R^2が、－OR^{2a}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{2a}、－$NR^{2b}R^{2c}$、－（C_1－C_4アルキル）$NR^{2b}R^{2c}$、または－（C_1－C_4アルキル）C（O）$NR^{2b}R^{2c}$である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
R^2が、－OR^{2a}である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
R^2が、－$NR^{2b}R^{2c}$である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、独立して、水素、C_1－C_4アルキル、または－C（O）CH_3である、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、独立して、水素またはC_1－C_4アルキルである、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
R^3が、水素、C_1－C_{12}アルキル、C_2－C_{12}アルケニル、C_2－C_{12}アルキニル、－$(OCH_2CH_2)_{0-6}OCH_3$、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
R^3が、水素、C_1－C_{12}アルキル、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
R^3が、水素、C_1－C_8アルキル、－（C_1－C_4アルキル）－ヘテロアリール、または－（C_1－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４０】
R^3が、水素、C_4－C_9アルキル、－（C_1－C_2アルキル）－ヘテロアリール、または－（C_1－C_2アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４１】
R^3が、水素またはC_1－C_{10}アルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
R^3が、水素である、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
R^3が、C_2－C_9アルキル、例えば、非置換ｎ－C_2－C_9アルキルである、請求項

１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
R^3が、C_4－C_6アルキル、例えば、非置換ｎ－C_4－C_6アルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４５】
R^3が、ｎ－ペンチルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４６】
R^3が、ｎ－プロピルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
R^3が、１，１－ジメチルヘプチルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
R^3が、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
前記ヘテロシクロアルキルが、３～８個の環員、および窒素、酸素または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、０～４個のR^7で置換されている、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５０】
前記ヘテロシクロアルキルが、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルまたはアジリジニルである、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５１】
前記ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルであり、かつ、独立してオキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃ（Ｏ）R^A、－ＯＣ（Ｏ）R^A、－CO_2R^A、－OCO_2R^A、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^A、－NR^BC（Ｏ）R^A、－ＯＣ（Ｏ）NR^BR^A、－$NR^BCO_2R^A$、または－NR^BC（Ｏ）NR^BR^Aである１～２個のR^7で置換されており、R^Aが、ＨまたはC_1－C_3アルキルである、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５２】
前記ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルであり、かつ、独立してオキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃ（Ｏ）R^A、またはCO_2R^Aである１～２個のR^7で置換されており、R^Aが、ＨまたはC_1－C_3アルキルである、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５３】
R^5が、水素である、請求項５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５４】
R^5が、水素、C_1－C_6アルキル、－（C_1－C_4アルキル）－Ｏ－（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$である、請求項１～Ｅｒｒｏｒのいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
R^5が、水素、C_1－C_6アルキル、または－（C_1－C_4アルキル）－Ｏ－（C_1－C_4アルキル）である、請求項１～Ｅｒｒｏｒのいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
R^5が、水素である、請求項１～Ｅｒｒｏｒのいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５７】
R^6が、水素である、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
前記化合物が、式：

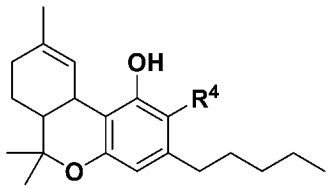
【化１６】



、

例えば、

【化１７】

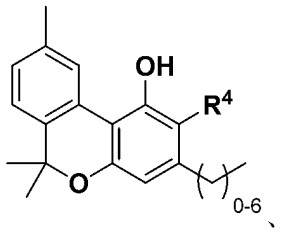


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５９】

前記化合物が、式：

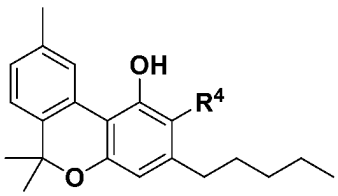
【化１８】



、

例えば、

【化１９】

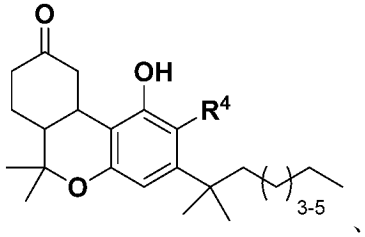


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項６０】

前記化合物が、式：

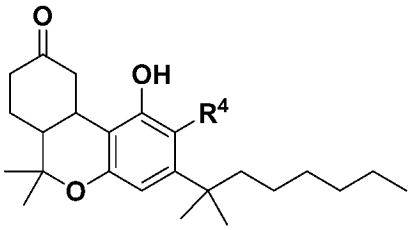
【化２０】



、

例えば、

【化２１】



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項６１】

Ｑ^{1}が、Ｏである、請求項１～６０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６２】

Ｑ^{1}が、Ｓである、請求項１～６０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６３】

Ｒ^{4a}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{4c}およびＲ^{4d}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、Ｒ^{4b}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであるか、またはＲ^{4a}およびＲ^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６４】

Ｒ^{4a}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}である、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６５】

Ｒ^{4a}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{3-6}$（ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}であ

り、R^{4c}およびR^{4d}が、両方とも水素ではない、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６６】

R^{4a}が、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－OR^{4c}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{4c}、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、－（C_0－C_2アルキル）CN、－（CH_2CH_2O）$_{0-4}$（C_1－C_8アルキル）、または－（C_1－C_4アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$である、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

R^{4a}が、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－OR^{4c}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{4c}、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、－（C_1－C_4アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、または－（C_0－C_2アルキル）CNである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、－OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、－（C_1－C_2アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、または－（C_0－C_1アルキル）CNである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６９】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、－（C_1－C_2アルキル）OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、または－（C_1－C_2アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$である、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７０】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、ヒドロキシエチル、もしくはブタ－３－エン－１－イルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７１】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、もしくはヒドロキシエチルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７２】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキルであり、前記アルキル基が、フッ素化されており、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７３】

R^{4a}が、C_2－C_4アルケニル、例えば、ブタ－３－エン－１－イルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７４】

R^{4a}が、－OR^{4c}、－（C_1－C_4アルキル）OR^{4c}、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、または－（C_1－C_4アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$である、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７５】

R^{4a}が、－OR^{4c}または－（C_1－C_4アルキル）OR^{4c}、例えば、メトキシもしくは２－メトキシエチルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７６】

R^{4a}が、－（C_0－C_4アルキル）－C（O）O（C_1－C_4アルキル）、例えば、２－メトキシ－２－オキソエチルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７７】

R^{4a}が、－（C_1－C_4アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、例えば、２－（ジメチルアミノ）エチルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７８】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）ＣＮ、例えば、－ＣＮである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７９】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、$-OR^{4c}$、－（C_1－C_2アルキル）OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－（C_1－C_2アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、－（C_0－C_1アルキル）ＣＮ、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８０】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、－（C_1－C_2アルキル）OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－（C_1－C_2アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、－（C_0－C_2アルキル）－アリール、－（C_0－C_2アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_2アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_2アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８１】

R^{4a}が、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、－（C_1－C_2アルキル）OR^{4c}、－（C_1－C_2アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－（C_1－C_2アルキル）$NR^{4c}R^{4d}$、－（C_0－C_1アルキル）－アリール、－（C_0－C_1アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_1アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_1アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８２】

R^{4a}が、－（C_0－C_4アルキル）－アリール、－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_4アルキル）－シクロアルキル、または－（C_0－C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８３】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）－アリールまたは－（C_0－C_2アルキル）－ヘテロアリールである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８４】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）－アリール、例えば、フェニル、４－メトキシフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、２，－６－ジメチルフェニル、ベンジル、または１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８５】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）－ヘテロアリール、例えば、ピリジル、（ピリジル）メチル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル、（オキサゾリル）メチル、（オキサジアゾリル）メチル、（１Ｈ－テトラゾリル）メチル、または３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８６】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）－シクロアルキルまたは－（C_0－C_2アルキル）－ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８７】

R^{4a}が、－（C_0－C_2アルキル）－シクロアルキル、例えば、シクロプロプル、シクロペンチル、（トリフルオロメチル）シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、

請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８８】
R^{4b}が、水素またはC_1-C_8アルキルである、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８９】
R^{4b}が、水素またはC_1-C_4アルキル、例えば、メチル、エチル、もしくはヒドロキシエチルである、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９０】
R^{4b}が、C_1-C_4アルキルであり、前記アルキルが、フッ素化されており、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチルである、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９１】
R^{4b}が、水素またはメチルである、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９２】
R^{4b}が、水素である、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９３】
R^{4b}が、メチルである、請求項１～８７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９４】
R^{4a}が、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、$-OR^{4c}$、$-(C_1-C_2$アルキル$)OR^{4c}$、$-(C_1-C_2$アルキル$)-C(O)O(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_1-C_2$アルキル$)NR^{4c}R^{4d}$、$-(C_0-C_1$アルキル$)CN$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、R^{4b}が、水素もしくはメチルであるか、またはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９５】
R^{4a}が、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、$-(C_1-C_2$アルキル$)OR^{4c}$、$-(C_1-C_2$アルキル$)-C(O)O(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_1-C_2$アルキル$)NR^{4c}R^{4d}$、$-(C_0-C_2$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_2$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_2$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_2$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、R^{4b}が、水素もしくはメチルであるか、またはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９６】
R^{4a}が、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、$-(C_1-C_2$アルキル$)OR^{4c}$、$-(C_1-C_2$アルキル$)-C(O)O(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_1-C_2$アルキル$)NR^{4c}R^{4d}$、$-(C_0-C_1$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_1$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_1$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_1$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、R^{4b}が、水素もしくはメチルであるか、またはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９７】
R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９８】
R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキル環を形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９９】
R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、単環式ヘテロシクロアルキル

環、例えば、４－メチルピペラジニル、４－アセチルピペラジニル、４－（メチルスルホニル）ピペラジニル、モルホリノ、１，１－ジオキシドチオモルホリノ、ピロリジニル、オキソピロリジニル、２－（メトキシカルボニル）ピロリジニル、アジリジニル、メチルアジリジニル、（Ｒ）－２－メチルアジリジニル、（Ｓ）－２－メチルアジリジニル、アゼチジニル、または３，３－ジフルオロアゼチジニルを形成する、請求項１～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１００】

R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、１Ｈ－インドリルまたはイソインドリニルを形成する、請求項１～９９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０１】

R^{4b}が、水素である場合、R^{4a}が、３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、請求項１～９９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０２】

R^{4a}が、３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、請求項１～９９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０３】

各アルキルが、非置換である、請求項１～１０２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０４】

各シクロアルキルが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサン、例えば、非置換シクロプロパン、非置換シクロブタン、非置換シクロペンタン、もしくは非置換シクロヘキサンである、請求項１～１０３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０５】

各ヘテロシクロアルキルが、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、（１Ｈ）ジヒドロピラン、またはモルホリン（例えば、各々非置換）である、請求項１～１０４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０６】

各アリールが、フェニルである、請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０７】

前記フェニルが、０～３個のR^{8}で置換されており、例えば、非置換であるか、１個のR^{8}で置換されているか、または２個のR^{8}で置換されている、請求項１０６に記載の化合物。

【請求項１０８】

各ヘテロアリールが、単環式または二環式ヘテロアリールである、請求項１～１０７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０９】

前記単環式または二環式ヘテロアリールが、０～３個のR^{8}で置換されており、例えば、非置換であるか、１個のR^{8}で置換されているか、または２個のR^{8}で置換されている、請求項１０８に記載の化合物。

【請求項１１０】

各R^{7}が、独立して、オキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、－$C(O)R^A$、－$C(O)NR^BR^A$、－$NR^BC(O)R^A$、－$C(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)R^A$、－CO_2R^A、－$OC(O)R^A$、－$C(O)SR^A$、－$SC(O)R^A$、－$C(S)OR^A$、－$OC(S)R^A$、－$C(S)SR^A$、－$SC(S)R^A$、－$S(O)_{1-2}OR^A$、－$OS(O)_{1-2}R^A$、－$S(O)_{1-2}NR^BR^A$、または－$NR^BS(O)_{1-2}R^A$である、請求項１～１０９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１１】
各R^7が、独立して、オキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、または－Ｃ（Ｏ）R^Aである、請求項１～１１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１２】
各R^8が、独立して、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、－Ｃ（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^A、－NR^BC（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｓ）NR^BR^A、－NR^BC（Ｓ）R^A、－CO_2R^A、－ＯＣ（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｏ）SR^A、－ＳＣ（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｓ）OR^A、－ＯＣ（Ｓ）R^A、－Ｃ（Ｓ）SR^A、－ＳＣ（Ｓ）R^A、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}OR^A$、－ＯＳ（Ｏ）$_{1-2}R^A$、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}NR^BR^A$、または－NR^BS（Ｏ）$_{1-2}R^A$である、請求項１～１１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１３】
各R^8が、独立して、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、または－Ｃ（Ｏ）R^Aである、請求項１～１１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１４】
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピル－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アセチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロペンチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロペンチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル）－１－ヒドロキシ－６，６，９

‐トリメチル‐３‐ペンチル‐６Ｈ‐ベンゾ［ｃ］クロメン‐２‐カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ‐（（１，３，４‐オキサジアゾール‐２‐イル）メチル）‐１‐ヒドロキシ‐６，６，９‐トリメチル‐３‐ペンチル‐６Ｈ‐ベンゾ［ｃ］クロメン‐２‐カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）グリシン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－アラニン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－ヒスチジン酸メチル、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ，６，６，９－ペンタメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メタノン、
（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（モルホリノ）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｄ－プロリン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロ

メン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン、
１－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピロリジン－３－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（１Ｈ－インドール－１－イル）メタノン、
アジリジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（Ｓ）－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
（Ｒ）－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
アゼチジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シアノ－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピル－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アセチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロペンチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（１－（トリフルオロ

メチル）シクロペンチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）酢酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）プロパン酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）－３－フェニルプロパン酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパン酸メチル、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ，６，６，９－ペンタメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メタノン、
（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｄ－プロリン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノネル、
１－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピロリジン－３－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（１Ｈ－インドール－１－イル）メタノン、
アジリジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６

ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（（Ｓ）－２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（（Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
アゼチジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シアノ－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、または
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１５】

化合物１ａ～５８ａおよび１ｂ～５８ｂから選択される、化合物。

【請求項１１６】

請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは前記化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と一緒に含む、薬学的組成物。

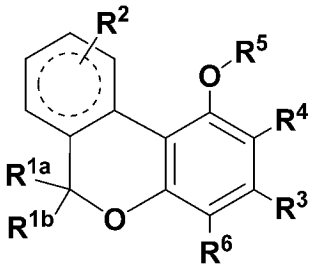
【請求項１１７】

カンナビノイド受容体に関連する疾患を治療または予防することを必要とする対象において、それを行う方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物または請求項１１６に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１１８】
前記カンナビノイド受容体が、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲγ、またはμ－オピオイド受容体のうちの１つ以上である、請求項１１７に記載の方法。
【請求項１１９】
前記カンナビノイド受容体が、ＣＢ１またはＣＢ２である、請求項１１７または１１９に記載の方法。
【請求項１２０】
疾患を治療または予防することを必要とする対象において、それを行う方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物または請求項１１６に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記疾患が、急性疼痛、ＡＤＨＤ／ＡＤＤ、アルコール使用障害、アレルギー性喘息、ＡＬＳ、アルツハイマー病、拒食症（例えば、ＨＩＶ関連悪液質）、不安障害（例えば、社会的不安障害、限局性恐怖症、試験不安、全般性不安障害）、関節炎、アテローム性動脈硬化症、自閉症、双極性障害、火傷、がん、がん性疼痛、シャルコーマリートゥース病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性疼痛、慢性移植腎症、コカイン使用障害、複合性局所疼痛症候群、うっ血性心不全、うつ病、線維筋痛症、脆弱Ｘ症候群／ＦＸＴＡＳ、前頭側頭型認知症（行動変異型）、歯肉炎発熱、緑内障、膠芽腫、糸球体腎症、ハンチントン病、肥厚性瘢痕、ＩＢＤ／ＩＢＳ、炎症、炎症性筋疾患、虚血、腎線維症、ケロイド、白質ジストロフィー、肝線維症、肝硬変、肺線維症、片頭痛、多発性硬化症、心筋梗塞、吐き気（例えば、ＣＩＮＶ、乗り物酔い）、神経障害性疼痛（例えば、ヘルペス後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチー）、夜間障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、肥満、強迫性障害、オピオイド節約、オピオイド使用障害、変形性関節症、骨粗しょう症、パーキンソン病、脳振盪後症候群／外傷性脳損傷、精神病／統合失調症、ＰＴＳＤ、骨量の調節、ＲＥＭ睡眠行動障害、再灌流障害、レット症候群、関節リウマチ、皮膚症状（例えば、ニキビ、乾癬性関節炎）、睡眠障害（例えば、不眠症、ＲＬＳ）、脊髄小脳失調症、全身性線維症、全身性硬化症、熱損傷、タバコ使用障害／ニコチン依存、トゥーレット症、腫瘍、または三叉神経痛である、方法。
【請求項１２１】
カンナビノイド受容体に関連する疾患の治療または予防のための、請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物または請求項１１６に記載の組成物の使用。
【請求項１２２】
前記カンナビノイド受容体が、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲγ、またはμ－オピオイド受容体のうちの１つ以上である、請求項１２１に記載の使用。
【請求項１２３】
前記カンナビノイド受容体が、ＣＢ１またはＣＢ２である、請求項１２１または１２２に記載の使用。
【請求項１２４】
ＣＢ１またはＣＢ２受容体の活性を選択的に調節するための、請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物または請求項１１６に記載の組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年１０月２日に出願された米国仮特許出願第６２／９０９，３７０号の優先権および利益を主張し、これらの各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、一般に、カンナビノイド誘導体、それらを含む薬学的組成物、およびカンナ

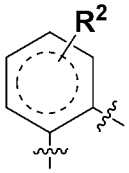
ビノイド誘導体を使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
すべての個体は、例えば、カンナビノイド１（ＣＢ１）受容体およびカンナビノイド２（ＣＢ２）受容体を含む、脳内、免疫系、および中枢神経系の化学受容体からなるエンドカンナビノイドシステムを有する。エンドカンナビノイドシステムは、多くの重要な生理学的プロセスを調節し、エンドカンナビノイドシステムのいくつかの構成要素、例えば、エンドカンナビノイドの合成および分解に関与する受容体、トランスポーター、エンドカンナビノイドおよび酵素は、多種多様な適応症を治療する標的として能動的に調査されている。
【０００４】
ＣＢ１およびＣＢ２受容体は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）スーパーファミリーに属する細胞膜受容体のクラスである。ＣＢ１およびＣＢ２受容体は、それらのアミノ酸配列、組織分布、シグナル伝達機序、およびサブタイプ特異的リガンドに結合する能力によって互いに区別される。ＣＢ１受容体は主に中枢神経系（ＣＮＳ）、肺、肝臓、脂肪組織、および腎臓で発現し、ＣＢ２受容体は主に免疫細胞（例えば、マクロファージおよびＴ細胞）、骨形成および骨損失に関与する細胞、ならびに消化管系に局在する。これらの受容体は、とりわけ、肥満、糖尿病、線維症、肝疾患、心血管疾患、がん、疼痛、炎症、ＭＳ痙攣、および緑内障を含む多くのヒト疾患と関連している。
【０００５】
カンナビノイドは、ヒトにおけるカンナビノイド受容体上で活性な化合物であり、上記の疾患に対する多くの薬理学的利益に関与してきている。植物由来のカンナビノイド、別名フィトカンナビノイドは、大麻に豊富に存在する。大麻および関連するフィトカンナビノイドの医学的使用は、医療の代替形態として米国を含む多くの国で広く受け入れられつつある。多くの州では、慢性疼痛、てんかん、睡眠障害、不安、がん、緑内障、吐き気、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、アルツハイマー病、クローン病、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、関節炎、線維筋痛症などの適格な医学的状態に対する使用が合法化されている。
【０００６】
ＣＢ１およびＣＢ２受容体に加えて、他の受容体も、ヒトおよび／または動物体内のカンナビノイドの活性の調節に関係づけられる。例えば、５ＨＴ１Ａおよび５ＨＴ２Ａなどのセロトニン受容体は、同様に、カンナビノイド標的として特定されているＧＰＣＲである。セロトニン受容体は、グルタミン酸塩、ＧＡＢＡ、ドーパミン、エピネフリン／ノルエピネフリン、およびアセチルコリン、ならびに多くのホルモンを含む多くの神経伝達物質の放出を調節する。ＣＢ１およびＣＢ２受容体と同様に、セロトニン受容体は、とりわけ、不安、食欲、認知、および気分などの様々な生物学的および神経学的プロセスに影響する。カンナビノイドまたはカンナビノイド様化合物によって影響されると特定された他の受容体としては、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、およびμ－オピオイド受容体が挙げられる。実際、これらの受容体の結合は、カンナビノイドのオフターゲット効果の原因である。
【０００７】
多くの国で医薬品使用にカンナビノイドを使用する最も一般的な方法のうちの１つは、大麻の喫煙を介するものである。特定の適応症では有益であることが証明されているが、医療用大麻の喫煙には欠点がある。例えば、植物質からの煙は、所望のカンナビノイドに加えて、発がん性物質および他の毒素を含む。喫煙を介する大麻の重度の使用は、肺性の減少、肺損傷、および肺気腫の加速とも関連している。喫煙医療用大麻の別の欠点は、活性成分の変動（例えば、活性成分の量は、植物の品種に存在する差異、ならびに変動内の変動をもたらす成長条件の変化に応じて異なる場合がある）に起因する医薬品大麻の適切な投与に対する制御を維持することが困難であることである。最後に、喫煙を介する消費は、他の送達方法と比較して、標的化合物のバイオアベイラビリティが比較的低い。

【０００８】
医学的使用に大麻を利用するあまり一般的ではない方法は、大麻から有益なカンナビノイドを抽出することである。天然カンナビノイドの単離および精製のために、多くの抽出プロセスが開発されてきた。しかし、医薬品および製品製造に使用するための活性成分、ならびに／または研究および開発に使用するための基準の両方について、高い純度で個々のカンナビノイドを単離することは困難であった。
【０００９】
したがって、治療的利益の可能性を有するカンナビノイド受容体の新規のリガンドの必要性が存在する。
【発明の概要】
【００１０】
本開示の一態様は、式（Ｉ）の化合物であって
【化１】

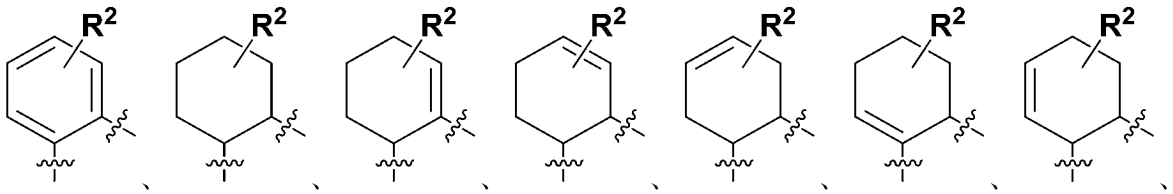


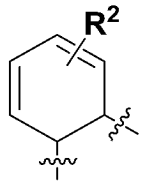
（Ｉ）

式中、
【化２】



部分が、
【化３】





または

であり、
Ｒ１ａおよびＲ１ｂが、独立して、
水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ２－Ｃ８アルケニル、Ｃ２－Ｃ８アルキニル、ヒドロ

キシ、ハロ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、または－ＮＲ１ｃＲ１ｄであり、

Ｒ１ｃおよびＲ１ｄが、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、もしくは－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）であるか、

またはＲ１ａおよびＲ１ｂが、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

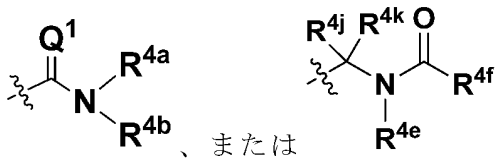
Ｒ２が、水素、ハロ、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ２－Ｃ８アルケニル、Ｃ２－Ｃ８アルキニル、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＯＲ２ａ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＯＲ２ａ、－ＳＲ２ａ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＳＲ２ａ、－ＮＲ２ｂＲ２ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、または適切な飽和の環に結合する場合、オキソであり、

Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、およびＲ２ｃが、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、もしくは－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）であり、

Ｒ３が、水素、Ｃ１－Ｃ１２アルキル、Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）０－６Ｏ（Ｃ１－Ｃ８アルキル）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ＮＲ３ａＲ３ｂ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、Ｒ３ａおよびＲ３ｂが、各々独立して、水素もしくはＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ４が、水素、

【化４】



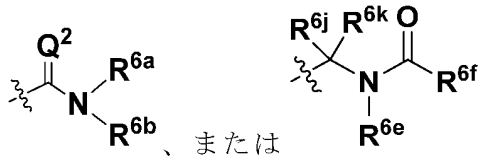
であり、式中、

Ｑ１が、Ｏもしくは Ｓであり、

Ｒ４ａが、水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ２－Ｃ８アルケニル、Ｃ２－Ｃ８アルキニル、－ＯＲ４ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＯＲ４ｃ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ４ｃ）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）０－－６（Ｃ１－Ｃ８アルキル）、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）０－－６（ＮＲ４ｃＲ４ｄ）、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＮＲ４ｃＲ４ｄ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ４ｂが、水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ２－Ｃ８アルケニル、Ｃ２－Ｃ８アルキニル、－ＯＲ４ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＯＲ４ｃ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ４ｃ）、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）０－－６（Ｃ１－Ｃ８アルキル）、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）０－－６（ＮＲ４ｃＲ４ｄ）、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＮＲ４ｃＲ４ｄ、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシク

ロアルキルであり、
　　R^{4c}およびR^{4d}が、水素もしくはC_1-C_6アルキルであるか、
　またはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し、
　R^{4e}が、水素、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、
　R^{4f}が、$-OR^{4g}$、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくは$NR^{4h}R^{4i}$であり、
　　R^{4g}が、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、
　　R^{4h}およびR^{4i}が、C_1-C_8アルキルであるか、またはR^{4h}およびR^{4i}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、
　R^{4j}およびR^{4k}が、各々独立して、水素もしくはC_1-C_8アルキルであり、
　R^5が、水素、C_1-C_8アルキル、$-(C_1-C_4$アルキル$)-O-(C_1-C_4$アルキル$)$、$-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$、$-C(O)O(C_1-C_4$アルキル$)$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1-C_4$アルキル$)$、$-C(O)N(C_1-C_4$アルキル$)_2$、$-(C_1-C_4$アルキル$)C(O)O(C_1-C_4$アルキル$)$、または$-(C_1-C_4$アルキル$)OC(O)(C_1-C_4$アルキル$)$であり、
　R^6が、水素、
【化５】



であるが、ただし、R^4が、水素である場合、R^6が、水素ではなく、式中、
　　Q^2が、Oもしくは Sであり、
　　R^{6a}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、$-OR^{6c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)OR^{6c}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)O(R^{6c})$、$-(C_0-C_4$アルキル$)CN$、$-(CH_2CH_2O)_{0--6}(C_1-C_8$アルキル$)$、$-(CH_2CH_2O)_{0--6}(NR^{6c}R^{6d})$、$-(C_1-C_4$アルキル$)NR^{6c}R^{6d}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、
　　R^{6b}が、水素、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、$-OR^{6c}$、$-(C_1-C_4$アルキル$)OR^{6c}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)(C_1-C_4$アルキル$)$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-C(O)O(R^{6c})$、$-(C_0-C_4$アルキル$)CN$、$-(CH_2CH_2O)_{0--6}(C_1-C_8$アルキル$)$、$-(CH_2CH_2O)_{0--6}(NR^{6c}R^{6d})$、$-(C_1-C_4$アルキル$)NR^{6c}R^{6d}$、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$アリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロアリール、$-(C_0-C_4$アルキル$)-$シクロアルキル、もしくは$-(C_0-C_4$アルキル$)-$ヘテロシクロアルキルであり、
　　R^{6c}およびR^{6d}が、水素もしくはC_1-C_6アルキルであるか、
　　またはR^{6a}およびR^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し、
　　R^{6e}が、水素、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、
　　R^{6f}が、$-OR^{6g}$、C_1-C_8アルキル、シクロアルキル、もしくは$NR^{6h}R^{6i}$であり、

R^{6g}が、C_1－C_8アルキル、シクロアルキル、もしくはアリールであり、

R^{6h}およびR^{6i}が、C_1－C_8アルキルであるか、またはR^{6h}およびR^{6i}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{6j}およびR^{6k}が、各々独立して、水素もしくはC_1－C_8アルキルであり、

各アルキル、アルケニル、およびアルキニルが、非置換であるか、ハロゲン化（例えば、フッ素化、塩素化）されているか、あるいは１個もしくは２個のヒドロキシル基、１個もしくは２個のC_1－C_6アルコキシ基、１個もしくは２個の－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）基、または１個もしくは２個のオキソ基で置換されており、

各シクロアルキルが、３～１０個の環炭素を有し、飽和または部分的に不飽和であり、任意選択的に１個または２個の縮合シクロアルキル環を含み、各縮合環は、３～８個の環員を有し、０～６個のR^7で置換されており、

各ヘテロシクロアルキルが、３～１０個の環員、および各々が、独立して、窒素、酸素、または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、飽和または部分的に不飽和であり、任意選択的に１個または２個の縮合シクロアルキル環を含み、各々が、３～８個の環員を有し、０～６個のR^7で置換されており、

各アリールが、フェニルまたはナフチルであり、任意選択的に１個もしくは２個の縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を含み、各縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環が、４～８個の環員を有し、０～５個のR^8で置換されており、

各ヘテロアリールが、各々が、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄である１～４個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリール環であるか、または各々が、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄である１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式ヘテロアリールであり、任意選択的に１個もしくは２個の縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を含み、各縮合シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環が、４～８個の環員を有し、０～５個のR^8で置換されており、

各R^7が、独立して、オキソ、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－（C_0－C_3アルキル）－OR^B、－Ｃ（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^A、－$NR^BC(O)R^A$、－Ｃ（Ｓ）NR^BR^A、－$NR^BC(S)R^A$、－CO_2R^A、－$OC(O)R^A$、－Ｃ（Ｏ）SR^A、－$SC(O)R^A$、－Ｃ（Ｓ）OR^A、－$OC(S)R^A$、－Ｃ（Ｓ）SR^A、－$SC(S)R^A$、－$S(O)_{1-2}OR^A$、－$OS(O)_{1-2}R^A$、－$S(O)_{1-2}NR^BR^A$、－$NR^BS(O)_{1-2}R^A$、－OCO_2R^A、－$OC(O)NR^BR^A$、－$NR^BCO_2R^A$、－$NR^BC(O)NR^BR^A$、－SCO_2R^A、－$OC(O)SR^A$、－$SC(O)SR^A$、－$SC(O)NR^BR^A$、－$NR^BC(O)SR^A$、－$OC(S)OR^A$、－$OC(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)OR^A$、－$NR^BC(S)NR^BR^A$、－$SC(S)OR^A$、－$OC(S)SR^A$、－$SC(S)SR^A$、－$SC(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)SR^A$、－$NR^BC(NR^B)NR^BR^A$、－$NR^BS(O)_{1-2}NR^BR^A$、フェニル、C_3－C_8シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり、

各R^8が、独立して任意選択的に置換された、C_1－C_4アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－（C_0－C_3アルキル）－OR^B、－NR^BR^A、－Ｃ（Ｏ）R^A、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^A、－$NR^BC(O)R^A$、－Ｃ（Ｓ）NR^BR^A、－$NR^BC(S)R^A$、－CO_2R^A、－$OC(O)R^A$、－SO_3H、－Ｃ（Ｏ）SR^A、－$SC(O)R^A$、－Ｃ（Ｓ）OR^A、－$OC(S)R^A$、－Ｃ（Ｓ）SR^A、－$SC(S)R^A$、－$S(O)_{1-2}OR^A$、－$OS(O)_{1-2}R^A$、－$S(O)_{1-2}NR^BR^A$、－$NR^BS(O)_{1-2}R^A$、－OCO_2R^A、－$OC(O)NR^BR^A$、－$NR^BCO_2R^A$、－$NR^BC(O)NR^BR^A$、－SCO_2R^A、－$OC(O)SR^A$、－$SC(O)SR^A$、－$SC(O)NR^BR^A$、－$NR^BC(O)SR^A$、－$OC(S)OR^A$、－$OC(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)OR^A$、－$NR^BC(S)NR^BR^A$、－$SC(S)OR^A$、－$OC(S)SR$

^{A}、－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ^{A}、－ＳＣ（Ｓ）ＮＲ^{B}Ｒ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｓ）ＳＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｃ（ＮＲ^{B}）ＮＲ^{B}Ｒ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｓ（Ｏ）$_{1-2}$ＮＲ^{B}Ｒ^{A}、非置換フェニル、または５～６員非置換ヘテロアリールであり、
各Ｒ^{A}が、独立して、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり、各Ｒ^{B}が、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ヒドロキシアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{1-2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、もしくは－ＣＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）である、化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物に関する。

【００１１】

本態様のある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、
３－（１－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド）プロパン酸、
３－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド）プロパン酸、
Ｎ－（２－（２－（アミノメトキシ）エトキシ）エチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、または
Ｎ－（３－アミノ－５－ニトロフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドではない。

【００１２】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物を含む薬学的組成物に関する。一実施形態では、薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体を含む。

【００１３】

別の態様では、本開示は、カンナビノイド１受容体および／またはカンナビノイド２（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲγ、またはμ－オピオイド受容体）に関連する疾患などの疾患様々な疾患を治療または予防することを必要とする対象において、それを行う方法に関する。一実施形態では、方法は、対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物を投与することを含む。一実施形態では、方法は、対象に、本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む。

【００１４】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物で治療または予防され得る疾患としては、注意欠陥／多動性障害（ＡＤＨＤ）／注意欠陥障害（ＡＤＤ）、アルコール使用障害、アレルギー性喘息、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、アルツハイマー病、拒食症（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）関連悪液質）、不安障害（例えば、社会的不安障害、限局性恐怖症、試験不安、全般性不安障害）、関節炎、アテローム性動脈硬化症、自閉症、双極性障害、火傷、がん、がん性疼痛、シャルコーマリートゥース病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性移植腎症、コカイン使用障害、複合性局所疼痛症候群、うっ血性心不全、うつ病、線維筋痛症、脆弱Ｘ症候群／脆弱なＸ関連振戦および運動失調症候群（ＦＸＴＡＳ）、前頭側頭型認知症（行動変異型）、歯肉炎発熱、緑内障、膠芽腫、糸球体腎症、ハンチントン病、肥厚性瘢痕、炎症性大腸疾患（ＩＢＤ）／過敏性大腸症候群（ＩＢＳ）、炎症、炎症性筋疾患、虚血、腎線維症、ケロイド、白質ジ

ストロフィー、肝線維症、肝硬変、肺線維症、片頭痛、多発性硬化症、心筋梗塞、吐き気（例えば、化学療法誘発性吐き気および嘔吐（ＣＩＮＶ）、乗り物酔い）、神経障害性疼痛（例えば、ヘルペス後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチー）、夜間障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、肥満、強迫性障害、オピオイド節約、オピオイド使用障害、変形性関節症、骨粗しょう症、疼痛（例えば、急性または慢性疼痛）、パーキンソン病、脳振盪後症候群／外傷性脳損傷、精神病／統合失調症、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、骨量の調節、急速眼球運動（ＲＥＭ）睡眠行動障害、再灌流障害、レット症候群、関節リウマチ、皮膚症状（例えば、ニキビ、乾癬性関節炎）、睡眠障害（例えば、不眠症、下肢静止不能症候群（ＲＬＳ））、脊髄小脳失調症、全身性線維症、全身性硬化症、熱損傷、タバコ使用障害／ニコチン依存、トゥーレット症、腫瘍、ならびに三叉神経痛が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１５】

別の態様では、本開示は、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲγ、またはμ－オピオイド受容体）に関連する疾患の治療または予防のための、本明細書に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物の使用に関する。

【００１６】

別の態様では、本開示は、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲγ、またはμ－オピオイド受容体）に関連する疾患の治療または予防のための、本明細書に記載の薬学的組成物の使用に関する。

【００１７】

別の態様では、本開示は、ＣＢ１またはＣＢ２受容体の活性を選択的に調節するための、本明細書に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物の使用に関する。

【００１８】

別の態様では、本開示は、ＣＢ１またはＣＢ２受容体の活性を選択的に調節するための、本明細書に記載の薬学的組成物の使用に関する。

【００１９】

本開示の他の態様および実施形態は、本明細書に提供される詳細な説明を考慮して明らかである。

【発明を実施するための形態】

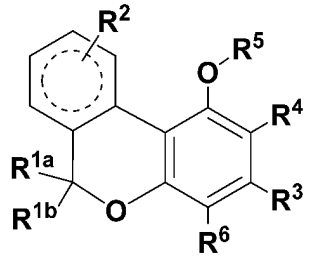
【００２０】

本開示は、１つ以上のカンナビノイド受容体および／またはそのプロドラッグのリガンドとして機能することができる化合物を提供する。本明細書で使用される場合、「カンナビノイド受容体」は、カンナビノイドまたはカンナビノイド様化合物に結合し、相互作用し、かつ／または機能的に影響される広範なクラスの受容体を指す。限定するものではないが、カンナビノイド受容体は、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）またはμ－オピオイド受容体を含み得る。一実施形態では、本開示は、さらに、カンナビノイド受容体に関連する１つ以上の疾患を治療または予防する可能性を有する化合物、薬学的組成物、方法および用途に関する。

【００２１】

本開示の化合物は、必要に応じて、式（Ｉ）

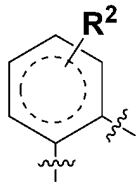
【化６】



（Ｉ）

に関して、または構造式（Ｉ）内の様々な亜属化合物に関して、一般的に定義することができ、

【化７】

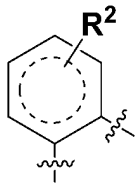


部分、Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、ならびにＲ^{6}は、任意選択的に、本明細書に以下で定義される基（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（１ａ）～（１ｈ）、（２ａ）～（２ｊ）、（３ａ）～（３ｓ）、（４ａ）～（４ｐ）、（５ａ）～（５ｃ）、（６ａ）～（６ｄ）、（７ａ）～（７ｅｅ）、（８ａ）～（８ｎ）、（９ａ）～（９ｈ）、（１０ａ）～（１０ｑ）、（１１ａ）～（１１ｅ）、（１２ａ）～（１２ｅ）、（１３ａ）～（１３ｅｅ）、（１４ａ）～（１４ｎ）、（１５ａ）～（１５ｈ）、（１６ａ）～（１６ｑ）、および（１７ａ）～（１７ｅ）から独立して選択される（例えば、化合物は、以下の実施形態の任意の組み合わせで定義されるような構造式のものである）。

【００２２】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、

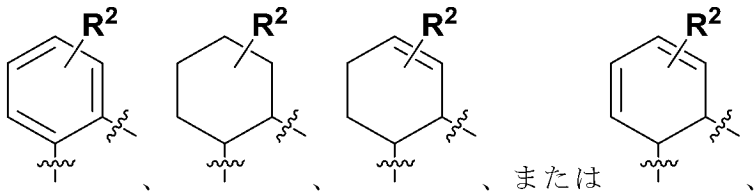
【化８】



部分は、以下の基（１ａ）～（１ｈ）から選択される：

【化９】

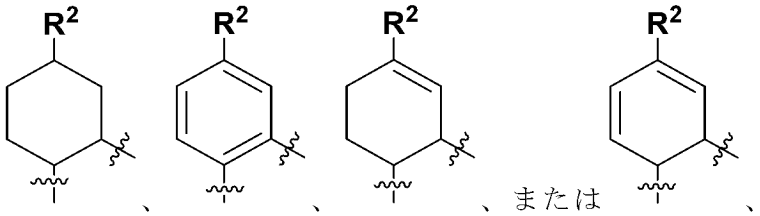
（１ａ）



、 、 、または 、

【化１０】

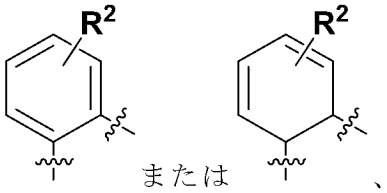
（１ｂ）



、 、 、または 、

【化１１】

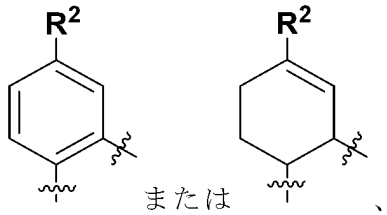
（１ｃ）



または 、

【化１２】

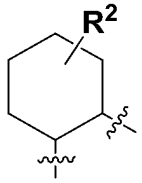
（１ｄ）



または 、

【化１３】

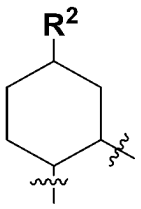
（１ｅ）



、

例えば、

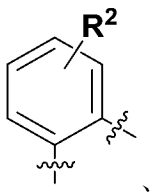
【化１４】



、

【化１５】

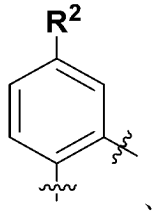
（１ｆ）



、

例えば、

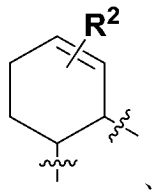
【化１６】



、

【化１７】

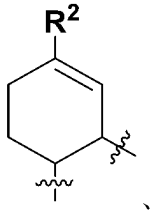
（１ｇ）



、

例えば、

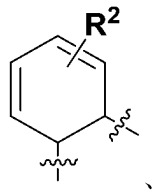
【化１８】



、

【化１９】

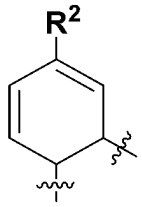
（１ｈ）



、

例えば、

【化２０】



【００２３】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、以下の基（２ａ）～（２ｊ）のうちの１つから選択される：
（２ａ）水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、ヒドロキシ、ハロ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（２ｂ）水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヒドロキシ、または－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、
（２ｃ）水素、ヒドロキシ、またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、
（２ｄ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、
（２ｅ）Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、両方ともメチル、
（２ｆ）Ｒ^{1a}が、メチルで、Ｒ^{1b}が、水素、
（２ｇ）Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、両方とも水素、
（２ｈ）Ｒ^{1a}が、水素で、Ｒ^{1b}が、－ＮＲ^{1c}Ｒ^{1d}、
（２ｉ）Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、炭素原子と一緒に形成する、３～６個のカルボメンバーを含むシクロアルキル環（例えば、飽和シクロアルキル環）、
（２ｊ）Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、炭素原子と一緒に形成するシクロペンチルである、基。

【００２４】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、以下の基（３ａ）～（３ｓ）のうちの１つから選択される：
（３ａ）水素、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＯＲ^{2a}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＯＲ^{2a}、－ＳＲ^{2a}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＳＲ^{2a}、－ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、またはオキソ、
（３ｂ）水素、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル、－ＣＯ$_2$Ｈ、ヒドロキシ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、またはオキソ、
（３ｃ）水素、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、ヒドロキシ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）（例えば、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル））、またはオキソ、
（３ｄ）水素、
（３ｅ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルまたはＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、

（３ｆ）ヒドロキシで任意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、
（３ｇ）Ｃ１－Ｃ４アルキル、例えば、メチル、エチル、またはプロピル（イソプロピルまたはｎ－プロピルなど）、
（３ｈ）Ｃ２－Ｃ４アルキル、例えば、イソプロピル、
（３ｉ）－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、またはオキソ、
（３ｊ）－ＣＯ２Ｈ、
（３ｋ）オキソ、
（３ｌ）－ＣＨ２ＯＨ、
（３ｍ）－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（３ｎ）－ＯＲ２ａ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＯＲ２ａ、－ＳＲ２ａ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＳＲ２ａ、－ＮＲ２ｂＲ２ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、または－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、
（３ｏ）－ＯＲ２ａ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＯＲ２ａ、－ＮＲ２ｂＲ２ｃ、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、または－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ２ｂＲ２ｃ、
（３ｐ）－ＯＲ２ａ、
（３ｑ）－ＮＲ２ｂＲ２ｃ、
（３ｒ）（３ｎ）～（３ｑ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、およびＲ２ｃが、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３である、基、
（３ｓ）（３ｎ）～（３ｑ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、およびＲ２ｃが、独立して、水素またはＣ１－Ｃ４アルキルである、基。

【００２５】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ３は、以下の基（４ａ）～（４ｐ）のうちの１つから選択される：
（４ａ）水素、Ｃ１－Ｃ１２アルキル、Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）０－－６ＯＣＨ３、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（４ｂ）水素、Ｃ１－Ｃ１２アルキル、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（４ｃ）水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリールまたは－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（４ｄ）水素、Ｃ４－Ｃ９アルキル、－（Ｃ１－Ｃ２アルキル）－ヘテロアリールまたは－（Ｃ１－Ｃ２アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（４ｅ）水素またはＣ１－Ｃ１０アルキル、
（４ｆ）水素、
（４ｇ）Ｃ２－Ｃ９アルキル、例えば、非置換ｎ－Ｃ２－Ｃ９アルキル、
（４ｈ）Ｃ４－Ｃ６アルキル、例えば、非置換ｎ－Ｃ４－Ｃ６アルキル、
（４ｉ）ｎ－ペンチル、
（４ｊ）１，１－ジメチルヘプチル、
（４ｋ）ｎ－プロピル、
（４ｌ）－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－アリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（４ｍ）－（Ｃ０－Ｃ４アルキル）－ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキルが、３～８個の環員、および窒素、酸素、または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、０～４個のＲ７で置換されている）、

（４ｎ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキルが、３～８個の環員、および窒素、酸素、または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、０～４個のＲ^{7}で置換されており、ヘテロシクロアルキルが、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルまたはアジリジニルである）、

（４ｏ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキルが、３～８個の環員、および窒素、酸素、または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、０～４個のＲ^{7}で置換されており、ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルであり、独立して、オキソ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^A、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^A、－ＣＯ$_2$Ｒ^A、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^A、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^A、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^A、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^A、－ＮＲ^{B}ＣＯ$_2$Ｒ^A、または－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{A}である１～２個のＲ^{7}で置換されており、Ｒ^{A}が、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）

（４ｐ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキルが、３～８個の環員、および窒素、酸素または硫黄である１～３個のヘテロ原子を有し、０～４個のＲ^{7}で置換されており、Ｒ^{7}が、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$である）。

【００２６】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、独立して、以下の基（５ａ）～（５ｃ）のうちの１つから選択される：

（５ａ）水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、

（５ｂ）水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、

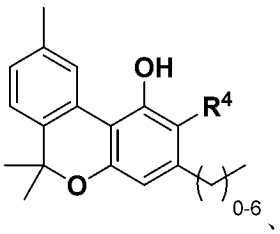
（５ｃ）水素。

【００２７】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、化合物は、以下の構造式（Ｉａ）～（Ｉｃ）のうちの１つを有する：

【化２１】

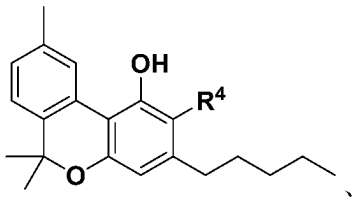
（Ｉａ）



、

例えば、

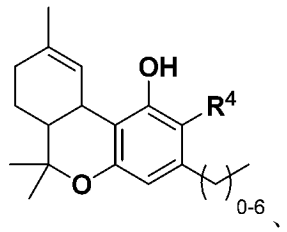
【化２２】



、

【化２３】

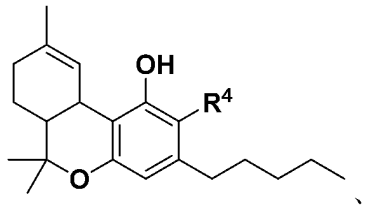
（Ｉｂ）



、

例えば、

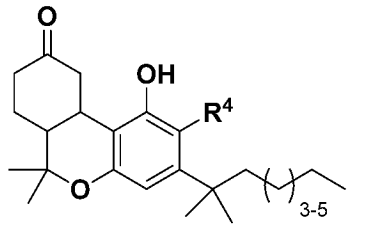
【化２４】



、

【化２５】

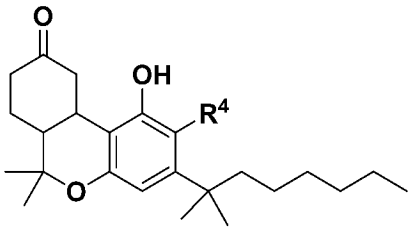
（Ｉｃ）



、

例えば、

【化２６】

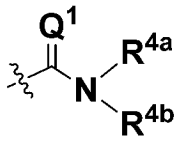


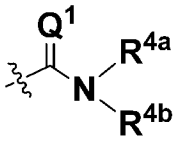
【００２８】

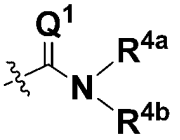
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4}は、以下の基（６ａ）～（６ｄ）のうちの１つから選択される：

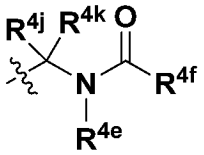
【化２７】

（６ａ）



（式中、Ｑ^{1}が、ＯまたはＳである）、
【化２８】
（６ｂ）


（式中、Ｑ^{1}が、Ｏである）、
【化２９】
（６ｃ）


（式中、Ｑ^{1}が、Ｓである）、
【化３０】
（６ｄ）


【００２９】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4a}は、以下の基（７ａ）～（７ｅｅ）のうちの１つから選択される：
（７ａ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{4c}およびＲ^{4d}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、Ｒ^{4b}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであるか、またはＲ^{4a}およびＲ^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環、
（７ｂ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、
（７ｃ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、
（７ｄ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{4c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ

$_2$O）$_{3-6}$（NR^{4c}R^{4d}）、または－（C$_1$－C$_4$アルキル）NR^{4c}R^{4d}であり、R^{4c}およびR^{4d}が、両方とも水素ではない、基、

（７ｅ）水素、C$_1$－C$_6$アルキル、C$_2$－C$_6$アルケニル、－OR^{4c}、－（C$_1$－C$_4$アルキル）OR^{4c}、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_0$－C$_2$アルキル）CN、－（CH$_2$CH$_2$O）$_{0-4}$（C$_1$－C$_8$アルキル）、または－（C$_1$－C$_4$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、

（７ｆ）C$_1$－C$_6$アルキル、C$_2$－C$_6$アルケニル、－OR^{4c}、－（C$_1$－C$_4$アルキル）OR^{4c}、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_1$－C$_4$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、または－（C$_0$－C$_2$アルキル）CN、

（７ｇ）C$_1$－C$_4$アルキル、C$_2$－C$_4$アルケニル、－OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_1$－C$_2$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、または－（C$_0$－C$_1$アルキル）CN、

（７ｈ）C$_1$－C$_4$アルキル、C$_2$－C$_4$アルケニル、－（C$_1$－C$_2$アルキル）OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、または－（C$_1$－C$_2$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、

（７ｉ）C$_1$－C$_4$アルキルまたはC$_2$－C$_4$アルケニル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、ヒドロキシエチル、もしくはブタ－３－エン－１－イル、

（７ｊ）C$_1$－C$_4$アルキル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、またはヒドロキシエチル、

（７ｋ）C$_1$－C$_4$アルキルであって、アルキル基がフッ素化されており、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチルである、C$_1$－C$_4$アルキル、

（７ｌ）C$_2$－C$_4$アルケニル、例えば、ブタ－３－エン－１－イル、

（７ｍ）－OR^{4c}、－（C$_1$－C$_4$アルキル）OR^{4c}、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、または－（C$_1$－C$_4$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、

（７ｎ）－OR^{4c}または－（C$_1$－C$_4$アルキル）OR^{4c}、例えば、メトキシもしくは２－メトキシエチル、

（７ｏ）－（C$_0$－C$_4$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、例えば、２－メトキシ－２－オキソエチル、

（７ｐ）－（C$_1$－C$_4$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル、

（７ｑ）－（C$_0$－C$_2$アルキル）CN、例えば、－CN、

（７ｒ）C$_1$－C$_4$アルキル、C$_2$－C$_4$アルケニル、－OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_1$－C$_2$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、－（C$_0$－C$_1$アルキル）CN、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－アリール、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－シクロアルキル、または－（C$_0$－C$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（７ｓ）C$_1$－C$_4$アルキル、C$_2$－C$_4$アルケニル、－（C$_1$－C$_2$アルキル）OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_1$－C$_2$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、－（C$_0$－C$_2$アルキル）－アリール、－（C$_0$－C$_2$アルキル）－ヘテロアリール、－（C$_0$－C$_2$アルキル）－シクロアルキル、または－（C$_0$－C$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（７ｔ）C$_1$－C$_4$アルキル、C$_2$－C$_4$アルケニル、－（C$_1$－C$_2$アルキル）OR^{4c}、－（C$_1$－C$_2$アルキル）－C（O）O（C$_1$－C$_4$アルキル）、－（C$_1$－C$_2$アルキル）NR^{4c}R^{4d}、－（C$_0$－C$_1$アルキル）－アリール、－（C$_0$－C$_1$アルキル）－ヘテロアリール、－（C$_0$－C$_1$アルキル）－シクロアルキル、または－（C$_0$－C$_1$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（７ｕ）－（C$_0$－C$_4$アルキル）－アリール、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（C$_0$－C$_4$アルキル）－シクロアルキル、または－（C$_0$－C$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（７ｖ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリールまたは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、
（７ｗ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリール、例えば、フェニル、４－メトキシフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、２，－６－ジメチルフェニル、ベンジル、または１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル、
（７ｘ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、例えば、ピリジル、（ピリジル）メチル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル、（オキサゾリル）メチル、（オキサジアゾリル）メチル、（１Ｈ－テトラゾリル）メチル、または３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、
（７ｙ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキルまたは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（７ｚ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、（トリフルオロメチル）シクロペンチル、またはシクロヘキシル、
（７ａａ）３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、基、
（７ｂｂ）メチル、メトキシ、エチル、エト－２－イル、アセチル、シクロプロピル、シクロペンチル、１－トリフルオロメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、４－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２，６－ジメチルフェニル、ベンジル、ピリジン－３－イルメチル、ピリミンジン－５－イルメチル、３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル、オキサゾール－５－イルメチル、（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル、（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル、２－メトキシ－２－オキソエチル、（Ｓ）－（１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル、３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、アリル、２－ブロモベンジル、シアノ、２－メトキシエチル、２－（ジメチルアミノ）エチル、または２－ヒドロキシエチル、
（７ｃｃ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{4b}が、水素またはメチルである、基、
（７ｄｄ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{4b}が、水素である、基、
（７ｅｅ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{4b}が、メチルである、基。

【００３０】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4b}は、以下の基（８ａ）～（８ｎ）のうちの１つから選択される：
（８ａ）水素またはＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、
（８ｂ）水素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えば、メチル、エチル、もしくはヒドロキシエチル、
（８ｃ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル（式中、アルキルが、フッ素化されている）、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチル、
（８ｄ）水素またはメチル、
（８ｅ）水素、
（８ｆ）水素またはメチル；Ｒ^{4a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）ＣＮ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはＲ^{4a}およびＲ^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、、
（８ｇ）水素またはメチル；Ｒ^{4a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、

－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはＲ^{4a}およびＲ^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、

（８ｈ）水素またはメチル；Ｒ^{4a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{4c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはＲ^{4a}およびＲ^{4b}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、

（８ｉ）Ｒ^{4b}およびＲ^{4a}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を形成する、

（８ｊ）Ｒ^{4b}およびＲ^{4a}が、それらが結合する炭素原子と一緒にシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成する、

（８ｋ）Ｒ^{4b}およびＲ^{4a}が、それらが結合する窒素と一緒に、単環式ヘテロシクロアルキル環、例えば、４－メチルピペラジニル、４－アセチルピペラジニル、４－（メチルスルホニル）ピペラジニル、モルホリノ、１，１－ジオキシドチオモルホリノ、ピロリジニル、オキソピロリジニル、２－（メトキシカルボニル）ピロリジニル、アジリジニル、メチルアジリジニル、（Ｒ）－２－メチルアジリジニル、（Ｓ）－２－メチルアジリジニル、アゼチジニル、または３，３－ジフルオロアゼチジニルを形成する、

（８ｌ）Ｒ^{4b}およびＲ^{4a}が、それらが結合する窒素と一緒に１Ｈ－インドリルまたはイソインドリニルを形成する、

（８ｍ）水素、かつＲ^{4a}が、３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、

（８ｎ）水素、メチル、エチル、２－ヒドロキシエチル；またはＲ^{4b}およびＲ^{4a}が、それらが結合する窒素と一緒に、５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、４－アセチルピペラジン－１－イル、４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル、１，１－ジオキシドチオモルホリノ、４－モルホリノ、ピロリジン－１－イル、２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル、３－オキソピロリニジン－１－イル、イソインドリン－２－イル、１Ｈ－インドール－１－イル、アジリジン－１－イル、（Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－イル、（Ｓ）－２－メチルアジリジン－１－イル、アゼチジン－１－イル、または３，３－ジフルオロゼチジン－１－イルを形成する。

【００３１】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4e}は、以下の基（９ａ）～（９ｈ）のうちの１つから選択される：

（９ａ）水素、

（９ｂ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、

（９ｃ）メチル、

（９ｄ）エチル、

（９ｅ）シクロアルキル、

（９ｆ）シクロプロピル、

（９ｇ）アリール、

（９ｈ）フェニル。

【００３２】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4f}は、以下の基（１０ａ）～（１０ｑ）のうちの１つから選択される：

（１０ａ）－ＯＲ^{4g}（式中、Ｒ^{4g}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、シクロアルキル、またはアリールである）、
（１０ｂ）－ＣＨ$_3$ＯＨ、
（１０ｃ）－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、
（１０ｄ）－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－Ｏ（ＣＨ）（ＣＨ$_3$）$_2$、
（１０ｅ）－Ｏ－（シクロアルキル）、
（１０ｆ）－Ｏ－（シクロペンチル）、
（１０ｇ）－Ｏ－（シクロヘキシル）、
（１０ｈ）－Ｏ－（アリール）、
（１０ｉ）－Ｏ－（フェニル）、
（１０ｊ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、
（１０ｋ）メチル、
（１０ｌ）シクロアルキル、
（１０ｍ）シクロプロピル、
（１０ｎ）シクロペンチル、
（１０ｏ）ＮＲ^{4h}Ｒ^{4i}（式中、Ｒ^{4h}およびＲ^{4i}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルであるか、またはＲ^{4h}およびＲ^{4i}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する）、
（１０ｐ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、
（１０ｑ）ＮＲ^{4h}Ｒ^{4}であって、Ｒ^{4h}およびＲ^{4i}が、それらが結合する窒素と一緒になって形成する、３員、４員、もしくは５員複素環。

【００３３】

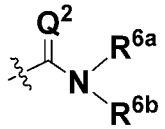
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4j}およびＲ^{4k}は、以下の基（１１ａ）～（１１ｅ）のうちの１つから選択される：
（１１ａ）水素、
（１１ｂ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、
（１１ｃ）Ｒ^{4j}が、水素であり、Ｒ^{4k}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルである、基、
（１１ｄ）Ｒ^{4j}が、水素であり、Ｒ^{4k}が、メチルである、基、
（１１ｅ）メチル。

【００３４】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{6}は、以下の基（１２ａ）～（１２ｅ）のうちの１つから選択される：
（１２ａ）水素、

【化３１】

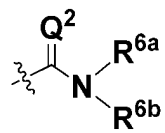
（１２ｂ）



（式中、Ｑ^{2}が、ＯまたはＳである）、

【化３２】

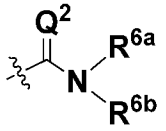
（１２ｃ）



（式中、Ｑ^{2}が、Ｏである）、

【化３３】

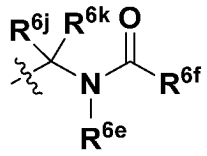
（１２ｄ）



（式中、Ｑ^{2}が、Ｓである）、

【化３４】

（１２ｅ）



【００３５】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{6a}は、以下の基（１３ａ）～（１３ｅｅ）のうちの１つから選択される：

（１３ａ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{6c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{6c}およびＲ^{6d}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、Ｒ^{6b}が、水素もしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであるか、またはＲ^{6a}およびＲ^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環、

（１３ｂ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{6c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-6}$（ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、

（１３ｃ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{6c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、

（１３ｄ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｒ^{6c}）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{3-6}$（ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}であり、Ｒ^{6c}およびＲ^{6d}が、両方とも水素ではない、基、

（１３ｅ）水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{0-4}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、

（１３ｆ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、または－（Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{2}$アルキル）ＣＮ、

（１３ｇ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）ＣＮ、

（１３ｈ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、

（１３ｉ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルまたはＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、ヒドロキシエチル、もしくはブタ－３－エン－１－イル、

（１３ｊ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えば、メチル、エチル、エテ－２－イル、アセチル、１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、またはヒドロキシエチル、

（１３ｋ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル（式中、アルキル基がフッ素化されている）、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチル、

（１３ｌ）Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、例えば、ブタ－３－エン－１－イル、

（１３ｍ）－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、

（１３ｎ）－ＯＲ^{6c}または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＯＲ^{6c}、例えば、メトキシもしくは２－メトキシエチル、

（１３ｏ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、例えば、２－メトキシ－２－オキソエチル、

（１３ｐ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル、

（１３ｑ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）ＣＮ、例えば、－ＣＮ、

（１３ｒ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）ＣＮ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（１３ｓ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（１３ｔ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（１３ｕ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、または－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、

（１３ｖ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリールまたは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、

（１３ｗ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリール、例えば、フェニル、４－メトキシフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、２，－６－ジメチルフェニル、ベンジル、または１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル、

（１３ｘ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、例えば、ピリジル、（ピリジル）メチル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル、（オキサゾリル）メチル、（オキサジアゾリル）メチル、（１Ｈ－テトラゾリル）メチル、または３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１－メトキシ－１－オキソプ

ロパン－２－イル、
（１３ｙ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキルまたは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキル、
（１３ｚ）－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、（トリフルオロメチル）シクロペンチル、またはシクロヘキシル、
（１３ａａ）３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、基、
（１３ｂｂ）メチル、メトキシ、エチル、エト－２－イル、アセチル、シクロプロピル、シクロペンチル、１－トリフルオロメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、４－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２，６－ジメチルフェニル、ベンジル、ピリジン－３－イルメチル、ピリミンジン－５－イルメチル、３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル、オキサゾール－５－イルメチル、（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル、（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル、２－メトキシ－２－オキソエチル、（Ｓ）－（１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル、３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル、アリル、２－ブロモベンジル、シアノ、２－メトキシエチル、２－（ジメチルアミノ）エチル、または２－ヒドロキシエチル、
（１３ｃｃ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{6b}が、水素またはメチルである、基、
（１３ｄｄ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{6b}が、水素である、基、
（１３ｅｅ）（７ｂｂ）に定義されるとおりであり、式中、Ｒ^{6b}が、メチルである、基。

【００３６】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{6b}は、以下の基（１４ａ）～（１４ｎ）のうちの１つから選択される：
（１４ａ）水素またはＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、
（１４ｂ）水素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えば、メチル、エチル、もしくはヒドロキシエチル、
（１４ｃ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル（式中、アルキルが、フッ素化されている）、例えば、トリフルオロメチルまたはペルフルオロエチル、
（１４ｄ）水素またはメチル、
（１４ｅ）水素、
（１４ｆ）水素またはメチル；Ｒ^{6a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_1$アルキル）ＣＮ、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはＲ^{6a}およびＲ^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、
（１４ｇ）水素またはメチル；Ｒ^{6a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－アリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロアリール、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（Ｃ$_0$－Ｃ$_2$アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはＲ^{6a}およびＲ^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、
（１４ｈ）水素またはメチル；Ｒ^{6a}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）ＯＲ^{6c}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ

$_4$アルキル）、－（C_1－C_2アルキル）$NR^{6c}R^{6d}$、－（C_0－C_1アルキル）－アリール、－（C_0－C_1アルキル）－ヘテロアリール、－（C_0－C_1アルキル）－シクロアルキル、もしくは－（C_0－C_1アルキル）－ヘテロシクロアルキルであるか、またはR^{6a}およびR^{6b}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する、

（１４ｉ）R^{6b}およびR^{6a}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環、

（１４ｊ）R^{6b}およびR^{6a}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、ヘテロシクロアルキル環、

（１４ｋ）R^{6b}およびR^{6a}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、単環式ヘテロシクロアルキル環、例えば、４－メチルピペラジニル、４－アセチルピペラジニル、４－（メチルスルホニル）ピペラジニル、モルホリノ、１，１－ジオキシドチオモルホリノ、ピロリジニル、オキソピロリジニル、２－（メトキシカルボニル）ピロリジニル、アジリジニル、メチルアジリジニル、（Ｒ）－２－メチルアジリジニル、（Ｓ）－２－メチルアジリジニル、アゼチジニル、または３，３－ジフルオロアゼチジニル、

（１４ｌ）R^{6b}およびR^{6a}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、１Ｈ－インドリルまたはイソインドリニル、

（１４ｍ）水素で、R^{6a}は、３，５－ジニトロフェニル、２－カルボキシエチル、または２－（２－アミノメトキシ）エトキシ）エチルではない、

（１４ｎ）水素、メチル、エチル、２－ヒドロキシエチル；またはR^{6b}およびR^{6a}が、それらが結合する窒素と一緒に、５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、４－アセチルピペラジン－１－イル、４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル、１，１－ジオキシドチオモルホリノ、４－モルホリノ、ピロリジン－１－イル、２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル、３－オキソピロリニジン－１－イル、イソインドリン－２－イル、１Ｈ－インドール－１－イル、アジリジン－１－イル、（Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－イル、（Ｓ）－２－メチルアジリジン－１－イル、アゼチジン－１－イル、または３，３－ジフルオロゼチジン－１－イルを形成する。

【００３７】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、R^{6e}は、以下の基（１５ａ）～（１５ｈ）のうちの１つから選択される：

（１５ａ）水素、

（１５ｂ）C_1－C_8アルキル、

（１５ｃ）メチル、

（１５ｄ）エチル、

（１５ｅ）シクロアルキル、

（１５ｆ）シクロプロピル、

（１５ｇ）アリール、

（１５ｈ）フェニル。

【００３８】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、R^{6f}は、以下の基（１６ａ）～（１６ｑ）のうちの１つから選択される：

（１６ａ）－OR^{6g}（式中、R^{6g}が、C_1－C_8アルキル、シクロアルキル、またはアリールである）、

（１６ｂ）－OCH_3、

（１６ｃ）－OCH_2CH_3、

（１６ｄ）－$OCH_2CH_2CH_3$、または－Ｏ（ＣＨ）（CH_3）$_2$、

（１６ｅ）－Ｏ－（シクロアルキル）、

（１６ｆ）－Ｏ－（シクロペンチル）、

（１６ｇ）－Ｏ－（シクロヘキシル）、

（１６ｈ）－Ｏ－（アリール）、
（１６ｉ）－Ｏ－（フェニル）、
（１６ｊ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、
（１６ｋ）メチル、
（１６ｌ）シクロアルキル、
（１６ｍ）シクロプロピル、
（１６ｎ）シルコペンチル、
（１６ｏ）ＮＲ^{6h}Ｒ^{6i}（式中、Ｒ^{6h}およびＲ^{6i}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルであるか、またはＲ^{6h}およびＲ^{6i}が、それらが結合する窒素と一緒に形成する、
（１６ｐ）－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、
（１６ｑ）ＮＲ^{6h}Ｒ^{6i}であって、Ｒ^{6h}およびＲ^{6i}が、それらが結合する窒素と一緒にヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成する。

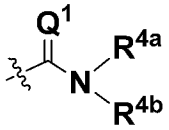
【００３９】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{6j}およびＲ^{6k}は、以下の基（１７ａ）～（１７ｅ）のうちの１つから選択される：
（１７ａ）水素、
（１７ｂ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、
（１７ｃ）Ｒ^{6j}が、水素であり、Ｒ^{6k}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである、基、
（１７ｄ）Ｒ^{6j}が、水素であり、Ｒ^{6k}が、メチルである、基、
（１７ｅ）メチル。

【００４０】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4}が、

【化３５】

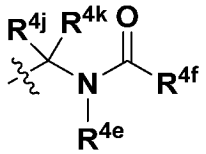


であるとき、Ｒ^{6}は、水素である。かかる実施形態の選択した態様では、Ｒ^{4a}は、本明細書に記載の基（７ａ）～（７ｅｅ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{4b}は、本明細書に記載の基（８ａ）～（８ｎ）のうちのいずれか１つから選択され得る。

【００４１】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4}が、

【化３６】

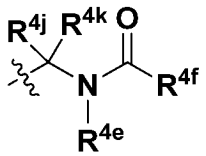


であるとき、Ｒ^{6}は、水素である。かかる実施形態の選択した態様では、Ｒ^{4e}は、本明細書に記載の基（９ａ）～（９ｈ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{4f}は、本明細書に記載の基（１０ａ）～（１０ｑ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{4j}およびＲ^{4k}は、本明細書に記載の基（１１ａ）～（１１ｅ）のうちのいずれか１つから選択され得る。

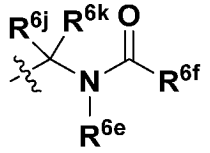
【００４２】

本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、Ｒ^{4}が、

【化３７】



であるとき、Ｒ^{6}は、
【化３８】

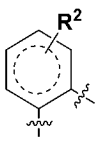


である。かかる実施形態の選択した態様では、Ｒ^{4e}は、本明細書に記載の基（９ａ）～（９ｈ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{4f}は、本明細書に記載の基（１０ａ）～（１０ｑ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{4j}およびＲ^{4k}は、本明細書に記載の基（１１ａ）～（１１ｅ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{6e}は、本明細書に記載の基（１５ａ）～（１５ｈ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{6f}は、本明細書に記載の基（１６ａ）～（１６ｑ）のうちのいずれか１つから選択され得る。かかる実施形態のさらなる選択した態様では、Ｒ^{6j}およびＲ^{6k}は、本明細書に記載の基（１７ａ）～（１７ｅ）のうちのいずれか１つから選択され得る。

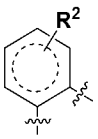
【００４３】

本開示の化合物の様々な特定の実施形態番号１～６４５は、各々が以下の各列で定義されるとおりである式（Ｉ）の化合物（またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物）を含み、各エントリは、先に定義される基数であり、Ｒ^{6}は、実施形態番号１～５２５の各々について（１２ａ）である。

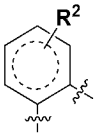
【数１－１】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
1	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
2	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)

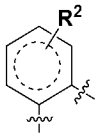
【数１－２】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
3	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
4	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
5	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
6	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
7	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
8	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
9	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
10	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
11	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
12	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
13	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
14	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
15	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
16	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
17	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
18	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
19	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
20	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
21	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
22	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
23	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
24	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
25	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
26	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
27	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
28	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
29	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
30	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
31	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
32	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)

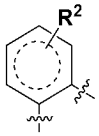
【数１－３】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
33	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
34	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
35	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
36	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
37	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
38	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
39	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
40	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
41	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
42	(1a)～(1h)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
43	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
44	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
45	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
46	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
47	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
48	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
49	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
50	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
51	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
52	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
53	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
54	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
55	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
56	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
57	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
58	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
59	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
60	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
61	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
62	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)

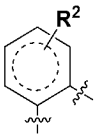
【数１－４】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
63	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
64	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
65	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
66	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
67	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
68	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
69	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
70	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
71	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
72	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
73	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
74	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
75	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
76	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
77	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
78	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
79	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
80	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
81	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
82	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
83	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
84	(1a)～(1h)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
85	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
86	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
87	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
88	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
89	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
90	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
91	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
92	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)

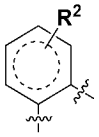
【数１－５】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
93	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
94	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
95	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
96	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
97	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
98	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
99	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
100	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
101	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
102	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
103	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
104	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
105	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
106	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
107	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
108	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
109	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
110	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
111	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
112	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
113	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
114	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
115	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
116	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
117	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
118	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
119	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
120	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
121	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
122	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)

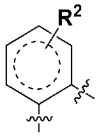
【数１－６】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
123	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
124	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
125	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
126	(1a)～(1h)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
127	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
128	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
129	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
130	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
131	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
132	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
133	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
134	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
135	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
136	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
137	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
138	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
139	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
140	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
141	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
142	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
143	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
144	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
145	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
146	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
147	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
148	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
149	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
150	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
151	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
152	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)

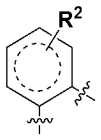
【数１－７】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
153	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
154	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
155	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
156	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
157	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
158	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
159	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
160	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
161	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
162	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
163	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
164	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
165	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
166	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
167	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
168	(1a)～(1h)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
169	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
170	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
171	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
172	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
173	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
174	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
175	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
176	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
177	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
178	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
179	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
180	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
181	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
182	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)

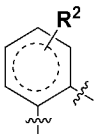
【数１－８】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
183	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
184	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
185	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
186	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
187	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
188	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
189	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
190	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
191	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
192	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
193	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
194	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
195	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
196	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
197	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
198	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
199	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
200	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
201	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
202	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
203	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
204	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
205	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
206	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
207	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
208	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
209	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
210	(1a)～(1h)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
211	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
212	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)

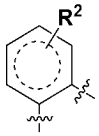
【数１－９】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
213	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
214	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
215	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
216	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
217	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
218	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
219	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
220	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
221	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
222	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
223	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
224	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
225	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
226	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
227	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
228	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
229	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
230	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
231	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
232	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
233	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
234	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
235	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
236	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
237	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
238	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
239	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
240	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
241	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
242	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)

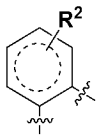
【数１－１０】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
243	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
244	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
245	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
246	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
247	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
248	(1a)-(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
249	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
250	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
251	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
252	(1a)～(1h)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
253	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
254	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
255	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
256	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
257	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
258	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
259	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
260	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
261	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
262	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
263	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
264	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
265	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
266	(1g)	(2a)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
267	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
268	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
269	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
270	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
271	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
272	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)

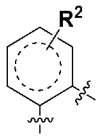
【数１－１１】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
273	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
274	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
275	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
276	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
277	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
278	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
279	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
280	(1g)	(2a)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
281	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
282	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
283	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
284	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
285	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
286	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
287	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
288	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
289	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
290	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
291	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
292	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
293	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
294	(1g)	(2a)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
295	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
296	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
297	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
298	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
299	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
300	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
301	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
302	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)

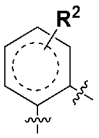
【数１－１２】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
303	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
304	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
305	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
306	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
307	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
308	(1g)	(2a)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
309	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
310	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
311	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
312	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
313	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
314	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
315	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
316	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
317	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
318	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
319	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
320	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
321	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
322	(1g)	(2a)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
323	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
324	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
325	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
326	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
327	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
328	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
329	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
330	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
331	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
332	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)

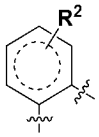
【数１－１３】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
333	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
334	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
335	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
336	(1g)	(2a)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
337	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
338	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
339	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
340	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
341	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
342	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
343	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
344	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
345	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
346	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
347	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
348	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
349	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
350	(1g)	(2b)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
351	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
352	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
353	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
354	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
355	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
356	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
357	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
358	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
359	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
360	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
361	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
362	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)

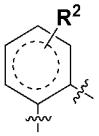
【数１－１４】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
363	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
364	(1g)	(2b)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
365	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
366	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
367	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
368	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
369	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
370	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
371	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
372	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
373	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
374	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
375	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
376	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
377	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
378	(1g)	(2b)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
379	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
380	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
381	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
382	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
383	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
384	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
385	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
386	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
387	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
388	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
389	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
390	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
391	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
392	(1g)	(2b)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)

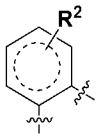
【数１－１５】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
393	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
394	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
395	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
396	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
397	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
398	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
399	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
400	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
401	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
402	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
403	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
404	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
405	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
406	(1g)	(2b)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
407	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
408	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
409	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
410	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
411	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
412	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
413	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
414	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
415	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
416	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
417	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
418	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
419	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
420	(1g)	(2b)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
421	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
422	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)

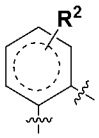
【数１－１６】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
423	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
424	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
425	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
426	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
427	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
428	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
429	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
430	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
431	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
432	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
433	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
434	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
435	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
436	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
437	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
438	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
439	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
440	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
441	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
442	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
443	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
444	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
445	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
446	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
447	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
448	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
449	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
450	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
451	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
452	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)

【数１－１７】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
453	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
454	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
455	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
456	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
457	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
458	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
459	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
460	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
461	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
462	(1g)	(2d)	(3c)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
463	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
464	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
465	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
466	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
467	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
468	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
469	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
470	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
471	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
472	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
473	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
474	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
475	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
476	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
477	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
478	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
479	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
480	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
481	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
482	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)

【数１－１８】

実施形態		R^1	R^2	R^3	R^5	R^4	R^{4a}	R^{4b}
483	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
484	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
485	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
486	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
487	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
488	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
489	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
490	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)
491	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
492	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
493	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	-	(8k),(8l)
494	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8b)
495	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7g)	(8d)
496	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8b)
497	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5b)	(6b)	(7u)	(8d)
498	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
499	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
500	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	-	(8k),(8l)
501	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8b)
502	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7g)	(8d)
503	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8b)
504	(1g)	(2d)	(3g)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7u)	(8d)

【数２－１】

実施形態	構造式	R^4	R^{4a}	R^{4b}
505	(Ia)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
506	(Ia)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
507	(Ia)	(6b)	-	(8k),(8l)
508	(Ia)	(6b)	(7g)	(8b)
509	(Ia)	(6b)	(7g)	(8d)

【数２－２】

実施形態	構造式	R^4	R^{4a}	R^{4b}
510	(Ia)	(6b)	(7u)	(8b)
511	(Ia)	(6b)	(7u)	(8d)
512	(Ib)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
513	(Ib)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
514	(Ib)	(6b)	-	(8k),(8l)
515	(Ib)	(6b)	(7g)	(8b)
516	(Ib)	(6b)	(7g)	(8d)
517	(Ib)	(6b)	(7u)	(8b)
518	(Ib)	(6b)	(7u)	(8d)
519	(Ic)	(6b)	(7c),(7d)	(8b)
520	(Ic)	(6b)	(7c),(7d)	(8d)
521	(Ic)	(6b)	-	(8k),(8l)
522	(Ic)	(6b)	(7g)	(8b)
523	(Ic)	(6b)	(7g)	(8d)
524	(Ic)	(6b)	(7u)	(8b)
525	(Ic)	(6b)	(7u)	(8d)

【数３－１】

実施形態	構造式	R^4	R^{4e}	R^{4f}	R^{4j}/R^{4k}	R^6
526	(Ia)	(6d)	(9a)	(10a)	(11a)	(12a)
527	(Ia)	(6d)	(9a)	(10a)	(11c)	(12a)
528	(Ia)	(6d)	(9a)	(10e)	(11a)	(12a)
529	(Ia)	(6d)	(9a)	(10e)	(11c)	(12a)
530	(Ia)	(6d)	(9a)	(10h)	(11a)	(12a)
531	(Ia)	(6d)	(9a)	(10h)	(11c)	(12a)
532	(Ia)	(6d)	(9a)	(10j)	(11a)	(12a)
533	(Ia)	(6d)	(9a)	(10j)	(11c)	(12a)
534	(Ia)	(6d)	(9a)	(10o)	(11a)	(12a)
535	(Ia)	(6d)	(9a)	(10o)	(11c)	(12a)
536	(Ia)	(6d)	(9b)	(10a)	(11a)	(12a)
537	(Ia)	(6d)	(9b)	(10a)	(11c)	(12a)
538	(Ia)	(6d)	(9b)	(10e)	(11a)	(12a)
539	(Ia)	(6d)	(9b)	(10e)	(11c)	(12a)

【数３－２】

実施形態	構造式	R^4	R^{4e}	R^{4f}	R^{4j}/R^{4k}	R^6
540	(Ia)	(6d)	(9b)	(10h)	(11a)	(12a)
541	(Ia)	(6d)	(9b)	(10h)	(11c)	(12a)
542	(Ia)	(6d)	(9b)	(10j)	(11a)	(12a)
543	(Ia)	(6d)	(9b)	(10j)	(11c)	(12a)
544	(Ia)	(6d)	(9b)	(10o)	(11a)	(12a)
545	(Ia)	(6d)	(9b)	(10o)	(11c)	(12a)
546	(Ia)	(6d)	(9e)	(10a)	(11a)	(12a)
547	(Ia)	(6d)	(9e)	(10a)	(11c)	(12a)
548	(Ia)	(6d)	(9e)	(10e)	(11a)	(12a)
549	(Ia)	(6d)	(9e)	(10e)	(11c)	(12a)
550	(Ia)	(6d)	(9e)	(10h)	(11a)	(12a)
551	(Ia)	(6d)	(9e)	(10h)	(11c)	(12a)
552	(Ia)	(6d)	(9e)	(10j)	(11a)	(12a)
553	(Ia)	(6d)	(9e)	(10j)	(11c)	(12a)
554	(Ia)	(6d)	(9e)	(10o)	(11a)	(12a)
555	(Ia)	(6d)	(9e)	(10o)	(11c)	(12a)
556	(Ia)	(6d)	(9g)	(10a)	(11a)	(12a)
557	(Ia)	(6d)	(9g)	(10a)	(11c)	(12a)
558	(Ia)	(6d)	(9g)	(10e)	(11a)	(12a)
559	(Ia)	(6d)	(9g)	(10e)	(11c)	(12a)
560	(Ia)	(6d)	(9g)	(10h)	(11a)	(12a)
561	(Ia)	(6d)	(9g)	(10h)	(11c)	(12a)
562	(Ia)	(6d)	(9g)	(10j)	(11a)	(12a)
563	(Ia)	(6d)	(9g)	(10j)	(11c)	(12a)
564	(Ia)	(6d)	(9g)	(10o)	(11a)	(12a)
565	(Ia)	(6d)	(9g)	(10o)	(11c)	(12a)
566	(Ib)	(6d)	(9a)	(10a)	(11a)	(12a)
567	(Ib)	(6d)	(9a)	(10a)	(11c)	(12a)
568	(Ib)	(6d)	(9a)	(10e)	(11a)	(12a)
569	(Ib)	(6d)	(9a)	(10e)	(11c)	(12a)
570	(Ib)	(6d)	(9a)	(10h)	(11a)	(12a)
571	(Ib)	(6d)	(9a)	(10h)	(11c)	(12a)
572	(Ib)	(6d)	(9a)	(10j)	(11a)	(12a)

【数３－３】

実施形態	構造式	R^4	R^{4e}	R^{4f}	R^{4j}/R^{4k}	R^6
573	(Ib)	(6d)	(9a)	(10j)	(11c)	(12a)
574	(Ib)	(6d)	(9a)	(10o)	(11a)	(12a)
575	(Ib)	(6d)	(9a)	(10o)	(11c)	(12a)
576	(Ib)	(6d)	(9b)	(10a)	(11a)	(12a)
577	(Ib)	(6d)	(9b)	(10a)	(11c)	(12a)
578	(Ib)	(6d)	(9b)	(10e)	(11a)	(12a)
579	(Ib)	(6d)	(9b)	(10e)	(11c)	(12a)
580	(Ib)	(6d)	(9b)	(10h)	(11a)	(12a)
581	(Ib)	(6d)	(9b)	(10h)	(11c)	(12a)
582	(Ib)	(6d)	(9b)	(10j)	(11a)	(12a)
583	(Ib)	(6d)	(9b)	(10j)	(11c)	(12a)
584	(Ib)	(6d)	(9b)	(10o)	(11a)	(12a)
585	(Ib)	(6d)	(9b)	(10o)	(11c)	(12a)
586	(Ib)	(6d)	(9e)	(10a)	(11a)	(12a)
587	(Ib)	(6d)	(9e)	(10a)	(11c)	(12a)
588	(Ib)	(6d)	(9e)	(10e)	(11a)	(12a)
589	(Ib)	(6d)	(9e)	(10e)	(11c)	(12a)
590	(Ib)	(6d)	(9e)	(10h)	(11a)	(12a)
591	(Ib)	(6d)	(9e)	(10h)	(11c)	(12a)
592	(Ib)	(6d)	(9e)	(10j)	(11a)	(12a)
593	(Ib)	(6d)	(9e)	(10j)	(11c)	(12a)
594	(Ib)	(6d)	(9e)	(10o)	(11a)	(12a)
595	(Ib)	(6d)	(9e)	(10o)	(11c)	(12a)
596	(Ib)	(6d)	(9g)	(10a)	(11a)	(12a)
597	(Ib)	(6d)	(9g)	(10a)	(11c)	(12a)
598	(Ib)	(6d)	(9g)	(10e)	(11a)	(12a)
599	(Ib)	(6d)	(9g)	(10e)	(11c)	(12a)
600	(Ib)	(6d)	(9g)	(10h)	(11a)	(12a)
601	(Ib)	(6d)	(9g)	(10h)	(11c)	(12a)
602	(Ib)	(6d)	(9g)	(10j)	(11a)	(12a)
603	(Ib)	(6d)	(9g)	(10j)	(11c)	(12a)
604	(Ib)	(6d)	(9g)	(10o)	(11a)	(12a)
605	(Ib)	(6d)	(9g)	(10o)	(11c)	(12a)

【数３－４】

実施形態	構造式	R^4	R^{4e}	R^{4f}	R^{4j}/R^{4k}	R^6
606	(Ic)	(6d)	(9a)	(10a)	(11a)	(12a)
607	(Ic)	(6d)	(9a)	(10a)	(11c)	(12a)
608	(Ic)	(6d)	(9a)	(10e)	(11a)	(12a)
609	(Ic)	(6d)	(9a)	(10e)	(11c)	(12a)
610	(Ic)	(6d)	(9a)	(10h)	(11a)	(12a)
611	(Ic)	(6d)	(9a)	(10h)	(11c)	(12a)
612	(Ic)	(6d)	(9a)	(10j)	(11a)	(12a)
613	(Ic)	(6d)	(9a)	(10j)	(11c)	(12a)
614	(Ic)	(6d)	(9a)	(10o)	(11a)	(12a)
615	(Ic)	(6d)	(9a)	(10o)	(11c)	(12a)
616	(Ic)	(6d)	(9b)	(10a)	(11a)	(12a)
617	(Ic)	(6d)	(9b)	(10a)	(11c)	(12a)
618	(Ic)	(6d)	(9b)	(10e)	(11a)	(12a)
619	(Ic)	(6d)	(9b)	(10e)	(11c)	(12a)
620	(Ic)	(6d)	(9b)	(10h)	(11a)	(12a)
621	(Ic)	(6d)	(9b)	(10h)	(11c)	(12a)
622	(Ic)	(6d)	(9b)	(10j)	(11a)	(12a)
623	(Ic)	(6d)	(9b)	(10j)	(11c)	(12a)
624	(Ic)	(6d)	(9b)	(10o)	(11a)	(12a)
625	(Ic)	(6d)	(9b)	(10o)	(11c)	(12a)
626	(Ic)	(6d)	(9e)	(10a)	(11a)	(12a)
627	(Ic)	(6d)	(9e)	(10a)	(11c)	(12a)
628	(Ic)	(6d)	(9e)	(10e)	(11a)	(12a)
629	(Ic)	(6d)	(9e)	(10e)	(11c)	(12a)
630	(Ic)	(6d)	(9e)	(10h)	(11a)	(12a)
631	(Ic)	(6d)	(9e)	(10h)	(11c)	(12a)
632	(Ic)	(6d)	(9e)	(10j)	(11a)	(12a)
633	(Ic)	(6d)	(9e)	(10j)	(11c)	(12a)
634	(Ic)	(6d)	(9e)	(10o)	(11a)	(12a)
635	(Ic)	(6d)	(9e)	(10o)	(11c)	(12a)
636	(Ic)	(6d)	(9g)	(10a)	(11a)	(12a)
637	(Ic)	(6d)	(9g)	(10a)	(11c)	(12a)
638	(Ic)	(6d)	(9g)	(10e)	(11a)	(12a)

【数３－５】

実施形態	構造式	R^4	R^{4e}	R^{4f}	R^{4j}/R^{4k}	R^6
639	(Ic)	(6d)	(9g)	(10e)	(11c)	(12a)
640	(Ic)	(6d)	(9g)	(10h)	(11a)	(12a)
641	(Ic)	(6d)	(9g)	(10h)	(11c)	(12a)
642	(Ic)	(6d)	(9g)	(10j)	(11a)	(12a)
643	(Ic)	(6d)	(9g)	(10j)	(11c)	(12a)
644	(Ic)	(6d)	(9g)	(10o)	(11a)	(12a)
645	(Ic)	(6d)	(9g)	(10o)	(11c)	(12a)

【００４４】
式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかを含む、ある特定の追加の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各々任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、およびアルキニルは、非置換である。式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかを含む、代替的な追加の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各々任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、およびアルキニルは、独立して、置換されているか、または非置換である。式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかを含む、さらなる代替的な追加の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、およびアルキニルは各々、置換されてる。

【００４５】
式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各シクロアルキルは、３～７員単環式シクロアルキルである。例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される実施形態を含む、ある特定の、特定の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、またはシクロヘキセニルである。

【００４６】
式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の２段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各ヘテロシクロアルキルは、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～７員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の２段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の、特定の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各ヘテロシクロアルキルは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、またはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルである。式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の２段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の、特定の実施形態では、前述の実施形態のうちのいずれか１つにおいて列挙される各ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、（１Ｈ）ジヒドロピラン、またはモルホリン（例えば、各々非置換）である。

【００４７】
式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の３段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各アリールは、フェニルである。

【００４８】
式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の４段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリールである。例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の４段落において記載される任意の実

施形態を含む、ある特定の、特定の実施形態では、各ヘテロアリールは、０～３個のR^8で置換されている、例えば、非置換であるか、１個のR^8で置換されているか、または２個のR^8で置換されている、単環式ヘテロアリールである。式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の４段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の、特定の実施形態では、各ヘテロアリールは、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、またはチアゾリルである。

【００４９】

式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各R^7は、独立して、C_1－C_4アルキル、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、－$C(O)R^A$、－$C(O)NR^BR^A$、－$NR^BC(O)R^A$、－$C(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)R^A$、－CO_2R^A、－$OC(O)R^A$、－$C(O)SR^A$、－$SC(O)R^A$、－$C(S)OR^A$、－$OC(S)R^A$、－$C(S)SR^A$、－$SC(S)R^A$、－$S(O)_{1-2}OR^A$、－$OS(O)_{1-2}R^A$、－$S(O)_{1-2}NR^BR^A$、または－$NR^BS(O)_{1-2}R^A$である。例えば式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各R^7は、独立して、オキソ、C_1－C_4アルキル、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、または－$C(O)R^A$である。

【００５０】

式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各R^8は、独立して、C_1－C_4アルキル、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、－$C(O)R^A$、－$C(O)NR^BR^A$、－$NR^BC(O)R^A$、－$C(S)NR^BR^A$、－$NR^BC(S)R^A$、－CO_2R^A、－$OC(O)R^A$、－$C(O)SR^A$、－$SC(O)R^A$、－$C(S)OR^A$、－$OC(S)R^A$、－$C(S)SR^A$、－$SC(S)R^A$、－$S(O)_{1-2}OR^A$、－$OS(O)_{1-2}R^A$、－$S(O)_{1-2}NR^BR^A$、または－$NR^BS(O)_{1-2}R^A$である。式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれか、ならびに上記の直前の段落において記載される任意の実施形態を含む、ある特定の追加の実施形態では、各R^8は、独立して、C_1－C_4アルキル、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、－ＣＮ、－SF_5、－N_3、ニトロ、－SR^A、－$S(O)_{1-2}R^A$、－OR^A、－NR^BR^A、または－$C(O)R^A$である。

【００５１】

いくつかの実施形態では、本開示は特に、

１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

１－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピル－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

Ｎ－アセチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ

－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロペンチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロペンチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）グリシン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－アラニン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｌ－ヒスチジン酸メチル、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ，６，６，９－ペンタメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メタノン、
（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（モルホリノ）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｄ－プロリン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン、
１－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピロリジン－３－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（１Ｈ－インドール－１－イル）メタノン、
アジリジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（Ｓ）－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
（Ｒ）－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
アゼチジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シアノ－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメ

チル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピル－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アセチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロペンチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロペンチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（３，４－ジメチルイソオキサゾール－５－イル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２

－カルボキサミド、
Ｎ－（（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）酢酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）プロパン酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）－３－フェニルプロパン酸メチル、
（２Ｓ）－２－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキシアミド）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパン酸メチル、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ，６，６，９－ペンタメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロヘキシル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－ベンジル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、

（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メタノン、
（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）－Ｄ－プロリン酸メチル、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノネル、
１－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピロリジン－３－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（１Ｈ－インドール－１－イル）メタノン、
アジリジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（（Ｓ）－２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（（Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン、
アゼチジン－１－イル（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シアノ－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－アリル－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、

１－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、および
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドから選択される化合物に関する。

【００５２】

いくつかの実施形態では、本開示はさらに、特に、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（モルホリノ）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）

メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、および
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドから選択される化合物に関する。

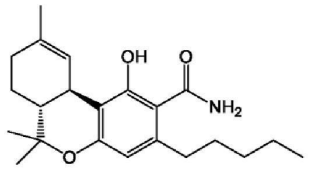
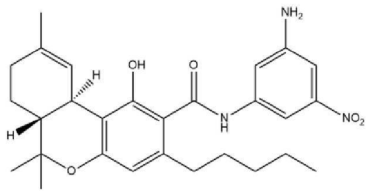
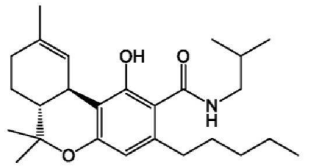
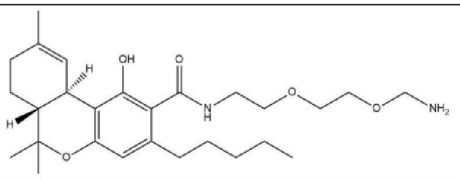
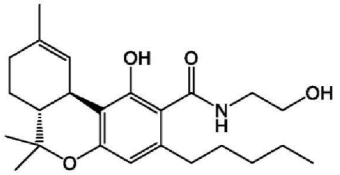
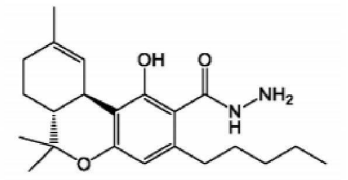
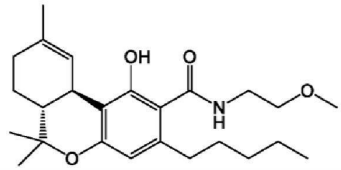
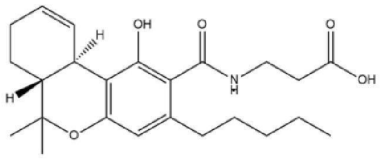
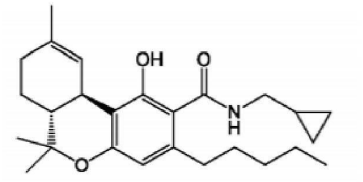
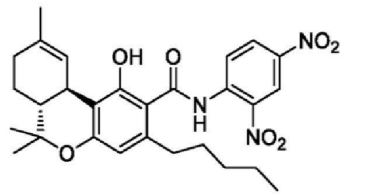
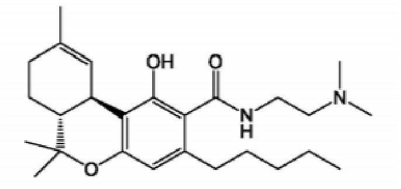
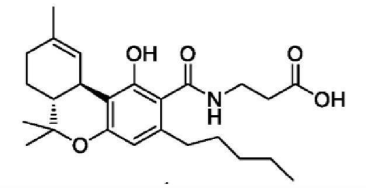
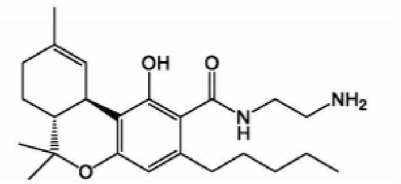
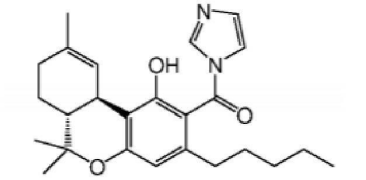
【００５３】

いくつかの実施形態では、本開示はさらに、特に、
Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン、
（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン、
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド、および
１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミドから選択される化合物に関する。

【００５４】

本開示の化合物は、式（Ｉ）を参照して本明細書に記載され、実施形態１～６４５および上記の３段落に列挙される化合物を含むが、ただし、いくつかの実施形態では、本開示は、以下の化合物を含まない。

【化３９－１】

10

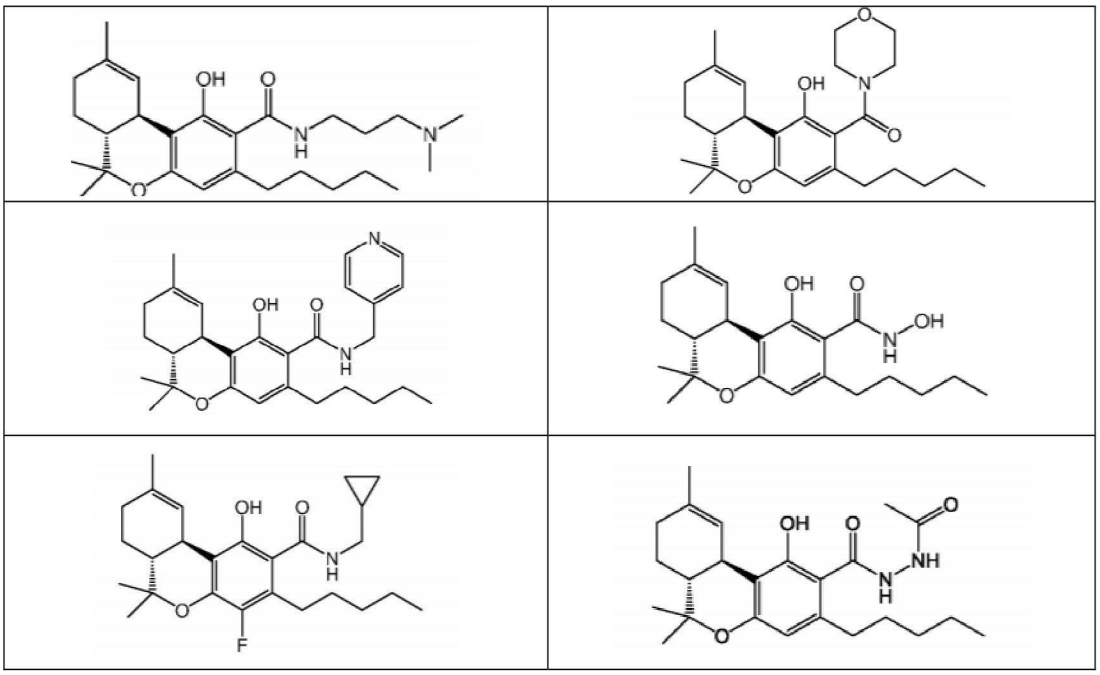
20

30

40

50

【化３９－２】



【００５５】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、化合物は、本明細書に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩の形態である。当業者は、様々な薬学的に許容される塩が、例えば、以下にさらなる詳細に記載されるように、提供され得ることを理解するであろう。

【００５６】
本明細書で別段に記載の化合物のある特定の実施形態では、化合物は、本明細書に記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の溶媒和物（例えば、水和物）の形態である。当業者は、様々な溶媒和物および／または水和物が形成され得ることを理解するであろう。

【００５７】
当業者は、「またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物、あるいは化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物」という語句が、塩基化合物の塩、溶媒和物、水和物（その鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、もしくは互変異性体を含む）、または塩基化合物の代謝産物の形態の化合物を含むことを理解するであろう。しかし、上記に記載のある特定の実施形態では、化合物は、塩、溶媒和物または水和物の形態ではない。

【００５８】
治療法の適用
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、少なくとも１つのカンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、またはμ－オピオイド受容体）に対する親和性を有する。したがって、別の態様では、本開示は、カンナビノイド受容体に結合および／または相互作用するための本開示の化合物のうちの少なくとも１つの使用に関する。

【００５９】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１受容体およびＣＢ２受容体の一方

または両方に対する親和性を有し得る。特定の実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１受容体に対する親和性を有し得るが、ＣＢ２受容体に対する親和性を有し得ない。特定の実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ２受容体に対する親和性を有し得るが、ＣＢ１受容体に対する親和性を有し得ない。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、別の受容体よりも１つの受容体に対する選択性を示し得る。本明細書で使用される場合、「選択性」とは、化合物が、別の受容体よりも１つの受容体に結合し、相互作用するか、または優先的に調節することを意味する。一実施形態では、１つの受容体に対するその親和性が、別の受容体よりも少なくとも１．２５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２５倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍大きい場合、化合物は、別の受容体よりも１つの受容体に対して選択的である。一実施形態では、本明細書に開示される化合物の受容体に対する親和性は、例えば、本明細書の実施例に記載されるような放射性リガンド競合結合アッセイによって決定され得る。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ２受容体よりもＣＢ１受容体に対する選択性を有する、ＣＢ１受容体に対する親和性を有し得る。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１受容体よりもＣＢ２受容体に対する選択性を有する、ＣＢ２受容体に対する親和性を有し得る。

【００６３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、少なくとも１つのカンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、またはμ－オピオイド受容体）に対するアゴニスト、部分アゴニスト、間接アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、中性アゴニスト、またはアロステリック調節因子として機能し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１および／またはＣＢ２受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト、間接アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、中性アゴニスト、またはアロステリック調節因子として機能し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１および／またはＣＢ２受容体に対するアゴニストとして機能し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＣＢ１および／またはＣＢ２受容体に対するアンタゴニストとして機能し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、５ＨＴ１Ａ受容体に対する間接アゴニストとして機能し得る。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、またはμ－オピオイド受容体）のうちの少なくとも１つに対するアゴニスト、部分アゴニスト、間接アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、または中性アゴニストとして機能する化合物（例えば、代謝産物）へのプロドラッグとして作用し得る。

【００６５】

本開示は、さらに、治療活性物質として、または治療活性物質に対するプロドラッグとして、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

【００６６】

一実施形態では、本開示は、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲＶ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、またはμ－オピオイド受容体）に関連する疾患の治療または予防のための本明細書に開示される化合物の使用に関する。一実施形態では、「カンナビノイドに関連する疾患」とは、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１、ＣＢ２、５ＨＴ１Ａ、５ＨＴ２Ａ、ＧＰＲ１８、ＧＰＲ５５、ＧＰＲ１１９、ＴＲＰＶ１、ＴＰＲ

Ｖ２、ＰＰＡＲ（例えば、ＰＰＡＲγ）、またはμ－オピオイド受容体）に作用することによって治療可能または予防可能である疾患、障害、または状態を指すことを意味する。一実施形態では、本開示の化合物は、カンナビノイド受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、中性アゴニスト、もしくはアロステリック調節因子として作用することによって、またはカンナビノイド受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、中性アゴニスト、もしくはアロステリック調節因子として作用する化合物（例えば、代謝産物）のプロドラッグとして作用することによって、状態を治療または予防し得る。選択的な実施形態では、カンナビノイド受容体は、ＣＢ１またはＣＢ２である。

【００６７】

一実施形態では、本開示は、別の受容体よりも１つの受容体の活性を選択的に調節するための、本明細書に開示される化合物の使用に関する。一実施形態では、受容体のうちの少なくとも１つは、カンナビノイド受容体である。一実施形態では、両方の受容体は、カンナビノイド受容体である。一実施形態では、受容体は、ＣＢ１およびＣＢ２である。選択的な実施形態では、本開示は、ＣＢ１またはＣＢ２受容体の活性を選択的に調節するための、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「選択的に調節する」ことによって、本開示の化合物の受容体の活性に任意の変化を引き起こす能力を指すことが意図される。一実施形態では、「選択的に調節する」とは、直接的または間接的に、受容体の活性を刺激または阻害することを意味する。

【００６９】

本開示はまた、カンナビノイド受容体（例えば、ＣＢ１および／またはＣＢ２受容体）に関連する疾患などの疾患を治療または予防する方法に関する。これらの方法は、このような治療または予防を必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の１つ以上の本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）または本明細書に記載の本開示の薬学的組成物を投与することを含む。

【００７０】

ある特定の実施形態では、本開示の疾患としては、ＡＤＨＤ／ＡＤＤ、アルコール使用障害、アレルギー性喘息、ＡＬＳ、アルツハイマー病、拒食症（例えば、ＨＩＶ関連悪液質）、不安障害（例えば、社会的不安障害、限局性恐怖症、試験不安、全般性不安障害）、関節炎、アテローム性動脈硬化症、自閉症、双極性障害、火傷、がん、がん性疼痛、シャルコーマリートゥース病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性移植腎症、コカイン使用障害、複合性局所疼痛症候群、うっ血性心不全、うつ病、線維筋痛症、脆弱Ｘ症候群／ＦＸＴＡＳ、前頭側頭型認知症（行動変異型）、歯肉炎発熱、緑内障、膠芽腫、糸球体腎症、ハンチントン病、肥厚性瘢痕、ＩＢＤ／ＩＢＳ、炎症、炎症性筋疾患、虚血、腎線維症、ケロイド、白質ジストロフィー、肝線維症、肝硬変、肺線維症、片頭痛、多発性硬化症、心筋梗塞、吐き気（例えば、ＣＩＮＶ、乗り物酔い）、神経障害性疼痛（例えば、ヘルペス後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチー）、夜間障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、肥満、強迫性障害、オピオイド節約、オピオイド使用障害、変形性関節症、骨粗しょう症、疼痛（例えば、急性もしくは慢性疼痛）、パーキンソン病、脳振盪後症候群／外傷性脳損傷、精神病／統合失調症、ＰＴＳＤ、骨量の調節、ＲＥＭ睡眠行動障害、再灌流障害、レット症候群、関節リウマチ、皮膚症状（例えば、ニキビ、乾癬性関節炎）、睡眠障害（例えば、不眠症、ＲＬＳ）、脊髄小脳失調症、全身性線維症、全身性硬化症、熱損傷、タバコ使用障害／ニコチン依存、トゥーレット症、腫瘍、または三叉神経痛が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７１】

本明細書に記載の本開示の化合物および組成物はまた、１つ以上の二次治療薬と組み合わせて投与され得る。したがって、ある特定の実施形態では、方法はまた、このような治療または予防を必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の１つ以上の本開示の化

合物または本明細書に記載の本開示の薬学的組成物および１つ以上の二次治療薬を投与することを含む。好適な二次治療薬の例としては、テモゾロミド、カンプトテシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ビンクリスチン、パクリタキセル、ネオカルチノスタチン、カリチアマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ルルトテカン、アンナマイシン、ドセタキセル、タモキシフェン、エピルビシン、メトトレキセート、ビンブラスチン、ビンクリスチン、トポテカン、プレドニゾン、プレドニゾロン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、オートファジー阻害剤、ａｂｔ－７３７、ロイコボリン、プシロシビン、プシロシン、シロアセチン、ネツピタント、パロノセトロン、アプレピタント、３，４－メチレンジオキシメタンフェタミン、ニコチン、ケタミン、リチウム塩（例えば、クエン酸リチウム）、バルプロン酸、ベバシズマブ、ボルテゾミブ、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、オキサリプラチン、アダリムマブ、アザチオプリン、インフリキシマブ、シタロプラム、ミルタザピン、セルトラリン、エスケタミン、フルオキセチン、パロキセチン、ベンラファキシン、フェンフルラミン、ビガバトリン、ブプロピオン、アトモキセチン、メマンチン、クロバザム、スチリペントール、シクロスポリン、タクロリムス、メチルプレドニゾロン、酢酸メゲストロール、ビグアニド（例えば、メトホルミン）、スルホニル尿素（例えば、グリピジド、トルブタミド）、ガバペンチン、バクロフェン、クロナゼパム、ダントロレン、ジアゼパム、チザニジン、ブプレノルフィン、ナルトレキソン、オピオイド（例えば、コデイン、オキシコドン、モルフィン）、アミスルプリド、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、クロニジン、ロマゼニル、ベンゾジアゼピン、ベンズアミド、デキサメタゾン、ゲムシタビン、およびパルミトイルエタノールアミドが挙げられるが、これらに限定されない。組み合わせとして投与する場合、本明細書に記載の本開示の化合物および組成物ならびに二次治療薬は、同時にまたは逐次的に投与される別個の組成物として製剤化することができるか、または治療薬を単一の組成物として投与することができる。ある特定の実施形態では、二次治療薬は、その確立された半分の最大阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）を下回る量で投与され得る。例えば、二次治療薬は、阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）の１％未満、例えば、１０％未満、または２５％未満、または５０％未満、または７５％未満、またはさらに９０％未満の量で投与され得る。

【００７２】

プロドラッグ

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物はそれ自体がプロドラッグであり得るか、またはプロドラッグを提供するようにさらに修飾され得る。

【００７３】

本開示によるプロドラッグは、例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかなど、本明細書に開示される化合物に存在する適切な官能基を、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）およびＹ．Ｍ．Ｃｈｏｉ－Ｓｌｅｄｅｓｋｉ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｂｉｏｐｒｅｃｕｒｓｏｒｓ ｉｎ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｃｈａｐｔｅｒ ２８，６５７－６９６（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，２０１５）に記載されているように、「プロ部分（ｐｒｏ－ｍｏｉｅｔｉｅｓ）」として当業者に既知のある特定の部分と置き換えることによって製造され得る。

【００７４】

例示的な実施形態では、本開示によるプロドラッグは、（ａ）本明細書に開示される化合物中のカルボン酸のエステルもしくはアミド誘導体、（ｂ）本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基のエステル、カーボネート、カルバメート、アセタール、アミナール、ホスファートもしくはエーテル誘導体、（ｃ）本明細書に開示される化合物中のアミノ基のアミド、イミン、カルバメートもしくはアミン誘導体、（ｄ）本明細書に開示される化合物中のカルボニル基のオキシムもしくはイミン誘導体、または（ｅ）本明細書に開

示される化合物中のカルボン酸に代謝的に酸化され得るメチル、一級アルコール、もしくはアルデヒド基である。

【００７５】

例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～６４５のいずれかなどの本開示のある特定の化合物は、それ自体がプロドラッグとして作用し得る。一実施形態では、例えば、式式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかなどの本開示の化合物は、例えば、天然カンナビノイド（例えば、ＣＢＤまたはＣＢＤＡ）などのカンナビノイドのプロドラッグとして作用し得る。

【００７６】

本明細書に開示される化合物への言及は、化合物自体およびそのプロドラッグを含むとみなされる。本開示は、このようなプロドラッグ化合物、ならびにこのようなプロドラッグ化合物の任意の薬学的に許容される塩、および／またはこのようなプロドラッグ化合物およびその塩の任意の溶媒和物、水和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、もしくは代謝産物を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、本開示のプロドラッグ化合物は、改善された薬物動態（ＰＫ）、改善された生体分布、および／または改善された製剤能力（例えば、製剤における安定性）を示し得る。例えば、一実施形態では、これらの特徴は、天然カンナビノイド（例えば、ＣＢＤまたはＣＢＤＡ）よりも改善され得る。

【００７８】

いくつかの実施形態では、本開示のプロドラッグ化合物は、独自のまたは改善された生物学的活性を示し得る。例えば、一実施形態では、これらの特徴は、天然カンナビノイド（例えば、ＣＢＤまたはＣＢＤＡ）よりも独自であり得るか、または改善され得る。

【００７９】

薬学的組成物および剤形

本明細書に記載の化合物は、薬学的組成物の形態で有用に提供することができる。このような組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と一緒に、本明細書に記載の前述の態様または実施形態のうちのいずれか１つに記載の化合物を含む。

【００８０】

化合物は、前述のように、薬学的組成物自体で、または水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の形態で製剤化され得る。典型的には、このような塩は、対応する遊離酸および塩基よりも水溶液中でより可溶性であるが、対応する遊離酸および塩基よりも低い溶解度を有する塩も形成され得る。

【００８１】

薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル、または非経口製剤の形態であり得るが、当業者は、化合物が多種多様な薬学的組成物で提供され得ることを理解するであろう。

【００８２】

本開示の化合物は、例えば、１つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有する投与単位製剤で、経口、局所、非経口、吸入もしくは噴霧によって、または直腸投与され得る。本明細書で使用される場合、非経口という用語には、経皮、皮下、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、もしくは髄腔内注射または注入技術などが含まれる。本開示の化合物を含む医薬品は、例えば、本明細書に記載の製剤および剤形のいずれかで提供することができる。

【００８３】

薬学的組成物は、本開示の化合物を使用して作製することができる。例えば、一実施形態では、薬学的組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤、および構造式のうちのいずれか１つを参照して上記に記載の化合物を含む。

【００８４】

本明細書に開示される薬学的組成物において、本開示の１つ以上の化合物は、１つ以上

の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤、および所望であれば他の活性成分と会合して存在し得る。本開示の化合物を含有する薬学的組成物は、経口使用に好適な形態であり得、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルション、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤としてであり得る。

【００８５】

経口使用を意図する組成物は、薬学的組成物を製造するための任意の好適な方法に従って調製することができ、このような組成物は、薬学的に優雅で口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、および防腐剤からなる群から選択される１つ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中の活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム、造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸、結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア、ならびに平滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は、コーティングされていないか、または既知の技術によってコーティングされ得る。場合によっては、このようなコーティングは、消化管内の崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長い期間にわたって持続的活性を提供するための適切な技術によって調製することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。

【００８６】

経口使用のための製剤はまた、硬質ゼラチンカプセルとして提示することもでき、活性成分は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されるか、または軟質ゼラチンカプセルとして提示され、活性成分は、水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合される。

【００８７】

経口使用のための製剤は、ロゼンジとして提示することもできる。

【００８８】

経口使用のための製剤は、飲料または食用として提示することもできる。例えば、一実施形態では、本開示の化合物は、乳化剤およびグリセリン系担体界面活性剤を含む、ＰＣＴ／ＣＡ２０１９／０５１６９８に開示されるような水溶性製剤に提示され得る。他の実施形態では、本開示の化合物は、イヌリンおよびペクチンを含む、ＰＣＴ／ＣＡ２０１９／０５１７０４に開示されるような組成物に提示され得る。

【００８９】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合物中に活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム、天然に存在するホスファチドなどの分散剤もしくは湿潤剤、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビトールモノオレアートであり得る。水性懸濁液はまた、１つ以上の防腐剤、例えばエチル、またはｎ－プロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸、１つ以上の着色剤、１つ以上の香味剤、および１つ以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含有し得る。

【００９０】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナッツ油、または流動パラフィンなどの鉱物油中に活性成分を懸濁することによって製剤化す

ることができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、ミツロウ、硬質パラフィン、またはセチルアルコールを含有し得る。甘味剤および香味剤を添加して、口当たりのよい経口調製物を提供し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存され得る。

【００９１】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および１つ以上の防腐剤との混合物中の活性成分を提供する。好適な分散剤もしくは湿潤剤、または懸濁剤は、上記で既に述べたものによって例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤、および着色剤もまた、存在することができる。

【００９２】

薬学的組成物はまた、水中油型エマルションの形態であり得る。油性相は、植物油もしくは鉱物油またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えば、アカシアゴムまたはトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル、無水物、例えば、ソルビタンモノオレエート、ならびに上記の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。エマルションはまた、甘味剤および香味剤を含有することができる。

【００９３】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤は、水ではない。他の実施形態では、水は、組成物の５０％未満を構成する。いくつかの実施形態では、５０％未満の水を含む組成物は、少なくとも１％、２％、３％、４％または５％の水を有する。他の実施形態では、水含有量は、組成物中に微量で存在する。

【００９４】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤は、アルコールではない。他の実施形態では、アルコールは、組成物の５０％未満を構成する。いくつかの実施形態では、５０％未満のアルコールを含む組成物は、少なくとも１％、２％、３％、４％または５％のアルコールを有する。他の実施形態では、アルコール含有量は、組成物中に微量で存在する。

【００９５】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、グルコースまたはスクロースで製剤化することができる。このような製剤はまた、緩和剤、防腐剤、香味剤、および着色剤を含有することができる。薬学的組成物は、滅菌注射水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上述した好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の親に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液でもあり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌した、固定油は、溶媒または懸濁媒体として使用することができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の平滑固定油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用である。

【００９６】

本開示の化合物は、例えば、薬物の直腸投与のために、座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、化合物を、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体である好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができ、したがって、直腸内で融解して薬物を放出する。このような材料としては、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【００９７】

本開示の化合物は、滅菌培地中で非経口的に投与することもできる。薬物は、使用するビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁させるか、または溶解させることができ

る。有利には、局所麻酔薬、防腐剤、および緩衝剤などのアジュバントをビヒクルに溶解することができる。

【００９８】

組成物は、活性成分の単位剤形で製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位として適した投薬量として物理的に別個の単位を指し、各単位が、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果がもたらされるように計算された所定量の活性物質を含有する。

【００９９】

化合物は、広い用量範囲にわたって有効であり得、一般に、治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療または予防される状態、選択される投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に従って、医師によって決定されることが理解されるであろう。

【０１００】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本明細書に記載の化合物の均質な混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均質と称する場合、活性成分は、典型的には組成物全体に均一に分散され、組成物は、錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。次いで、この固体予備処方を、例えば、０．１～約５００ｍｇの本明細書に記載の化合物の活性成分を含有する上述のタイプの単位剤形に細分化する。

【０１０１】

錠剤または丸剤は、コーティングされるか、または他の方法で配合されて、持続性作用の利点を提供する剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投与成分および外側投与成分を構成し得、外側投与成分は、内側投与成分の上にエンベロープの形態である。２つの成分は、腸溶性層によって分離され、それによって、胃内の崩壊に抵抗し、内側成分が十二指腸内に無傷で通過するか、または放出を遅延させる役割を果たすことができる。多くの高分子酸ならびに高分子酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートなどの材料との混合物を含む、様々な材料を、このような腸溶性層またはコーティングに使用することができる。

【０１０２】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または療法などの投与目的、患者の状態、投与方法などに応じて変化する。治療用途において、組成物は、疾患およびその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に停止するのに十分な量で、疾患に既に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される疾患状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重および一般的な健康状態などの要因に応じて、主治医の判断に依存するであろう。

【０１０３】

患者に投与される組成物は、上記に記載の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。水溶液は、そのまま使用できるように包装することもでき、凍結乾燥し、凍結乾燥調製物を投与前に滅菌水性担体と組み合わせて使用することもできる。化合物調製物のｐＨは、典型的には、３～１１、より好ましくは５～９、最も好ましくは７～８である。前述の賦形剤、担体、または安定剤のある特定の使用は、薬学的塩の形成をもたらすことが理解されるであろう。

【０１０４】

化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康および状態、ならびに処方医の判断に従って変化し得る。薬学的組成物中の本明細書に記載の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特徴（例えば、疎水性）、および投与経路を含む多くの要因に応じて変化し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、非経口投与のために約０．１～約１０％ｗ／ｖの本化合物を含有する生理学的緩衝液で提供す

ることができる。いくつかの典型的な用量範囲は、１日当たり約１μｇ／ｋｇ～約１ｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。用量は、疾患または障害の進行の種類および程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤、ならびにその投与経路などの変数に依存する可能性が高い。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量反応曲線から推定することができる。

【０１０５】

本明細書に記載の化合物はまた、抗ウイルス剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などの任意の薬学的薬剤を含むことができる１つ以上の追加の活性成分と組み合わせて製剤化することもできる。

【０１０６】

当業者は、本明細書に記載の化合物を薬学的製剤に製剤化する。例えば、化合物の物理化学的特性、治療有効量に必要な化合物の量、および所望の投与経路に基づく。

【０１０７】

定義

本明細書で使用される用語は、名前付き置換基とその親部分との間の結合の結合順序を示すために、単一のダッシュ「－」、またはダブルダッシュ「＝」が先行および／または後続し得、単一のダッシュは単一結合を示し、ダブルダッシュはスピロ置換基の場合に二重結合または一対の単一結合を示す。単一またはダブルダッシュの不在下では、単一結合が置換基とその親部分との間で形成されることが理解され、さらに、置換基は、ダッシュが別途示さない限り、参照される化学構造に関して「左から右」と読まれることが意図される。例えば、アリールアルキル、アリールアルキル－、および－アルキルアリールは、同一の官能基を示す。

【０１０８】

簡潔にするために、化学部分を定義し、全体を通して主に一価の化学部分（例えば、アルキル、アリールなど）と称される。それにもかかわらず、このような用語はまた、当業者に明白な適切な構造的状況下で対応する多価部分を伝えるために使用される。例えば、「アルキル」部分は一価のラジカル（例えば、CH_3-CH_2-）を指すことができるが、いくつかの状況では、二価の連結部分は「アルキル」であり得、この場合、当業者は、アルキルを「アルキレン」という用語に相当する二価のラジカル（例えば、$-CH_2-CH_2-$）であると理解するであろう。（同様に、二価部分が必要であり、「アリール」であると記載されている状況では、当業者は、「アリール」という用語が対応する二価部分、アリーレンを指すことを理解するであろう）。すべての原子は、結合形成のためのそれらの通常の原子価数を有することが理解される（すなわち、Ｓの酸化状態に応じて、炭素について４、Ｎについて３、Ｏについて２、Ｓについて２、４、または６）。本開示の化合物中の窒素は、超原子価、例えば、Ｎ－オキシドまたは四置換アンモニウム塩であることができる。場合によっては、部分は、例えば、$-B-(A)_a$として定義されてもよく、式中、ａは、０または１である。このような場合、ａが０の場合、部分は－Ｂであり、ａが１の場合、部分は－Ｂ－Ａである。

【０１０９】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、１～１０個の炭素（すなわち、１および１０を含む）、１～８個の炭素、１～６個の炭素、１～３個の炭素、または１、２、３、４、５、もしくは６個の炭素原子の指定された数を有する、飽和炭化水素を含む。アルキル基は、直鎖または分枝鎖であり得、文脈に応じて、一価のラジカルまたは二価のラジカル（すなわち、アルキレン基）であり得る。例えば、「－（C_1-C_6アルキル）－Ｏ－」という部分は、１～６個の炭素を有するアルキレン架橋を介した酸素の結合を意味し、C_1-C_3アルキルは、メチル、エチル、およびプロピル部分を表す。「アルキル」の例として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ－、ｓｅｃ－およびｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ならびにヘキシルが挙げられる。

【０１１０】

「アルコキシ」という用語は、「アルキル」という用語が以前に与えられた定義を有する、アルキル－Ｏ－などの、酸素架橋を介して親分子部分に結合された示された数の炭素原子のアルキル基を表す。「アルコキシ」の例として、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびイソプロポキシが挙げられる。

【０１１１】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、別途指定されない限り、２～１０個の炭素（すなわち、２および１０を含む）、２～８個の炭素、２～６個の炭素、または２、３、４、５または６個の炭素などの指定された数の炭素原子を有する不飽和炭化水素を表し、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含有する。アルケニル基は、直鎖または分枝鎖であり得、文脈に応じて、一価のラジカルまたは二価のラジカル（すなわち、アルケニレン基）であり得る。例えば、「－（C_2－C_6アルケニル）－Ｏ－」という部分は、２～６個の炭素を有するアルケニレン架橋を介した酸素の結合を意味する。アルケニルの代表的な例としては、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、３－デセニル、および３，７－ジメチルオクタ－２，６－ジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１２】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、別途指定されない限り、２～１０個の炭素（すなわち、２および１０を含む）、２～８個の炭素、２～６個の炭素、または２、３、４、５または６個の炭素などの指定された数の炭素原子を有する不飽和炭化水素を表し、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含有する。アルキニル基は、直鎖または分枝鎖であり得、文脈に応じて、一価のラジカルまたは二価のラジカル（すなわち、アルキニレン基）であり得る。例えば、「－（C_2－C_6アルキニル）－Ｏ－」という部分は、２～６個の炭素を有するアルキニレン架橋を介した酸素の結合を意味する。アルキニルの代表的な例としては、アセチレニル、１－プロピニル、２－プロピニル、３－ブチニル、２－ペンチニル、および１－ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１３】

「アリール」という用語は、他の芳香族炭化水素環または非芳香族炭化水素環もしくは複素環に任意選択的に縮合される単環（例えば、フェニル）を有する芳香族環系を表す。「アリール」は、複数の縮合環を有し、少なくとも１個が炭素環式および芳香族である環系（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、ナフチル）を含む。アリール基の例として、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、フルオレニル、テトラリニル、および６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ａ］シクロヘプテニルが挙げられる。「アリール」はまた、非芳香族複素環、例えば、１Ｈ－２，３－ジヒドロベンゾフラニルおよびテトラヒドロイソキノリニルに縮合した第１の炭素環式芳香族環を有する環系を含む。本明細書のアリール基は、非置換であるか、または「任意選択的に置換されている」と指定される場合、別段の定めがない限り、示されるように様々な基と１個以上の置換可能な位置で置換され得る。

【０１１４】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を示す。本明細書で別段に記載の各およびすべての実施形態のある特定の実施形態では、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素または塩素を指す。本明細書に記載の各およびすべての実施形態のある特定の実施形態では、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素を指す。「フルオロアルキル」という用語は、少なくとも１個のフッ素で置換されたアルキル基（すなわち、本明細書で別段に記載の）を示す。「フルオロアルキル」は、ペルフルオロアルキル基などの複数のフッ素で置換されたアルキル基を含む。フルオロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロプ－２－イルおよび２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロプ－１－イルが挙げられる。

【０１１５】
「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環中に窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも１個の芳香族ヘテロ原子を含有する芳香族環系を指す。最も一般的に、ヘテロアリール基は、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリールは、１個以上の非芳香族環、例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し得、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は本明細書に記載される。本発明の化合物の一実施形態では、ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基芳香族環中の原子を介して構造の残りの部分に結合される。別の実施形態では、ヘテロアリール基は、非芳香環原子を介して構造の残りの部分に結合される。ヘテロアリール基の例としては、例えば、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾ［１，４］オキサジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、イソクロマニル、クロマニル、イソインドリニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、プリニル、ベンゾジオキソリル、トリアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミドアゾチアゾリル、ベンジソキサジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル－Ｎ－オキシド、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリルＮ－オキシド、ピリミジニルＮ－オキシド、ピリダジニルＮ－オキシド、ピラジニルＮ－オキシド、キノリニルＮ－オキシド、インドリルＮ－オキシド、インドリニルＮ－オキシド、イソキノリルＮ－オキシド、キナゾリニルＮ－オキシド、キノキサリニルＮ－オキシド、フタラジニルＮ－オキシド、イミダゾリルＮ－オキシド、イソオキサゾリルＮ－オキシド、オキサゾリルＮ－オキシド、チアゾリルＮ－オキシド、インドリジニルＮ－オキシド、インダゾリルＮ－オキシド、ベンゾチアゾリルＮ－オキシド、ベンズイミダゾリルＮ－オキシド、ピロリルＮ－オキシド、オキサジアゾリルＮ－オキシド、チアジアゾリルＮ－オキシド、トリアゾリルＮ－オキシド、テトラゾリルＮ－オキシド、ベンゾチオピラニルＳ－オキシド、ベンゾチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシドが挙げられる。好ましいヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、インドリル、ピロリル、フラニル、チエニルおよびイミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、チアゾリルおよびベンゾチアゾリルが挙げられる。ある特定の実施形態では、各ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル－Ｎ－オキシド、ピロリルＮ－オキシド、ピリミジニルＮ－オキシド、ピリダジニルＮ－オキシド、ピラジニルＮ－オキシド、イミダゾリルＮ－オキシド、イソオキサゾリルＮ－オキシド、オキサゾリルＮ－オキシド、チアゾリルＮ－オキシド、ピロリルＮ－オキシド、オキサジアゾリルＮ－オキシド、チアジアゾリルＮ－オキシド、トリアゾリルＮ－オキシド、およびテトラゾリルＮ－オキシドから選択される。好ましいヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、インドリル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、チアゾリルおよびベンゾチアゾリルが挙げられる。本明細書のヘテロアリール基は、非置換であるか、または「任意選択的に置換されている」と指定される場合、別段の定めがない限り、示されるように様々な基と１個以上の置換可能な位置で置換され得る。

【０１１６】
「ヘテロシクロアルキル」という用語は、好ましくは窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する非芳香族環または環系を指し、上記のヘテロ原子は、非芳香族環内にある。ヘテロシクロアルキルは、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有し得る。ヘテロシクロアルキルは、飽和（すなわち、ヘテロシクロアルキル

）であり、部分的に不飽和（すなわち、ヘテロシクロアルケニル）であり得る。ヘテロシクロアルキルは、３～８個の環構成原子の単環式基、ならびに架橋および融合系を含む二環式および多環式環系を含み、各環は、３～８個の環構成原子を含む。ヘテロシクロアルキル環は、任意選択的に、他のヘテロシクロアルキル環および／または非芳香族炭化水素環に縮合される。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、単環中に３～７員を有する。他の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、単環中に５または６員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、単環中に３、４、５、６または７員を有する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、例えば、アザビシクロ［２．２．２］オクチル（各場合において、「キヌクリジニル」またはキヌクリジン誘導体でもある）、アザビシクロ［３．２．１］オクチル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルＳ－オキシド、チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、２－オキサゾリドニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジノニル、ピロリジニル、アゼパニル、アゼチジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル、イソインドリジオニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、イミダゾリドニル、テトラヒドロチエニルＳ－オキシド、テトラヒドロチエニルＳ，Ｓ－ジオキシド、およびホモチオモルホリニルＳ－オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。特に望ましいヘテロシクロアルキル基としては、モルホリニル、３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、アザ－ビシクロ〔２．２．２〕オクチル、γ－ブチロラクトニル（すなわち、オキソ置換テトラヒドロフラニル）、γ－ブトリオラクタミル（すなわち、オキソ置換ピロリジン）、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、アゼチジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、２－オキサゾリドニル、イミダゾリドニル、イソインドリジオニル、ピペラジノニルが挙げられる。本明細書のヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、または「任意選択的に置換されている」と指定される場合、別段の定めがない限り、示されるように様々な基と１個以上の置換可能な位置で置換され得る。

【０１１７】

「シクロアルキル」という用語は、飽和（すなわち、シクロアルキル）または部分的に不飽和（すなわち、シクロアルケニル）であり得る非芳香族炭素環式環または環系を指す。シクロアルキル環は、任意選択的に、他のシクロアルキル環に縮合し得るか、またはそうでなければ他のシクロアルキル環に結合し得る（例えば、架橋系）。本開示化合物のシクロアルキル基のある特定の例は、単環中に３～７員を有し、例えば、単環に５または６員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環中に３、４、５、６または７員を有する。シクロアルキル基の例として、例えば、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、テトラヒドロナフチルおよびビシクロ〔２．２．１〕ヘプタンが挙げられる。本明細書のシクロアルキル基は、非置換であるか、または「任意選択的に置換されている」と指定される場合、示されるように様々な基と１個以上の置換可能な位置で置換され得る。

【０１１８】

「環系」という用語は、単環、ならびに融合および／または架橋された多環を包含する。

【０１１９】

「アミノ」という用語は、文脈に応じて、一級アミノ基、二級アミノ基、または三級アミノ基を意味する。

【０１２０】

「カルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－基を意味する。

【０１２１】

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨ基を意味する。

【０１２２】

「オキソ」という用語は、二重結合酸素を意味し、＝Ｏとして指定されることもあれば、例えば、カルボニル「Ｃ（Ｏ）」を説明する際に、オキソ置換炭素を示すために使用され得る。

【０１２３】

「オキシ」という用語は、－Ｏ－基を意味する。

【０１２４】

「スルホニル」という用語は、－SO_2－基を意味する。

【０１２５】

「置換された」という用語は、特定の基またはラジカルを修飾するために使用される場合、別途指定されない限り、特定の基またはラジカルの１個以上の水素原子が、互いに独立して、以下に定義される同じまたは異なる置換基で置換されることを意味する。

【０１２６】

本明細書で使用される場合、「代謝産物」という用語は、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｃ）を参照して記載される実施形態ならびに上記の実施形態１～６４５のいずれかを含む、本開示の化合物の代謝から生じる化合物を意味する。一実施形態では、代謝産物は、生理活性化合物であることを意味する活性代謝産物である。一実施形態では、代謝産物は、本明細書に記載のプロドラッグの代謝から得られる活性化合物である。

【０１２７】

「薬学的に許容される」という用語は、一般に安全であり、非毒性、かつ生物学的に許容される化合物、物質、または組成物を指すものとして意味する。

【０１２８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という語句は、薬学的に許容される酸および塩基付加塩の両方を指す。このような薬学的に許容される塩には、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、スルフィン酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ヨウ化水素酸、酢酸などのアルカン酸、ｎが０～４である$HOOC-(CH_2)_n-COOH$などの塩が含まれる。非毒性の薬学的塩基付加塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムなどの塩基の塩が含まれる。当業者は、多種多様な非毒性の薬学的に許容される付加塩を認識するであろう。

【０１２９】

医薬品化学の当業者は、開示される構造が、本発明の化合物の同位体濃縮形態を含むことが意図されていることも理解するであろう。本明細書で使用される場合、「同位体」は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子を含む。当業者に既知であるように、水素などのある特定の原子は、異なる同位体形態で生じる。例えば、水素は、３つの同位体形態、プロチウム、重水素、およびトリチウムを含む。本発明の化合物を考慮すると、当業者には明白であろうように、ある特定の化合物は、所与の位置で、原子の特定の同位体をその位置で濃縮することができる。例えば、フッ素原子を有する化合物は、放射性フッ素同位体^{18}Fを濃縮した形態で合成され得る。同様に、化合物は、水素の重い同位体、重水素およびトリチウムで濃縮されてもよく、同様に、^{13}Cなどの炭素の放射性同位体で濃縮され得る。このような同位体バリアント化合物は、異なる代謝経路を受け、例えば、ユビキチン化経路および疾患におけるその役割の研究において有用であり得る。もちろん、ある特定の実施形態では、化合物は、天然に存在する材料と実質的に同じ同位体特性を有する。

【０１３０】

本開示の化合物は、（Ｒ）または（Ｓ）構成のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物を含み得るキラル中心を含有し得る。したがって、本発明はまた、適用可能な場合、個別にまたは任意の割合で混合された本明細書に記載の化合物の立体異性体を含む。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ混合物（ラセミ体）、および

それらの組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。このような立体異性体は、鏡像異性出発物質を反応させるか、または本発明の化合物の異性体を分離するかのいずれかによって、従来の技法を使用して調製および分離され得る。

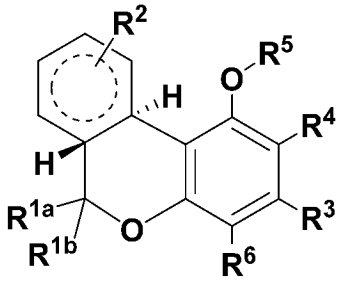
【０１３１】

異性体は、互変異性体および幾何異性体をさらに含み得る。幾何異性体の例としては、二重結合にわたるシス異性体またはトランス異性体が挙げられるが、これらに限定されない。他の異性体は、本開示の化合物の中に企図される。異性体は、純粋な形態で、または本明細書に開示される化合物の他の異性体との混合物のいずれかで使用され得る。

【０１３２】

化学分野の当業者は、別段の指示がない限り、開示される構造は、ある特定のまたはすべての立体異性体の混合物を含む、特許請求される分子のすべての可能な立体異性体を含むことが意図されることも理解するであろう。しかしながら、１個以上の立体中心においてある特定の立体化学で描画される化合物は、指示された立体化学を有するその特定の実施形態における化合物を示す。曖昧な立体化学で描かれた化合物および立体中心は、任意の立体異性体またはその混合物、例えば、化合物のラセミ混合物または立体異性体の精製されたサブセットを伝達することを意味する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下に示すような天然のＣＢＤ型立体化学を有し得る。

【化４０】



【０１３３】

本明細書で使用される場合、「個体」、「患者」、または「対象」という用語は、互換的に使用される場合、哺乳動物、好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」または「有効量」という語句は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって細胞、組織、系、動物、個人またはヒトにおいて求められている生物学的または医薬品反応を誘発する活性化合物または薬学的薬剤の量を指す。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、有効量は、

（ｉ）疾患の進行を阻害することと、

（ｉｉ）予防的使用、例えば、疾患、状態もしくは障害にかかりやすいか、またはそうでなければその疾患、状態もしくは障害に対して危険性があり得るが、その疾患の病理もしくは総体症状をまだ経験していないか、または示していない個体において、疾患、状態または障害の発症を予防または制限することと、

（ｉｉｉ）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態もしくは障害の病理もしくは総体症状を経験しているかまたは示している個体において、疾患、状態または障害を阻害すること、

（ｉｖ）参照される疾患状態を改善すること、例えば、疾患の重症度を低下させることなどの、疾患、状態もしくは障害の病理もしくは総体症状を経験しているかまたは示している個体において、疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、病理および／または総体症状を回復させるかまたは改善すること）と、あるいは

（ｖ）参照される生物学的効果を誘発することと、にとって好適な量であり得る。

【０１３６】
本明細書で使用される場合、「治療」および「治療すること」という用語は、（ｉ）参照される疾患状態、状態または障害（またはその症状）を改善すること、例えば、疾患、またはその症状の重症度を低下させることなどの、疾患、状態もしくは障害の病理学的もしくは総体症状を経験しているかまたは示している個体において、疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、病理および／または総体症状を回復させるかまたは改善すること）、あるいは（ｉｉ）参照される生物学的効果を誘発すること（例えば、アポトーシスを誘発するか、またはグルタチオン合成を阻害すること）を意味する。
【０１３７】
本明細書で使用される場合、「予防すること」または「予防する」という用語は、参照される疾患状態、状態、もしくは障害（またはその症状）の対象において、発症を完全にもしくは部分的に排除または遅延させることを意味する。
【０１３８】
調製の方法
開示される化合物を合成するのに有用な一般的に知られている化学合成スキームおよび条件を提供する多くの一般的な参照が利用可能である（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１、またはＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい）。
【０１３９】
本明細書に記載の化合物は、ＨＰＬＣ、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、およびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む、当該技術分野で既知の手段のいずれかによって精製することができる。通常相および逆相ならびにイオン性樹脂を含む任意の好適な固定相を使用することができる。最も典型的には、開示される化合物は、シリカゲルおよび／またはアルミナクロマトグラフィーを介して精製される。例えば、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｍｏｄｅｒｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ｌ．Ｒ．Ｓｎｙｄｅｒ ａｎｄ Ｊ．Ｊ．Ｋｉｒｋｌａｎｄ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９７９、およびＴｈｉｎ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，ｅｄ Ｅ．Ｓｔａｈｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６９を参照されたい。さらなる実施形態では、化合物は、分取ＨＰＬＣによって精製され得る。
【０１４０】
対象化合物の調製のためのプロセスのいずれかの間、関連する分子のいずれかの感受性基または反応性基を保護することが必要であり、かつ／または望ましい場合がある。これは、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，”Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３などの標準書に、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，”Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，”Ｔｈｉｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９９に、”Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ”；Ｖｏｌｕｍｅ ３（ｅｄｉｔｏｒｓ：Ｅ．Ｇｒｏｓｓ ａｎｄ Ｊ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８１に、”Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ，”Ｈｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ，４．ｓｕｐ．ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．１５／ｌ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４に、Ｈ．－Ｄ．Ｊａｋｕｂｋｅ ａｎｄ Ｈ．Ｊｅｓｃｈｅｉｔ，”Ａｍｉｎｏｓａｕｒｅｎ，Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎｅ，”Ｖｅｒｌａｇ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｗ

ｅｉｎｈｅｉｍ，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ Ｂｅａｃｈ，ａｎｄ Ｂａｓｅｌ １９８２に、および／またはＪｏｃｈｅｎ Ｌｅｈｍａｎｎ，”Ｃｈｅｍｉｅ ｄｅｒ Ｋｏｈｌｅｎｈｙｄｒａｔｅ：Ｍｏｎｏｓａｃｃｈａｒｉｄｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｅ，”Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４に記載される従来の保護基により達成され得る。保護基は、当該技術分野で既知の方法を使用して、好都合なその後の段階で除去され得る。

【０１４１】

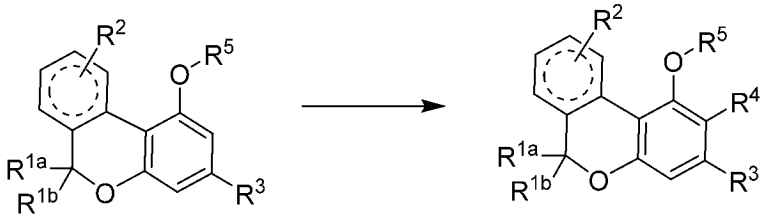
本明細書で使用される「脱離基」（例えば、ＬＧとして好適である）は、化学反応において第１の反応物から置換される反応物質（例えば、本開示のアルキルハロゲン化物）の部分を指す。好適な脱離基の包括的および非限定的なリストは、Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（２０１３）に見出すことができる。好適な脱離基の例としては、ハロゲン（ＣｌまたはＢｒなど）、アセトキシ、およびスルホニルオキシ基（メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ（「トリフレート」）、ｐ－トルエンスルホニルオキシ（「トシレート」）など）が挙げられるが、これに限定されない。

【０１４２】

本明細書に開示される化合物は、当業者によく知られている手順を使用して、例えば、スキーム１ａ～１ｂ、２ａ～２ｂ、および３、ならびに実施例１～１３に記載されているように、作製することができる。当業者は、本明細書に提供されるスキームおよび実施例の反応配列を所望の標的分子に適合させることができる。もちろん、ある特定の状況では、当業者は、個々のステップのうちの１つ以上に影響を与えるために、または置換基のうちのある特定の保護されたバージョンを使用するために、異なる試薬を使用するであろう。さらに、当業者は、本開示の化合物が、異なる経路を使用して完全に合成され得ることを認識するであろう。例えば、当業者は、本明細書に記載の手順および／または当業者にとってよく知られている他の手順を適合させて、本明細書に記載の化合物を作製し得る。

【化４１】

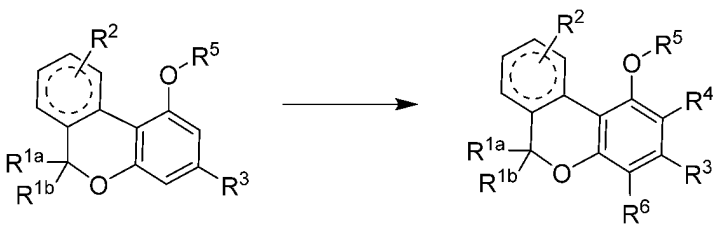
スキーム１ａ：



式中、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^4、およびR^5は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

【化４２】

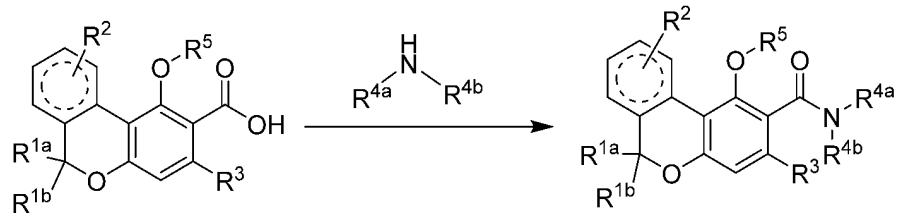
スキーム１ｂ：



式中、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

【化４３】

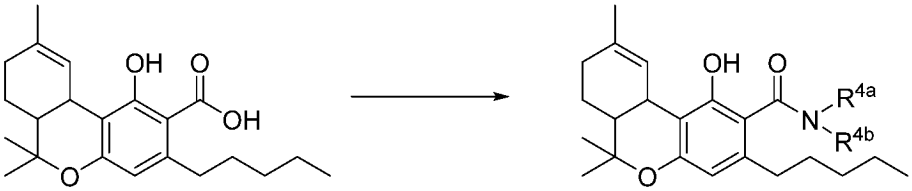
スキーム２ａ：



式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{2}、R^{3}、R^{4a}、R^{4b}、およびR^{5}は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

【化４４】

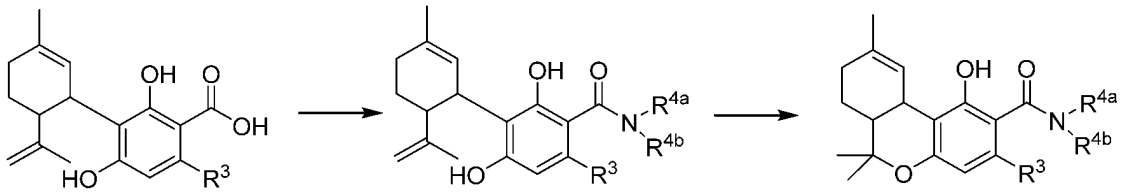
スキーム２ｂ：



式中、R^{4a}およびR^{4b}は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

【化４５】

スキーム３：



式中、R^{3}、R^{4a}、およびR^{4b}は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

【実施例】

【０１４３】

本開示の化合物の調製は、以下の実施例によってさらに例示され、これは、範囲または精神において本開示を、それらに記載される特定の手順および化合物に限定するものとしていかなる形でも解釈されるべきではない。これらの実施例は、本発明を例示するために提供される。

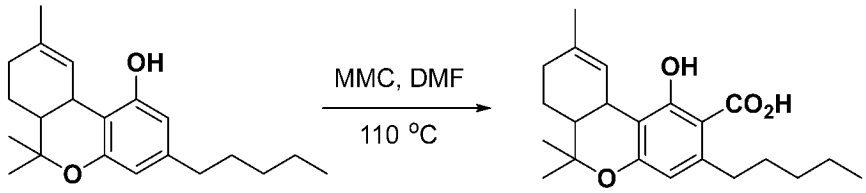
【０１４４】

化合物の合成および製剤

実施例１：アミド官能化カンナビノイドまたはカンナビノイド誘導体の一般的な調製

ステップ１：１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボン酸の調製

【化４６】

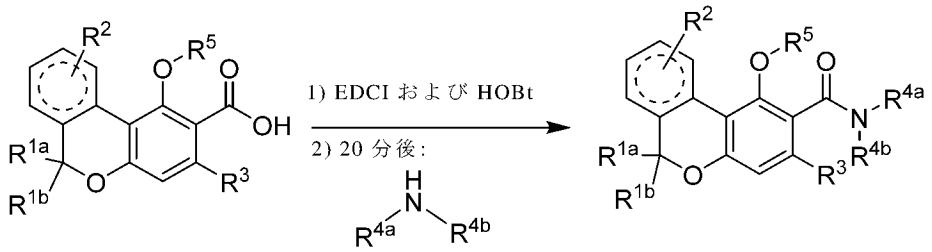


密封バイアル中の６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－１－オル（０．３６ｍｍｏｌ）および炭酸マグネシウムメチル（ＭＭＣ）溶液（ジメチルホルムアミドの中に２．０Ｍ、１．８２ｍＬ）の混合物を、窒素下、１１０℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、酢酸エチル－ヘキサンを使用して分離して、表題化合物を得た。

【０１４５】

【化４７】

ステップ２：



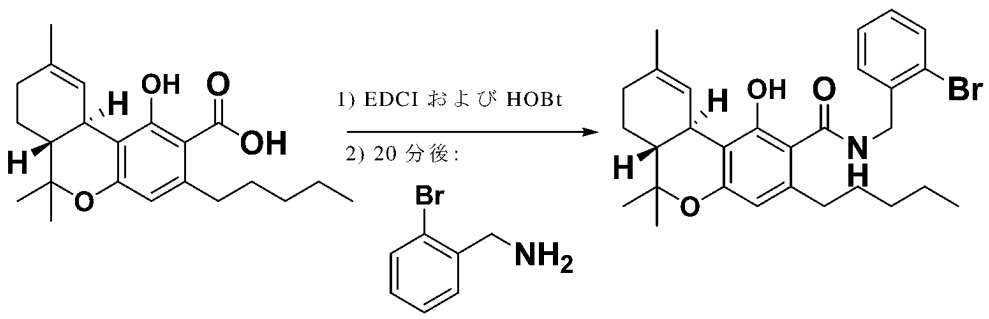
式中、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、およびR^5は、式（Ｉ）に定義されるとおりである。

酸官能化カンナビノイド（例えば、例１のような）の溶液（１当量）に、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中の１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩ）（３当量）およびヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）（３当量）を添加する。２０分後、$HNR^{4a}R^{4b}$を加え、反応物を周囲温度で１．５時間撹拌させる。次いで、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相分取ＨＰＬＣのどちらかによって精製して、表題の化合物を得る。

【０１４６】

実施例２：Ｎ－（２－ブロモベンジル）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（５７ｂ）

【化４８】

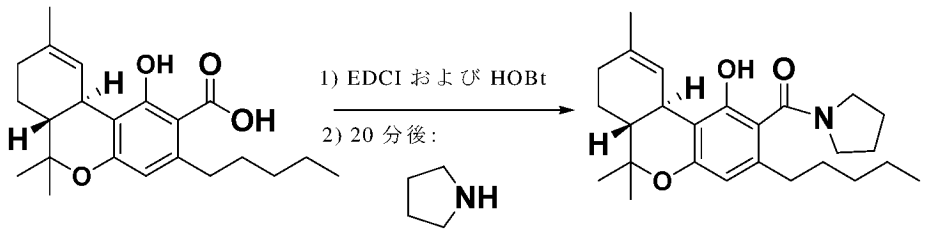


（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボン酸（ＴＨＣＡ、０．１５７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（９０．３ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）を添加する。２０分後、（２－ブロモフェニル）メタンアミン（３６．９０μＬ、０．１８８ｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で１．５時間撹拌させる。次いで、反応物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。粗残渣を逆相分取ＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を得る。

【０１４７】

実施例３：１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（４１ｂ）

【化４９】

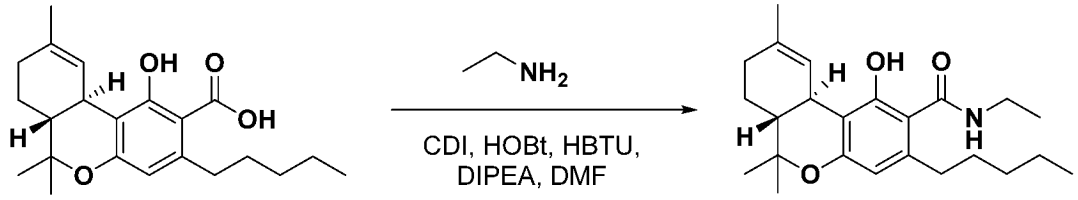


ＴＨＣＡ（０．１５７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（９０．３ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）を添加する。２０分後、ピロリジン（２１．９６μＬ、０．１８８ｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で１．５時間撹拌する。次いで、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。粗残渣を逆相分取ＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を得る。

【０１４８】

実施例４：Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（３ｂ）

【化５０】



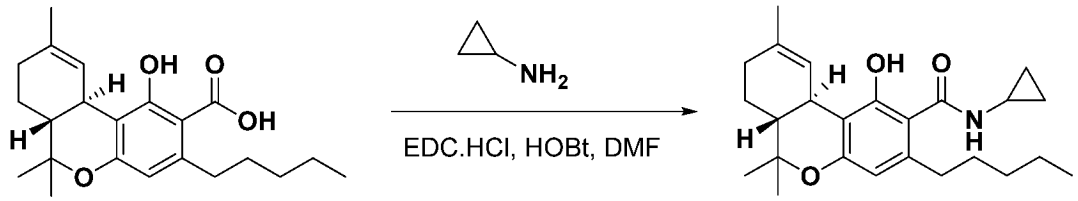
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ、１．５ｍＬ）中のＴＨＣＡ（０．２７０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で［ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ（ジメチルアミノ）メチレン］－ジメチル－アンモニウムヘキサフルオロリン酸（ＨＢＴＵ、０．１３３ｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ、０．１１８ｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）、および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、０．０４７ｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で３０分間撹拌した。３０分後、エチルアミン（０．３５２ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、０．１０５ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン（ＤＣＭ）で抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗試料を

、メタノール－ＤＣＭで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離し、（６ａＲ，１０ａＲ）－Ｎ－エチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（１１．９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ６．６１（ｓ、１Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、４．１３－４．０５（ｍ、２Ｈ）、３．３９（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．０８（ｄｄｄｄ、Ｊ＝８９．１、１３．３、９．４、６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．２１（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．９７（ｄｄ、Ｊ＝１３．２、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．７５（ｓ、４Ｈ）、１．５８（ｓ、２８Ｈ）、１．４９（ｓ、４Ｈ）、１．４５－１．３６（ｍ、５Ｈ）、１．３３（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．２８（ｓ、１Ｈ）、１．１３（ｓ、３Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【０１４９】

実施例５：Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（６ｂ）

【化５１】

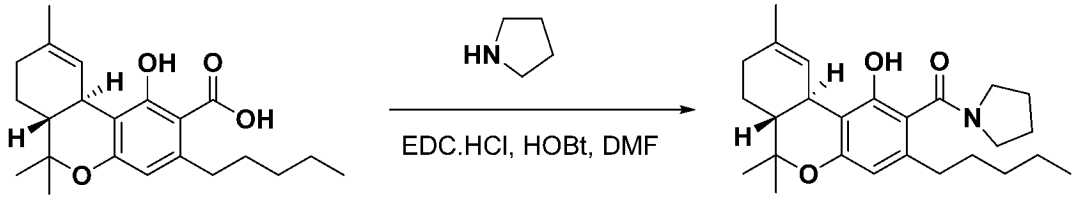


ＤＭＦ（１．３ｍＬ）中のＴＨＣＡ（０．１８７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、０．０７６ｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）および１－（－３－ジメチルアミノプロピ）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ・ＨＣｌ、０．１０７ｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。１時間後、シクロプロパンアミン（０．２２４ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗試料を、アセトニトリル－水で溶離する逆相カラムクロマトグラフィーによって単離し、（６ａＲ，１０ａＲ）－Ｎ－シクロプロピル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（（３７．９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ６．３８（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、３．６８－３．３９（ｍ、４Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．５２－２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．１８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．０３（ｓ、４Ｈ）、１．９２（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、６Ｈ）、１．６９（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、５Ｈ）、１．５６（ｄｔ、Ｊ＝１４．４、７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、４Ｈ）、１．３７－１．２３（ｍ、５Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１２．３０。

【０１５０】

実施例６：（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（４１ｂ）

【化５２】

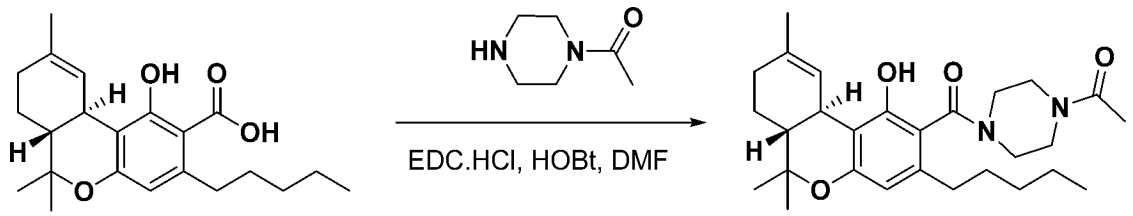


実施例５の手順に従い、ＴＨＣＡおよびピロリジンを使用して、（（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（３７．９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ６．３８（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、３．６８－３．３９（ｍ、４Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．５２－２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．１８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．０３（ｓ、４Ｈ）、１．９２（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、６Ｈ）、１．６９（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、５Ｈ）、１．５６（ｄｔ、Ｊ＝１４．４、７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、４Ｈ）、１．３７－１．２３（ｍ、５Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１２．３０。

【０１５１】

実施例７：１－（４－（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン（３６ｂ）

【化５３】

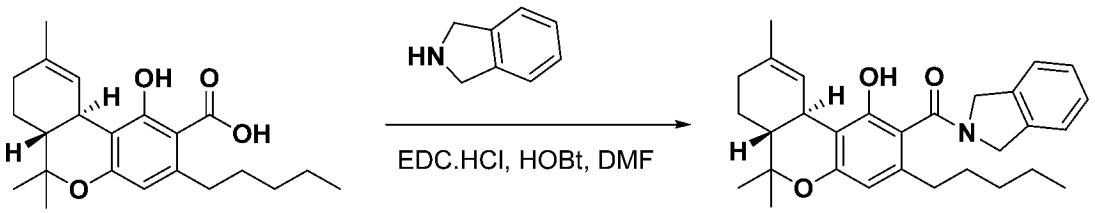


実施例５の手順に従い、ＴＨＣＡおよび１－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オンを使用して、１－（４－（（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン（３７．９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ６．３０（ｄ、Ｊ＝１３．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．０９－３．２９（ｍ、８Ｈ）、３．２４（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．５０－２．４０（ｍ、２Ｈ）、２．２３－２．１２（ｍ、５Ｈ）、１．９９－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｓ、４Ｈ）、１．６１－１．４８（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、４Ｈ）、１．３４－１．２３（ｍ、５Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６９．２８。

【０１５２】

実施例８：（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン（４３ｂ）

【化５４】

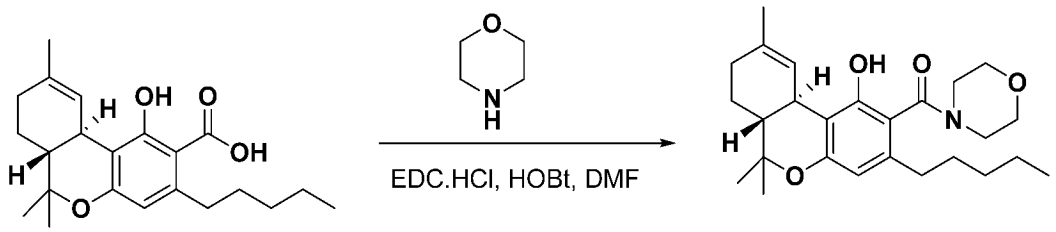


実施例５の手順に従い、ＴＨＣＡおよびイソインドリンを使用して、（（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（イソインドリン－２－イル）メタノン（７２％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、６．３５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．２２－４．６２（ｍ、４Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１０．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．５４（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．２２－２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．０３（ｓ、１Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．７１（ｄ、Ｊ＝１３．１Ｈｚ、５Ｈ）、１．５７（ｄｔ、Ｊ＝１４．３、７．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、５Ｈ）、１．３７－１．２２（ｍ、５Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）、０．８５（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６０．３０。

【０１５３】

実施例９：（１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（モルホリノ）メタノン（３９ｂ）

【化５５】



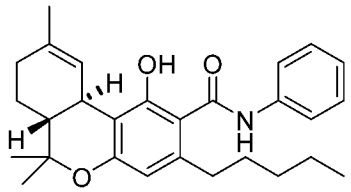
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ、１．５ｍＬ）中の（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボン酸（０．０８３ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、０．０９３ｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）および１－（３－ジメチルアミノプロピ）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ．ＨＣｌ、０．１３３ｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。１時間後、モルホリン（０．０２４ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗試料を、アセトニトリル－水で溶離する逆相カラムクロマトグラフィーによって単離し、（（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－イル）（モルホリノ）メタノンを、白色の固体（２０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δ７．３２（ｓ、１Ｈ）、６．３３（ｓ、１Ｈ）、６．３

０（ｓ、１Ｈ）、３．８７（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２－３．４５（ｍ、８Ｈ）、３．２４（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．５０－２．４３（ｍ、２Ｈ）、２．１９（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１３．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１（ｓ、６Ｈ）、１．５９（ｄ、Ｊ＝３１．３Ｈｚ、１３Ｈ）、１．４４（ｓ、４Ｈ）、１．３０（ｄ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、５Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$：４５０．３６。

【０１５４】

実施例１０：１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（１０ｂ）

【化５６】

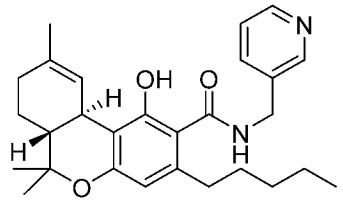


（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中のＥＤＣＩ（１６０．３ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（１１３．１ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を添加した。２０分間の撹拌後、アニリン（３１．２ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、３１ｍＬ）を加え、反応物を周囲温度で１．５時間～１６時間、または酸が消費されるまで撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルでフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、さらに、逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、（６ａＲ、１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－フェニル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（２．３ｍｇ、５．４μｍｏｌ、２％）を、無色の固体として得た。Ｒｆ＝０．５１（ｖヘキサン／ｖＥＡ＝７：１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$） δ１０．１２（ｓ、１Ｈ）、８．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．０５（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、３．２３（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．１２（ｓ、２Ｈ）、１．９０（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｔ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、４Ｈ）、１．３６（ｓ、３Ｈ）、１．２６－１．１３（ｍ、６Ｈ）、１．０３（ｓ、３Ｈ）、０．８３－０．７２（ｍ、３Ｈ）．ＬＲＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ $C_{28}H_{35}NO_3$について、計算：４３３．５８、実測：４３２．３４。

【０１５５】

実施例１１：１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（１５ｂ）

【化５７】

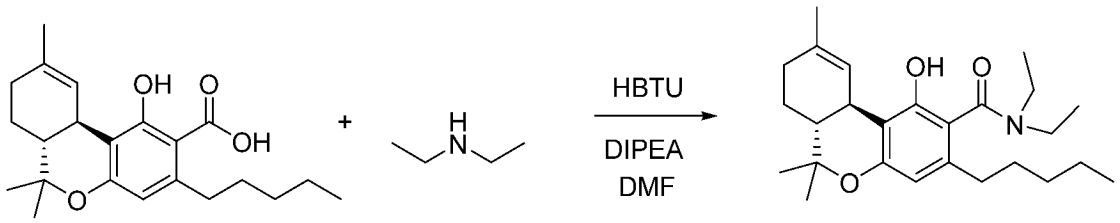


実施例１０の手順に従い、ＴＨＣＡ（１００ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）および３－ピコリルアミン（３６．２ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、３４μＬ）を使用して、（６ａＲ、１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（５．２ｍｇ、１１．６μｍｏｌ、４％）を、無色の固体として得た。Ｒｆ＝０．３２（ｖヘキサン／ｖＥＡ＝１：１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ９．３６（ｓ、１Ｈ）、８．６９（ｓ、１Ｈ）、８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝７．８、４．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、４．４８（ｄｄ、Ｊ＝１５．０、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｄｄ、Ｊ＝１５．０、５．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．１８（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．４５－２．３７（ｍ、２Ｈ）、２．１２（ｓ、２Ｈ）、１．８８（ｄ、Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｔ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．３８－１．３１（ｍ、４Ｈ）、１．１１（ｄｑ、Ｊ＝２７．４、８．０、７．５Ｈｚ、４Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）、０．７９（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。ＬＲＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ　$C_{28}H_{36}N_2O_3$について、計算：４４８．６０、実測：４４７．３９。

【０１５６】

実施例１２：Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（５０ｂ）

【化５８】



ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＴＨＣＡ（９９．１ｍｇ、２７６．４５μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＢＴＵ（１０４．８４ｍｇ、２７６．４５μｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を、ジエチルアミン（１０１．０９ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１４３．１９μＬ）、続いてＤＩＰＥＡ（３５．７３ｍｇ、２７６．４５μｍｏｌ、４８．１５μＬ）で処理し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン（１×）、$NaHCO_3$（１×）、ブライン：水（１：１、１×）、およびブライン（１×）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮し、次いでヘキサン中の０～１００％酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけた。生成物含有画分を真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（水中の５０～１００％アセトニトリル、０．１％ギ酸）によって精製し、凍結乾燥して、（６ａＲ，１０ａＲ）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－ヒドロキシ－６，６，９－トリメチル－３－ペンチル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（４ｍｇ、９．６７μｍｏｌ、３．５０％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、４００ＭＨｚ）　δ８．６０（ｓ、１Ｈ）、６．１９－６．１２（ｍ、２Ｈ）、３．６６（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．２７－３．０１（ｍ、４Ｈ）、２．３５－２．２１（ｍ、２Ｈ）、２．１６－２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．９４－１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．５５－１．３９（ｍ、３Ｈ）、１．３５（ｓ、３Ｈ）、１．３１－１．１６（ｍ、５Ｈ）、１．１６－０．９７（ｍ、６Ｈ）、１．０２（ｓ、３Ｈ）、０．８５（ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ、３Ｈ）。ＭＳ：４１４．２（MH^+）。

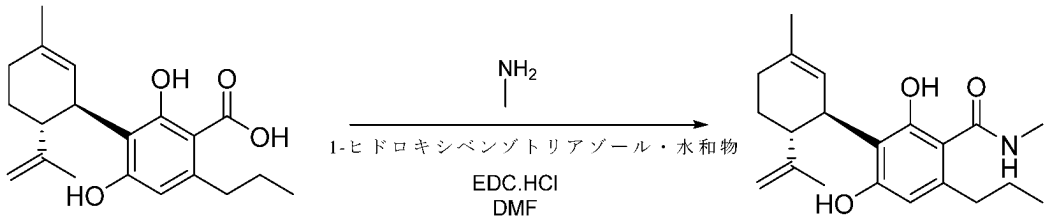
【０１５７】

実施例１３：１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７

，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（５８ｂ）

ステップ１：（１’Ｒ，２’Ｒ）－２，６－ジヒドロキシ－Ｎ，５’－ジメチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－プロピル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの調製

【化５９】

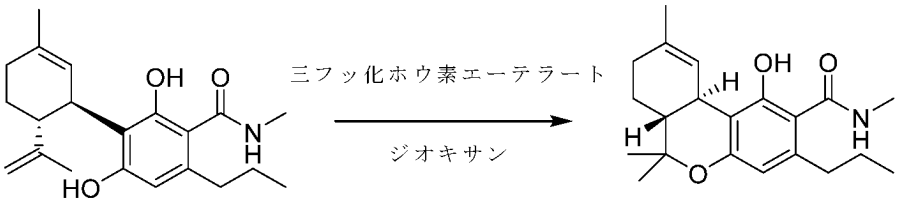


ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中の２，４－ジヒドロキシ－３－（６－イソプロペニル－３－メチル－シクロヘキサ－２－エン－１－イル）－６－プロピル－安息香酸（３８．５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（３－ジメチルアミノプロピ）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ・ＨＣｌ、６７．０１ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、４７．２３ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。３０分後、メチルアミン（ＴＨＦ中に２Ｍ、６９．９１μＬ）を反応混合物に加えた。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗試料を、ヘキサン－酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離し、アセトニトリル－水でさらにクロマトグラフィーにかけて、２，４－ジヒドロキシ－３－（６－イソプロペニル－３－メチル－シクロヘキサ－２－エン－１－イル）－Ｎ－メチル－６－プロピル－ベンズアミド（８ｍｇ、２３．２９ｕｍｏｌ、２０％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）　δｐｐｍ：０．９６（ｔ、Ｊ＝７．３４Ｈｚ、３Ｈ）　１．６１－１．６７（ｍ、２Ｈ）　１．７１（ｓ、３Ｈ）　１．７７－１．８３（ｍ、５Ｈ）　２．０５－２．１４（ｍ、１Ｈ）　２．２１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　２．３４－２．４７（ｍ、１Ｈ）　２．６６（ｄｄ、Ｊ＝８．４４、６．６０Ｈｚ、２Ｈ）　３．００（ｄ、Ｊ＝５．１４Ｈｚ、３Ｈ）　４．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　４．４０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　４．５３（ｓ、１Ｈ）　５．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　５．８９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　６．２２（ｓ、１Ｈ）　６．３１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）　１１．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）。

【０１５８】

ステップ２：（６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド

【化６０】



ジオキサン（１１．５ｍＬ）中の（１’Ｒ，２’Ｒ）－２，６－ジヒドロキシ－Ｎ，５’－ジメチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－プロピル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド（１４５ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で三フッ化ホウ素エーテラート（BF_3OEt_2、６．５

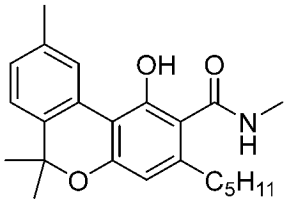
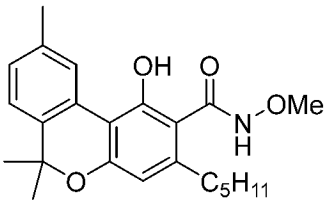
８ｍｍｏｌ、０．７１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を、室温で４時間撹拌した。４時間後、混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、ヘキサン－酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離して、６ａＲ，１０ａＲ）－１－ヒドロキシ－Ｎ，６，６，９－テトラメチル－３－プロピル－６ａ，７，８，１０ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－２－カルボキサミド（３．５ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、２．３２％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、アセトニトリル－ｄ$_{3}$）　δｐｐｍ　０．８９（ｔ、Ｊ＝７．３４Ｈｚ、３Ｈ）　１．０５（ｓ、３Ｈ）　１．３５－１．６３（ｍ、７Ｈ）　１．６５（ｓ、３Ｈ）　１．８５－１．９２（ｍ、１Ｈ）　２．０４－２．１４（ｍ、２Ｈ）　２．５８－２．７７（ｍ、２Ｈ）　２．８８（ｄ、Ｊ＝４．７７Ｈｚ、３Ｈ）　３．１２－３．２２（ｍ、１Ｈ）　６．１６（ｓ、１Ｈ）　６．２８－６．３８（ｍ、１Ｈ）　６．５９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１１．２２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）。［ＥＳＩ－ＭＳ］$^{-}$３４２．１３。（ｍ／ｚ　Ｃ$_{21}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{1}$Ｏ$_{3}$について、計算：３４３．４５９８）。

【０１５９】

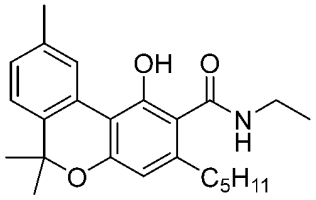
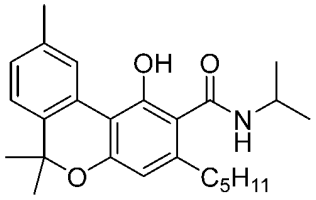
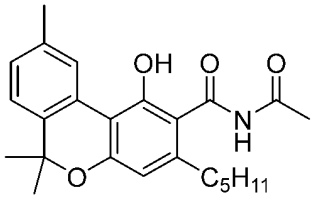
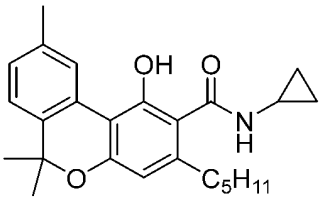
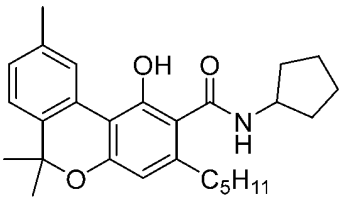
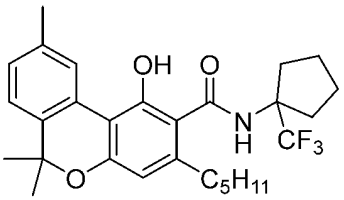
実施例１４：

以下の化合物は、例えば、スキーム１ａ～１ｂ、２ａ～２ｂ、および３、ならびに実施例１～１３を考慮して、当業者に既知の手順に従って調製され得る。

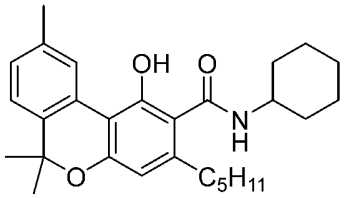
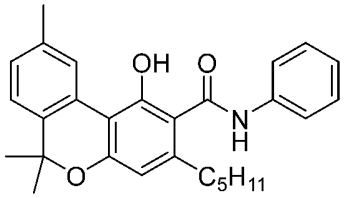
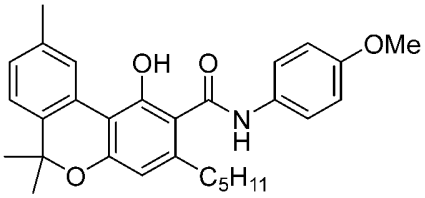
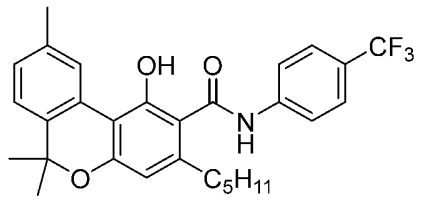
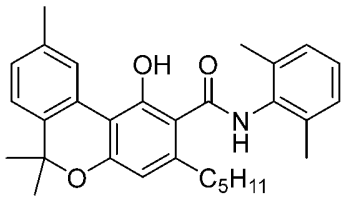
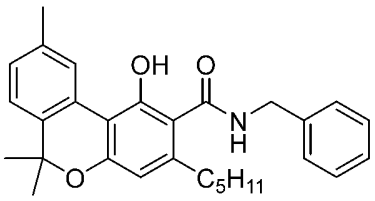
【数４－１】

化合物番号	名称	構造
1a	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
2a	1-ヒドロキシ-N-メトキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

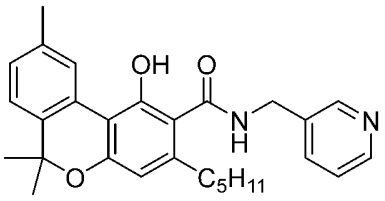
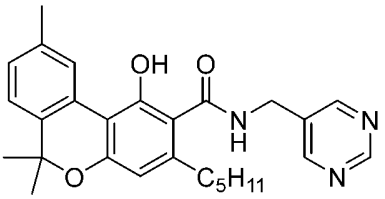
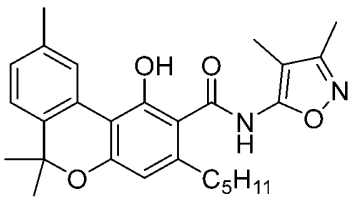
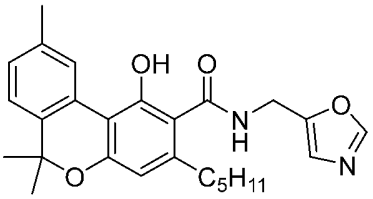
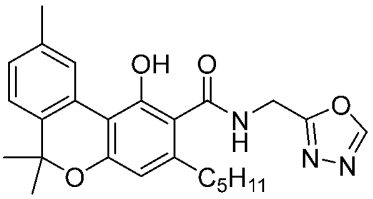
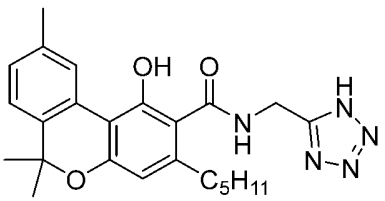
【数４－２】

化合物番号	名称	構造
3a	N-エチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
4a	1-ヒドロキシ-N-イソプロピル-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
5a	N-アセチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
6a	N-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
7a	N-シクロペンチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
8a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

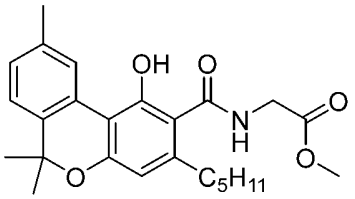
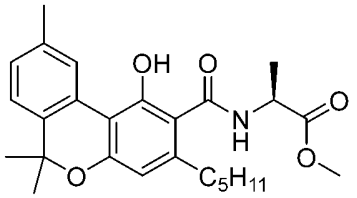
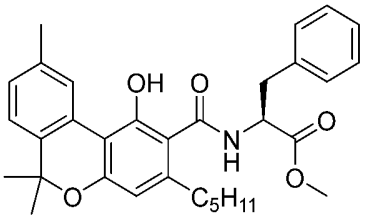
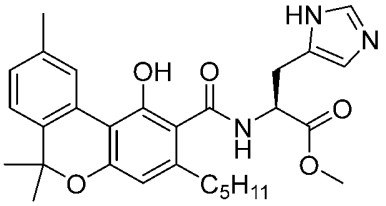
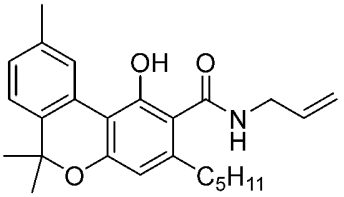
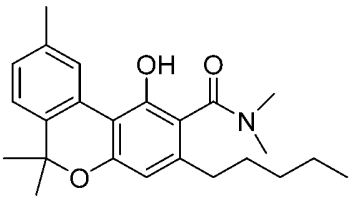
【数４－３】

化合物番号	名称	構造
9a	N-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
10a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-フェニル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
11a	1-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
12a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
13a	N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
14a	N-ベンジル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

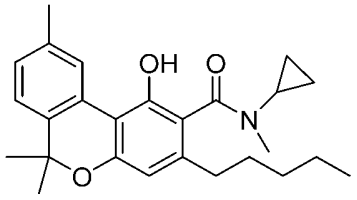
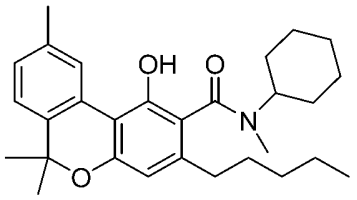
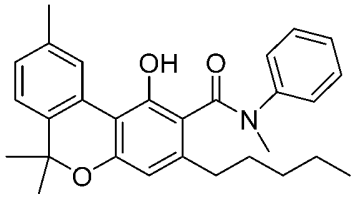
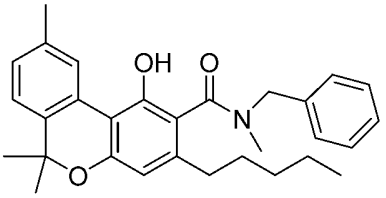
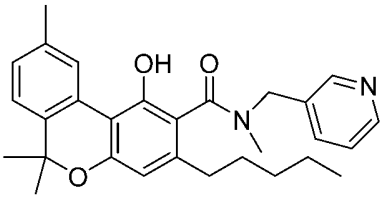
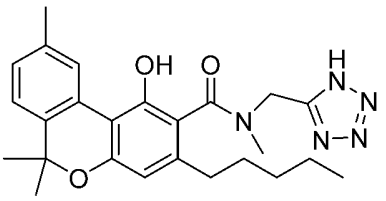
【数４－４】

化合物番号	名称	構造
15a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
16a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
17a	N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
18a	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-N-(オキサゾール-5-イルメチル)-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
19a	N-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
20a	N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

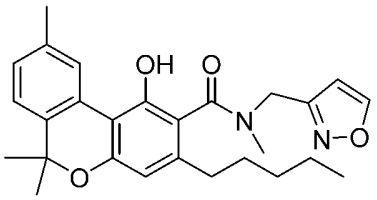
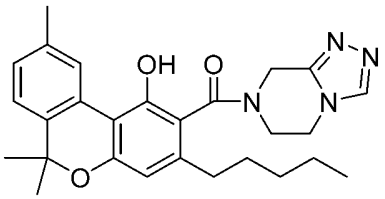
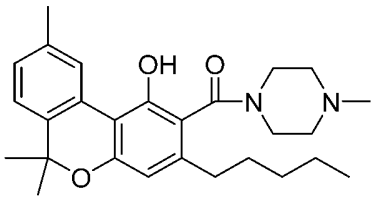
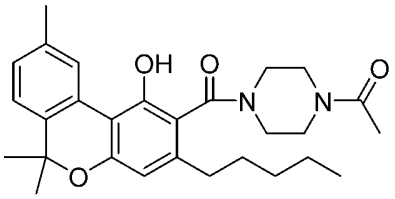
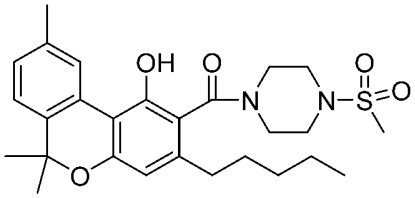
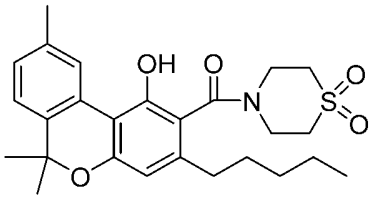
【数４－５】

化合物番号	名称	構造
21a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)グリシン酸メチル	
22a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)-L-アラニン酸メチル	
23a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン酸メチル	
24a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)-L-ヒスチジン酸メチル	
25a	N-アリル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
26a	1-ヒドロキシ-N,N,6,6,9-ペンタメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

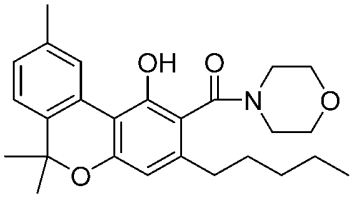
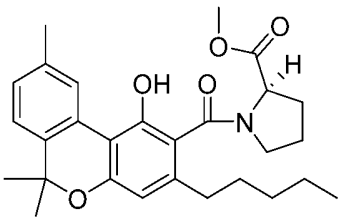
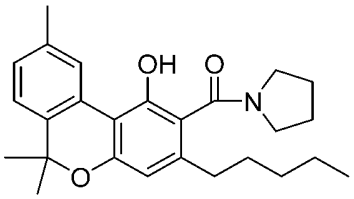
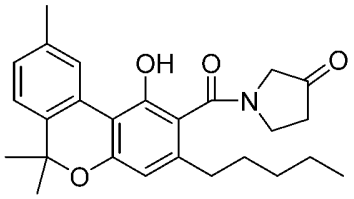
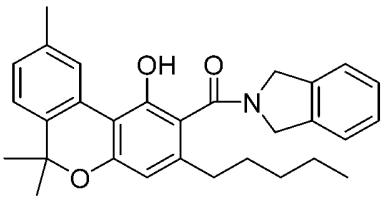
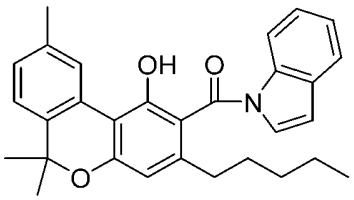
【数４－６】

化合物番号	名称	構造
27a	N-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
28a	N-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
29a	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-N-フェニル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
30a	N-ベンジル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
31a	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
32a	N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

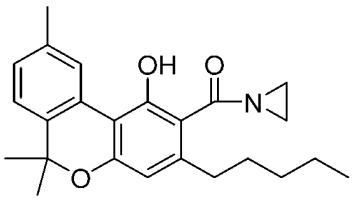
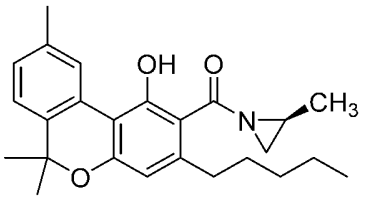
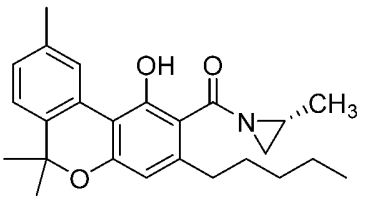
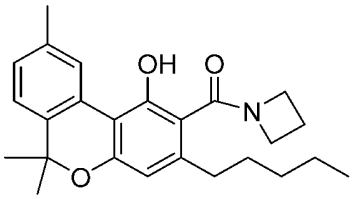
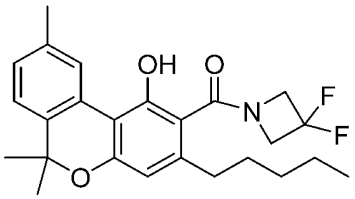
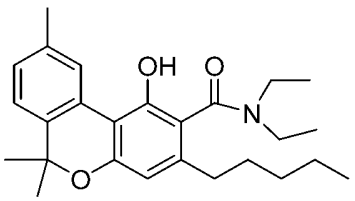
【数４－７】

化合物番号	名称	構造
33a	1-ヒドロキシ-N-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
34a	(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
35a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	
36a	1-(4-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン	
37a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	
38a	(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	

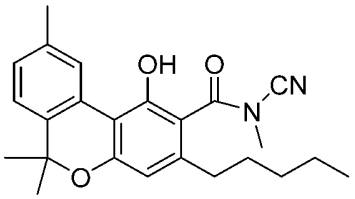
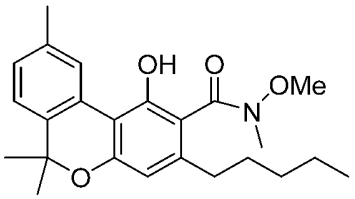
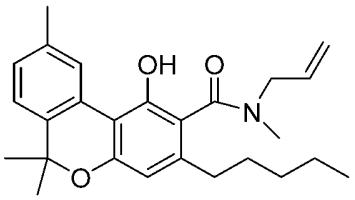
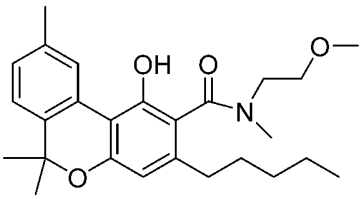
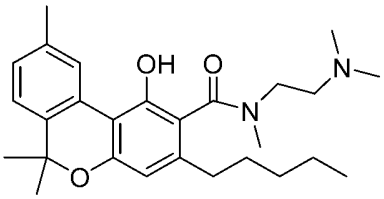
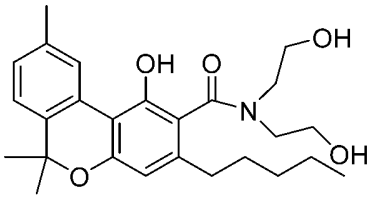
【数４－８】

化合物番号	名称	構造
39a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(モルホリノ)メタノン	
40a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)-D-プロリン酸メチル	
41a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	
42a	1-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)ピロリジン-3-オン	
43a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(イソインドリン-2-イル)メタノン	
44a	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(1H-インドール-1-イル)メタノン	

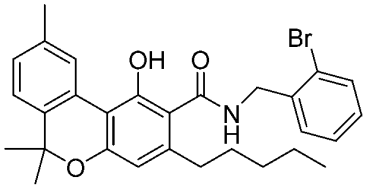
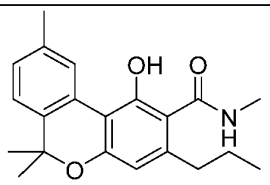
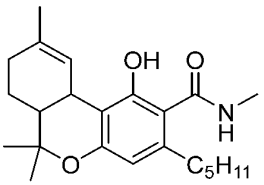
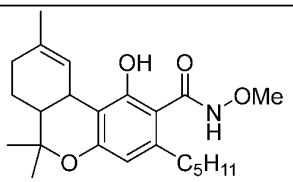
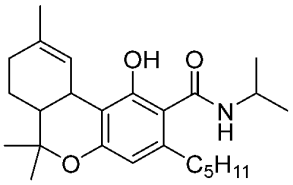
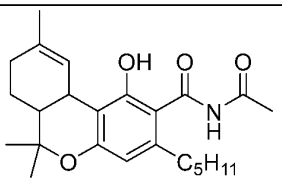
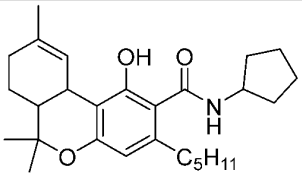
【数４－９】

化合物番号	名称	構造
45a	アジリジン-1-イル(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
46a	(S)-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(2-メチルアジリジン-1-イル)メタノン	
47a	(R)-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(2-メチルアジリジン-1-イル)メタノン	
48a	アゼチジン-1-イル(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
49a	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
50a	N,N-ジエチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

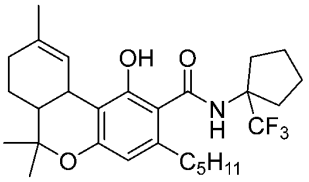
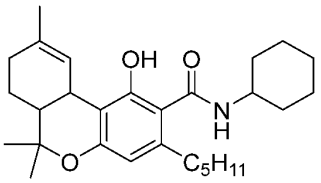
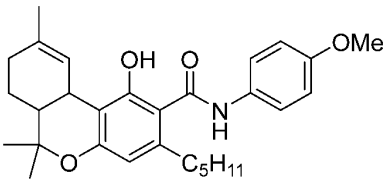
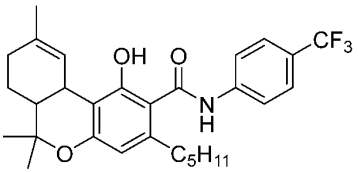
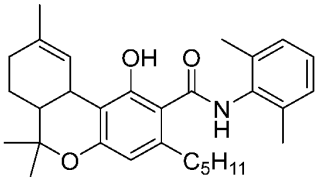
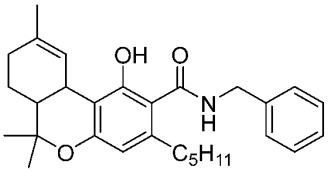
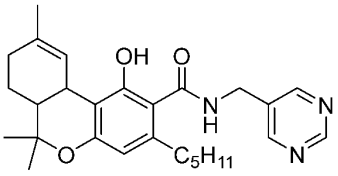
【数４－１０】

化合物番号	名称	構造
51a	N-シアノ-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
52a	1-ヒドロキシ-N-メトキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
53a	N-アリル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
54a	1-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
55a	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
56a	1-ヒドロキシ-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

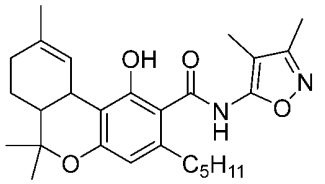
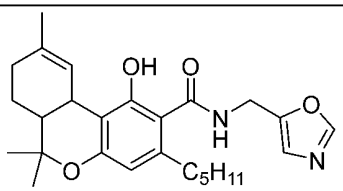
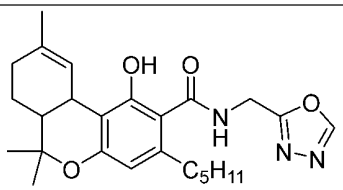
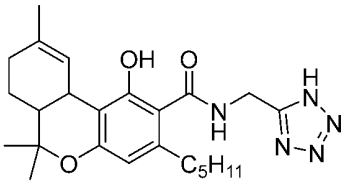
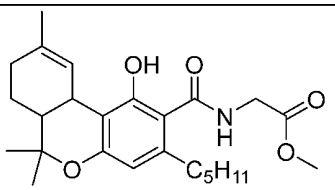
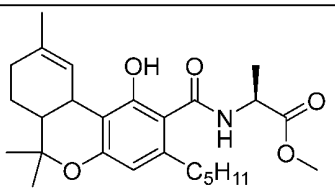
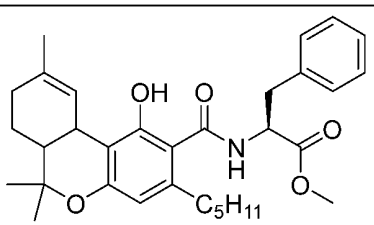
【数４－１１】

化合物番号	名称	構造
57a	N-(2-ブロモベンジル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
58a	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-プロピル-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
1b	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
2b	1-ヒドロキシ-N-メトキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
4b	1-ヒドロキシ-N-イソプロピル-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
5b	N-アセチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
7b	N-シクロペンチル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

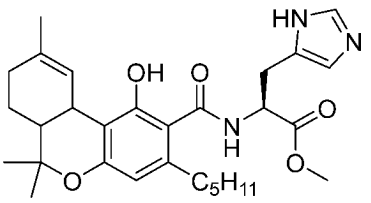
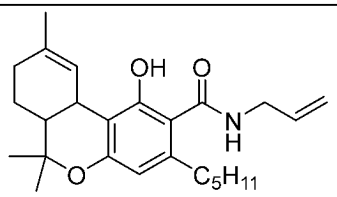
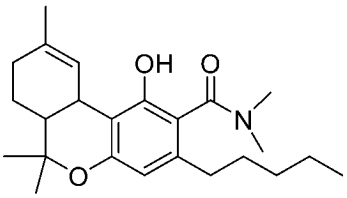
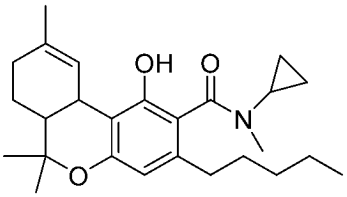
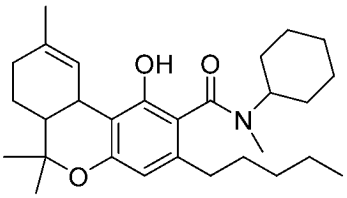
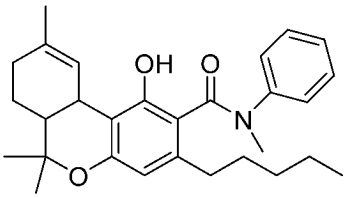
【数４－１２】

化合物番号	名称	構造
8b	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
9b	N-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
11b	1-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
12b	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
13b	N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
14b	N-ベンジル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
16b	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

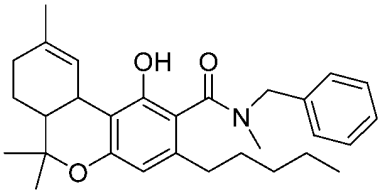
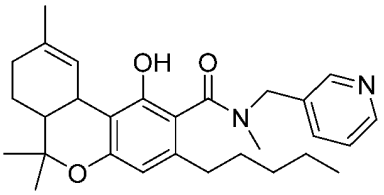
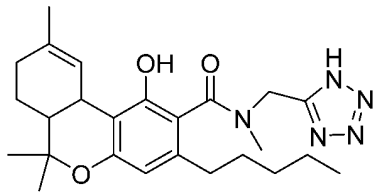
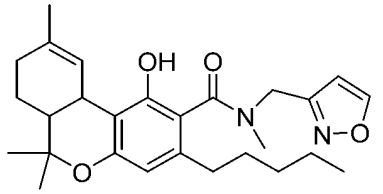
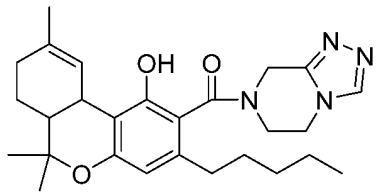
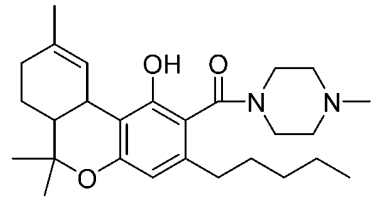
【数４－１３】

化合物番号	名称	構造
17b	N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
18b	1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-N-(オキサゾール-5-イルメチル)-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
19b	N-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
20b	N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
21b	2-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキシアミド)酢酸メチル	
22b	(2S)-2-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキシアミド)プロパン酸メチル	
23b	(2S)-2-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキシアミド)-3-フェニルプロパン酸メチル	

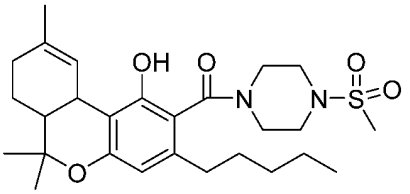
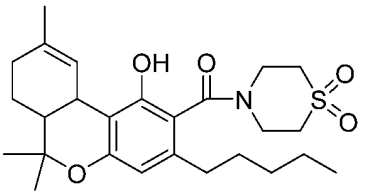
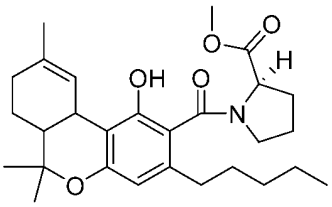
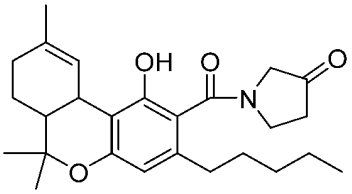
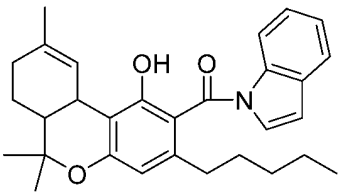
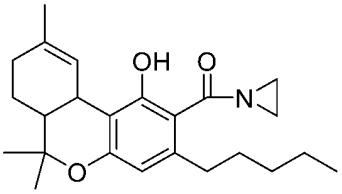
【数４－１４】

化合物番号	名称	構造
24b	(2S)-2-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキシアミド)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸メチル	
25b	N-アリル-1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
26b	1-ヒドロキシ-N,N,6,6,9-ペンタメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
27b	N-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
28b	N-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
29b	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-N-フェニル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

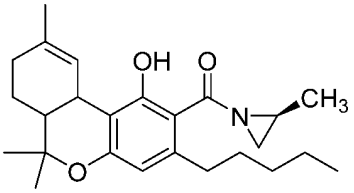
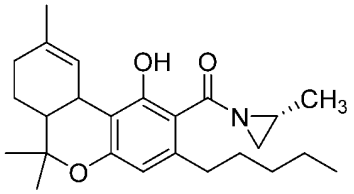
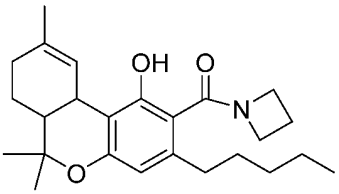
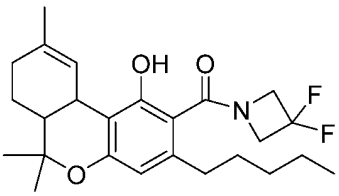
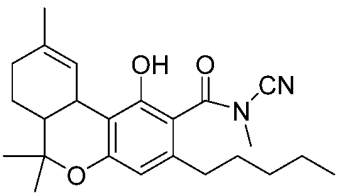
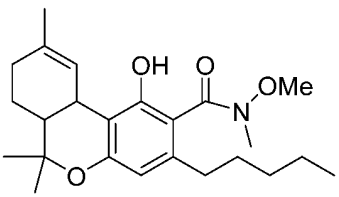
【数４－１５】

化合物番号	名称	構造
30b	N-ベンジル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
31b	1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
32b	N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
33b	1-ヒドロキシ-N-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
34b	(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
35b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	

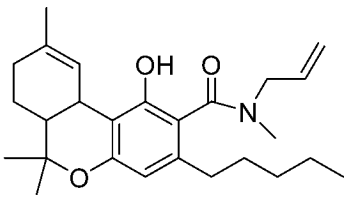
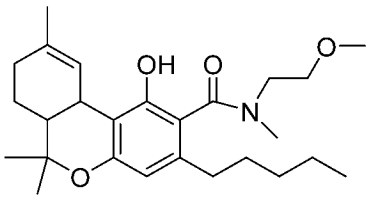
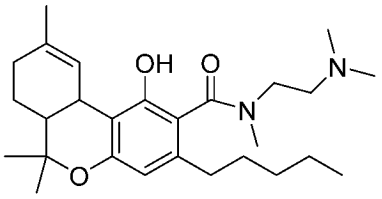
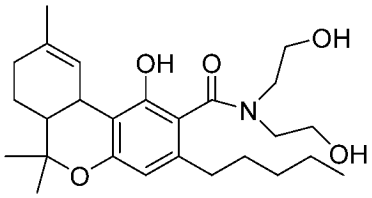
【数４－１６】

化合物番号	名称	構造
37b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	
38b	(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
40b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)-D-プロリン酸メチル	
42b	1-(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボニル)ピロリジン-3-オン	
44b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)(1H-インドール-1-イル)メタノン	
45b	アジリジン-1-イル(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	

【数４－１７】

化合物番号	名称	構造
46b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)((S)-2-メチルアジリジン-1-イル)メタノン	
47b	(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)((R)-2-メチルアジリジン-1-イル)メタノン	
48b	アゼチジン-1-イル(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
49b	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(1-ヒドロキシ-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-イル)メタノン	
51b	N-シアノ-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
52b	1-ヒドロキシ-N-メトキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

【数４－１８】

化合物番号	名称	構造
53b	N-アリル-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
54b	1-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
55b	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-ヒドロキシ-N,6,6,9-テトラメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	
56b	1-ヒドロキシ-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-カルボキサミド	

【０１６０】

本開示はまた、本明細書に開示される化合物の類似体を提供し、例えば、R^4およびR^6位置が両方とも水素以外の部分で置換されている、化合物１ａ～５８ａおよび１ｂ～５８ｂの類似体を含む。これらの化合物におけるR^4およびR^6の位置は、同じ置換基を有し得るか、または異なる置換基を有し得、すなわち、R^4位置にR^6位置の置換基と異なる置換基を有する。当業者であれば本明細書の開示から理解するように、他の化合物も調製し得る。

【０１６１】

放射性リガンド競合結合アッセイ－ＣＢ１およびＣＢ２

実施例１５：

本開示の化合物を、ＣＢ１受容体結合親和性およびＣＢ２受容体結合親和性について試験した。本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、本明細書に記載されるように実験的に決定されたＩＣ$_{50}$値によって表される。ＩＣ$_{50}$値が低いほど、結合親和性が高い。本開示の化合物は、一方の受容体に対して他方よりも高い結合親和性を有する場合、「結合選択性」を有すると言える。例えば、ＣＢ１に対して１μＭおよびＣＢ２に対して０．１μＭのＩＣ$_{50}$を有する化合物は、ＣＢ２受容体に対して１０倍の選択性がある。

【０１６２】

ＣＢ１膜の調製

ヒトＣＢ１受容体（カタログ番号ＥＳ－１１０－Ｃ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）で安定にトランスフェクトしたＣＨＯ－Ｋ１（チャイニーズハムスター

卵巣）細胞から膜を調製した。細胞を接着的に成長させ、製造業者の指示に従って５％CO_2の湿潤雰囲気中で３７℃で１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびゲネチシン（Ｇ４１８）を含有するＨＡＭのＦ１２培地中で維持した。

【０１６３】

膜調製のため、細胞をＰＢＳで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ　カタログ番号Ｐ８３４０）を含有する低温均質化緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、２ｍＭのＥＤＴＡ）中でプレートから掻き取った。細胞懸濁液をＰｒｏ－ＰＫ－０１２００Ｄポリトロンホモジナイザー（Ｐｒｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で均質化した後、１２０，０００×ｇで３０分間遠心分離した。上清を廃棄し、ペレットを均質化緩衝液中に再懸濁し、使用時まで－８０℃で保存した。

【０１６４】

ＣＢ１放射性リガンド結合アッセイ：

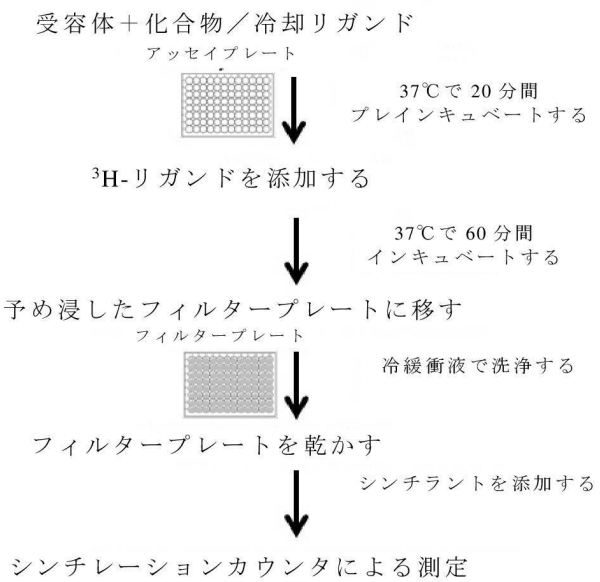
ＣＰ５５，９４０は、天然に存在するＴＨＣの効果を模倣する合成カンナビノイドである。ＣＰ５５，９４０は、カンナビノイドＣＢ１およびＣＢ２受容体の両方でフルアゴニストとして作用する。放射性標識リガンドは、受容体結合生物学をプローブするための最も感受性の高い方法の１つを表す。この実験では、３Ｈ放射性標識ＣＰ５５，９４０、すなわち［３Ｈ］ＣＰ５５，９４０（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を、ＣＢ１受容体の放射性リガンドとして使用した。

【０１６５】

［３Ｈ］ＣＰ５５，９４０置換アッセイを使用して、ＣＢ１受容体に対する化合物の結合親和性を決定した（スキーム４、以下）。

スキーム４：ＣＢ１およびＣＢ２の放射性リガンド結合アッセイの概略図

【化６１】



【０１６６】

０．８ｎＭの［３Ｈ］ＣＰ５５，９４０（比放射能１０１Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）および異なる濃度の本明細書に開示される化合物を、ヒトＣＢ１受容体（６μｇのタンパク質／ウェル）を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、５ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭの$CaCl_2$および２ｍｇ／ｍＬのＢＳＡから上記のように調製した膜でインキュベートすることによって、競争結合実験（単回用量および用量反応）を実施した。

【０１６７】

単回用量の実験のために、化合物ストック（通常、ＤＭＳＯ中で１０ｍＭ）を結合緩衝液中のワーキングストックに希釈し、最終化合物濃度の１０μＭおよび１μＭを得た。用

量反応実験のために、試験化合物を順次希釈して、ＩＣ$_{50}$決定のための所望の濃度範囲を得た。各場合において、化合物を２０分間膜でプレインキュベートした後、放射性リガンドを添加した。

【０１６８】

３７℃で６０分間放射性リガンドとインキュベーションした後、０．３３％ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）を含有する５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）で６０分間予め浸漬させたＭｕｌｔｉＳｃｒｅｅｎ（登録商標）ＨＴＳ$^{+}$９６ウェルフィルタープレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、カタログ番号ＭＳＦＣＮＸＢ）に通すアッセイ混合物の急速濾過によって終結させた。非特異的結合（ＮＳＢ）を、１０μＭの非標識ＣＰ５５，９４０の存在下で決定した。フィルタープレートを５０℃で少なくとも６０分間乾燥させた後、１４５０ ＭｉｃｒｏＢｅｔａプレートカウンタ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡ）を使用したシンチレーション分光法によって、フィルター結合放射能を決定した。用量反応実験から、ＩＣ$_{50}$値を決定した（表１、ＣＢ１ ＩＣ$_{50}$を参照されたい）。

【０１６９】

本開示のいくつかの化合物は、ＣＢ２受容体よりもＣＢ１受容体に対する選択性を示した（例えば、表１を参照されたい）。以下の表１において、ＣＢ１とＣＢ２との間の選択性の倍率差異が示され、より高い結合親和性（すなわち、ＣＢ１またはＣＢ２）を示した受容体のカラムに倍率差異が提示される。試験化合物が両方の受容体に対してほぼ同じ親和性を有する場合、これは両方の受容体についてのカラム内の１．００の値によって表される。

【０１７０】

ＣＢ２膜の調製

ヒトＣＢ２受容体（カタログ番号ＥＳ－１１０－Ｃ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）で安定にトランスフェクトしたＣＨＯ－Ｋ１（チャイニーズハムスター卵巣）細胞から膜を調製した。細胞を接着的に成長させ、製造業者の指示に従って５％ＣＯ$_{2}$の湿潤雰囲気中で３７℃で１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびゲネチシン（Ｇ４１８）を含有するＨＡＭのＦ１２培地中で維持した。

【０１７１】

膜調製のため、細胞をＰＢＳで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ カタログ番号Ｐ８３４０）を含有する低温均質化緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、２ｍＭのＥＤＴＡ）中でプレートから掻き取った。細胞懸濁液をＰｒｏ－ＰＫ－０１２００Ｄポリトロンホモジナイザー（Ｐｒｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で均質化した後、１２０，０００×ｇで３０分間遠心分離した。上清を廃棄し、ペレットを均質化緩衝液中に再懸濁し、使用時まで－８０℃で保存した。

【０１７２】

ＣＢ２放射性リガンド結合アッセイ

この実験では、３Ｈ放射性標識ＣＰ５５，９４０、すなわち［３Ｈ］ＣＰ５５，９４０（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を、ＣＢ２受容体の放射性リガンドとして使用して、ＣＢ２受容体に対する化合物の結合親和性を決定した（スキーム４、上記）。

【０１７３】

０．６ｎＭの［３Ｈ］ＣＰ５５，９４０（比放射能１０１Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）および異なる濃度の本明細書に開示される化合物を、ヒトＣＢ２受容体（１μｇのタンパク質／ウェル）を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、５ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、１ｍＭのＣａＣｌ$_{2}$および２ｍｇ／ｍＬのＢＳＡから上記のように調製した膜でインキュベートすることによって、競争結合実験（単回用量および用量反応）を実施した。

【０１７４】

単回用量の実験のために、化合物ストック（通常、ＤＭＳＯ中で１０ｍＭ）を結合緩衝

液中のワーキングストックに希釈し、最終化合物濃度の１０μＭおよび１μＭを得た。用量反応実験のために、試験化合物を順次希釈して、ＩＣ５０決定のための所望の濃度範囲を得た。各場合において、化合物を２０分間膜でプレインキュベートした後、放射性リガンドを添加した。

【０１７５】

３７℃で６０分間放射性リガンドとインキュベーションした後、０．３３％ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）を含有する５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）で６０分間予め浸漬させたＭｕｌｔｉＳｃｒｅｅｎ（登録商標）$_{\mathrm{HTS}}^{+}$９６ウェルフィルタープレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、カタログ番号ＭＳＦＣＮＸＢ）に通すアッセイ混合物の迅速濾過によって終結させた。非特異的結合（ＮＳＢ）を、１０μＭの非標識ＣＰ５５，９４０の存在下で決定した。フィルタープレートを５０℃で少なくとも６０分間乾燥させた後、１４５０ ＭｉｃｒｏＢｅｔａプレートカウンタ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡ）を使用したシンチレーション分光法によって、フィルター結合放射能を決定した。用量反応実験から、IC_{50}値を決定した（表１、ＣＢ２ IC_{50}を参照されたい）。

【０１７６】

本開示のいくつかの化合物は、ＣＢ１受容体よりもＣＢ２受容体に対する選択性を示した（例えば、表１を参照されたい）。再度、以下の表１において、ＣＢ１とＣＢ２との間の選択性の倍率差異が示され、より高い結合親和性（すなわち、ＣＢ１またはＣＢ２）を示した受容体のカラムに倍率差異が提示される。試験化合物が両方の受容体に対してほぼ同じ親和性を有する場合、これは両方の受容体についてのカラム内の１．００の値によって表される。

【表１－１】

表１：放射性リガンド競合結合アッセイからのデータ

化合物			選択性	
	CB1 IC_{50}	CB2 IC_{50}	CB1	CB2
50b	B	A		4.38
3b	C	B		3.33
41b	B	B		2.06
36b	D	D	1.10	
43b	D	B		8.33
6b	B	A		9.08
10b	A	A		8.81
15b	D	A		19.07

【表１－２】

化合物			選択性	
	CB1 IC_{50}	CB2 IC_{50}	CB1	CB2
39b	B	B		1.53
58b	D	D		6.87

A = <0.10 μM

B = 0.10 μM～0.49 μM

C = 0.50 μM～0.99 μM

D≧1.00 μM

【０１７７】
ＧＴＰγＳ機能アッセイ
実施例１６：
膜の調製
ヒトＣＢ１受容体（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）で安定にトランスフェクトしたＣＨＯ－Ｋ１細胞から膜を調製した。細胞を接着的に成長させ、製造業者の指示に従って５％CO_2の湿潤雰囲気中で３７℃で１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびゲネチシン（Ｇ４１８）を含有するＨＡＭのＦ１２培地中で維持した。
【０１７８】
膜調製のため、細胞をＰＢＳで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ　カタログ番号Ｐ８３４０）を含有する低温均質化緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、２ｍＭのＥＤＴＡ）中でプレートから掻き取った。細胞懸濁液をポリトロンで均質化した後、１２０，０００×ｇで３０分間遠心分離した。
【０１７９】
ＧＴＰγＳアッセイ
ＧＴＰγＳ結合アッセイを使用して、非加水分解性ＧＴＰ類似体［３５Ｓ］－ＧＴＰγＳと、過剰発現したＣＢ１またはＣＢ２受容体を含有する細胞膜との結合を直接測定した。アゴニストによる受容体活性化時に、Ｇタンパク質は、非加水分解性［３５Ｓ］ＧＴＰγＳに結合するように刺激され、受容体活性化後に［３５Ｓ］ＧＴＰγＳ標識Ｇαサブユニットを蓄積させる。結合した［３５Ｓ］ＧＴＰγＳは、濾過を使用して非結合の［３５Ｓ］ＧＴＰγＳから分離し、シンチレーションカウントによって定量化することができる。
【０１８０】
アッセイは、３μＭのＧＤＰおよび０．０５ｍｇ／ｍｌサポニンを補充したアッセイ緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、５ｍＭの$MgCl_2$、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＥＤＴＡ、０．０５％ＢＳＡ、および１ｍＭのＤＴＴ（ｐＨ７．４））中で、５μｇのＣＢ１またはＣＢ２膜のいずれかを１００μｌの総体積でインキュベートすることによって実施した。各々の場合において、結合の最大（刺激された）レベルにおける反応は、０．３ｎＭの［^{35}］ＧＴＰγＳおよび１０μＭのＣＰ５５，９４０を含有した。アゴニストモードを、アゴニスト（ＣＰ５５，９４０）の不在下で試験化合物の濃度を増加させることによって決定した。ＣＢ１およびＣＢ２における両方のアンタゴニストモードは、EC_{60}濃度の（－）－ＣＰ５５，９４０（１２ｎＭ）を含有した。［３５Ｓ］ＧＴＰγＳ結合のベースレベルを、ＣＰ５５，９４０を含有しない未処理膜で測定し、非特異的結合（ＮＳＢ）を、１０μＭのＧＴＰγＳで決定した。
【０１８１】
試験化合物は、０．３ｎＭ［^{35}］ＧＴＰγＳを添加する前に、膜／ＧＤＰ混合物と一緒に、室温で３０分間インキュベートした。最終反応混合物を、３０℃で４５分間インキュベートした。インキュベーションは、$MultiScreen_{HTS}$真空マニホールド上のＭｕｌｔｉ　Ｓｃｒｅｅｎ　９６ウェルフィルタープレートで、結合した放射性リガンドと遊離放射性リガンドとを分離する急速真空濾過によって終結させた。続いて、フィルターを５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）および５ｍＭの$MgCl_2$を含有する氷冷洗浄緩衝液で５回洗浄した。乾燥後、シンチラントを各フィルターに添加した。１時間後、１４５０マイクロベータシンチレーションカウンタ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用してシンチレーション分光法によってフィルター結合した放射能を決定した。
【０１８２】
本開示の化合物を、ＣＢ１およびＣＢ２受容体の両方において、アゴニストおよびアンタゴニストモードについて試験した。試験した化合物は、概して、ＣＢ２受容体においてアンタゴニストモードで活性を示すことが見出された。試験した化合物のいくつかは、ＣＢ１および／またはＣＢ２受容体においてアゴニストモードで活性を示すことが見出され

た。アゴニストモードにおける活性はまた、本開示の特定の化合物について、Ｐａｔｈｈｕｎｔｅｒ（登録商標）β－アレスチン機能アッセイによって観察された。

【０１８３】

さらなる生物学的実施例

実施例１７：模擬胃液（ＳＧＦ）アッセイ

マイクロ遠心チューブ内で、１．１×アッセイ緩衝液（３７．６ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ１．２～１．５）を含有する６２６．５μＬの溶液を、７０μＬの１０×ペプシン溶液（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏ．カタログ番号：Ｐ７０１２、ｍｉｌｌｉＱ水中８０，０００Ｕ／ｍＬ）で希釈する。得られた溶液を、３．５μＬの試験化合物（２ｍＭ、ＤＭＳＯ）を添加する前に、３７℃および１，２００ｒｐｍで５分間軌道ミキサー内でインキュベートする。必要とされる限り、試料を同じ条件下でインキュベートする。

【０１８４】

指定された時点で、１５０μＬの試料アリコートを、２４μＬの酸クエンチ溶液（０．５ＭのＮａＨＣＯ$_3$）を含有するマイクロ遠心チューブに移す。チューブを５秒間ボルテックスした後、内部標準物質（２５μＭのグリブリド、ＡＣＮ）を含有する３４８μＬのタンパク質沈殿溶液を添加する。チューブを２０秒間再びボルテックスし、氷中に保管する。

【０１８５】

最後に、チューブを５，０００×ｇおよび４℃で１５分間遠心分離する。時間０と比較した試験化合物の残存割合を、上清中でＨＰＬＣ／ＬＣ－ＭＳまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって定量化し、半減期を決定する。

【０１８６】

実施例１８：ＴＲＰ活性化：細胞内カルシウム検出によるカチオンフラックスの測定

一過性受容体電位イオンチャネル（ＴＲＰ）は、様々な物理的および化学的刺激を統合する非選択的リガンドゲートカチオンチャネルである。活性化されると、これらのチャネルはCa^{2+}を含むカチオンのゲーティングにつながるため、細胞内カルシウム濃度の変化を生成する。単一波長蛍光インジケータＦｌｕｏ－４アセトキシメチル（ＡＭ）は、ＴＲＰを発現し、カンナビノイドで刺激された細胞における細胞内カルシウムフラックスおよび濃度を測定するために使用される。Ｆｌｕｏ－４ Ｄｉｒｅｃｔ（商標）カルシウムアッセイキット（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ，ＵＳＡ）は、培地除去または洗浄ステップを必要とせずに、培養細胞を含有するマイクロプレートウェルに試薬を直接添加することを可能にし、したがって、標的スクリーニングのプロセスを容易にする。

【０１８７】

Ｍｏｒｉｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．（参照により本明細書に組み込まれる、「Ａｓｓａｙ ｏｆ ＴＲＰＶ１ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ」Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２０１６）１４１２：６５－７６）から適合させるように、ヒト胚性腎（ＨＥＫ－２９３）細胞を使用して、ＴＲＰＶ１およびＴＲＰＶ２を含む異なるＴＲＰを発現する。細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、１％のペニシリンおよびストレプトマイシン（ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐ）を補充したイーグルの最小必須培地で増殖させ、５％CO_2中３７℃でインキュベーター中で維持する。細胞を、目的のＴＲＰのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を含有する発現ベクターでＨＥＫ－２９３細胞を一過性にトランスフェクトするために使用される９６ウェルプレートおよびポリエチレンイミン（ＰＥＩ）に播種する。陰性対照として、空の発現ベクターを使用するトランスフェクションを実施する。

【０１８８】

トランスフェクションの２４～４８時間後、細胞をＦｌｕｏ－４ Ｄｉｒｅｃｔ（商標）（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ）で３０～６０分間処理し、続いて異なる期間にわたってカンナビノイドおよびベンチマーク化合物に曝露する。インキュベーション後、マイクロプレートリーダー（４９４ｎｍで励起および５１６ｎｍで発光）を使用して蛍光

を測定する。

【０１８９】

データの解析は、非線形回帰曲線と、バックグラウンド蛍光および陰性対照について補正されたすべてのデータポイントとを生成することによって行われる。アゴニストの反応を参照アゴニストの効果に対して正規化し、アンタゴニストの反応を参照アゴニストのＥＣ$_{80}$に対して正規化した。

【０１９０】

実施例１９：ＰＰＡＲγ活性化：核ホルモン受容体活性化アッセイ

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）は、核ホルモン受容体（ＮＨＲ）のリガンド活性化転写因子である。Ｐａｔｈｈｕｎｔｅｒ（登録商標）ＰＰＡＲγタンパク質相互作用アッセイ（ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ，Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ，ＵＳＡ）は、β－ガラクトシダーゼの酵素相補性に基づくＮＨＲの活性化を報告し、化学発光シグナルをレンダリングする。

【０１９１】

標的受容体を安定して発現するＣＨＯ－Ｋ１　ＰＰＡＲγ細胞株（ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ）を使用する。細胞を、製造業者（ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ）によって提供される試薬を使用して増殖させ、５％ＣＯ$_2$中３７℃でインキュベーター中で維持する。細胞を採取し、ブラックスカート、透明底部９６ウェルプレートに播種し、一晩付着させ、回収する。続いて、細胞を、カンナビノイドおよび／またはトログリタゾンおよびロシグリタゾンなどのベンチマーク化合物で、５％ＣＯ$_2$中３７℃で３０～９０分間インキュベートする。次いで、製造業者によって提供される検出試薬（ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ）をウェルに添加し、プレートを暗所で１時間インキュベートし、続いてマイクロプレートリーダーを使用して化学発光検出を行う。データの解析は、非線形回帰曲線と、バックグラウンド発光および陰性対照について補正されたすべてのデータポイントとを生成することによって行われる。アゴニストの反応を参照アゴニストの効果に対して正規化し、アンタゴニストの反応を参照アゴニストのＥＣ$_{80}$に対して正規化した。細胞の基底活性は、０％に設定される。

【０１９２】

本明細書全体を通じて、特許および印刷された刊行物が多数参照されている。引用文献および印刷された刊行物の各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に個別に組み込まれる。

【０１９３】

最後に、本明細書に開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例示するものであることが理解されるべきである。使用され得る他の修正は、本発明の範囲内にある。したがって、限定ではなく例として、本発明の代替の構成は、本明細書の教示に従って利用され得る。したがって、本発明は、正確に示され説明されるものに限定されない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2020/051328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **C07D 311/80** (2006.01), ***A61K 31/352*** (2006.01), ***A61K 31/396*** (2006.01), ***A61K 31/397*** (2006.01), ***A61K 31/4035*** (2006.01), ***A61K 31/404*** (2006.01) (more IPCs on the last page)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC (2006.01): ***C07D 311/80***, ***A61K 31/352***, ***A61K 31/396***, ***A61K 31/397***, ***A61K 31/4035***, ***A61K 31/404***, ***A61K 31/41***, ***A61K 31/4178***, ***A61K 31/422***, ***A61K 31/4245***, ***A61K 31/4433***, ***A61K 31/4985***, ***A61K 31/506***, ***C07D 405/06***, ***C07D 405/12***, ***C07D 413/12*** and ***C07D 487/04***

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
STN (Registry, CAPLUS) with appropriate chemical formulae, **Orbit** (canopy and growth), **Canadian Patent database** (Classification symbols and cannabinoid, and Ahmar Siawash, Kim Jung Yun, Lai Ping Shan, Omeara Jeffrey Alan, To Quang Huy OR Canopy Growth Corporation)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAS Registry Numbers: 2062397-13-9, 2062397-07-1, 2062269-17-2, 2062269-09-2, 2062269-06-9, 2062235-58-7 and 2062235-45-2 (ENTRY DATE 31 Jan 2017); 2061820-13-9, 2061820-09-3, 2061425-15-6, 2061417-52-3, 2061417-42-1, 2061417-38-5, 2061417-35-2, 2061417-26-1 and 2061417-17-0 (ENTRY DATE); 30 Jan 2017); 2061333-43-3, 2061333-35-3, 2061333-28-4, 2061333-22-8, 2061333-17-1, 2061333-11-5, 2061193-45-9, 2061193-42-6, 2061193-40-4, 2060909-02-4, 2060908-96-3, 2060908-78-1 and 2060908-68-9 (ENTRY DATE 29 Jan 2017); 2060324-33-4, 2060324-24-3, 2060323-93-3, 2060323-85-3, 2060323-77-3, 2060323-69-3, 2060323-63-7, 2060323-48-8, 2060110-96-3, 2060110-90-7 and 2060110-86-1 (ENTRY DATE 27 Jan 2017); 2059143-00-7, 2059133-60-5 and 2059133-49-0 (ENTRY DATE 25 Jan 2017).	1 to 3, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 42, 53 to 57, 61, 63 to 71, 74 to 77, 79 to 86, 88, 89, 91, 92, 94 to 99, 101 to 103 and 105 to 113.

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

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

Date of the actual completion of the international search 11 December 2020 (11-12-2020)	Date of mailing of the international search report 16 December 2020 (16-12-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Marie C. Letellier (819) 639-8675

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2020/051328

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

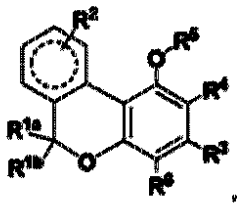
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAONI Y. et al., "Isolation and structure of Δ+-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish", *Journal of the American Chemical Society*, 93(1) (1971) 217-24, CAS RN 30927-51-6 (compound viib, page 219).	1, 2, 5, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 41, 43 to 45, 53 to 58, 61, 63 to 66, 79 to 84, 88, 89, 91, 92, 94 to 96, 103, 106, 107, 110 and 111.
X	SOŚNICKI J. et al, "Thioamide derivatives of cannabinoids. A study of the influence of the thioamide function on regiochemistry in the synthesis of thioamide cannabinoids from 2,4-dihydroxybenzothioamides", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **36**(4) (1999) 1033-1041, CAS RN 251916-32-2, 251916-33-3 and 251916-34-4 (compounds 20 and 21, page 1035).	1 to 3, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 42, 53 to 56, 101-103, 106 and 107.
A	ROSENTHAL M. et al., "A Receptor-Guided Design Strategy for Ligand Identification", *Angewandte Chemie*, International Edition, **58**(31), 26 June 2019 (26-06-2019) 10752-10755. CAS RN 2365508-07-0 and 2377169-30-5 (Figure 1, page 10753).	1, 2, 5, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 41, 43 to 45, 53 to 58, 61, 63 to 65, 88, 89 and 91.
A	MORINAGA O. et al., "Development of analytical system for pharmacologically active compounds using monoclonal antibodies", *Current Topics in Analytical Chemistry*, **2** (2001) 147-158, CAS RN 502627-21-6 .	1, 2, 5, 7 to 11, 17 to 21, 37 to 41, 43 to 45, 53 to 58, 61, 63 to 71, 79 to 81, 88, 89, 91, 92, 94 to 96 and 103.
A	GOTO Y. et al., "Determination of tetrahydrocannabinolic acid-carrier protein conjugate by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry and antibody formation", *Organic Mass Spectrometry*, **29**(11) (1994) 668-71, CAS RN 161098-11-9.	1, 2, 5, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 41, 43 to 45, 53 to 58, 61, 63 to 71, 79 to 81, 88, 89, 91, 92, 94 to 96 and 103.
P,X	WO 2019/234728 (AIZIKOVICH) 12 December 2019 (12-12-2019), CAS RN 2396588-36-4, 2396588-32-0, 2396588-31-9, 2396588-30-8, 2396588-29-5, 2396588-28-4, 2396588-27-3, 2396588-26-2, 2396588-25-1, 2396588-24-0, 2396588-23-9, 2396588-22-8, 2396588-21-7, 2396588-20-6, 2396588-19-3, 2396588-38-6, 2396588-38-6 and 2396588-37-5 (ENTRY DATE 26 Dec 2019) (See Table 2).	1, 2, 5, 7 to 11, 17 to 19, 21 to 24, 37 to 41, 43 to 45, 53 to 58, 61, 63 to 71, 74, 75, 77, 79 to 89, 91, 92, 94 to 99, 101, 102, 104, 105, 108, 109 and 116 to 124.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2020/051328

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This disclosure relates generally to cannabinoid derivatives having the formula,



wherein R^4 is hydrogen, $-C(Q^1)N(R^{4a})(R^{4b})$ or $-C(R^{4i})(R^{4k})N(R^{4e})C(O)R^{4f}$, R^6 is hydrogen, $-C(Q^2)N(R^{6a})(R^{6b})$ or $-C(R^{5i})(R^{5k})N(R^{5e})C(O)R^{6f}$, provided that R^5 is not hydrogen when R^4 is hydrogen. Pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of a disease associated with a cannabinoid receptor (such as CB1 or CB2) in a subject in need thereof, and methods of using the cannabinoid derivatives are also described.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2020/051328

A61K 31/41 (2006.01), ***A61K 31/4178*** (2006.01), ***A61K 31/422*** (2006.01), ***A61K 31/4245*** (2006.01), ***A61K 31/4433*** (2006.01), ***A61K 31/4985*** (2006.01), ***A61K 31/506*** (2006.01), ***C07D 405/06*** (2006.01), ***C07D 405/12*** (2006.01), ***C07D 413/12*** (2006.01), ***C07D 487/04*** (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2020/051328

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2019234728A1	12 December 2019 (12-12-2019)	None	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/4406(2006.01)	A61K	31/4406	
C07D 405/12 (2006.01)	C07D	405/12	
A61K 31/506(2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/421(2006.01)	A61K	31/421	
A61K 31/42 (2006.01)	A61K	31/42	
A61K 31/4245(2006.01)	A61K	31/4245	
A61K 31/41 (2006.01)	A61K	31/41	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	413/12	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	145
A61K 31/541(2006.01)	A61K	31/541	
A61P 1/16 (2006.01)	A61P	1/16	
A61P 3/04 (2006.01)	A61P	3/04	
A61P 9/02 (2006.01)	A61P	9/02	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P	9/10	
A61P 11/06 (2006.01)	A61P	9/10	101
A61P 17/00 (2006.01)	A61P	11/06	
A61P 17/02 (2006.01)	A61P	17/00	
A61P 17/10 (2006.01)	A61P	17/02	
A61P 19/00 (2006.01)	A61P	17/10	
A61P 19/10 (2006.01)	A61P	19/00	
A61P 21/00 (2006.01)	A61P	19/10	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P	21/00	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 25/06 (2006.01)	A61P	25/00	101
A61P 25/14 (2006.01)	A61P	25/04	
A61P 25/18 (2006.01)	A61P	25/06	
A61P 25/20 (2006.01)	A61P	25/14	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P	25/18	
A61P 25/24 (2006.01)	A61P	25/20	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	25/22	
A61P 25/32 (2006.01)	A61P	25/24	
A61P 25/34 (2006.01)	A61P	25/28	
A61P 25/36 (2006.01)	A61P	25/32	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	25/34	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	25/36	
	A61P	29/00	101
	A61P	35/00	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ライ，ピンシャン
カナダ国 オンタリオ エム２エイチ ２ブイ５，ノースヨーク，ライ メドウェイ １３
(72)発明者 オメーラ，ジェフリー アラン
カナダ国 オンタリオ エル７ジー ４エス６，ハルトン ヒルズ，ミル ポンド ドライブ １６
(72)発明者 ト，クアン フィ
カナダ国 オンタリオ エル８エス ４エヌ２，ハミルトン，グレン ロード ９０１－４４

Fターム（参考） 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF05 GG01 HH02
4C063 AA01 BB09 CC79 DD01 DD02 DD12 DD25 DD29 DD47 DD51
DD52 DD58 EE01

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC02 BC07 BC15 BC17 BC45 BC50
BC62 BC67 BC69 BC71 BC73 BC88 CB05 GA02 GA07 GA08 GA09
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18
ZA37 ZA45 ZA62 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB11
ZB26 ZC39