

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-540586

(P2022-540586A)

(43)公表日 令和4年9月16日(2022.9.16)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 43/205 (2006.01)	C 0 7 C 43/205	C 4 C 0 5 5
C 0 7 C 43/215 (2006.01)	C 0 7 C 43/215	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	4 H 0 0 6
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全153頁) 最終頁に続く		

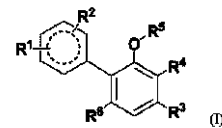
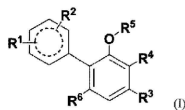
(21)出願番号	特願2022-500799(P2022-500799)	(71)出願人	519333767
(86)(22)出願日	令和2年7月10日(2020.7.10)		キャノピー グロウス コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和4年3月2日(2022.3.2)		カナダ国, オンタリオ ケー7エー 0エー8, スミスズ フォールズ, ハーシー
(86)国際出願番号	PCT/CA2020/050967		ドライブ 1
(87)国際公開番号	WO2021/007661	(74)代理人	110000659弁理士法人広江アソシエイト特許事務所
(87)国際公開日	令和3年1月21日(2021.1.21)	(72)発明者	アフマル, シアワシュ
(31)優先権主張番号	62/873,692		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
(32)優先日	令和1年7月12日(2019.7.12)		イー 2 0 6
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	オメーラ, ジェフリー アラン
(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		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 1 6
			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】

本出願は、式 (I) のカンナビノイド誘導体

【化1】



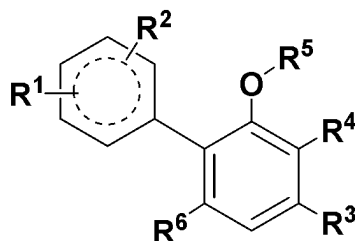
およびそれらを含む薬学的組成物に関する。カンナビノイド誘導体は、疼痛、ADHD/ADD、アルコール使用障害、不安障害、および認知症などのカンナビノイド受容体に関連する疾患の治療に使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

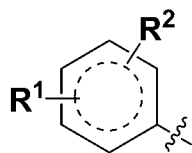
【化 1】



10

を有する化合物であって、式中

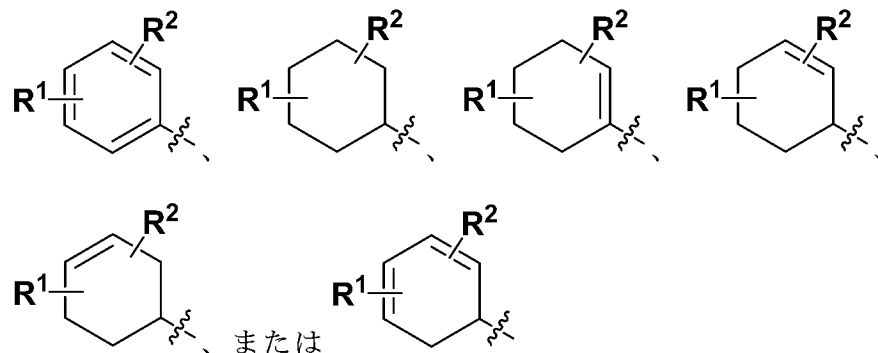
【化 2】



20

部分が、

【化 3】



30

であり、

R^1 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、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-OC(O)O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})SR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -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^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} が、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、または $-C(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

40

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、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-OC(O)O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})SR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロ

50

アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、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 $-C(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 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、 $-(OCH_2CH_2)_0-6O(C_1-C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、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、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

10

R^4 が、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ 、ヘテロシクロアルキルであり、

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

R^6 が、水素または $-OR^{6a}$ であり、 R^{6a} が、水素、 C_1-C_8 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OC(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

20

式中、

各アルキル、アルケニルおよびアルキニルが、非置換、ハロゲン化、1個もしくは2個のヒドロキシルもしくは C_1-C_6 アルコキシ基で置換、または1個もしくは2個のオキソ基で置換され、

各シクロアルキルが、3～10個の環炭素を有し、不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、

30

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、ホウ素、窒素、酸素または硫黄である1～3個のヘテロ原子を有し、不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またはアリール環を含み、各々が、3～8個の環員を有し、0～6個の R^7 で置換され、

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個または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、

各ヘテロアリールが、各々が、独立して、ホウ素、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、ホウ素、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個または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、

40

式中、

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、 $-SR^A$ 、 $-S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)R^A$ 、 $-C(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)R^A$ 、 $-CO_2 R^A$ 、 $-OC(O)R^A$ 、 $-C(O)SR^A$ 、 $-SC(O)R^A$ 、 $-C(S$

50

) OR^A、-OC(S)R^A、-C(S)SR^A、-SC(S)R^A、-S(O)₁₋₂OR^A、-OS(O)₁₋₂R^A、-S(O)₁₋₂NR^BR^A、-NR^BS(O)₁₋₂R^A、-OCO₂R^A、-OC(O)NR^BR^A、-NR^BCO₂R^A、-NR^BC(O)NR^BR^A、-SCO₂R^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)₁₋₂NR^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、

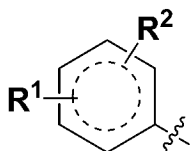
各R⁸が、独立して、任意選択的に置換されたC₁-C₄アルキル、-Cl、-F、-Br、-CN、-SF₅、-N₃、ニトロ、-SR^A、-S(O)₁₋₂R^A、-OR^A、-C₁-C₄アルキル-OR^A、-NR^BR^A、-C₁-C₄アルキル-NR^BR^A、-C(O)R^A、-C(O)NR^BR^A、-NR^BC(O)R^A、-C(S)NR^BR^A、-NR^BC(S)R^A、-CO₂R^A、-OC(O)R^A、-C(O)SR^A、-SC(O)R^A、-C(S)OR^A、-OC(S)R^A、-C(S)SR^A、-SC(S)R^A、-S(O)₁₋₂OR^A、-OS(O)₁₋₂R^A、-S(O)₁₋₂NR^BR^A、-NR^BS(O)₁₋₂R^A、-OCO₂R^A、-OC(O)NR^BR^A、-NR^BCO₂R^A、-NR^BC(O)NR^BR^A、-SCO₂R^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)₁₋₂NR^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、HまたはC₁-C₃アルキルであり、各R^Bが、独立して、H、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃フルオロアルキル、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、-S(O)₁₋₂(C₁-C₃アルキル)、-C(O)(C₁-C₃アルキル)もしくは-CO₂(C₁-C₃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】

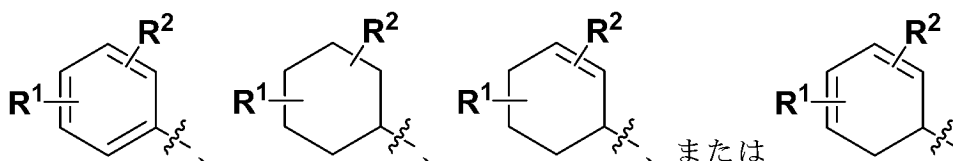
前記部分

【化4】



が、

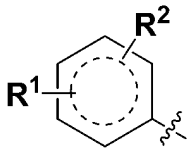
【化5】



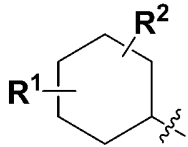
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記部分
【化 6】



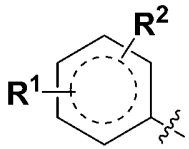
が、
【化 7】



10

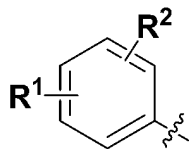
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】
前記部分
【化 8】



20

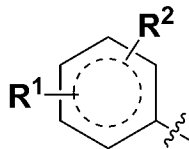
が、
【化 9】



30

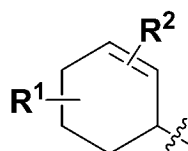
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】
前記部分
【化 10】



40

が、
【化 11】



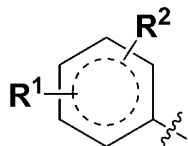
である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 6】

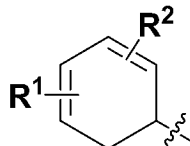
前記部分

【化 1 2】



が、

【化 1 3】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、水素、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})SR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、またはオキソである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 8】

R^1 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、またはオキソである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R^1 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、またはオキソである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 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 11】

R^1 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 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 12】

R^1 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 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 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 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が、メチル、エチル、またはプロピルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

50

R^1 が、 C_2-C_4 アルケニルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 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 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、 $-CO_2H$ 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 18】

R^1 が、オキソである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^1 が、 $-CH_2OH$ である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 20】

R^1 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 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^1 が、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) SR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 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 22】

20

R^1 が、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 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 23】

R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} 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 21 または 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} が、独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである、請求項 21 または 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

30

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 1～24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^2 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 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 1～24 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 27】

R^2 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 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)、またはオキソである、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^2 が、水素である、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

50

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 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

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 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

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 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^2 が、メチル、エチル、またはプロピルである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 33】

R^2 が、イソプロペニルである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^2 が、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、またはオキソである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^2 が、 $-CO_2H$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^2 が、オキソである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 37】

R^2 が、 $-CH_2OH$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^2 が、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

R^2 が、 $-OR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})SR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{2b}R^{2c}$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{2b}R^{2c}$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 40】

R^2 が、 $-OR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{2b}R^{2c}$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{2b}R^{2c}$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

R^2 が、 $-OR^{2a}$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^2 が、 $-NR^{2b}R^{2c}$ である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

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 39 ～ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 44】

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 39 ～ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

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、 $-(OCH_2CH_2)_0-6OCH_3$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 44 のいずれか

50

一項に記載の化合物。

【請求項 46】

R^3 が、水素、 C_1-C_{12} アルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

R^3 が、水素、 C_1-C_8 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R^3 が、水素、 C_4-C_9 アルキル、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

R^3 が、水素または C_1-C_{10} アルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

R^3 が、水素である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

R^3 が、非置換 $n-C_3-C_6$ アルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

R^3 が、 n -プロピルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

R^3 が、 n -ペンチルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

R^3 が、1,1-ジメチルヘプチルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

R^3 が、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

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 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

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 55 に記載の化合物。

【請求項 58】

前記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、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-C(O)R^A$ 、または $-CO_2R^A$ である 1～2 個の R^7 で置換され、 R^A が、 H または C_1-C_3 アルキルである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 59】

R^7 が、 $-C(O)CH_3$ である、請求項 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

前記化合物が、式：

10

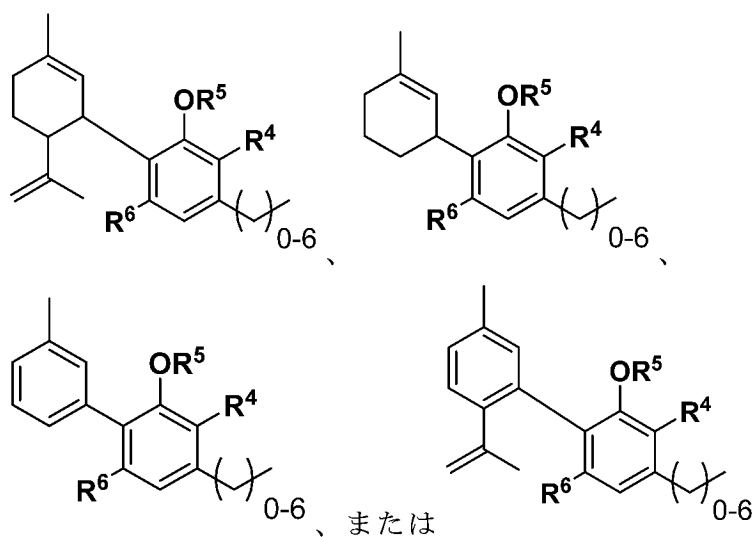
20

30

40

50

【化 1 4】



10

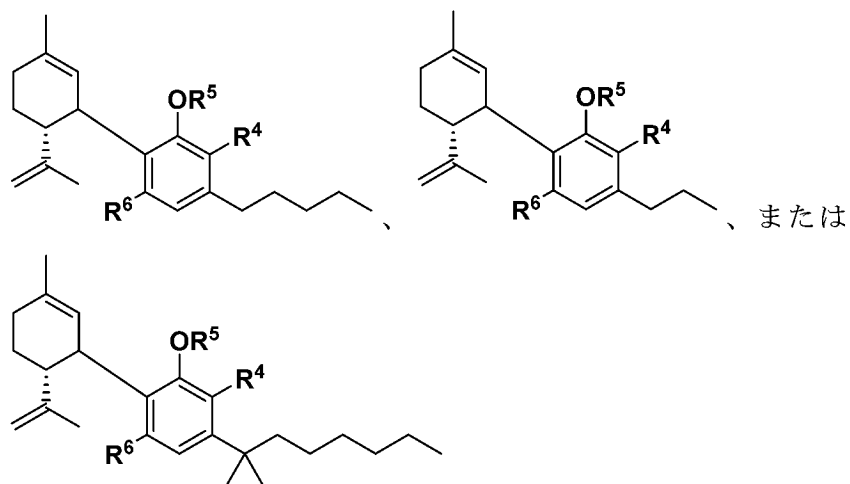
のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

前記化合物が、式：

20

【化 1 5】



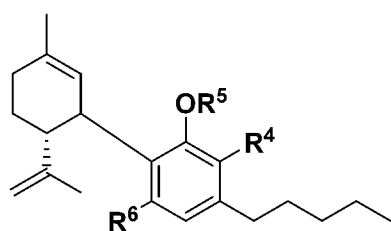
30

のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

前記化合物が、式：

【化 1 6】



40

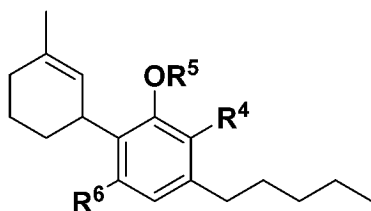
のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

前記化合物が、式：

50

【化 17】



のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 64】

R^5 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ である、請求項 1 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R^5 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

R^5 が、水素である、請求項 1 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

R^6 が、水素である、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

R^6 が、 $-OR^{6a}$ である、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

R^6 が、 $-OR^{6a}$ であり、 R^{6a} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ である、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R^6 が、 $-OR^{6a}$ であり、 R^{6a} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

R^6 が、 $-OH$ である、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 72】

R^4 が、 $-(C_0 - C_1 \text{ アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $-(C_0 - C_1 \text{ アルキル}) - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-(C_0 - C_1 \text{ アルキル}) - \text{シクロアルキル}$ または $-(C_0 - C_1 \text{ アルキル}) - \text{ヘテロシクロアルキル}$ である、請求項 1 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 73】

R^4 が、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、または $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ である、請求項 1 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 74】

シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、0 ～ 3 個の R^7 で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、0 ～ 3 個の R^8 で置換されている、請求項 1 ～ 73 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 75】

シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、0 ～ 2 個の R^7 で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、0 ～ 2 個の R^8 で置換されている、請求項 1 ～ 73 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、非置換であり、アリールまたはヘテロアリールが、非置換である、請求項 1～7 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1～2 個の R^7 で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、1～2 個の R^8 で置換されている、請求項 1～7 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -アリール、または 0～3 個の R^7 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 7 9】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された -アリール、または 0～3 個の R^7 で置換された -シクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 0】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -アリールである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 1】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換されたフェニルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 8 2】

R^4 が、0～3 個の R^7 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R^4 が、0～3 個の R^7 で置換された -シクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 4】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、または 0～3 個の R^7 で置換された $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8 5】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された -ヘテロアリール、または 0～3 個の R^7 で置換された -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R^4 が、0～3 個の R^7 で置換された単環式または二環式 $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 7】

R^4 が、0～3 個の R^7 で置換された単環式または二環式 -ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 8】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された単環式または二環式 $-(C_0-C_1 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリールである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 8 9】

R^4 が、0～3 個の R^8 で置換された単環式または二環式 -ヘテロアリールである、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 0】

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、 $-SR^A$ 、 $-S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)R^A$ 、 $-C(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)R^A$

50

、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^A$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^A$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^A$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、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る、請求項1～89のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項91】

R^7 が、独立して、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^A$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、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る、請求項1～89のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項92】

R^7 が、独立して、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、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る、請求項1～89のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項93】

R^7 が、独立して、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、非置換フェニル、または非置換ピリジルである、請求項1～89のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項94】

R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}_3$ 、ニトロ、 $-\text{SR}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{S})\text{R}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^A$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^A$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^A$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、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る、請求項1～93のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項95】

R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^A$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^A$ 、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る、請求項1～93のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項96】

R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、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る、請求項1～93のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項97】

R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{NR}^B\text{R}^A$ 、非置換フェニル、または非置換ピリジルである、請求項1～93のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項98】

各アルキルが、非置換である、請求項1～97のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 99】

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である、請求項 1～98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

各ヘテロシクロアルキルが、単環式または二環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～99 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 101】

各アリールが、フェニルである、請求項 1～100 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 102】

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 1～101 の
いづれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 103】

請求項 1 に記載の化合物であって、

3'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

5-(2,6-ジヒドロキシ-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、 20

3'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、 30

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピラジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、 40

3-(フラン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル] 50

-] - 2, 6-ジオール、
 3 - (インドリン-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル
] - 2, 6-ジオール、
 3 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル -
 [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (9H-プリン-8-イル) - [1, 1' - ビフェニル]
] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 3 - (オキセタン-2-イル) - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル
] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 3 - (オキセタン-3-イル) - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル 10
] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 3 - (オキシラン-2-イル) - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル
] - 2, 6-ジオール、
 3 - (アジリジン-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル
] - 2, 6-ジオール、
 3 - (アジリジン-1-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル
] - 2, 6-ジオール、
 3 - (1H-インドール-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフ
 エニル] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 6' - ペンチル - 4 - (ピリジン-3-イル) - [1, 1' : 3', 1' - 20
 テルフェニル] - 2', 4' - ジオール、
 3 - (イソオキサゾール-5-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフ
 エニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (4H-ピラン-4-イル) - [1, 1' - ビフェニル]
] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' 30
 - ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 3 - (2-メチルピリジン-4-イル) - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビ
 フェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル
 - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H-ピラゾール-5-イル) - [1, 1' - ビフ
 エニル] - 2, 6-ジオール、
 4 - (2', 4' - ジメトキシ-3' - メチル - 6' - ペンチル - [1, 1' : 3', 1' - 30
 テルフェニル] - 3-イル) モルホリン、
 3 - (2, 6-ジメトキシ-3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル] - 40
 3-イル) ピリジン、
 2', 6' - ジメトキシ-3 - メチル - 4' - ペンチル - 1, 1' : 3', 1' - 30
 テルフェニル、
 3' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 1' - ビフ
 エニル] - 2, 6-ジオール、
 5' - メチル - 3 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4 -
 ペンチル - 2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6-
 ジオール、
 5' - メチル - 3 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 4 -
 ペンチル - 2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6- 50

ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（1H-テトラゾール-5-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5-（2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2（3H）-オン、

5'-メチル-3-（5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（1H-ピロール-3-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、 10

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（1H-ピロール-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリジン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリミジン-4-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピラジン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリミジン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、 20

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリジン-3-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリミジン-5-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（ピリジン-4-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

3-（フラン-2-イル）-5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（チオフェン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、 30

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（チオフェン-3-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（チアゾール-5-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（チアゾール-4-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

3-（インドリン-2-イル）-5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

3-（1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-イル）-5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、 40

5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-3-（9H-プリン-8-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3-（オキセタン-2-イル）-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3-（オキシラン-2-イル）-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-2, 6-ジオール、

3-（アジリジン-2-イル）-5'-メチル-4-ペンチル-2'-（プロパ-1-エ 50

ン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (アジリジン-1-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (1H-インドール-2-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-6'-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - 4 - (ピリジン-3-イル) - [1, 1':3', 1''-テルフェニル] - 2', 4'-ジオール、
 3 - (イソオキサゾール-5-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル-2' 10
 - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - 3 - (4H-ピラン-4-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3 - (2-メチルピリジン-4-イル) - 4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 5'-メチル-4-ペンチル 20
 - 2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - 3 - (1H-ピラゾール-5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 4 - (2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1':3', 1''-テルフェニル] - 3-イル) モルホリン、
 3 - (2, 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) ピリジン
 2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-2 - (プロパー-1-エン-2-イル) - 1, 1':3', 1''-テルフェニル、 30
 5'-メチル-4-ペンチル-2' - (プロパー-1-エン-2-イル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3 - (1H-テトラゾール-5-イル) - 1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、 40
 5 - (2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン、
 5'-メチル-3 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3 - (1H-ピロール-3-イル) - 1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3 - (1H-ピロール-2-イル) - 1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ - [1, 1'-ビフェニル] - 2, 6-ジオール、 50

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピラジン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
10

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(フラン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
20

5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(インドリン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(9H-プリン-8-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
30

5'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(アジリジン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(アジリジン-1-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
40

3-(1H-インドール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5', 5'-メチル-6'-ペンチル-4-(ピリジン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1'-テルフェニル]-2', 4'-ジオール、

3-(イソオキサゾール-5-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-3-(4H-ピラン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
50

5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-1',
 , 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2',
 , 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3',
 , 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル
 -1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-1', 2', 3',
 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 4-(2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-1'', 2'', 3'', 4
 テトラヒドロ-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン、
 2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 -1, 1':3', 1''-テルフェニル、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1', 2', 3',
 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(2, 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラ
 ヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピリジン、
 5'-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-
 ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-
 [1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-
 ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-
 [1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-テ
 トラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 5-(2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル
)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 5'-メチル-3-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4
 -ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ
 -[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピ
 ロール-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピ
 ロール-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン 40
 -2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-
 ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジ
 ン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-
 ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピラジン
 -2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-
 ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジ
 ン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 5, 6

－ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（ピリジン
－3－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（ピリミジ
ン－5－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（ピリジン
－4－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、10

3－（フラン－2－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－
2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－ジ
オール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（チオフェ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（チオフェ
ン－3－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（チアゾー
ル－5－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、20

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（チアゾー
ル－4－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

3－（インドリン－2－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

3－（1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－
2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，130'
－ビフェニル]－2，6－ジオール、

5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（9H－プ
リン－8－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，
6－ジオール、

5'－メチル－3－（オキセタン－2－イル）－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

5'－メチル－3－（オキセタン－3－イル）－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、40

5'－メチル－3－（オキシラン－2－イル）－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

3－（アジリジン－2－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

3－（アジリジン－1－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－1－エ
ン－2－イル）－1'，2'，3'，4'－テトラヒドロ－[1，1'－ビフェニル]－2，6－
ジオール、

3－（1H－インドール－2－イル）－5'－メチル－4－ペンチル－2'－（プロパ－50

1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-6'-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-4- (ピリジン-3-イル)-1'', 2'', 3'', 4''-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1''-テフェニル]-2', 4'-ジオール、

3- (イソオキサゾール-5-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

3- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3- (4H-ピラゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-3- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

4- (ベンゾチオフェン-2-イル)-2- [6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセン-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、

2- (6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセン-2-エン-1-イル)-4- (2-メチル-4-ピリジル)-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、 20

3- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3- (1H-ピラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

4- (2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1'', 2'', 3'', 4''-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1''-テフェニル]-3-イル) モルホリン、 30

3- (2, 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) ピリジン、

2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-2- (プロパ-1-エン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1':3', 1''-テルフェニル、または

5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル)-3- (1H-ピラゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項104】

請求項1～103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、ならびに薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、もしくは担体を含む、薬学的組成物。 40

【請求項105】

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1～103のいずれか一項に記載の化合物または請求項104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106】

前記カンナビノイド受容体が、CB1、CB2、5HT1A、5HT2A、GPR18、GPR55、GPR119、TRPV1、TPRV2、PPAR γ 、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105に記載の方法。

【請求項107】

前記カンナビノイド受容体が、CB1またはCB2である、請求項105または106に記載の方法。

【請求項108】

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1～103のいずれか一項に記載の化合物または請求項104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、特異的恐怖症、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、うつ血性心不全、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。

10

20

【請求項109】

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1～103のいずれか一項に記載の化合物または請求項104に記載の組成物の使用。

30

【請求項110】

前記カンナビノイド受容体が、CB1、CB2、5HT1A、5HT2A、GPR18、GPR55、GPR119、TRPV1、TPRV2、PPAR γ 、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109に記載の使用。

【請求項111】

前記カンナビノイド受容体が、CB1またはCB2である、請求項109または110に記載の使用。

【請求項112】

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1～103のいずれか一項に記載の化合物または請求項104に記載の組成物の使用。

40

【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7月12日に出願された米国仮特許出願第62／873，692号の優先権および利益を主張し、これが、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。

50

【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的利益に関与してきた。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、大麻に豊富に含まれている。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态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、TRPV2、PPAR（例えば、PPAR γ ）、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が、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。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【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。

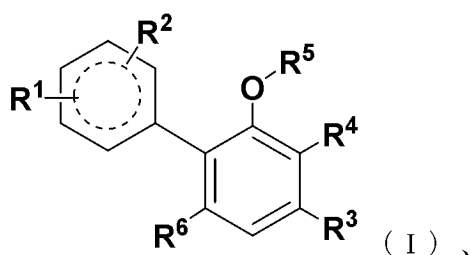
10

【課題を解決するための手段】

【0010】

本開示の一態様は、式（I）の化合物：

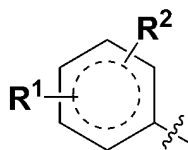
【化1】



20

を有する化合物、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、または水和物に関し、式中

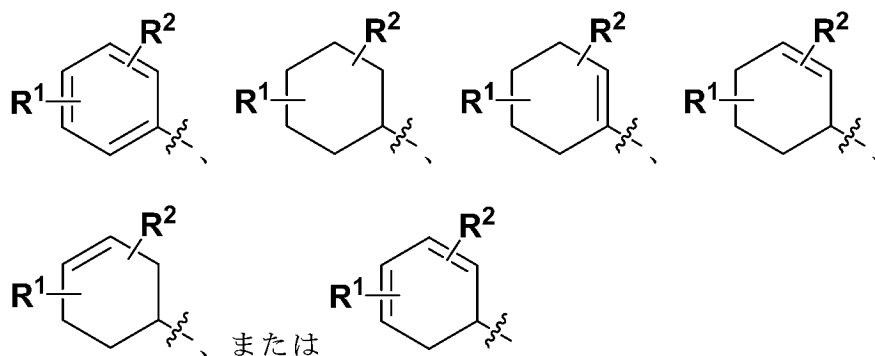
【化2】



30

部分が、

【化3】



40

であり、

R^1 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、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0 - C_4 \text{ アルキル}) - C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-$ (

50

C_0-C_4 アルキル) $-OC(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) SR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_0-C_4$ 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^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} が、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、または $-C(O)(C_1-C_4$ アルキル) であり、

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、 $-(OCH_2CH_2)_0-6O(C_1-C_8$ 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、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

R^4 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、水素または $-OR^{6a}$ であり、 R^{6a} 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、

式中、

各アルキル、アルケニルおよびアルキニルが、非置換、ハロゲン化（例えば、フッ素化、塩素化）、1個もしくは2個のヒドロキシルもしくは C_1-C_6 アルコキシ基で置換、または1個もしくは2個のオキソ基で置換され、

各シクロアルキルが、3～10個の環炭素を有し、不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、

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、ホウ素、窒素、酸素または硫黄である1～3個のヘテロ原子を有し、不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またはアリール環を含み、各々が、3～8個の環員を有し、0～6個の R^7 で置換され、

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個または2個の縮合シク

10

20

30

40

50

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、

各ヘテロアリールが、各々が、独立して、ホウ素、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、ホウ素、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個または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、

式中、

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、 $-SR^A$ 、 $-S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)R^A$ 、 $-C(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)R^A$ 、 $-CO_2 R^A$ 、 $-OC(O)R^A$ 、 $-C(O)SR^A$ 、 $-SC(O)R^A$ 、 $-C(S)OR^A$ 、 $-OC(S)R^A$ 、 $-C(S)SR^A$ 、 $-SC(S)R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^A$ 、 $-OS(O)_{1-2}R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OCO_2 R^A$ 、 $-OC(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B CO_2 R^A$ 、 $-NR^B C(O)NR^B R^A$ 、 $-SCO_2 R^A$ 、 $-OC(O)SR^A$ 、 $-SC(O)SR^A$ 、 $-SC(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)SR^A$ 、 $-OC(S)OR^A$ 、 $-OC(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)OR^A$ 、 $-NR^B C(S)NR^B R^A$ 、 $-SC(S)OR^A$ 、 $-OC(S)SR^A$ 、 $-SC(S)SR^A$ 、 $-SC(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)SR^A$ 、 $-NR^B C(NR^B)NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、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^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、 $-SR^A$ 、 $-S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)R^A$ 、 $-C(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)R^A$ 、 $-CO_2 R^A$ 、 $-OC(O)R^A$ 、 $-C(O)SR^A$ 、 $-SC(O)R^A$ 、 $-C(S)OR^A$ 、 $-OC(S)R^A$ 、 $-C(S)SR^A$ 、 $-SC(S)R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^A$ 、 $-OS(O)_{1-2}R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}R^A$ 、 $-OCO_2 R^A$ 、 $-OC(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B CO_2 R^A$ 、 $-NR^B C(O)NR^B R^A$ 、 $-SCO_2 R^A$ 、 $-OC(O)SR^A$ 、 $-SC(O)SR^A$ 、 $-SC(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)SR^A$ 、 $-OC(S)OR^A$ 、 $-OC(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)OR^A$ 、 $-NR^B C(S)NR^B R^A$ 、 $-SC(S)OR^A$ 、 $-OC(S)SR^A$ 、 $-SC(S)SR^A$ 、 $-SC(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)SR^A$ 、 $-NR^B C(NR^B)NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、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、 H または C_1-C_3 アルキルであり、各 R^B が、独立して、 H 、 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。

【0011】

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。

【0012】

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、P

10

20

30

40

50

P A R γ、またはμ-オピオイド受容体)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。

【0013】

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(A D H D)／注意欠陥障害(A D D)、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(A L S)、アルツハイマー病、拒食症(例えば、ヒト免疫不全ウイルス(H I V)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、慢性移植腎症、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(F X T A S)、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(I B D)／過敏性大腸症候群(I B S)、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(C I N V)、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(P T S D)、骨量の調節、急速眼球運動(R E M)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(R L S))、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。

【0014】

別の態様では、本開示は、カンナビノイド受容体(例えば、C B 1、C B 2、5 H T 1 A、5 H T 2 A、G P R 1 8、G P R 5 5、G P R 1 1 9、T R P V 1、T P R V 2、P P A R γ、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。

【0015】

別の態様では、本開示は、カンナビノイド受容体(例えば、C B 1、C B 2、5 H T 1 A、5 H T 2 A、G P R 1 8、G P R 5 5、G P R 1 1 9、T R P V 1、T P R V 2、P P A R γ、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。

【0016】

別の態様では、本開示は、C B 1またはC B 2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。

【0017】

別の態様では、本開示は、C B 1 または C B 2 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。

【0018】

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】

【0019】

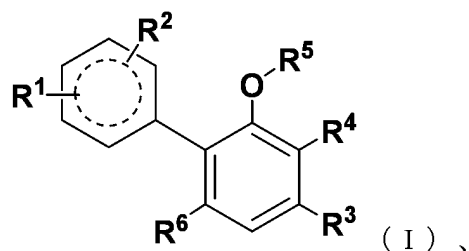
本開示は、1つ以上のカンナビノイド受容体および／またはそのプロドラッグのリガンドとして機能することができる化合物を提供する。本明細書で使用される場合、「カンナビノイド受容体」は、カンナビノイドまたはカンナビノイド様化合物に結合し、相互作用し、かつ／または機能的に影響される広範なクラスの受容体を指す。限定するものではないが、カンナビノイド受容体は、C B 1、C B 2、5 H T 1 A、5 H T 2 A、G P R 1 8、G P R 5 5、G P R 1 1 9、T R P V 1、T P R V 2、P P A R（例えば、P P A R γ ）または μ -オピオイド受容体を含み得る。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。

10

【0020】

本開示の化合物は、必要に応じて、式（I）

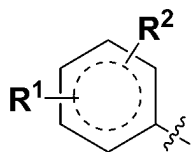
【化4】



20

に関して、あるいは構造式（I）内の様々な垂属化合物に関して、一般的に定義することができ、

【化5】



30

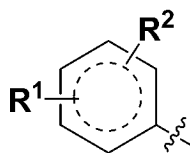
部分、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、およびR⁴は、任意選択的に、本明細書の以下に定義される、(I a) ~ (I g)、(1 a) ~ (1 h)、(2 a) ~ (2 q)、(3 a) ~ (3 s)、(4 a) ~ (4 p)、(5 a) ~ (5 c)、(6 a) ~ (6 e)、および(7 a) ~ (7 c c)の基から独立して選択される（例えば、ここで化合物は、以下の実施形態の任意の組み合わせで定義されるような構造式のものである）。

40

【0021】

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、

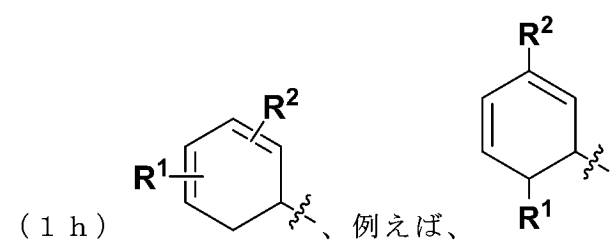
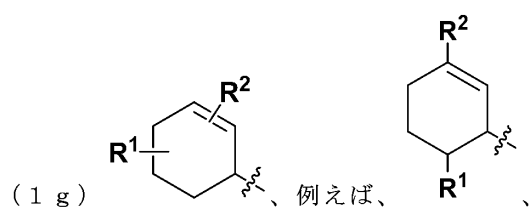
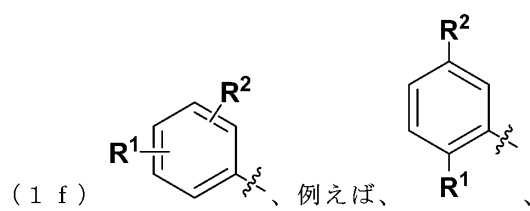
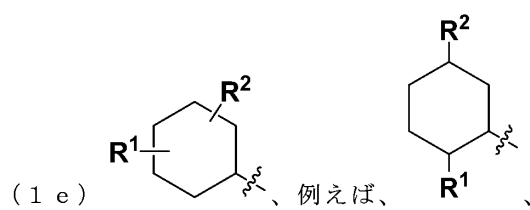
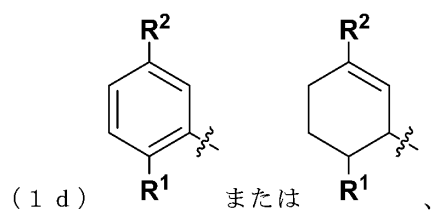
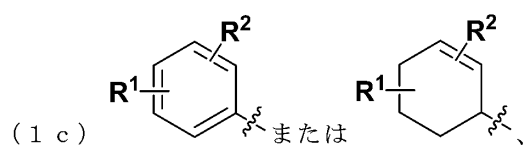
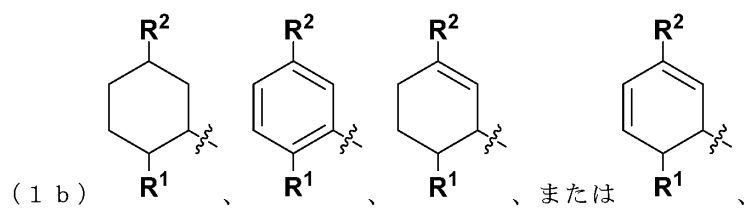
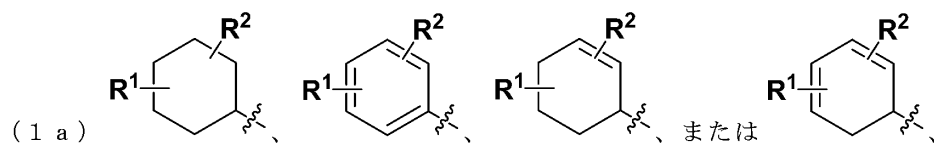
【化6】



部分は、以下の基（1 a） ~ （1 h）：

50

【化 7】



10

20

30

40

50

から選択される。

【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、 R^1 は、以下の基(2a)～(2q)：

(2a) 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)、 $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) SR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_0-C_4$ 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、

10

(2b) 水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 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)、 $-(C_0-C_4$ 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、

(2c) 水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_2$ アルキル) $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、またはオキソ、

(2d) 水素、

(2e) 水素、 C_1-C_4 アルキルまたは C_2-C_4 アルケニル、

20

(2f) C_1-C_4 アルキルまたは C_2-C_4 アルケニル、

(2g) ヒドロキシで任意に置換された C_1-C_4 アルキル、

(2h) 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)、

(2i) C_2-C_4 アルケニル、例えば、イソプロペニル、

(2j) $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_4$ アルキル)、またはオキソ、

(2k) $-CO_2H$ 、

(2l) オキソ、

(2m) $-CH_2OH$ 、

(2n) $-(C_0-C_4$ 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) $-ヘテロシクロアルキル$ 、

30

(2o) $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-SR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) SR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

(2p) $-OR^{1a}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) OR^{1a} 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

(2q) (2o)～(2p)に定義されるとおりであり、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである、のうちの1つから選択される。

40

【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^2 は、以下の基(3a)～(3s)：

(3a) 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、

50

(3b) 水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 $-CO_2H$ 、ヒドロキシ、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -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、 $-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ アルキル})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$)、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、

10

(3f) ヒドロキシで任意に置換された C_1-C_4 アルキル、

(3g) 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)、

(3h) C_2-C_4 アルケニル、例えば、イソプロペニル、

(3i) $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、またはオキソ、

(3j) $-CO_2H$ 、

(3k) オキソ、

(3l) $-CH_2OH$ 、

(3m) $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、

20

(3n) $-OR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})SR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{2b}R^{2c}$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 、

(3o) $-OR^{2a}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})NR^{2b}R^{2c}$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 、

(3p) $-OR^{2a}$ 、

(3q) $-NR^{2b}R^{2c}$ 、

(3r) (3n) ~ (3q) に定義されたとおりであり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、または $-C(O)CH_3$ であり、

30

(3s) (3n) ~ (3q) に定義されたとおりであり、 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、のうちの1つから選択される。

【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^3 は、以下の基(4a) ~ (4p)：

(4a) 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、 $-(OCH_2CH_2)_0-6OCH_3$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、

40

(4b) 水素、 C_1-C_{12} アルキル、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、

(4c) 水素、 C_1-C_8 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、

(4d) 水素、 C_4-C_9 アルキル、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ -ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ -ヘテロシクロアルキル、

(4e) 水素または C_1-C_{10} アルキル、

(4f) 水素、

(4g) C_2-C_9 アルキル、例えば、非置換 $n-C_2-C_9$ アルキル、

50

(4 h) $C_4 - C_6$ アルキル、例えば、非置換 $n - C_4 - C_6$ アルキル、

(4 i) n - ペンチル、

(4 j) 1, 1 - ジメチルヘプチル、

(4 k) n - プロピル

(4 l) - ($C_0 - C_4$ 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、

(4 m) - ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキルであって、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 で置換される、- ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキル、

(4 n) - ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキルであって、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、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、- ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキル、

(4 o) - ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキルであって、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、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 、または- CO_2R^A である 1 ~ 2 個の R^7 で置換され、 R^A が、H または $C_1 - C_3$ アルキルである、- ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキル、

(4 p) - ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキルであって、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、 R^7 が、-C(O) CH_3 である、- ($C_0 - C_4$ アルキル) - ヘテロシクロアルキル、のうちの 1 つから選択される。

【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、化合物は、以下の構造式 (I a) ~ (I g) :

10

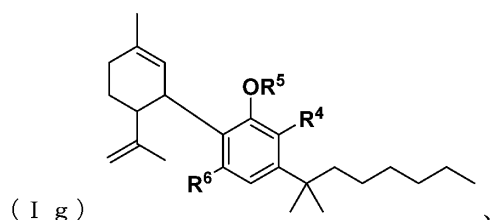
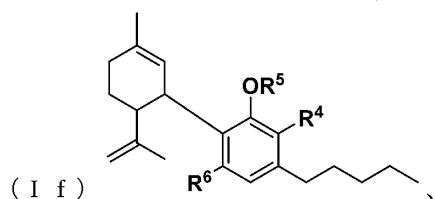
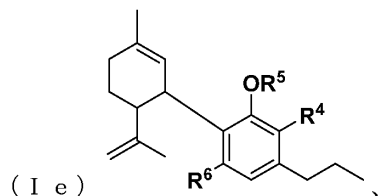
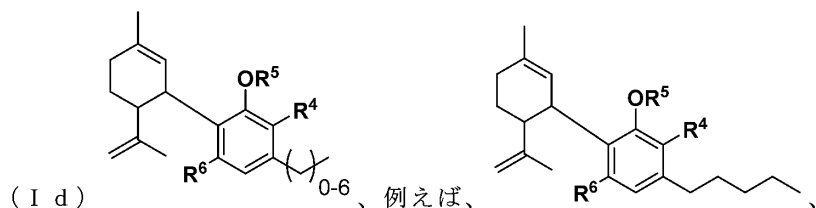
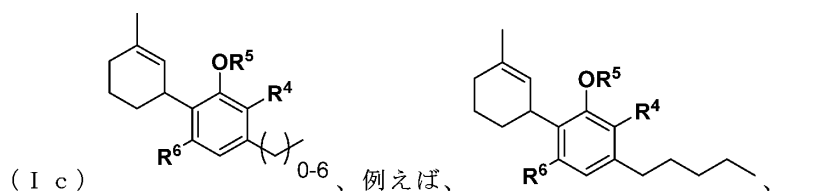
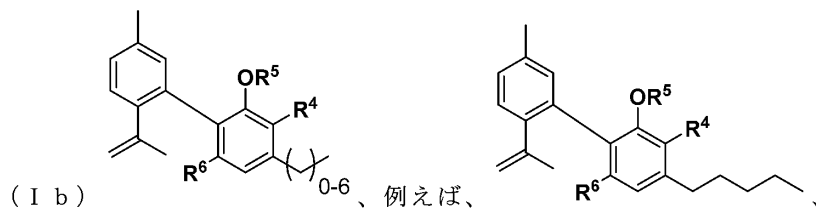
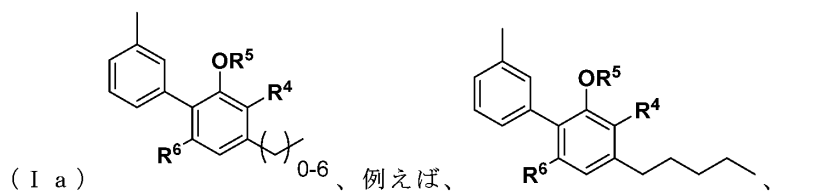
20

30

40

50

【化 8】



10

20

30

40

のうちの1つを有する。

【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)：

(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 $-(C_1-C_4アルキル)-O-(C_1-$

50

C₄ アルキル)、

(5c) 水素のうちの1つから選択される。

【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、R⁶は、独立して、以下の基(6a)～(6e)：

(6a) 水素、

(6b) -OR^{6a}、

(6c) -OR^{6a}であり、R^{6a}が、水素、C₁-C₆アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)、-C(O)(C₁-C₄アルキル)、-C(O)O(C₁-C₄アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄アルキル)、
-C(O)N(C₁-C₄アルキル)₂、-(C₁-C₄アルキル)C(O)O(C₁-C₄アルキル)、または-(C₁-C₄アルキル)OC(O)(C₁-C₄アルキル)であり、

10

(6d) -OR^{6a}であり、R^{6a}が、水素、C₁-C₆アルキル、または-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)であり、

(6e) -OHのうちの1つから選択される。

【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、R⁴は、以下の基(7a)～(7cc)：

(7a) -(C₀-C₁アルキル)-アリール、-(C₀-C₁アルキル)-ヘテロアリール、-(C₀-C₁アルキル)-シクロアルキル、または-(C₀-C₁アルキル)-ヘテロシクロアルキル、

20

(7b) -アリール、-ヘテロアリール、-シクロアルキルまたは-ヘテロシクロアルキル、

(7c) (7a)～(7b)に定義されるとおりであり、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、0～3個のR⁷で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、0～3個のR⁸で置換され、

(7d) (7a)～(7b)に定義されるとおりであり、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、0～2個のR⁷で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、0～2個のR⁸で置換され、

30

(7e) (7a)～(7b)に定義されるとおりであり、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、非置換であり、アリールまたはヘテロアリールが、非置換であり、

(7f) (7a)～(7b)に定義されるとおりであり、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1～2個のR⁷で置換され、アリールまたはヘテロアリールが、1～2個のR⁸で置換され、

(7g) 0～3個のR⁸で置換された-(C₀-C₁アルキル)-アリール、または0～3個のR⁷で置換された-(C₀-C₁アルキル)-シクロアルキル、

(7h) 0～3個のR⁸で置換された-アリールまたは0～3個のR⁷で置換された-シクロアルキル、

(7i) 0～3個のR⁸で置換された-(C₀-C₁アルキル)-アリール(例えば、フェニルまたはフェニルメチル)、

40

(7j) は、0～3個のR⁸で置換されたフェニルであり、

(7k) 0～3個のR⁷で置換された-(C₀-C₁アルキル)-シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチルまたはシクロヘキシルメチル)、

(7l) 0～3個のR⁷で置換された-シクロアルキル(例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

(7m) 0～3個のR⁸で置換された-(C₀-C₁アルキル)-ヘテロアリール、または0～3個のR⁷で置換された-(C₀-C₁アルキル)-ヘテロシクロアルキル、

(7n) 0～3個のR⁸で置換された-ヘテロアリールまたは0～3個のR⁷で置換され

50

たーヘテロシクロアルキル、

(7 o) 0～3個の R^7 で置換された単環式または二環式ー(C_0 ー C_1 アルキル)ーヘテロシクロアルキル(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、ピラニル、インドリニル、アジリジニルメチル、アゼチジニルメチル、オキシラニルメチル、オキセタニルメチル、4,5-ジヒドロオキサゾリルメチル、ピラニルメチル、またはインドリニルメチル)、

(7 p) 0～3個の R^7 で置換された単環式または二環式ーヘテロシクロアルキル(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、ピラニル、またはインドリニル)、

(7 q) 0～3個の R^8 で置換された単環式または二環式ー(C_0 ー C_1 アルキル)ーヘテロアリール(例えば、インドリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、イミダゾ[4,5-b]ピラジニー、ファネール、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリルメチル、ベンゾ[d]イミダゾリルメチル、イミダゾ[4,5-b]ピラジニルメチル、ファネイルメチル、イソオキサゾリルメチル、オキサジアゾリルメチル、ピロリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、チオフェニルメチル、チアゾリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、またはピラジニルメチル)、

(7 r) 0～3個の R^8 で置換された単環式または二環式ーヘテロアリール(例えば、インドリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、イミダゾ[4,5-b]ピラジニー、ファネール、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニル)、

(7 s) (7 a)～(7 r)に定義されるとおりであり、 R^7 が、独立して、オキソ、 C_1 ー C_4 アルキル、ーCl、ーF、ーBr、ーCN、ーSF₅、ーN₃、ニトロ、ーSR^A、ーS(O)₁₋₂R^A、ーOR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーOR^A、ーNR^BR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーNR^BR^A、ーC(O)R^A、ーC(O)NR^BR^A、ーNR^BC(O)R^A、ーC(S)NR^BR^A、ーNR^BC(S)R^A、ーCO₂R^A、ーOC(O)R^A、ーC(O)SR^A、ーSC(O)R^A、ーC(S)OR^A、ーOC(S)R^A、ーC(S)SR^A、ーSC(S)R^A、ーS(O)₁₋₂OR^A、ーOS(O)₁₋₂R^A、ーS(O)₁₋₂NR^BR^A、ーNR^BS(O)₁₋₂R^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、

(7 t) (7 a)～(7 r)に定義されるとおりであり、 R^7 が、独立して、オキソ、 C_1 ー C_4 アルキル、ーCl、ーF、ーBr、ーCN、ーOR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーOR^A、ーNR^BR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーNR^BR^A、ーC(O)R^A、ーC(O)NR^BR^A、ーNR^BC(O)R^A、ーCO₂R^A、ーOC(O)R^A、ーS(O)₁₋₂OR^A、ーOS(O)₁₋₂R^A、ーS(O)₁₋₂NR^BR^A、ーNR^BS(O)₁₋₂R^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、

(7 u) (7 a)～(7 r)に定義されるとおりであり、 R^7 が、独立して、オキソ、 C_1 ー C_4 アルキル、ーCl、ーF、ーBr、ーCN、ーOR^A、ーC₁ー C_3 アルキルーOR^A、ーNR^BR^A、ーC₁ー C_3 アルキルーNR^BR^A、ーC(O)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、

(7 v) (7 a)～(7 r)に定義されるとおりであり、 R^7 が、独立して、オキソ、 C_1 ー C_4 アルキル、ーCl、ーF、ーBr、ーOR^A、ーC₁ー C_3 アルキルーOR^A、ーNR^BR^A、ーC₁ー C_3 アルキルーNR^BR^A、非置換フェニル、または非置換ピリジルであり、

(7 w) (7 a)～(7 r)に定義されるとおりであり、 R^7 が、独立して、メチル、ーF、ヒドロキシ、またはメトキシであり

(7 x) (7 a)～(7 w)に定義されるとおりであり、 R^8 が、独立して、 C_1 ー C_4 アルキル、ーCl、ーF、ーBr、ーCN、ーSF₅、ーN₃、ニトロ、ーSR^A、ーS(O)₁₋₂R^A、ーOR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーOR^A、ーNR^BR^A、ーC₁ー C_4 アルキルーNR^BR^A、ーC(O)R^A、ーC(O)NR^BR^A、ーNR^BC(O)R^A

10

20

30

40

50

、 $-C(S)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(S)R^A$ 、 $-CO_2 R^A$ 、 $-OC(O)R^A$ 、 $-C(O)SR^A$ 、 $-SC(O)R^A$ 、 $-C(S)OR^A$ 、 $-OC(S)R^A$ 、 $-C(S)SR^A$ 、 $-SC(S)R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^A$ 、 $-OS(O)_{1-2}R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}R^A$ 、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、

(7y) (7a)～(7w)に定義されるとおりであり、 R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)NR^B R^A$ 、 $-NR^B C(O)R^A$ 、 $-CO_2 R^A$ 、 $-OC(O)R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^A$ 、 $-OS(O)_{1-2}R^A$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^B R^A$ 、 $-NR^B S(O)_{1-2}R^A$ 、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、

10

(7z) (7a)～(7w)に定義されるとおりであり、 R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル $-NR^B R^A$ 、 $-C(O)R^A$ 、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、

(7aa) (7a)～(7w)に定義されるとおりであり、 R^8 が、独立して、 C_1-C_4 アルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-OR^A$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル $-OR^A$ 、 $-NR^B R^A$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル $-NR^B R^A$ 、非置換フェニル、または非置換ピリジルであり、

(7bb) (7a)～(7w)に定義されるとおりであり、 R^8 が、独立して、メチル、 $-F$ 、ヒドロキシ、またはメトキシであり

20

(7cc) 3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1H-テトラゾール-5-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-ピロール-3-イル、1H-ピロール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-4-イル、フラン-2-イル、チオフエン-2-イル、チオフエン-3-イル、チアゾール-5-イル、チアゾール-4-イル、インドリン-2-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、9H-プリン-8-イル、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル、オキシラン-2-イル、アザイリジン-2-イル、アザイリジン-1-イル、1H-インドール-2-イル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル、イソオキサゾール-5-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、または4H-ピラン-4-イルのうちの1つから選択される。

30

【0029】

様々な特定の実施形態番号本開示の化合物の1～1415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る。

40

【数1】

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
2	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
3	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
4	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
5	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
6	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
7	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
8	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
9	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
10	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
11	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
12	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
13	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
14	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
15	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
16	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
17	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
18	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
19	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
20	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
21	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
22	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
23	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
24	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
25	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
26	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
27	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
28	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
29	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
30	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
31	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
32	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
33	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
34	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
35	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
36	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
37	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
38	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
39	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
40	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
41	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
42	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
43	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
44	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
45	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
46	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
47	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
48	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
49	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
50	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
51	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
52	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
53	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
54	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
55	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
56	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
57	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
58	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
59	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
60	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
61	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
62	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
63	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
64	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
65	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
66	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
67	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
68	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
69	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
70	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
71	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
72	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
73	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
74	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
75	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
76	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
77	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
78	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
79	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
80	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
81	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
82	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
83	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
84	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
85	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
86	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
87	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
88	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
89	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
90	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
91	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
92	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
93	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
94	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
95	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
96	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
97	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
98	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
99	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
100	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
101	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
102	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
103	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
104	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
105	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
106	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
107	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
108	(1a)~(1h)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
109	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
110	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
111	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
112	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
113	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
114	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
115	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
116	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
117	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
118	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
119	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
120	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
121	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
122	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
123	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
124	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
125	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
126	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
127	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
128	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
129	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
130	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
131	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
132	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
133	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
134	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
135	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
136	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
137	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
138	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
139	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
140	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
141	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
142	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
143	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
144	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
145	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
146	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
147	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
148	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
149	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
150	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
151	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
152	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
153	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
154	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
155	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
156	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
157	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
158	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
159	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
160	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
161	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
162	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
163	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
164	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
165	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
166	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
167	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
168	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
169	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
170	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
171	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
172	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
173	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
174	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
175	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
176	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
177	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
178	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
179	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
180	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
181	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
182	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
183	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
184	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
185	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
186	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
187	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
188	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
189	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
190	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
191	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
192	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
193	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
194	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
195	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
196	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
197	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
198	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
199	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
200	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
201	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
202	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
203	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
204	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
205	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
206	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
207	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
208	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
209	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
210	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
211	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
212	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
213	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
214	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
215	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
216	(1a)~(1h)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
217	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
218	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
219	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
220	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
221	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
222	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
223	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
224	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
225	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
226	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
227	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
228	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
229	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
230	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
231	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
232	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
233	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
234	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
235	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
236	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
237	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
238	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
239	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
240	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
241	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
242	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
243	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
244	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
245	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
246	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
247	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
248	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
249	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
250	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
251	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
252	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
253	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
254	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
255	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
256	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
257	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
258	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
259	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
260	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
261	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
262	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
263	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
264	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
265	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
266	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
267	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
268	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
269	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
270	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
271	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
272	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
273	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
274	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
275	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
276	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
277	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
278	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
279	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
280	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
281	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
282	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
283	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
284	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
285	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
286	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
287	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
288	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
289	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
290	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
291	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
292	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
293	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
294	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
295	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
296	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
297	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
298	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
299	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
300	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
301	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
302	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
303	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
304	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
305	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
306	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
307	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
308	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
309	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
310	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
311	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
312	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
313	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
314	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
315	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
316	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
317	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
318	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
319	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
320	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
321	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
322	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
323	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
324	(1a)~(1h)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
325	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
326	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
327	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
328	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
329	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
330	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
331	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
332	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
333	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
334	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
335	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
336	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
337	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
338	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
339	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
340	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
341	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
342	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
343	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
344	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
345	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
346	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
347	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
348	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
349	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
350	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
351	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
352	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
353	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
354	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
355	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
356	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
357	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
358	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
359	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
360	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
361	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
362	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
363	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
364	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
365	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
366	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
367	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
368	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
369	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
370	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
371	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
372	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
373	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
374	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
375	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
376	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
377	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
378	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
379	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
380	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
381	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
382	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
383	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
384	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
385	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
386	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
387	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
388	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
389	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
390	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
391	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
392	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
393	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
394	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
395	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
396	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
397	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
398	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
399	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
400	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
401	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
402	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
403	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
404	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
405	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
406	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
407	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
408	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
409	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
410	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
411	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
412	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
413	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
414	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
415	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
416	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
417	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
418	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
419	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
420	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
421	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
422	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
423	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
424	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
425	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
426	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
427	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
428	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
429	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
430	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
431	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
432	(1a)~(1h)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
433	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
434	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
435	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
436	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
437	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
438	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
439	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
440	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
441	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
442	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
443	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
444	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
445	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
446	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
447	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
448	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
449	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
450	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
451	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
452	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
453	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
454	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
455	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
456	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
457	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
458	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
459	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
460	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
461	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
462	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
463	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
464	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
465	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
466	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
467	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
468	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
469	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
470	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
471	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
472	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
473	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
474	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
475	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
476	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
477	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
478	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
479	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
480	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
481	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
482	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
483	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
484	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
485	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
486	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
487	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
488	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
489	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
490	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
491	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
492	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
493	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
494	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
495	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
496	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
497	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
498	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
499	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
500	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
501	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
502	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
503	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
504	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
505	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
506	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
507	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
508	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
509	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
510	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
511	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
512	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
513	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
514	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
515	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
516	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
517	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
518	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
519	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
520	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
521	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
522	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
523	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
524	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
525	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
526	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
527	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
528	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
529	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
530	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
531	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
532	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
533	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
534	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
535	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
536	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
537	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
538	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
539	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
540	(1a)~(1h)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
541	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
542	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
543	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
544	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
545	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
546	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
547	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
548	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
549	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
550	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
551	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
552	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
553	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
554	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
555	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
556	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
557	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
558	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
559	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
560	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
561	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
562	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
563	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
564	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
565	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
566	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
567	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
568	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
569	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
570	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
571	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
572	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
573	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
574	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
575	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
576	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
577	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
578	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
579	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
580	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
581	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
582	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
583	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
584	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
585	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
586	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
587	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
588	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
589	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
590	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
591	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
592	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
593	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
594	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
595	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
596	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
597	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
598	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
599	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
600	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
601	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
602	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
603	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
604	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
605	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
606	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
607	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
608	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
609	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
610	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
611	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
612	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
613	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
614	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
615	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
616	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
617	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
618	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
619	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
620	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
621	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
622	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
623	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
624	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
625	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
626	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
627	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
628	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
629	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
630	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
631	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
632	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
633	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
634	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
635	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
636	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
637	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
638	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
639	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
640	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
641	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
642	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
643	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
644	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
645	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
646	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
647	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
648	(1a)~(1h)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
649	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
650	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
651	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
652	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
653	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
654	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
655	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
656	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
657	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
658	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
659	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
660	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
661	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
662	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
663	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
664	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
665	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
666	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
667	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
668	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
669	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
670	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
671	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
672	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
673	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
674	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
675	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
676	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
677	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
678	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
679	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
680	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
681	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
682	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
683	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
684	(1g)	(2d)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
685	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
686	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
687	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
688	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
689	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
690	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
691	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
692	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
693	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
694	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
695	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
696	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
697	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
698	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
699	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
700	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
701	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
702	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
703	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
704	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
705	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
706	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
707	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
708	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
709	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
710	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
711	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
712	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
713	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
714	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
715	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
716	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
717	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
718	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
719	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
720	(1g)	(2d)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
721	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
722	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
723	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
724	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
725	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
726	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
727	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
728	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
729	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
730	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
731	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
732	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
733	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
734	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
735	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
736	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
737	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
738	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
739	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
740	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
741	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
742	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
743	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
744	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
745	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
746	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
747	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
748	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
749	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
750	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
751	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
752	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
753	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
754	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
755	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
756	(1g)	(2d)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
757	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
758	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
759	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
760	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
761	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
762	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
763	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
764	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
765	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
766	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
767	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
768	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
769	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
770	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
771	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
772	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
773	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
774	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
775	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
776	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
777	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
778	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
779	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
780	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
781	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
782	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
783	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
784	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
785	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
786	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
787	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
788	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
789	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
790	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
791	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
792	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
793	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
794	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
795	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
796	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
797	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
798	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
799	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
800	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
801	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
802	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
803	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
804	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
805	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
806	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
807	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
808	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
809	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
810	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
811	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
812	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
813	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
814	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
815	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
816	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
817	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
818	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
819	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
820	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
821	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
822	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
823	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
824	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
825	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
826	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
827	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
828	(1g)	(2d)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
829	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
830	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
831	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
832	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
833	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
834	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
835	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
836	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
837	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
838	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
839	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
840	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
841	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
842	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
843	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
844	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
845	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
846	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
847	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
848	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
849	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
850	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
851	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
852	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
853	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
854	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
855	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
856	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
857	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
858	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
859	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
860	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
861	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
862	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
863	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
864	(1g)	(2d)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
865	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
866	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
867	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
868	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
869	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
870	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
871	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
872	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
873	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
874	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
875	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
876	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
877	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
878	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
879	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
880	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
881	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
882	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
883	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
884	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
885	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
886	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
887	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
888	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
889	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
890	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
891	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
892	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
893	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
894	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
895	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
896	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
897	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
898	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
899	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
900	(1g)	(2e)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
901	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
902	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
903	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
904	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
905	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
906	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
907	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
908	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
909	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
910	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
911	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
912	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
913	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
914	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
915	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
916	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
917	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
918	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
919	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
920	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
921	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
922	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
923	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
924	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
925	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
926	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
927	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
928	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
929	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
930	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
931	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
932	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
933	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
934	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
935	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
936	(1g)	(2e)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
937	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
938	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
939	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
940	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
941	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
942	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
943	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
944	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
945	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
946	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
947	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
948	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
949	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
950	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
951	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
952	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
953	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
954	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
955	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
956	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
957	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
958	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
959	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
960	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
961	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
962	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
963	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
964	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
965	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
966	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
967	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
968	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
969	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
970	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
971	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
972	(1g)	(2e)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
973	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
974	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
975	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
976	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
977	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
978	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
979	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
980	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
981	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
982	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
983	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
984	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
985	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
986	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
987	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
988	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
989	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
990	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
991	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
992	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
993	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
994	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
995	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
996	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
997	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
998	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
999	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1000	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1001	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
1002	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
1003	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1004	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1005	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1006	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1007	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1008	(1g)	(2e)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1009	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1010	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
1011	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1012	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1013	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1014	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1015	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1016	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1017	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1018	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1019	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
1020	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
1021	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1022	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1023	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1024	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1025	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1026	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1027	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1028	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
1029	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
1030	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1031	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1032	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1033	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1034	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1035	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1036	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1037	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
1038	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
1039	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1040	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1041	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1042	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1043	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1044	(1g)	(2e)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1045	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1046	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
1047	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
1048	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1049	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1050	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1051	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1052	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1053	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1054	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1055	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1056	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
1057	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1058	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1059	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1060	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1061	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1062	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1063	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1064	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
1065	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
1066	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1067	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1068	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1069	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1070	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1071	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1072	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1073	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
1074	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
1075	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1076	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1077	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1078	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1079	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1080	(1g)	(2e)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1081	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1082	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
1083	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
1084	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1085	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1086	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1087	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1088	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1089	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1090	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1091	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
1092	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
1093	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1094	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1095	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1096	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1097	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1098	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1099	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1100	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
1101	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
1102	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1103	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1104	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1105	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1106	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1107	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1108	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1109	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
1110	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
1111	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1112	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1113	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1114	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1115	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1116	(1g)	(2i)	(3c)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1117	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1118	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
1119	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
1120	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1121	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1122	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1123	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1124	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1125	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1126	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1127	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
1128	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
1129	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1130	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1131	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1132	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1133	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1134	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1135	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1136	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
1137	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
1138	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1139	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1140	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1141	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1142	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1143	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1144	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1145	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
1146	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
1147	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1148	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1149	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1150	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1151	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1152	(1g)	(2i)	(3c)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1153	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1154	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
1155	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
1156	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1157	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1158	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1159	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1160	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1161	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1162	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1163	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
1164	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
1165	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1166	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1167	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1168	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1169	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1170	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1171	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1172	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
1173	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
1174	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1175	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1176	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1177	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1178	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1179	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1180	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1181	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
1182	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
1183	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1184	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1185	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1186	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1187	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1188	(1g)	(2i)	(3c)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1189	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1190	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7h)
1191	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7n)
1192	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1193	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1194	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1195	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1196	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1197	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1198	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1199	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7h)
1200	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7n)
1201	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1202	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1203	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1204	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1205	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1206	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1207	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1208	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7h)
1209	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7n)
1210	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1211	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1212	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1213	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1214	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1215	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1216	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1217	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7h)
1218	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7n)
1219	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1220	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1221	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1222	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1223	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1224	(1g)	(2i)	(3g)	(4a)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1225	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1226	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7h)
1227	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7n)
1228	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1229	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1230	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1231	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)

10

20

30

40

50

実施形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1232	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1233	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1234	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1235	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7h)
1236	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7n)
1237	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1238	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1239	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1240	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1241	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1242	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1243	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1244	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7h)
1245	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7n)
1246	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1247	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1248	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1249	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1250	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1251	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1252	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1253	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7h)
1254	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7n)
1255	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1256	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1257	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1258	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1259	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1260	(1g)	(2i)	(3g)	(4d)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1261	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)
1262	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7h)
1263	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7n)
1264	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7p)、(7r)
1265	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1266	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1267	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1268	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1269	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1270	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)
1271	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7h)
1272	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7n)
1273	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7p)、(7r)
1274	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1275	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)

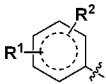
10

20

30

40

50

実施 形態		R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁴
1276	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1277	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1278	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5b)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)
1279	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)
1280	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7h)
1281	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7n)
1282	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7p)、(7r)
1283	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7t)、(7y)
1284	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1285	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7v)、(7aa)
1286	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1287	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6d)	(7a)、(7w)、(7bb)
1288	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)
1289	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7h)
1290	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7n)
1291	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7p)、(7r)
1292	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7t)、(7y)
1293	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)
1294	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7v)、(7aa)
1295	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)
1296	(1g)	(2i)	(3g)	(4g)、(4i)、(4j)、(4k)	(5c)	(6e)	(7a)、(7w)、(7bb)

10

20

【数 2】

30

40

50

実施形態	構造式	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1297	(1a)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1298	(1a)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1299	(1a)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1300	(1a)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1301	(1a)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1302	(1a)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1303	(1a)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1304	(1a)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1305	(1a)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1306	(1b)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1307	(1b)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1308	(1b)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1309	(1b)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1310	(1b)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1311	(1b)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1312	(1b)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1313	(1b)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1314	(1b)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1315	(1c)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1316	(1c)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1317	(1c)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1318	(1c)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1319	(1c)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1320	(1c)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1321	(1c)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1322	(1c)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1323	(1c)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1324	(1d)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1325	(1d)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1326	(1d)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1327	(1d)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1328	(1d)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1329	(1d)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1330	(1d)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1331	(1d)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1332	(1d)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1333	(1e)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1334	(1e)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1335	(1e)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1336	(1e)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1337	(1e)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1338	(1e)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1339	(1e)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1340	(1e)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1341	(1e)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)

10

20

30

40

50

実施形態	構造式	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1342	(If)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1343	(If)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1344	(If)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1345	(If)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1346	(If)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1347	(If)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1348	(If)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1349	(If)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1350	(If)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1351	(Ig)	(7b)、(7d)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1352	(Ig)	(7h)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1353	(Ig)	(7n)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1354	(Ig)	(7p)、(7r)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1355	(Ig)	(7a)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1356	(Ig)	(7a)、(7d)、(7t)、(7y)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1357	(Ig)	(7b)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1358	(Ig)	(7b)、(7d)、(7v)、(7aa)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)
1359	(Ig)	(7a)、(7w)、(7bb)	(5b)、(5c)	(6d)、(6e)

10

20

30

40

50

【数 3】

実施形態	構造式	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1360	(1a)	(7b)	(5b)	(6d)
1361	(1a)	(7b)	(5c)	(6e)
1362	(1a)	(7n)	(5b)	(6d)
1363	(1a)	(7n)	(5c)	(6e)
1364	(1a)	(7r)	(5b)	(6d)
1365	(1a)	(7r)	(5c)	(6e)
1366	(1a)	(7z)	(5b)	(6d)
1367	(1a)	(7z)	(5c)	(6e)
1368	(1b)	(7b)	(5b)	(6d)
1369	(1b)	(7b)	(5c)	(6e)
1370	(1b)	(7n)	(5b)	(6d)
1371	(1b)	(7n)	(5c)	(6e)
1372	(1b)	(7r)	(5b)	(6d)
1373	(1b)	(7r)	(5c)	(6e)
1374	(1b)	(7z)	(5b)	(6d)
1375	(1b)	(7z)	(5c)	(6e)
1376	(1c)	(7b)	(5b)	(6d)
1377	(1c)	(7b)	(5c)	(6e)
1378	(1c)	(7n)	(5b)	(6d)
1379	(1c)	(7n)	(5c)	(6e)
1380	(1c)	(7r)	(5b)	(6d)
1381	(1c)	(7r)	(5c)	(6e)
1382	(1c)	(7z)	(5b)	(6d)
1383	(1c)	(7z)	(5c)	(6e)
1384	(1d)	(7b)	(5b)	(6d)
1385	(1d)	(7b)	(5c)	(6e)
1386	(1d)	(7n)	(5b)	(6d)
1387	(1d)	(7n)	(5c)	(6e)
1388	(1d)	(7r)	(5b)	(6d)
1389	(1d)	(7r)	(5c)	(6e)
1390	(1d)	(7z)	(5b)	(6d)
1391	(1d)	(7z)	(5c)	(6e)
1392	(1e)	(7b)	(5b)	(6d)
1393	(1e)	(7b)	(5c)	(6e)
1394	(1e)	(7n)	(5b)	(6d)
1395	(1e)	(7n)	(5c)	(6e)
1396	(1e)	(7r)	(5b)	(6d)
1397	(1e)	(7r)	(5c)	(6e)
1398	(1e)	(7z)	(5b)	(6d)
1399	(1e)	(7z)	(5c)	(6e)
1400	(1f)	(7b)	(5b)	(6d)
1401	(1f)	(7b)	(5c)	(6e)
1402	(1f)	(7n)	(5b)	(6d)
1403	(1f)	(7n)	(5c)	(6e)
1404	(1f)	(7r)	(5b)	(6d)

10

20

30

40

50

実施形態	構造式	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1405	(If)	(7r)	(5c)	(6e)
1406	(If)	(7z)	(5b)	(6d)
1407	(If)	(7z)	(5c)	(6e)
1408	(Ig)	(7b)	(5b)	(6d)
1409	(Ig)	(7b)	(5c)	(6e)
1410	(Ig)	(7n)	(5b)	(6d)
1411	(Ig)	(7n)	(5c)	(6e)
1412	(Ig)	(7r)	(5b)	(6d)
1413	(Ig)	(7r)	(5c)	(6e)
1414	(Ig)	(7z)	(5b)	(6d)
1415	(Ig)	(7z)	(5c)	(6e)

10

【0030】

式(I)および(Ia)～(Ig)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1～1415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、非置換である。式(I)および(Ia)～(Ig)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1～1415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、独立して、置換または非置換である。式(I)および(Ia)～(Ig)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1～1415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、置換である。

20

【0031】

式(I)および(Ia)～(Ig)を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415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)～(Ig)を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415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。

30

【0032】

式(I)および(Ia)～(Ig)を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415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)～(Ig)を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415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)～(Ig)を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415のい

40

50

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、特定の实施形態では、前述の实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、各非置換）である。

【0033】

式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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。

【0034】

式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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、特定の实施形態では、各ヘテロアリールは、０～３個のR⁸で置換された、例えば、非置換、１個のR⁸で置換された、または２個のR⁸で置換された、単環式ヘテロアリールである。式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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、特定の实施形態では、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。

【0035】

式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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R⁷は、独立して、オキソ、C₁－C₄アルキル、Cl、F、Br、－CN、－SF₅、－N₃、ニトロ、－SR^A、－S(O)₁₋₂R^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、－CO₂R^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)₁₋₂OR^A、－OS(O)₁₋₂R^A、－S(O)₁₋₂NR^BR^A、または－NR^BS(O)₁₋₂R^Aである。例えば式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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R⁷は、独立して、オキソ、C₁－C₄アルキル、Cl、F、Br、－CN、－SF₅、－N₃、ニトロ、－SR^A、－S(O)₁₋₂R^A、－OR^A、－NR^BR^A、または－C(O)R^Aである。

【0036】

式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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R⁸は、独立して、C₁－C₄アルキル、Cl、F、Br、－CN、－SF₅、－N₃、ニトロ、－SR^A、－S(O)₁₋₂R^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、－CO₂R^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)₁₋₂OR^A、－OS(O)₁₋₂R^A、－S(O)₁₋₂NR^BR^A、または－NR^BS(O)₁₋₂R^Aである。式（I）および（I a）～（I g）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態１～１４１５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R⁸は、独立して、C₁－C₄アルキル、Cl、F、Br、－CN、

10

20

30

40

50

—SF₅、—N₃、ニトロ、—SR^A、—S(O)₁₋₂R^A、—OR^A、—NR^BR^A、
または—C(O)R^Aである。

【0037】

いくつかの実施形態では、本開示は特に、

3'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
5-(2,6-ジヒドロキシ-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
3'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピラジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3-(フラン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3-(インドリン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-4-ペンチル-3-(9H-プリン-8-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、
3'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール、

10

20

30

40

50

3'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3-(アジリジン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3-(アジリジン-1-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3-(1H-インドール-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェ
 ニル]-2, 6-ジオール、
 3'',-メチル-6'-ペンチル-4-(ピリジン-3-イル)-[1, 1':3', 1'',-テ
 ルフェニル]-2', 4'-ジオール、
 3-(イソオキサゾール-5-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェ
 ニル]-2, 6-ジオール、
 3-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1
 , 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(4H-ピラン-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]
]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1
 , 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-
 ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-[1, 1'-ビフ
 ェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-
 [1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビフェ
 ニル]-2, 6-ジオール、
 4-(2', 4'-ジメトキシ-3'',-メチル-6'-ペンチル-[1, 1':3', 1'',-テ
 ルフェニル]-3-イル)モルホリン、
 3-(2, 6-ジメトキシ-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]-3
 -イル)ピリジン、
 2', 6'-ジメトキシ-3-メチル-4'-ペンチル-1, 1':3', 1'',-テルフェニル
 、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 1'-ビフェ
 ニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペ
 ンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジ
 オール、
 5'-メチル-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペ
 ンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジ
 オール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(1H-テト
 ラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5-(2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-
 2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-
 2(3H)-オン、
 5'-メチル-3-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4-
 ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-
 ジオール、

10

20

30

40

50

5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (1H-ピロ
 ール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (1H-ピロ
 ール-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリジン-
 2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリミジン
 -4-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピラジン-
 2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリミジン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリジン-
 3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリミジン
 -5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (ピリジン-
 4-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (フラン-2-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2
 -イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (チオフェン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (チオフェン
 -3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (チアゾール
 -5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (チアゾール
 -4-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (インドリン-2-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'
 - (プロパ-1-エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン-2-イル) -3- (9H-プリン
 -8-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3- (オキセタン-2-イル) -4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3- (オキセタン-3-イル) -4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3- (オキシラン-2-イル) -4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (アジリジン-2-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (アジリジン-1-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1-エン
 -2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 3- (1H-インドール-2-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1
 -エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、
 5', '-メチル-6'-ペンチル-2', '- (プロパ-1-エン-2-イル) -4- (ピリジン
 -3-イル) - [1, 1':3', 1', '-テルフェニル] -2', 4'-ジオール、
 3- (イソオキサゾール-5-イル) -5'-メチル-4-ペンチル-2'- (プロパ-1
 -エン-2-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -2, 6-ジオール、

3 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' -
 (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (4H - ピラ
 ン - 4 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ペンチル - 2' -
 (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロ
 パー - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー
 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル -
 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピラ
 ザール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 4 - (2', 4' - ジメトキシ - 5' - メチル - 6' - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン
 - 2 - イル) - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) モルホリン、
 3 - (2, 6 - ジメトキシ - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン - 2
 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ピリジン
 2', 6' - ジメトキシ - 5 - メチル - 4' - ペンチル - 2 - (プロパー - 1 - エン - 2 - イ
 ル) - 1, 1' : 3', 1' - テルフェニル、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピラ
 ザール - 4 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - ペ
 ンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 - ペ
 ンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1', 2', 3',
 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5 - (2, 6 - ジヒドロキシ - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 5' - メチル - 3 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4 -
 ペンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - ピロール - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' -
 テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - ピロール - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' -
 テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テト
 ラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テト
 ラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

10

20

30

40

50

5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(フラン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフエン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフエン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(インドリン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(9H-プリン-8-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(アジリジン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(アジリジン-1-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(1H-インドール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5', 5'-メチル-6'-ペンチル-4-(ピリジン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1'-テルフェニル]-2', 4'-ジオール、
 3-(イソオキサゾール-5-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(4H-ピラン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、

4 - (2', 4' - ジメトキシ - 5' - メチル - 6' - ペンチル - 1', 2', 3', 4' -
 トラヒドロ - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) モルホリン、
 2', 6' - ジメトキシ - 5 - メチル - 4' - ペンチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ -
 1, 1' : 3', 1' - テルフェニル、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' -
 - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (2, 6 - ジメトキシ - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラヒ
 ドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ピリジン、
 5' - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - ペ
 ンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - 10[
 1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 - ペ
 ンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1,
 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - テト
 ラゾール - 5 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] -
 2, 6 - ジオール、
 5 - (2, 6 - ジヒドロキシ - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン -
 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 5' - メチル - 3 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4 -
 ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ -
 [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピロ
 ール - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2,
 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピロ
 ール - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2,
 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 30
 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジ
 オール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン
 - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 -
 ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピラジン -
 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジ
 オール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン
 - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 640-
 ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン -
 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジ
 オール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン
 - 5 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 -
 ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン -
 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジ
 オール、

3 - (フラン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チアゾール - 5 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チアゾール - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (インドリン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (9H - プリン - 8 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 3 - (オキセタン - 2 - イル) - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 3 - (オキシラン - 2 - イル) - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (アジリジン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (アジリジン - 1 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (1H - インドール - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

5' - メチル - 6' - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' : 3', 1' - テルニル] - 2', 4' - ジオール、

3 - (イソオキサゾール - 5 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

3 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

エニル] - 2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(4H-ピラ
 ン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6
 -ジオール、
 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(
 (プロパー-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフ
 エニル]-2, 6-ジオール、
 4-(ベンゾチオフェン-2-イル)-2-[6-イソプロペニル-3-メチル-シクロ
 ヘズ-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、
 2-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-4-(10
 2-メチル-4-ピリジル)-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-
 2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-
 -ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラ
 ザール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオール、
 4-(2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-2'-プロパー-1-エン
 -2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1'-テル
 ニル]-3-イル) モルホリン、 20
 3-(2, 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2
 -イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) ピ
 リジン、
 2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-2-(プロパー-1-エン-2-イ
 ル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1':3', 1'-テルフェニル、および
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラ
 ザール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオールから選択させる化合物に関する。

【0038】

いくつかの実施形態では、本開示は、特に、

30

3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビフ
 エニル]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-
 2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-
 2, 6-ジオール、
 3-(フラン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオール、 40
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]
 -2, 6-ジオール、
 3'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1
 , 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1, 1'-
 ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-[1, 1'-ビフ
 エニル]-2, 6-ジオール、

50

3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 3' - メチル - 4 - ペンチル -
 [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 4 - (2', 4' - ジメトキシ - 3', ' - メチル - 6' - ペンチル - [1, 1' : 3', 1', ' - テルフェニル] - 3 - イル) モルホリン、
 3 - (2, 6 - ジメトキシ - 3' - メチル - 4 - ペンチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3
 - イル) ピリジン、
 2', 6' - ジメトキシ - 3 - メチル - 4' - ペンチル - 1, 1' : 3', 1', ' - テルフェニル
 、
 3' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 1' - ビフェ
 ニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - テト
 ラゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン -
 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン
 - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン -
 4 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (フラン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2
 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チオフェン
 - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (チオフェン
 - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ペンチル - 2' -
 (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロ
 パ - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ -
 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル -
 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 4 - (2', 4' - ジメトキシ - 5', ' - メチル - 6' - ペンチル - 2', ' - (プロパ - 1 - エン
 - 2 - イル) - [1, 1' : 3', 1', ' - テルフェニル] - 3 - イル) モルホリン、
 3 - (2, 6 - ジメトキシ - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2
 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ピリジン、
 2', 6' - ジメトキシ - 5 - メチル - 4' - ペンチル - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イ
 ル) - 1, 1' : 3', 1', ' - テルフェニル、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピラ
 ザール - 4 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1', 2', 3',
 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テト
 ラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラ
 ヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 3 - (フラン - 2 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル - 1', 2', 3', 4' - テトラヒ
 ドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、

10

20

30

40

50

5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフエン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフエン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 4-(2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-1'', 2'', 3'', 4'-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン、
 3-(2, 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピリジン、
 2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1':3', 1''-テルフェニル、
 5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 3-(フラン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフエン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフエン-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 4-(ベンゾチオフエン-2-イル)-2-[6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘズ-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、
 2-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール、
 3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール、
 4-(2', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6'-ペンチル-2''-(プロパ-1-エン-2-イル)-1'', 2'', 3'', 4'-テトラヒドロ-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン、

－２－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’：３’，１’－テルニル〕－３－イル）モルホリン、

３－（２，６－ジメトキシ－５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）ピリジン、

２’，６’－ジメトキシ－５－メチル－４’－ペンチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，１’：３’，１’－テルフェニル、および
５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオールから選択させる化合物にさらに関する。

10

【００３９】

いくつかの実施形態では、本開示は、特に、

５’－メチル－４－ペンチル－３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－３－（ピリジン－３－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－３－（ピリミジン－５－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

３－（フラン－２－イル）－５’－メチル－４－ペンチル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

20

５’－メチル－４－ペンチル－３－（チオフェン－２－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－３－（チオフェン－３－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－ペンチル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

４－（２’，４’－ジメトキシ－５’－メチル－６’－ペンチル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’：３’，１’－テルフェニル〕－３－イル）モルホリン、

３－（２，６－ジメトキシ－５’－メチル－４－ペンチル－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）ピリジン、

30

２’，６’－ジメトキシ－５－メチル－４’－ペンチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，１’：３’，１’－テルフェニル、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（ピリミジン－５－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

３－（フラン－２－イル）－５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－１’，２’，３’，４’－テトラヒドロ－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（チオフェン－２－イル）－〔１，１’－ビフェニル〕－２，６－ジオール、

５’－メチル－４－ペンチル－２’－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（チオフェン 50

- 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、
 5' - メチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ペンチル - 2' -
 (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフ
 フェニル] - 2, 6 - ジオール、
 4 - (ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 2 - [6 - イソプロペニル - 3 - メチル - シクロ
 ヘズ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - ペンチル - ベンゼン - 1, 3 - ジオール、
 2 - (6 - イソプロペニル - 3 - メチル - シクロヘキセ - 2 - エン - 1 - イル) - 4 - (2 -
 メチル - 4 - ピリジル) - 5 - ペンチル - ベンゼン - 1, 3 - ジオール、
 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5' - メチル - 4 - ペンチル -
 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 110
 - ビフェニル] - 2, 6 - ジオール、および
 5' - メチル - 4 - ペンチル - 2' - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (1H - ピラ
 ザール - 4 - イル) - 1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2
 , 6 - ジオールから選択させる化合物にさらに関する。

【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、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
 る。

20

【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、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。

【0042】

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。

30

【0043】

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、GPR
 119、TRPV1、TPRV2、PPAR（例えば、PPAR γ ）、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。

40

【0044】

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。

【0045】

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

50

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。

【0046】

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。

10

【0047】

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。

【0048】

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、PPAR γ ）、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。

20

【0049】

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、PPAR γ ）、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。

30

【0050】

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。

【0051】

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、PPAR γ ）、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、TPRV2、PPAR（例えば、PPAR γ ）、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

40

50

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。

【0052】

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。

【0053】

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。

【0054】

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）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。

【0055】

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、うつ血性心不全、うつ病、線維筋痛症、脆弱X症候群／FXTRAS、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、肥厚性癭痕、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。

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、abate-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、

10

20

30

40

50

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、ケチアピン、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（IC₅₀）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（IC₅₀）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。

10

20

【0056】

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。

【0057】

本開示によるプロドラッグは、例えば、式（I）および（Ia）～（Ig）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1～1415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。

30

【0058】

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。

40

【0059】

例えば、式（I）および（Ia）～（Ig）を参照して記載される実施形態および上記の実施形態1～1415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（I）および（Ia）～（Ig）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1～1415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

50

のカンナビノイドのプロドラッグとして作用し得る。

【0060】

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。

【0061】

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。

10

【0062】

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。

【0063】

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。

20

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

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。

30

【0067】

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。

40

【0068】

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。

【0069】

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

50

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

10

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

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。

20

【0073】

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エートであり得る。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。

30

【0074】

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。

40

【0075】

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

50

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。

【0076】

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。

【0077】

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%未満を含む。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。

【0078】

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%未満を含む。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。

【0079】

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。

【0080】

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。

【0081】

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。

【0082】

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。

【0083】

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。

【0084】

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。

10

【0085】

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。

20

【0086】

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療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、治療または予防される疾患状態、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。

【0087】

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。

30

【0088】

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、非経口投与用の化合物を約0.1～約10%w/v含有する生理学的緩衝液中に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の体重である。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の体重である。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。

40

【0089】

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

50

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。

【0090】

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。

【0091】

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對の単一結合を示す。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、アリアルアルキル、アリアルアルキル-、および-アルキルアリアルは、同一の官能基を示す。

【0092】

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、アリアルなど）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、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）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、「アリアル」であると記載されている状況では、当業者は、「アリアル」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、 $\text{N}-\text{オキシド}$ 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、 $-\text{B}-(\text{A})_a$ 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。

【0093】

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、「 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-\text{O}-$ 」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。

【0094】

「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。

【0095】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、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

10

20

30

40

50

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、「 $-(C_2-C_6 \text{ アルケニル})-O-$ 」という部分は、2～6個の炭素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。

【0096】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、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、「 $-(C_2-C_6 \text{ アルキニル})-O-$ 」という部分は、2～6個の炭素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。

【0097】

「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。

【0098】

「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。

【0099】

「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

10

20

30

40

50

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、ベンゾジオキサソリル、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、ピリミジニル、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、ピリミジニル、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。

【0100】

「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、アザービシクロ〔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。

10

20

【０１０１】

「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。

30

【０１０２】

「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。

【０１０３】

「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。

【０１０４】

「カルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－基を意味する。

40

【０１０５】

「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。

【０１０６】

「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。

【０１０７】

「オキシ」という用語は、－Ｏ－基を意味する。

【０１０８】

50

「スルホニル」という用語は、 $-SO_2-$ 基を意味する。

【0109】

「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。

【0110】

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)～(Ig)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1～1415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。

10

【0111】

「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。

【0112】

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。限定するものではないが、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としては、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挙げられるが、これらに限定されない。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。

20

【0113】

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エーション化合物は、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。

30

【0114】

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。

40

【0115】

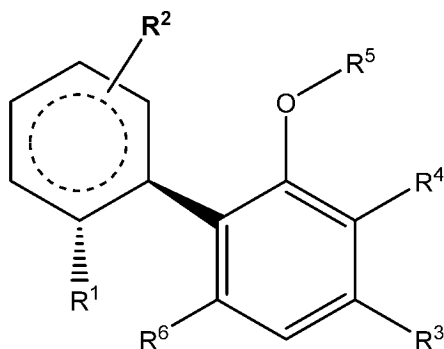
異性体は、互変異性体および幾何異性体をさらに含み得る。幾何異性体の例としては、二重結合にわたるシス異性体またはトランス異性体が挙げられるが、これらに限定されない。他の異性体は、本開示の化合物の中に企図される。異性体は、純粋な形態で、または本明細書に開示される化合物の他の異性体との混合物のいずれかで使用され得る。

50

【0116】

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、以下に示すように、天然のCBD型立体化学を有し得る：

【化9】



【0117】

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。

【0118】

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。

【0119】

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。

【0120】

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(i i)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。

【0121】

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。

【0122】

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)。

10

【0123】

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。

20

【0124】

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, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie," Houben-Weyl, 4. sup. th edition, Vol. 15/l, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H. -D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine," Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and/or in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate," Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974など標準書中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。

30

40

50

【0125】

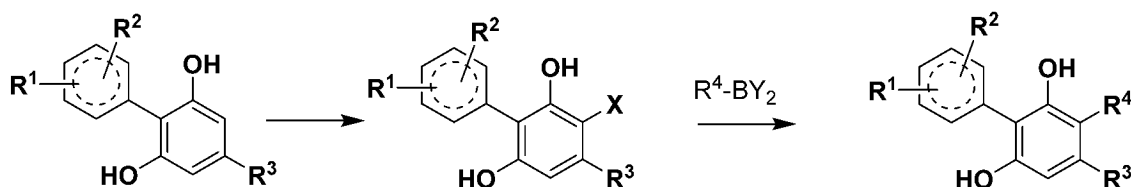
本明細書で使用される「脱離基」（例えば、LGとして好適である）は、化学反応において第1の反応物から置換される反応物質（例えば、本開示のアルキルハロゲン化物）の部分を目指す。好適な脱離基の包括的および非限定的なリストは、J. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley and Sons, N. Y. (2013)に見出すことができる。好適な脱離基の例としては、ハロゲン（ClまたはBrなど）、アセトキシ、およびスルホニルオキシ基（メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ（「トリフレート」）、p-トルエンスルホニルオキシ（「トシレート」）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

【0126】

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1～5および6a～6c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10】

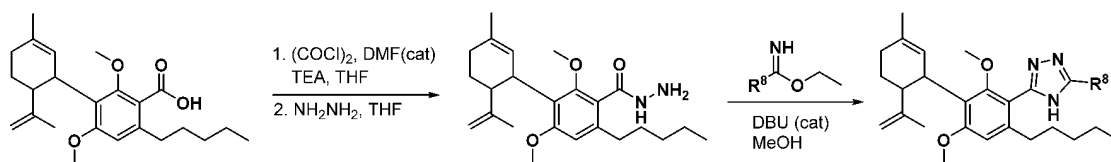
スキーム1：



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は式(I)に定義されるとおりであり、Xは、ハロゲンであり、 $-BY_2$ は、有機ホウ素（例えば $-BH_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OCH_3)_2$ 、ピナコリル-B-など）である

【化11】

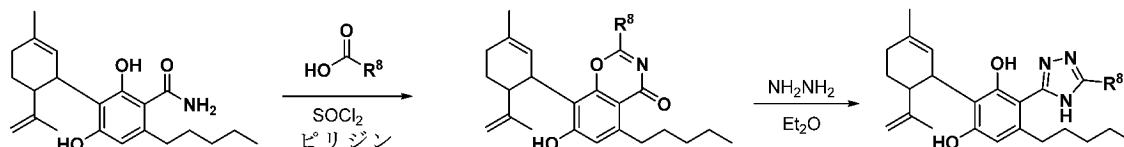
スキーム2：



式中、 R^8 は、式(I)に定義されるとおりである。

【化12】

スキーム3：



式中、 R^8 は、式(I)に定義されるとおりである。

10

20

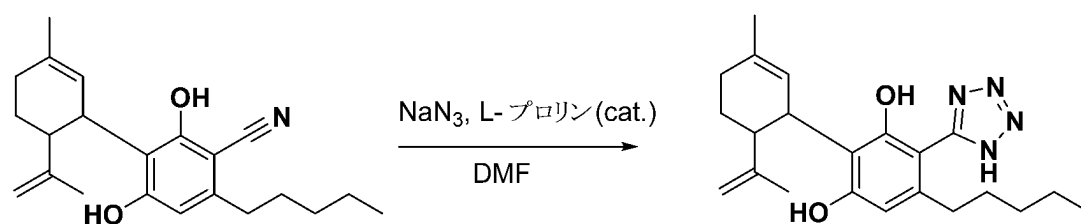
30

40

50

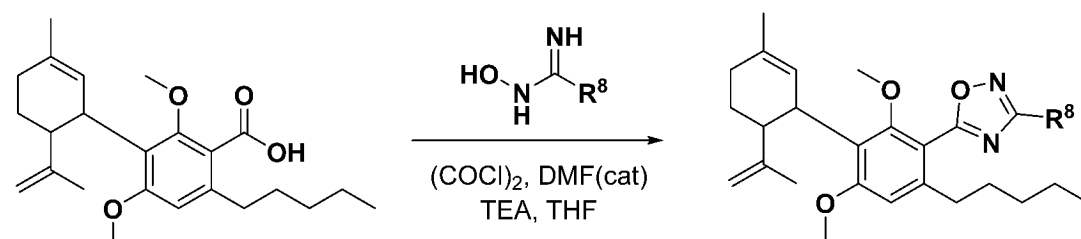
【化 1 3】

スキーム 4 :



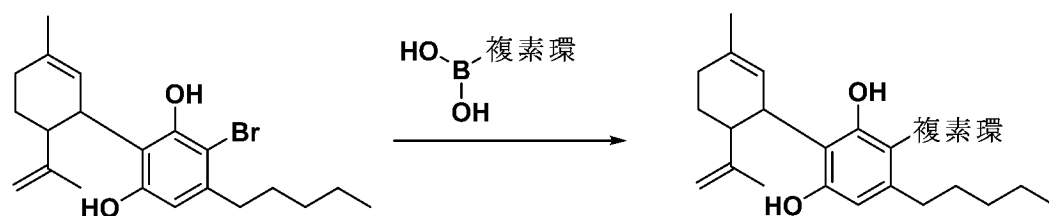
【化 1 4】

スキーム 5 :

式中、 R^8 は、式 (I) に定義されるとおりである。

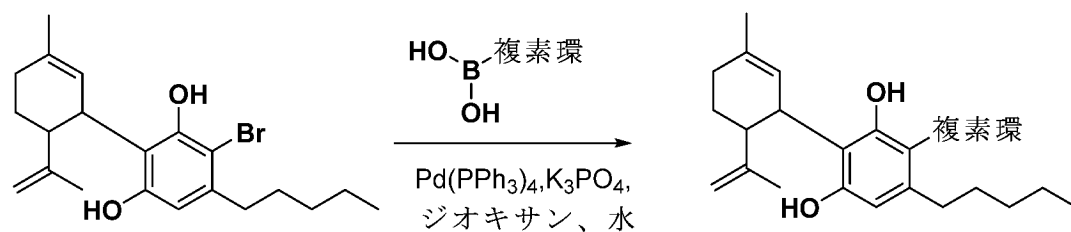
【化 1 5】

スキーム 6 a :



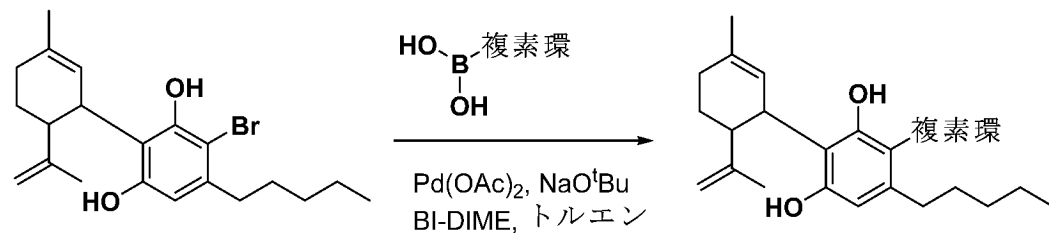
【化 1 6】

スキーム 6 b :



【化 1 7】

スキーム 6 c :



【実施例】

10

20

30

40

50

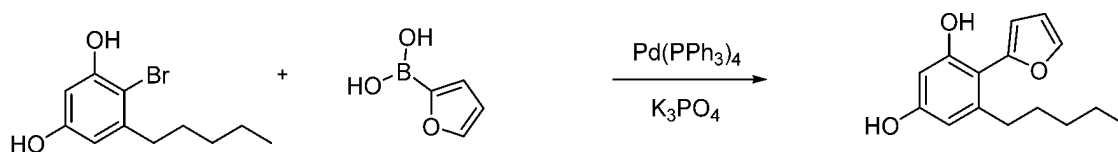
【0127】

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。

【0128】

化合物の合成および製剤

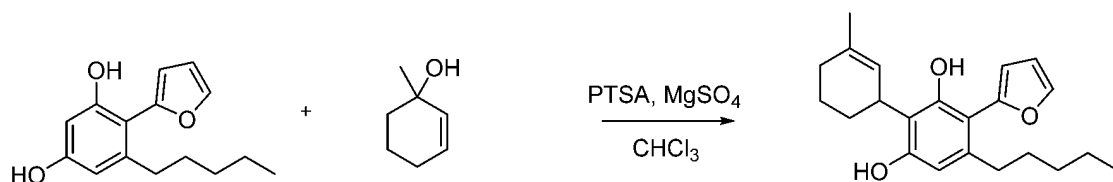
実施例 1：4-（フラン-2-イル）-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオールの調製
【化18】



攪拌バーを装着し、アルゴンでパージしたマイクロ波バイアル（10～20 mL）に、2-フリルボロン酸（345.43 mg、3.09 mmol）、パラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスフィン）（89.18 mg、77.18 μmol）および三塩基性リン酸カリウム（655.30 mg、3.09 mmol）を充填した。4-ブromo-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール（200 mg、771.79 μmol）をジメトキシエタン（DME、3 mL）中の溶液として添加し、続いて水（1 mL）を添加した。バイアルを密封し、混合物を180℃で2分間マイクロ波加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水：ブライン（1：1、2回）およびブライン（1回）で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗試料を、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。4-（2-フリル）-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール（181 mg、734.87 μmol、95%収率）を淡黄色の油として単離した。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 7.61–7.57（m, 1H）, 6.59–6.54（m, 1H）, 6.47–6.44（m, 1H）, 6.38–6.34（m, 2H）, 5.79, brs, 1H）, 4.87（brs, 1H）, 2.56–2.44（m, 2H）, 1.57–1.43（m, 2H）, 1.33–1.21（m, 4H）, 0.87（t, J = 6 Hz, 3H）。

【0129】

実施例 2：3-（フラン-2-イル）-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール（15c）
【化19】



0℃に冷却したアルゴン下の無水クロロホルム（3 mL）中の4-（2-フリル）-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール（181 mg、734.87 μmol）、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物（13.98 mg、73.49 μmol）および硫酸マグネシウム（40 mg、734.87 μmol）の攪拌懸濁液に、15分間にわたって無水クロロホルム（3 mL）中の溶液として1-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-オール（90.67 mg、808.36 μmol）を滴下した。反応混合物を室温に徐々に温め、2.5時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、DCM（2回）で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗試料を、DCMおよびヘキサンの勾配で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー

によって精製した。所望の生成物をワックス状の固体として単離した（53 mg、21 %）。

【0130】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60–7.57 (m, 1H), 6.57–6.53 (m, 1H), 6.46–6.42 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.70–5.66 (m, 1H), 4.04–3.95 (m, 1H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.09–2.04 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75–1.57 (m, 2H), 1.53–1.43 (m, 2H), 1.32–1.20 (m, 4H), 0.87 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H)。

10

【0131】

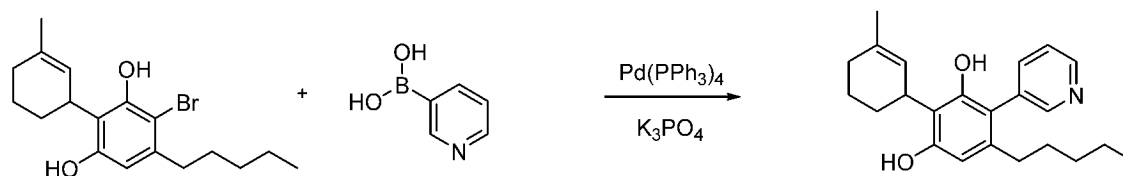
^1H NMR ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.23 (brs, 1H), 6.52–6.48 (m, 1H), 6.33–6.29 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.33–5.29 (m, 1H), 3.88–3.78 (m, 1H), 2.29–2.21 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.93–1.74 (m, 3H), 1.68–1.61 (m, 4H), 1.61–1.51 (m, 1H), 1.37–1.27 (m, 2H), 1.24–1.10 (m, 4H), 0.81 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H)。

20

【0132】

実施例3：5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (12c)

【化20】



30

攪拌バーを装着し、アルゴンでパージしたマイクロ波バイアル（2～5 mL）に、3-ピリジルボロン酸（278.34 mg、2.26 mmol）、三塩基性リン酸カリウム（480.66 mg、2.26 mmol）およびパラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスフィン）（65.42 mg、56.61 μmol ）を充填した。4-ブロモ-2-(3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール（200 mg、566.10 μmol ）をDME（3 mL）中の溶液として添加し、続いて水（1 mL）を添加した。バイアルを密封し、混合物を180℃で3分間マイクロ波加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水：ブライン（1：1、2回）およびブライン（1回）で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗試料を、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物をワックス状の固体として得た（37 mg、18 %）。 ^1H NMR ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.50–8.45 (m, 1H), 8.35–8.29 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 1H), 7.06 (br, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.39–5.34 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.92–1.68 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.62–1.50 (m, 1H), 1.32–1.22 (m, 2H), 1.14–1.01 (m, 4H), 0.75 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H)。

40

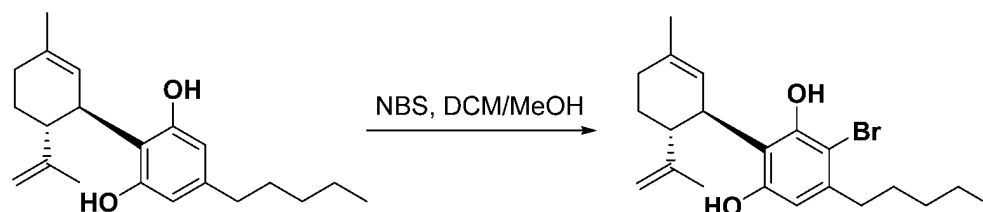
【0133】

実施例4：4-ブロモ-2-(6-イソプロペニル-3-メチルシクロヘキセ-2-エ

50

ン-1-イル)-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオールの調製

【化21】



DCM (10 mL) 中の CBD (1.11 g、3.53 mmol) の溶液に、0℃で DCM (7.65 mL) およびメタノール (MeOH、1~2 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (NBS、502.61 mg、2.82 mmol) を10分間にわたって滴下した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム五水和物水溶液 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 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、ヘキサンおよびDCMの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、(1'R, 2'R)-4-ブ

ロモ-2-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオールを暗褐色の油として得た (51% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.36 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.46 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.83 (d, $J=14.2$ Hz, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.97-0.87 (m, 3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.80。

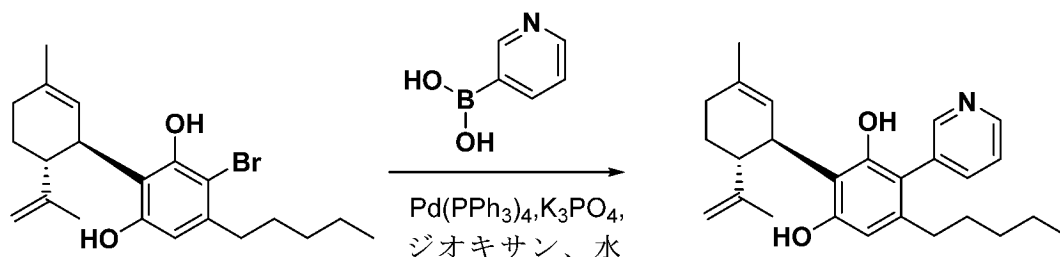
10

20

【0134】

実施例5: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (12d)

【化22】



30

ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中の 4-ブロモ-2-[(1R, 6R)-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール (150 mg、0.381 mmol) の溶液に、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、44 mg、0.038 mmol)、3-ピリジルボロン酸 (187 mg、1.53 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4 、324 mg、1.53 mmol) を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、密封されたマイクロ波バイアル中で180℃でマイクロ波条件下で5分間攪拌した。混合物を水で希釈し、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。粗混合物を、アセトニトリル水で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによって単離し、(1'R, 2'R)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオールを得た (26% 収率)。

40

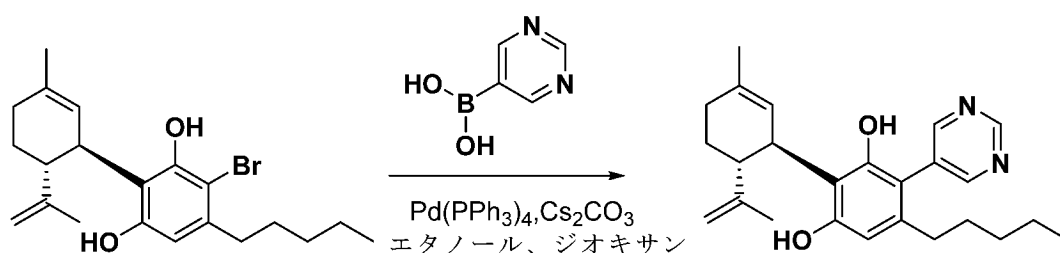
収率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.52 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=2.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.13 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.95 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=6.1$ Hz, 5H), 1.26 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.07 (td, $J=14.0, 6.0$ Hz, 4H), 0.74 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。ESI-MS $[M+H]^+$: 392.20。

【0135】

10

実施例6: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (13d)

【化23】



20

ジオキサン (2 mL) およびエタノール (1 mL) 中の4-ブロモ-2-[(1R, 6R)-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール (70 mg、0.222 mmol) の溶液に、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、12 mg、0.011 mmol)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (123 mg、0.5289 mmol) および炭酸セシウム (Cs_2CO_3 、217 mg、0.667 mmol) を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、密封されたマイクロ波バイアル中で130℃でマイクロ波条件下で6分間攪拌した。混合物を水で希釈し、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。粗混合物を、アセトニトリル水で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによって単離し、(1'R, 2'R)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオールを得た (4% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 9.10 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.51 (d, $J=20.9$ Hz, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.01 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 3H)。ESI-MS $[M+H]^+$: 393.00。

30

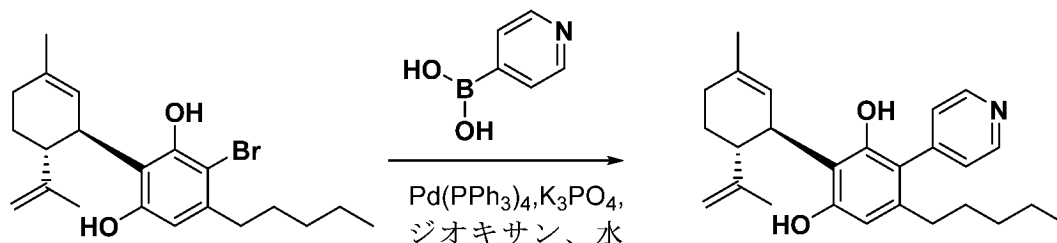
40

【0136】

実施例7: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (14d)

50

【化 2 4】

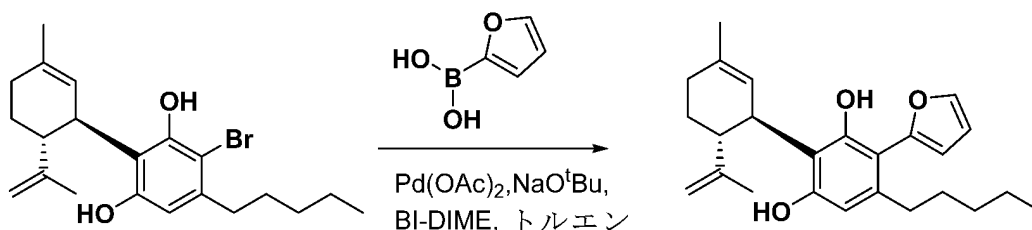


実施例 5 の手順に従って、ピリジン-4-イルボロン酸を使用して、(1' R, 2' R) 10
 -5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン
 -4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-
 ジオール (13% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.
 04 (s, 2H), 8.54 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J=5.7
 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.51 (s, 1H),
 4.48 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.16 (t, J=7.6 Hz, 3H)
 , 1.97 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.63 (s
 , 4H), 1.61 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16-
 1.03 (m, 6H), 0.75 (t, J=7.1 Hz, 3H)。ESI-MS [M+H
]⁺: 392.20。 20

【0137】

実施例 8: 3-(フラン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1
 -エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2
 , 6-ジオール (15 d)

【化 2 5】



トルエン (2 mL) 中の 4-ブロモ-2-[(1R, 6R)-(6-イソプロペニル-
 3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-
 ジオール (120 mg, 0.305 mmol) の溶液に、パラジウム (II) アセテート
 (Pd(OAc)₂, 6.8 mg, 0.030 mmol)、2-フリルボロン酸 (136
 mg, 1.22 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (NaO^tBu, 88 mg
 , 0.915 mmol) および 3-(*tert*-ブチル)-4-(2, 6-ジメトキシフェニル
)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d][1, 3]オキサホスホール (*rac* BI-DIME 40
 E, 20 mg, 0.061 mmol) を得た。混合物をアルゴンで脱気し、マイクロ波条
 件下で 150℃ で 3 分間、次いで 180℃ で 2 分間、密封されたマイクロ波バイアル中で
 攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾
 燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、アセトニトリル水で溶出する逆相カラムクロマ
 トグラフィーによって単離し、(1' R, 2' R)-3-(フラン-2-イル)-5'-メ
 チル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テト
 ラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (19% 収率) を得た。¹H
 NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60-7.55 (m, 1H), 6.5
 4 (dd, J=3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=3.1 Hz, 1H),
 6.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.63 (s, 50

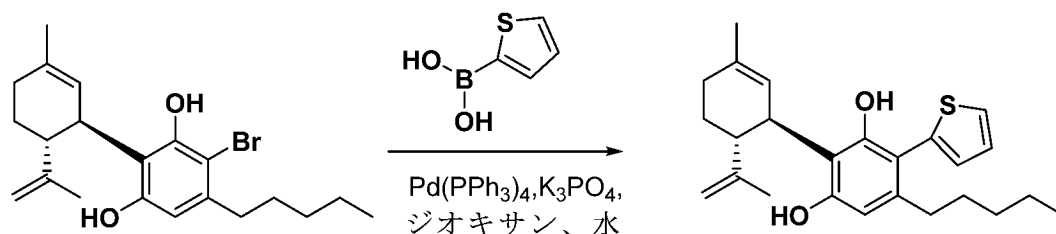
1 H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.44 (td, J=7.6, 4.5 Hz, 2H), 2.24 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.11 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.83 (d, J=9.9 Hz, 6H), 1.71 (s, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.53-1.42 (m, 3H), 1.24 (dd, J=6.9, 3.0 Hz, 4H), 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺: 381.20。

【0138】

実施例9: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (16d)

【化26】

10



実施例5の手順に従って、チオフェン-2-イルボロン酸を使用して、(1'R, 2'R)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (31%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.2, 3.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=3.4, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.98 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.82 (d, J=2.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 5H), 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺: 397.10。

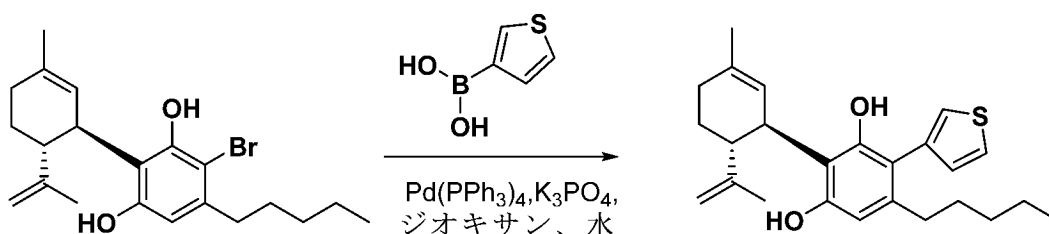
30

【0139】

実施例10: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (17d)

【化27】

40



実施例5の手順に従って、チオフェン-3-イルボロン酸を使用して、(1'R, 2'R)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (31%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=4.9, 1.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.99 (d, J=7.6 Hz,

50

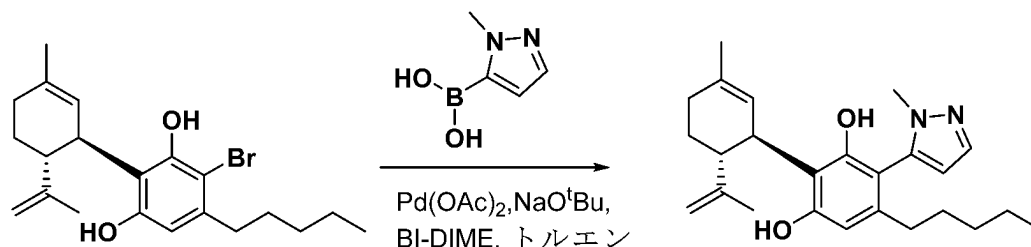
1 H), 2.55–2.46 (m, 1 H), 2.34–2.27 (m, 2 H), 2.26–2.17 (m, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 2.03 (s, 1 H), 1.83 (d, J=13.1 Hz, 6 H), 1.70 (s, 3 H), 1.58 (s, 1 H), 1.46–1.35 (m, 2 H), 1.26–1.11 (m, 4 H), 0.83 (t, J=6.9 Hz, 3 H)。ESI-MS [M+H]⁺: 397.20。

【0140】

実施例 11: 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (33 d)

【化 28】

10



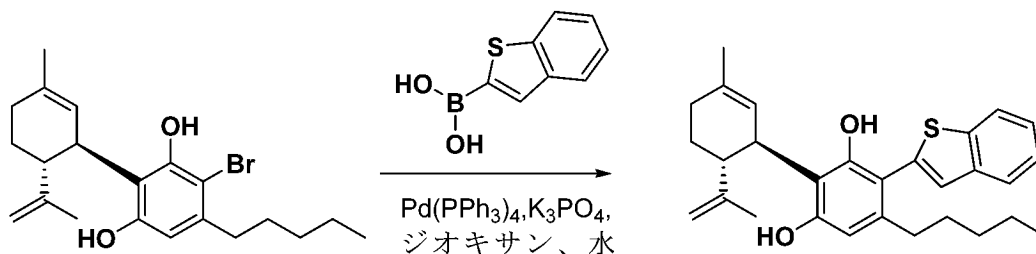
実施例 8 の手順に従って、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ボロン酸を使用して、(1' R, 2' R)-5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (18% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 9.10 (s, 2 H), 8.55 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.51 (d, J=20.9 Hz, 2 H), 3.98–3.88 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.23–2.06 (m, 3 H), 2.02–1.89 (m, 1 H), 1.78–1.66 (m, 2 H), 1.63 (m, 6 H), 1.33–1.21 (m, 2 H), 1.18–1.01 m, 4 H), 0.78–0.71 (m, 3 H)。ESI-MS [M+H]⁺: 393.0。

【0141】

実施例 12: 4-(ベンゾチオフェン-2-イル)-2-[6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘズ-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール (34 d)

【化 29】

30



40

実施例 5 の手順に従って、ベンゾ [b] チオフェン-2-イルボロン酸を使用して、4-(ベンゾチオフェン-2-イル)-2-[(1 R, 6 R)-6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘズ-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-ベンゼン-1, 3-ジオール (12% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.86 (dd, J=21.5, 7.1 Hz, 2 H), 7.41 (q, J=6.3, 5.8 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 2.47 (dd, J=7.9, 2.9 Hz, 3 H), 2.29 (s, 1 H), 2.20 (s, 1 H), 2.14 (s, 1 H), 1.84 (d, J=7.

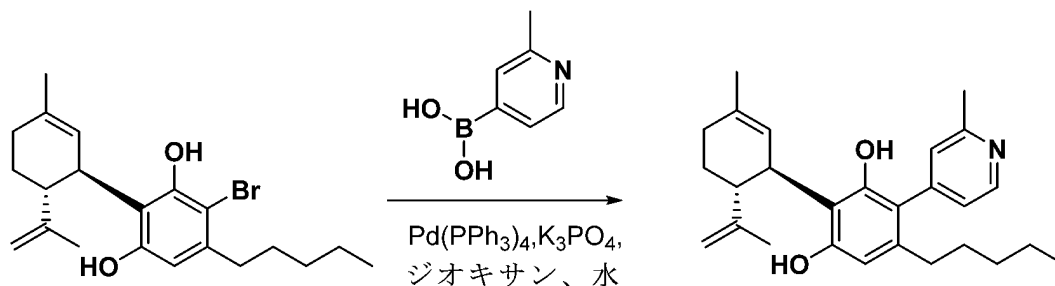
50

9 Hz, 6 H), 1.70 (s, 3 H), 1.52 (p, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.23 (d, J = 3.0 Hz, 4 H), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。ESI-MS [M+H]⁺: 447.10。

【0142】

実施例 13: 2-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール (35d)

【化30】



10

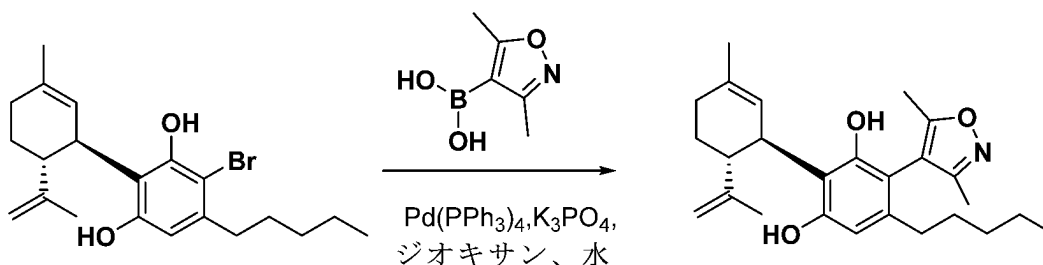
実施例 5 の手順に従って、(2-メチルピリジン-4-イル) ボロン酸を使用して、2-(1R, 6R)-(6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-イル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール (3.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 16.2, 9.3 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.17 (d, J = 8.2 Hz, 3 H), 1.61 (d, J = 9.4 Hz, 6 H), 1.25 (d, J = 13.8 Hz, 4 H), 1.08 (s, 5 H), 0.74 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。ESI-MS [M+H]⁺: 406.20。

20

【0143】

実施例 14: 3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (36d)

【化31】



40

実施例 5 の手順に従って、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ボロン酸を使用して、(1'R, 2'R)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (4% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.40 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.53 (s, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.50-2.38 (m, 2 H), 2.28 (s, 4 H), 2.20 (q, J = 16.8, 13.1 Hz, 7 H), 2.11 (s, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.94-1.76 (m, 9 H), 1.74 (s, 5 H), 1.40 (s, 2 H), 1.19 (ddd, J = 22.9, 14.7, 9.1 Hz, 6 H), 0.84 (t, J = 7

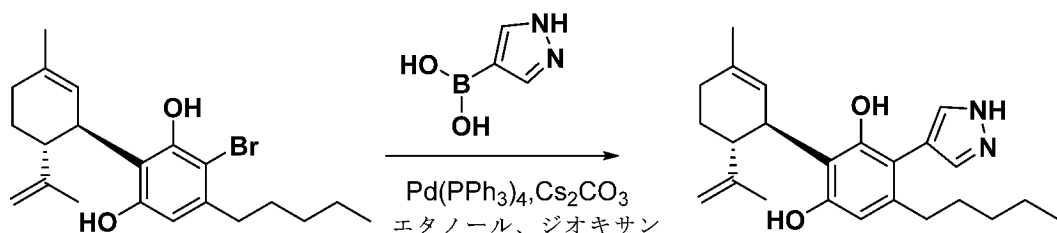
50

. 0 Hz, 5 H)。ESI-MS $[M+H]^+$: 410.00。

【0144】

実施例15: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (41d)

【化32】



10

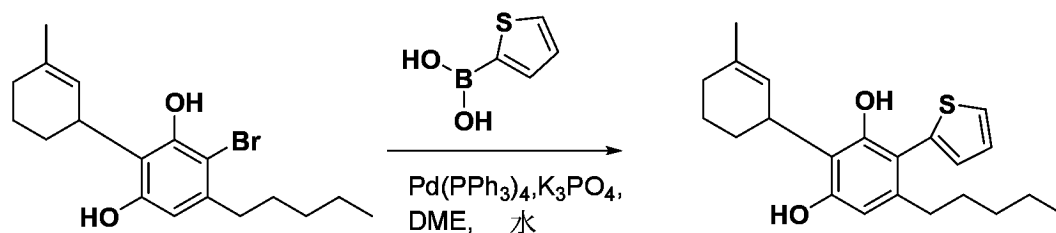
実施例6の手順に従って、(1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を使用して、(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (2%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.98 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.32 (d, $J=1.7$ Hz, 4H), 2.27-1.88 (m, 27H), 1.82 (s, 7H), 1.69 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.33-1.15 (m, 5H), 0.84 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。ESI-MS $[M+H]^+$: 381.20。

20

【0145】

実施例16: 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (16c)

【化33】



30

実施例5の手順に従って、チオフェン-2-イルボロン酸を使用して、5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (30%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (dd, $J=5.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=5.2, 3.4$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.98 (dt, $J=5.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.01 (dd, $J=18.1, 6.0$ Hz, 2H), 1.92 (dd, $J=12.9, 2.5$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.49 (dt, $J=15.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.30-1.18 (m, 5H), 0.85 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

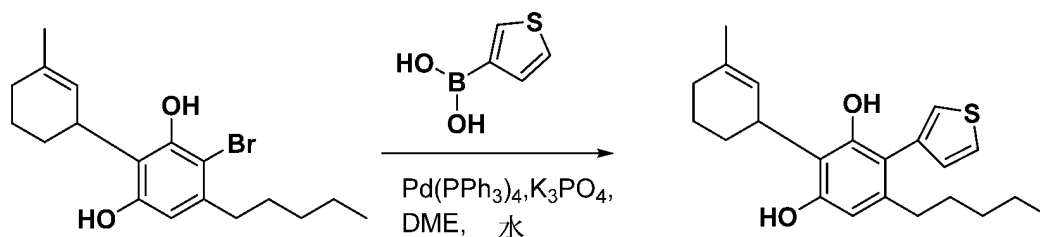
40

【0146】

実施例17: 5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (17c)

50

3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (17c)
【化34】



10

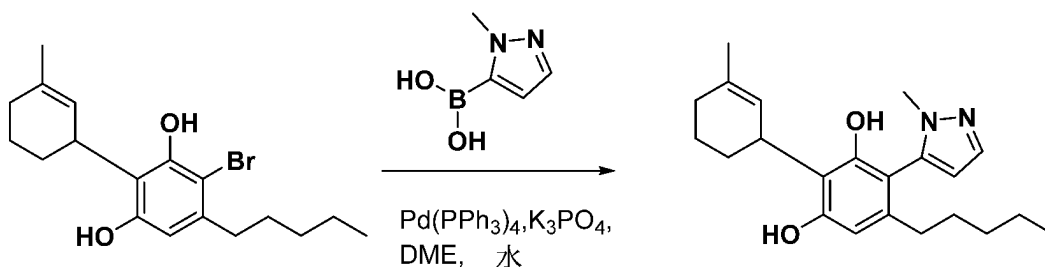
実施例5の手順に従って、チオフェン-3-イルボロン酸を使用して、5'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (47%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (dd, $J=4.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=2.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=4.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.98 (dq, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.60 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 1.43 (dt, $J=15.4, 7.4$ Hz, 3H), 1.26-1.16 (m, 5H), 0.84 (t, $J=6.9$ Hz, 4H)。

20

【0147】

実施例18: 5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (33c)

【化35】



30

実施例5の手順に従って、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を使用して、5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (16%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.69 (s, 1H), 6.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J=3.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.60 (d, $J=10.7$ Hz, 6H), 1.41 (d, $J=3.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=11.0$ Hz, 5H), 0.90-0.81 (m, 4H)。

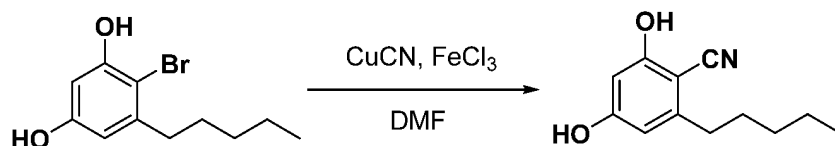
40

【0148】

実施例19: 2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチル-ベンゾニトリルの調製

50

【化 3 6】

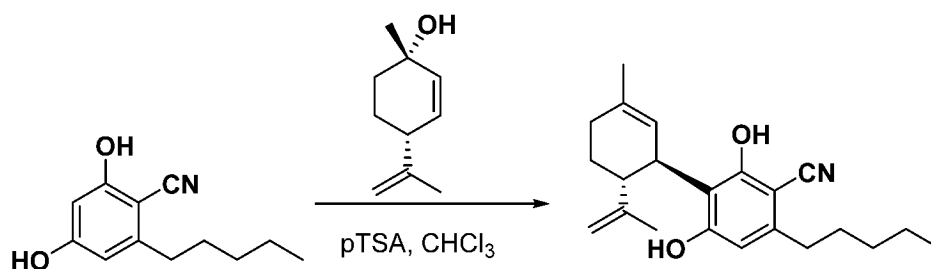


無水N、N-ジメチルホルムアミド（DMF、1.2 mL）中の4-ブロモ-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール（155 mg、0.589 mmol）の溶液に、シアニ化第一銅（CuCN、133 mg、1.50 mmol）を添加した。混合物をマイクロ波バイアル中で密封し、150℃で2時間油浴中に配置した。2時間後、混合物を100℃に冷却し、塩化第二鉄（FeCl₃、145 mg、0.897 mmol）を含有する1 mLの10% HCl溶液を添加した。混合物を100℃でさらに30分間攪拌した。混合物を水の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離し、2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチル-ベンゾニトリル（46%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 6.36（d, J=2.2 Hz, 1H）, 6.31（d, J=2.2 Hz, 1H）, 5.71（s, 1H）, 5.30（s, 1H）, 2.76-2.70（m, 2H）, 1.67（dt, J=15.2, 7.5 Hz, 4H）, 1.41-1.34（m, 5H）, 0.93（t, J=6.9 Hz, 4H）。¹³C NMR（101 MHz, クロロホルム-d）δ 162.34, 159.97, 149.99, 115.57, 89.31, 34.46, 31.39, 29.87, 22.34。

【0149】

実施例 20：2,6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリルの調製

【化 3 7】



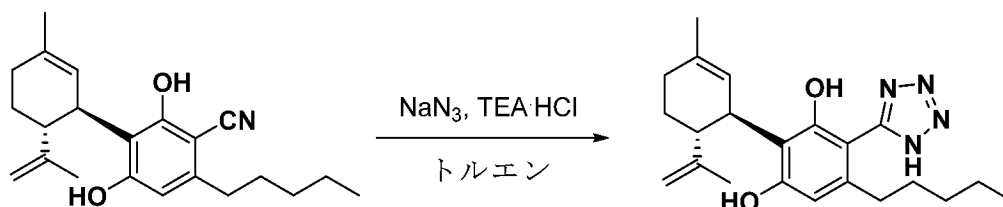
無水クロロホルム（CHCl₃、6 mL）およびp-トルエンスルホン酸-水和物（pTSA、18 mg、0.095 mmol）中の2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチル-ベンゾニトリル（195 mg、0.950 mmol）の溶液に、0℃で（1S, 4R）-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキセ-2-エン-1-オール（159 mg、1.05 mmol）を15分間にわたってCHCl₃（5 mL）の溶液として滴下した。次いで、得られた混合物を室温に温め、さらに3時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（NaHCO₃、5 mL）でクエンチし、DCMで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離し、（1'R, 2'R）-2,6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル（57%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 6.30（d, J=47.1 Hz, 1H）, 5.55（s, 1H）, 4.65（s

, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 2.72–2.62 (m, 2 H), 2.36 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 2.30–2.19 (m, 1 H), 1.82 (d, J = 12.6 Hz, 5 H), 1.69 (s, 3 H), 1.68–1.61 (m, 2 H), 1.59 (s, 7 H), 1.44–1.30 (m, 5 H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。

【0150】

実施例 21: 5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (3 d)

【化 38】



10

トルエン (2.75 mL) 中の (1' R, 2' R)-2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル (187 mg、0.550 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (NaN₃、107 mg、1.65 mmol) および トリエチルアミンハイドロクロライド (227 mg、1.65 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下で密封されたバイアル中で 110 °C で 48 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、アセトニトリル水で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによって単離し、(1' R, 2' R)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (3% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.60–6.38 (m, 2 H), 5.61 (s, 1 H), 4.69–4.33 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 3.51–2.91 (m, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 2.51–2.40 (m, 1 H), 2.39–2.11 (m, 2 H), 1.79 (d, J = 41.4 Hz, 11 H), 1.48–1.22 (m, 6 H), 1.00–0.81 (m, 4 H)。ESI-MS [M+H]⁺: 382.90。

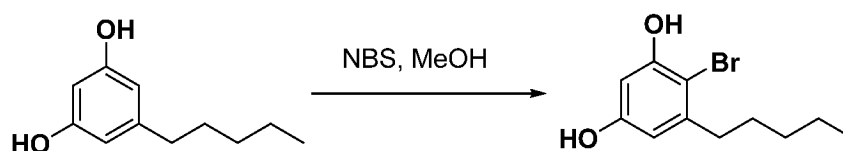
20

30

【0151】

実施例 22: 4-ブロモ-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオールの調製

【化 39】



40

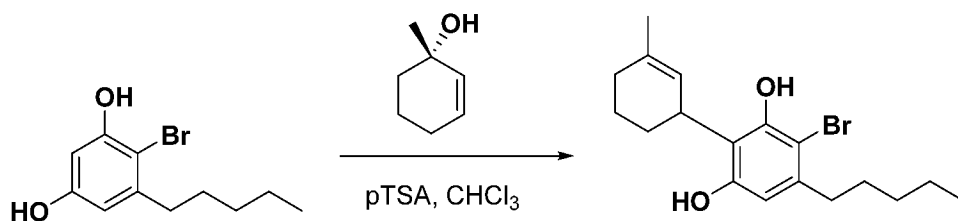
実施例 4 の手順に従って、5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオールを使用して、4-ブロモ-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール (77% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.43 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 2.69–2.63 (m, 2 H), 1.67–1.55 (m, 4 H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 5 H), 0.93 (d, J = 14.0 Hz, 3 H)。

【0152】

実施例 23: 4-ブロモ-2-(3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-

50

ペンチルベンゼン-1,3-ジオールの調製
【化40】



実施例20の手順に従って、4-ブロモ-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオールおよび(S)-1-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-オールを使用して、4-ブロモ-2-(3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオール(47%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 6.38(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.81(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.05-3.96(m, 1H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.23-2.10(m, 1H), 2.07(s, 1H), 2.05-1.86(m, 3H), 1.82(s, 4H), 1.58(s, 6H), 1.38(h, J=3.5Hz, 5H), 1.32-1.26(m, 1H), 0.96-0.90(m, 4H)。

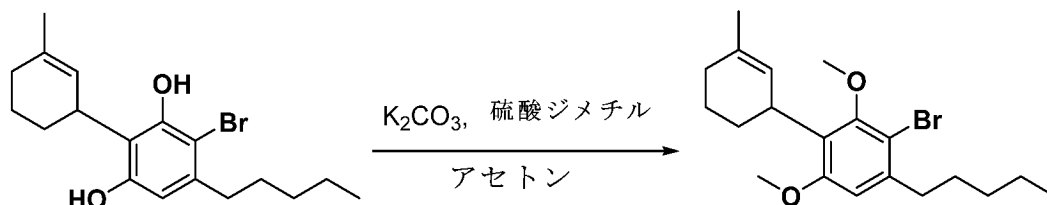
10

【0153】

実施例24: 4-ブロモ-1,3-ジメトキシ-2-(3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチルベンゼンの調製

20

【化41】



無水アセトン(12.3mL)中の4-ブロモ-2-(3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル)-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオール(1.3g、3.68mmol)および炭酸カリウム(K₂CO₃、1.53g、11.04mmol)の溶液に、硫酸ジメチル(1.39g、11.04mmol)を添加した。得られた混合物を4時間還流させた。混合物を1MのHClおよびジエチルエーテルで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 6.57(s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.96-3.88(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.75-2.69(m, 2H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.91(t, J=11.8Hz, 3H), 1.75(s, 2H), 1.71(s, 3H), 1.68-1.56(m, 4H), 1.44-1.36(m, 4H), 0.98-0.92(m, 3H)。

30

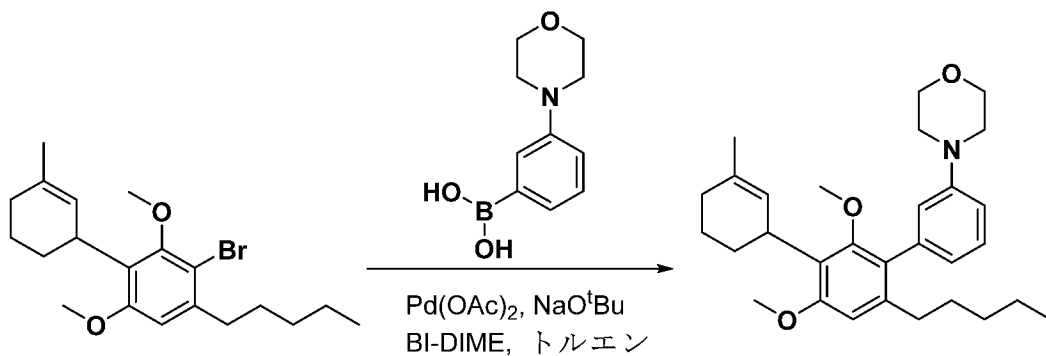
【0154】

実施例25: 4-(2',4'-ジメトキシ-5',5'-メチル-6'-ペンチル-1'',2'',3'',4''-テトラヒドロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン(38c)

40

50

【化 4 2】



10

トルエン（3.64 mL）中の4-ブromo-1,3-ジメトキシ-2-（3-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-イル）-5-ペンチル-ベンゼン（139 mg、0.317 mmol）の溶液に、パラジウム（II）アセテート（Pd（OAc）₂、7 mg、0.036 mmol）、（3-モルフォリノフェニル）ボロン酸（113 mg、0.546 mmol）、ナトリウムtert-ブトキシド（NaOtBu、105 mg、1.09 mmol）および3-（t-ブチル）-4-（2,6-ジメトキシフェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサホスホール（rac BI-DIME、24 mg、0.073 mmol）を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、マイクロ波条件下で110℃で1時間、次いで180℃で2分間、密封されたマイクロ波バイアル中で攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗試料を、ヘキサンおよびジエチルエーテルの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物（21%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 7.32（t, J=8.0 Hz, 1H）, 6.91（d, J=7.7 Hz, 1H）, 6.87-6.82（m, 2H）, 6.61（s, 1H）, 5.35（s, 1H）, 3.92（d, J=13.1 Hz, 1H）, 3.91-3.88（m, 4H）, 3.82（s, 3H）, 3.27（s, 3H）, 3.19（dd, J=5.6, 3.9 Hz, 5H）, 2.43-2.34（m, 2H）, 1.96（dd, J=25.1, 13.1 Hz, 3H）, 1.70（s, 4H）, 1.52-1.42（m, 2H）, 1.28-1.15（m, 4H）, 0.84（t, J=6.7 Hz, 3H）。

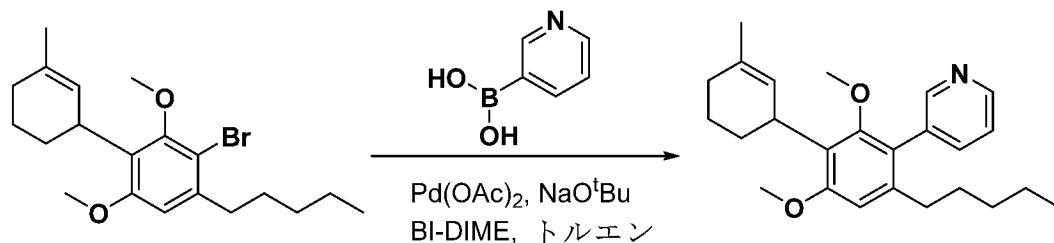
20

30

【0155】

実施例 26：3-（2,6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）ピリジン（39 c）

【化 4 3】



40

実施例 25 の手順に従って、ピリジン-3-イルボロン酸を使用して、3-（2,6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）ピリジン（64%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 8.61-8.56（m, 2H）, 7.65（d, J=7.8 Hz, 1H）, 7.36（s, 1H）, 6.63（s, 1H）, 5.33（s, 1H）, 4.11-4.04（m, 1H）, 3.90（s, 1H）, 1.94（s, 7H）, 1.70（s, 5H）, 7.31-7.26（m, 2H）, 3.83（s, 3H）, 3.2

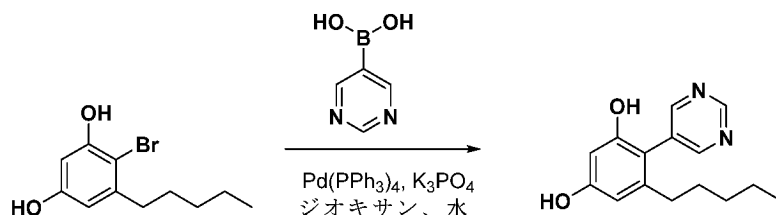
50

1 (s, 3 H), 2.38 (s, 2 H), 1.46 (s, 4 H), 1.19 (s, 4 H), 1.00 (s, 2 H), 0.85–0.79 (m, 3 H)。

【0156】

実施例 27：5-ペンチル-4-(ピリミジン-5-イル)ベンゼン-1,3-ジオールの調製

【化 4 4】



10

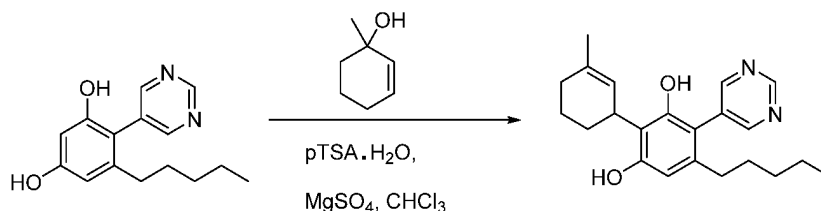
清潔で乾燥しアルゴンでパージした、攪拌バーを装着したマイクロ波バイアル中に、4-ブロモ-5-ペンチル-ベンゼン-1,3-ジオール (150 mg、578.84 μmol) を充填し、続いて、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) (66.89 mg、57.88 μmol)、三塩基性リン酸カリウム (491.48 mg、2.32 mmol) を添加した。次に、1,4-ジオキサン (4.25 mL) および、水 (1.40 mL) を添加し、反応混合物全体をアルゴンで脱気した。反応物をマイクロ波条件下で行った (180°C、10分)。次いで、反応物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈した。2つの相および水相を、酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた有機画分を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 8.70 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 6.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.34 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.38–2.30 (m, 2 H), 1.27–1.19 (m, 4 H), 1.18 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 0.86–0.79 (m, 3 H)。

20

【0157】

実施例 28：5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール (13c) の調製

30



清潔で乾燥しアルゴンでパージした、丸底フラスコに、5-ペンチル-4-ピリミジン-5-イル-ベンゼン-1,3-ジオール (55 mg、212.92 μmol) およびクロロホルム (3 mL) を充填した。フラスコを氷浴中に入れ、続いてp-トルエンスルホン酸-水和物 (4.05 mg、21.29 μmol 、3.27 μL) を添加し、1-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-オール (28.66 mg、255.50 μmol) を滴下した。反応混合物を氷浴中で30分間攪拌し、次いで6時間にわたって室温に徐々に温めた。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液を使用してクエンチし、有機層を飽和 NaHCO_3 (5 mL $\times$ 2回) およびブライン (5 mL $\times$ 1回) を使用して洗浄した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、所望の生成物 (6 mg、8%収率) を白色の固体として得た。

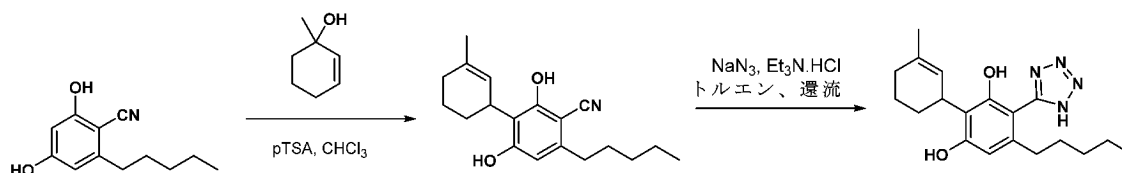
40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.91–6.32 (broad, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.47–2.25 (m, 2H), 2.04 (m, J = 4.8 Hz, 1H), 1.92 (m, J = 5.4 Hz, 1H), 1.85–1.78 (m, 3H), 1.78–1.66 (m, 3H), 1.64–1.48 (m, 1H), 1.48–1.33 (m, 2H), 1.19 (m, J = 7.0, 3.0 Hz, 4H), 0.86–0.77 (m, 3H)。m/z = 353.200 (M+1)。

【0158】

実施例 29：5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール (3c) 10
【化 46】



ステップ 1：2, 6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-
-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリルの調製。クロロホルム
(25 mL) 中の 2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチル-ベンゾニトリル (851.80 20
mg、4.15 mmol) および p-トルエンスルホン酸-水和物 (78.94 mg、4
15.00 μmol) の溶液に、0℃で15分間にわたってクロロホルム (15 mL) 中
の 1-メチルシクロヘキセ-2-エン-1-オール (512.05 mg、4.57 mmol)
を滴下した。室温で2時間攪拌した後、NaHCO₃ 飽和水溶液を添加し、混合物を
DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗反応混
合物を、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー
によって精製した。所望の生成物をワックス状のベージュ固体として単離した (41%
収率)。

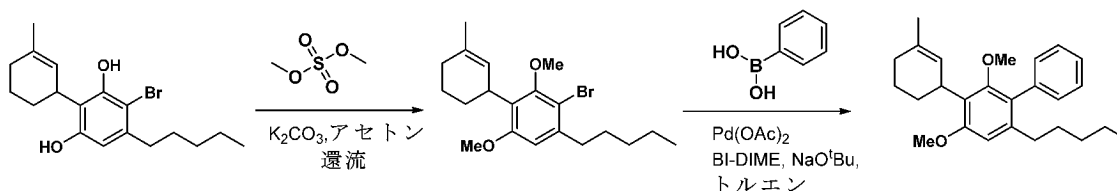
【0159】

ステップ 2：5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)- 30
1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール。2,
6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-[
1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル (100 mg、333.99 μmol)、
NaN₃ (52.11 mg、801.59 μmol) および Et₃N.HCl の溶液に、
MWバイアル中のトルエン (1.67 mL) を添加した。バイアルを密封し、120℃で
24時間、激しく攪拌しながら油浴中に配置した。反応物を室温に冷却し、1MのHCl
の添加によってクエンチし、DCMで希釈した。2つの層を分画し、水相をDCM (2回
) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、
水 (0.1%ギ酸) および MeCN (0.1%ギ酸) の勾配で溶出する分取HPLCによ
って精製した。所望の生成物を白色の固体として単離した (6%収率)。 ^1H NMR (40
400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.44 (s, 1H), 5.70–5.66 (m,
1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.92 (d
dt, J = 12.1, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 1.87–1.83 (m, 3H),
1.80–1.54 (m, 4H), 1.44–1.33 (m, 3H), 1.31–1.2
5 (m, 9H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。m/z 341 [M-1]。

【0160】

実施例 30：2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロ-1, 1': 3', 1''-テルフェニル (40c)

【化 4 7】



ステップ1：3'-ブロモ-2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1'-ビフェニルの調製。無水アセトン（12.3 mL）中の3-ブロモ-5'-メチル-4-ペンチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ- [1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジオール（1.3 g、3.68 mmol）および K_2CO_3 （1.53 g、11.04 mmol）の溶液に、硫酸ジメチル（1.39 g、11.04 mmol、1.05 mL）を添加し、得られた混合物を4時間還流させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、1 MのHClでクエンチした。水相をジエチルエーテル（4回）で抽出し、有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した（98%収率）。粗生成物は、次のステップに進むのに十分な純度であった。

【0161】

ステップ2：2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1'-ビフェニル。3'-ブロモ-2', 6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1'-ビフェニル（57 mg、149.47 μ mol）、フェニルボロン酸（27.34 mg、224.21 μ mol）、 $Pd(OAc)_2$ （3.36 mg、14.95 μ mol）、ナトリウムtert-ブトキシド（43.09 mg、448.41 μ mol）、rac-BI-DIME（CAS番号：1246888-90-3、9.88 mg、29.89 μ mol）およびトルエン（0.6 mL）を充填した丸底フラスコ。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで110℃で12時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、DCMで希釈した。水相をDCM（2回）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、DCMおよびヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物をワックス状のベージュ固体として得た（33%収率）。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.44–7.40（m, 2H），7.37–7.25（m, 3H），6.63（s, 1H），5.37（s, 1H），3.95（broad s, 1H），3.84（s, 3H），3.22（s, 3H），2.46–2.35（m, 2H），2.19–1.90（m, 4H），1.82（m, 1H），1.76–1.63（m, 4H），1.52–1.43（m, 2H），1.27–1.12（m, 4H），0.87–0.79（m, 3H）。

【0162】

実施例31：

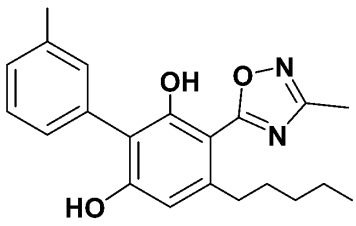
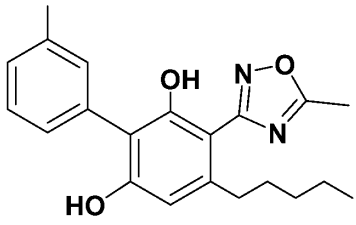
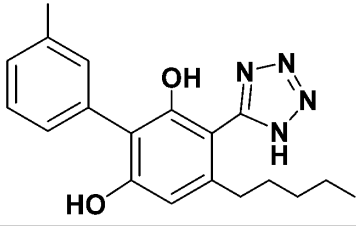
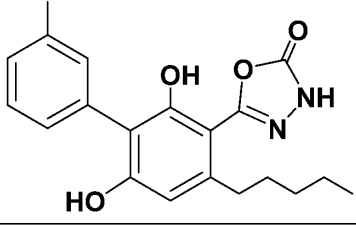
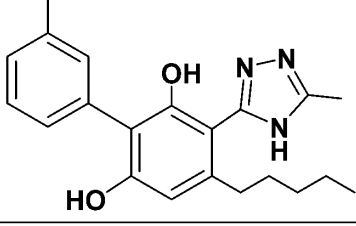
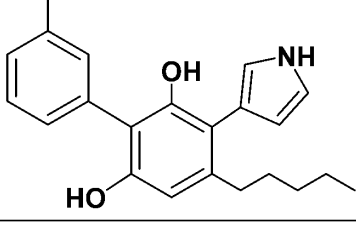
以下の化合物は、スキーム1～5、および6a～6c、ならびに実施例1～30を考慮して、当業者に既知の手順に従って調製され得る。

【数 4】

30

40

50

化合物 番号	名 称	構 造
1a	3'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
2a	3'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
3a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
4a	5-(2,6-ジヒドロキシ-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	
5a	3'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
6a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

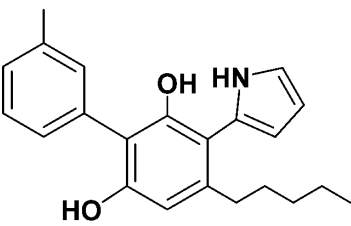
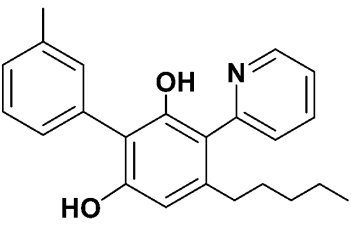
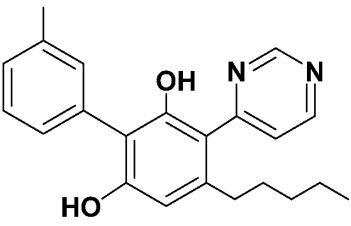
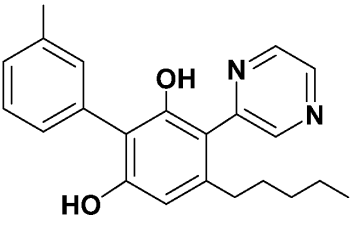
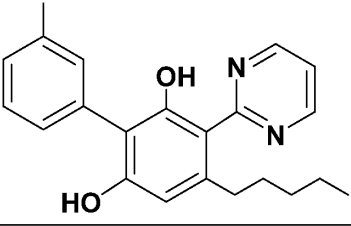
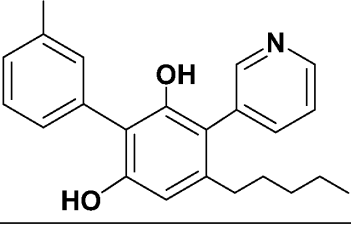
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
7a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロ ール-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
8a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジ ン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6- ジオール	
9a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミ ジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
10a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピラジ ン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6- ジオール	
11a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミ ジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
12a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジ ン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6- ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
13a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミジン-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
14a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
15a	3-(フラン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
16a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
17a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
18a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

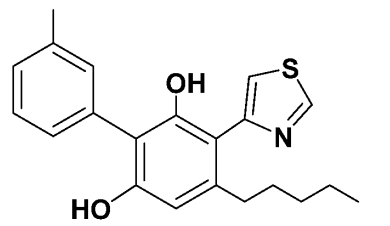
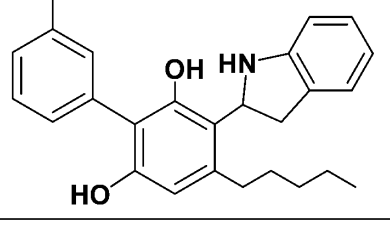
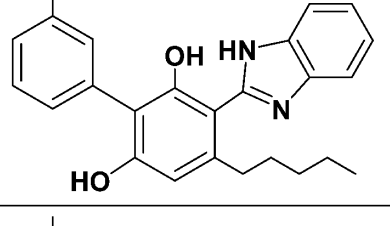
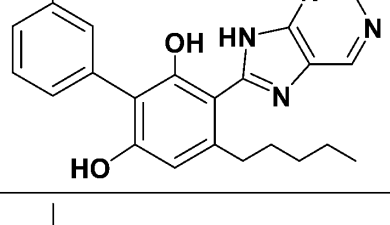
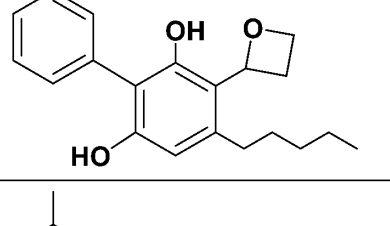
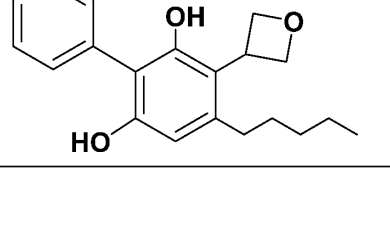
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
19a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
20a	3-(インドリン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
21a	3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
22a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(9H-プリン-8-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
23a	3'-メチル-3-(オキシタン-2-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
24a	3'-メチル-3-(オキシタン-3-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

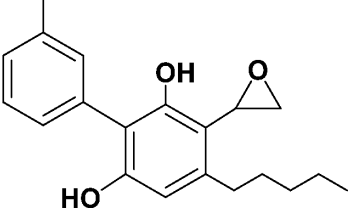
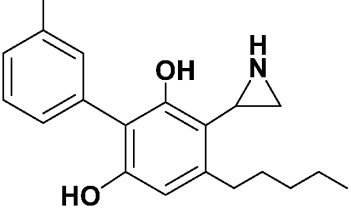
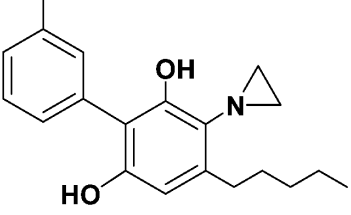
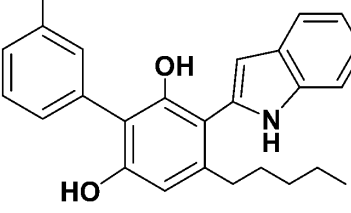
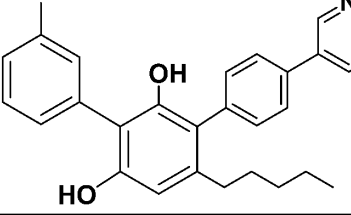
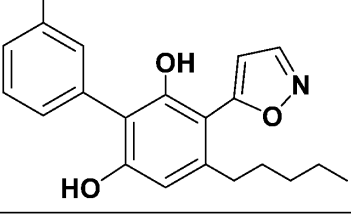
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
25a	3'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)- 4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
26a	3-(アジリジン-2-イル)-3'-メチル- 4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
27a	3-(アジリジン-1-イル)-3'-メチル- 4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]- 2,6-ジオール	
28a	3-(1H-インドール-2-イル)-3'-メ チル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニ ル]-2,6-ジオール	
29a	3''-メチル-6'-ペンチル-4-(ピリジ ン-3-イル)-[1,1':3',1''-テルフェ ニル]-2',4'-ジオール	
30a	3-(イソオキサゾール-5-イル)-3'- メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェ ニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
31a	3-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
32a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(4H-ピラン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
33a	3'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
34a	3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
35a	3'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
36a	3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
37a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
38a	4-(2',4'-ジメトキシ-3''-メチル-6'-ペンチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン	
39a	3-(2,6-ジメトキシ-3'-メチル-4-ペンチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピリジン	
40a	2',6'-ジメトキシ-3-メチル-4'-ペンチル-1,1':3',1''-テルフェニル	
41a	3'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
1b	5'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
2b	5'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
3b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
4b	5-(2,6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	
5b	5'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
6b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピロール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
7b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
8b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

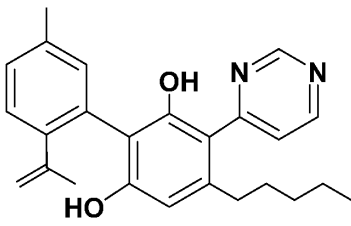
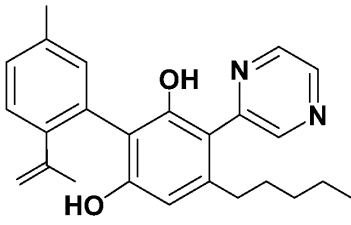
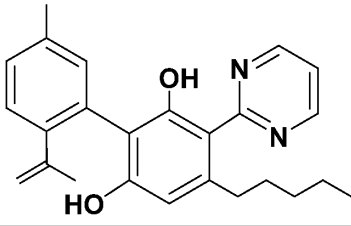
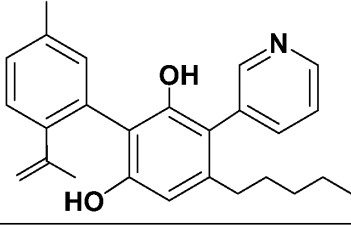
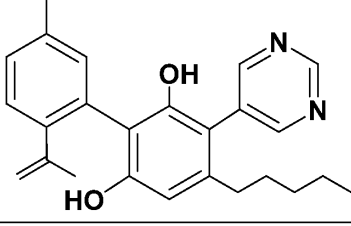
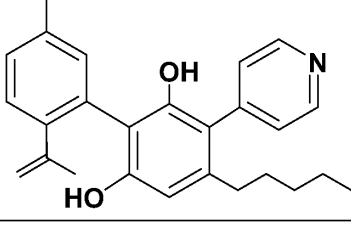
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
9b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
10b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピラジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
11b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
12b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
13b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
14b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

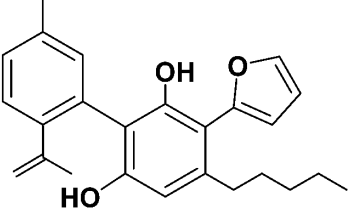
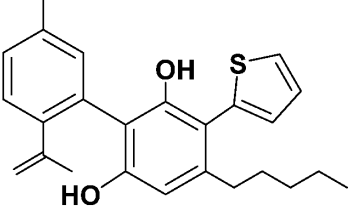
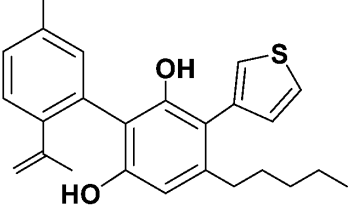
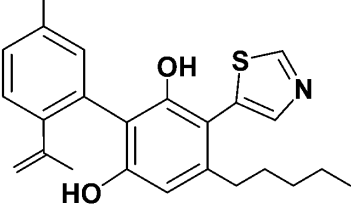
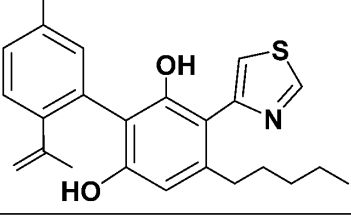
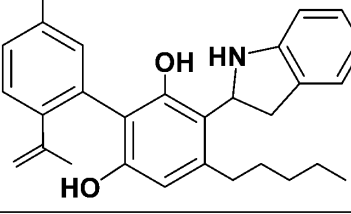
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
15b	3-(フラン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
16b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
17b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
18b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
19b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
20b	3-(インドリン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
21b	3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
22b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(9H-プリン-8-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
23b	5'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
24b	5'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
25b	5'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
26b	3-(アジリジン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
27b	3-(アジリジン-1-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
28b	3-(1H-インドール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
29b	5''-メチル-6'-ペンチル-2''-(プロパ-1-エン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-2',4'-ジオール	
30b	3-(イソオキサゾール-5-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
31b	3-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
32b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(4H-ピラン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
33b	5'-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
34b	3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
35b	5'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
36b	3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
37b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
38b	4-(2',4'-ジメトキシ-5''-メチル-6'-ペンチル-2''-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)モルホリン	
39b	3-(2,6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピリジン	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
40b	2',6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,1':3',1''-テルフェニル	
41b	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
1c	5'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
2c	5'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
4c	5-(2,6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	
5c	5'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
6c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロ ール-3-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
7c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピロ ール-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
8c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジ ン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
9c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミ ジン-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
10c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピラジ ン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
11c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリミ ジン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	

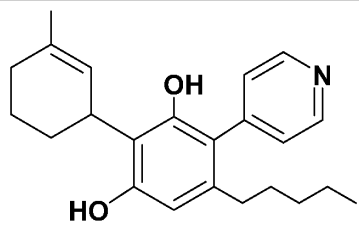
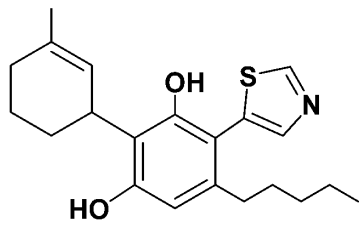
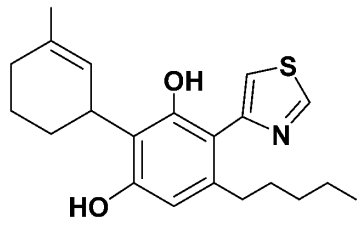
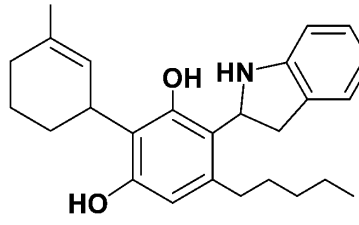
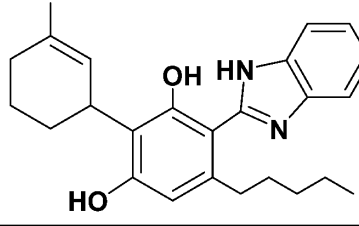
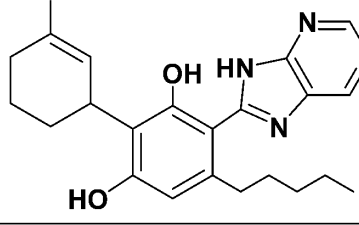
10

20

30

40

50

化合物 番号	名 称	構 造
14c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(ピリジン-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
18c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-5-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
19c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(チアゾール-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
20c	3-(インドリン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
21c	3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
22c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(9H-プリン-8-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

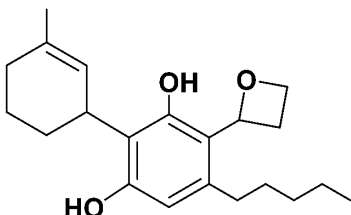
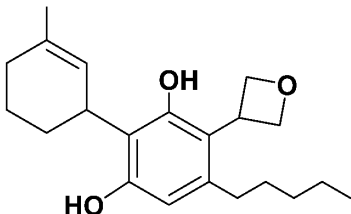
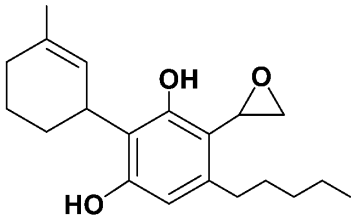
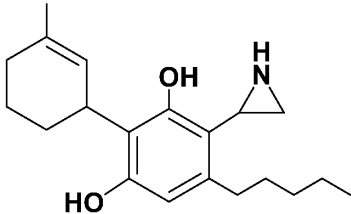
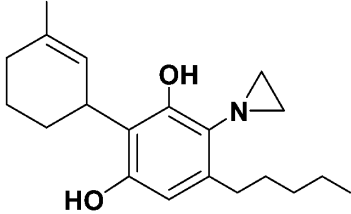
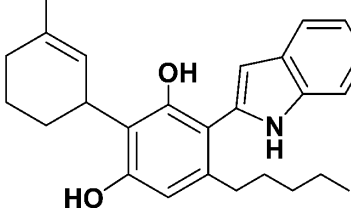
10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
23c	5'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)- 4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオー ル	
24c	5'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)- 4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオー ル	
25c	5'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)- 4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオー ル	
26c	3-(アジリジン-2-イル)-5'-メチル- 4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオー ル	
27c	3-(アジリジン-1-イル)-5'-メチル- 4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオー ル	
28c	3-(1H-インドール-2-イル)-5'-メ チル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テト ラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6- ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
29c	5''-メチル-6'-ペンチル-4-(ピリジン-3-イル)-1'',2'',3'',4''-テトラヒドロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-2',4'-ジオール	
30c	3-(イソオキサゾール-5-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
31c	3-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
32c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(4H-ピラン-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
34c	3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
35c	5'-メチル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
36c	3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
37c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
41c	5'-メチル-4-ペンチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
1d	5'-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
2d	5'-メチル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
4d	5-(2,6-ジヒドロキシ-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	
5d	5'-メチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
6d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピロール-3-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
7d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(1H-ピロール-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
8d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
9d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
10d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピラジン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
11d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
18d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チアゾール-5-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
19d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(チアゾール-4-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
20d	3-(インドリン-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
21d	3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
22d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-3-(9H-プリン-8-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
23d	5'-メチル-3-(オキセタン-2-イル)-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
24d	5'-メチル-3-(オキセタン-3-イル)- 4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2- イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
25d	5'-メチル-3-(オキシラン-2-イル)- 4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2- イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
26d	3-(アジリジン-2-イル)-5'-メチル- 4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2- イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
27d	3-(アジリジン-1-イル)-5'-メチル- 4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2- イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
28d	3-(1H-インドール-2-イル)-5'-メ チル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エ ン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒド ロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
29d	5''-メチル-6'-ペンチル-2''-(プロ パ-1-エン-2-イル)-4-(ピリジン-3- イル)-1'',2'',3'',4''-テトラヒドロ -[1,1':3',1''-テルフェニル]-2',4'- ジオール	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
30d	3-(イソオキサゾール-5-イル)-5'- メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1- エン-2-イル)-1',2',3',4'-テトラヒ ドロ-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオ ール	
31d	3-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2- イル)-5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イル)- 1',2',3',4'-テトラヒドロ-[1,1'-ビ フェニル]-2,6-ジオール	
32d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ- 1-エン-2-イル)-3-(4H-ピラン-4-イ ル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
37d	5'-メチル-4-ペンチル-2'-(プロパ- 1-エン-2-イル)-3-(1H-ピラゾール -5-イル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ -[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジオール	
38d	4-(2',4'-ジメトキシ-5''-メチル- 6'-ペンチル-2''-(プロパ-1-エン- 2-イル)-1'',2'',3'',4''-テトラヒド ロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3- イル)モルホリン	
39d	3-(2,6-ジメトキシ-5'-メチル-4-ペ ンチル-2'-(プロパ-1-エン-2-イ ル)-1',2',3',4'-テトラヒドロ- [1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピリジ ン	

10

20

30

40

50

化合物 番号	名称	構造
40d	2',6'-ジメトキシ-5-メチル-4'-ペンチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1':3',1''-テルフェニル	

10

【0163】

放射性リガンド競合結合アッセイーCB1およびCB2

実施例32：

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IC₅₀値によって表される。IC₅₀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1 μMおよびCB2に対して0.1 μMのIC₅₀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。

20

【0164】

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% CO₂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。

【0165】

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を含有する低温均質化緩衝液（25 mMのHEPES（pH 7.4）、2 mMのEDTA）中でプレートを削り取った（Sigma カatalog番号P8340）。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℃で保管した。

30

【0166】

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。

40

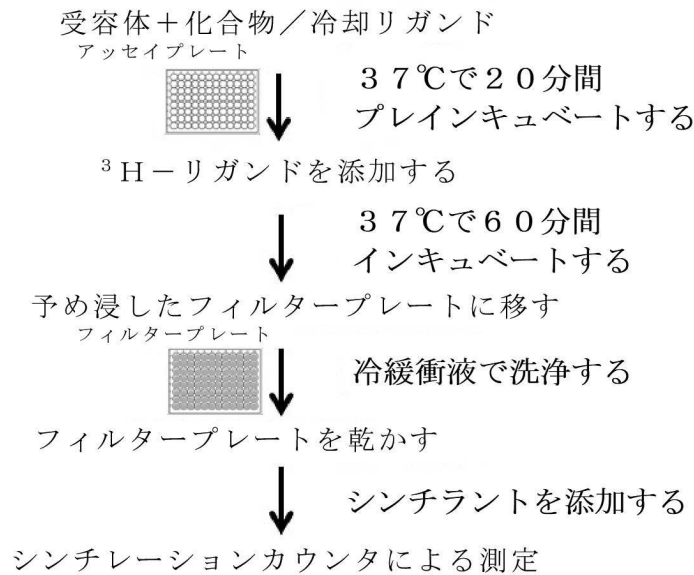
【0167】

[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7、以下）。

50

【化 4 8】

スキーム 7 : C B 1 および C B 2 の放射性リガンド結合アッセイの概略図



10

【0168】

20

0.8 nMの[3H] CP55, 940 (比活性101 Ci/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(6 μgのタンパク質/ウェル)を発現するCHO-K1細胞、50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、5 mMのMgCl₂、1 mMのCaCl₂および2 mg/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。

【0169】

単回用量の実験のために、化合物ストック(通常、DMSO中で10 mM)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10 μMおよび1 μM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。

30

【0170】

37℃で60分間放射性リガンドでインキュベーションした後、0.33%のポリエチレニミン(PEI)を含有する50 mMのTris-HCl (pH 7.4)で60分間予め浸した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)を通してアッセイ混合物を急速に濾過することにより、インキュベーションを終了した。非特異的結合(NSB)を、10 μM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)を用いたシンチレーション分光法により、フィルター結合放射能を決定した。用量反応実験から、IC₅₀値を決定した(表1、CB1 IC₅₀を参照されたい)。

40

【0171】

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。

50

【0172】

CB2膜の調製

ヒトCB2受容体（カタログ番号ES-111-C、Perkin Elmer、Boston, MA）で安定にトランスフェクトしたCHO-K1（チャ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% CO₂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。

【0173】

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）中でプレートを削り取った（Sigma カatalog番号P8340）。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℃で保管した。

10

【0174】

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7、上記）。

20

【0175】

0.6nMの[³H]CP55,940（比活性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MgCl₂、1mMのCaCl₂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。

【0176】

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。

30

【0177】

37℃で60分間放射性リガンドでインキュベーションした後、0.33%のポリエチレンイミン（PEI）を含有する50mMのTris-HCl（pH7.4）で60分間予め浸した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）を通してアッセイ混合物を急速に濾過することにより、インキュベーションを終了した。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）を用いたシンチレーション分光法により、フィルター結合放射能を決定した。用量反応実験から、IC₅₀値を決定した（表1、CB2 IC₅₀を参照されたい）。

40

【0178】

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

50

て表される。

【表 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
3c	C	C	1.00	1.00
40c	D	C	-	1.79
39c	D	D	-	1.47
38c	A	A	-	19.05
15c	C	C	-	1.82
12c	D	B	-	7.27
17c	C	C	-	1.18
16c	C	B	-	2.22
13c	C	C	1.00	1.00
17d	C	A	-	33.33
16d	C	A	-	7.50
35d	C	C	-	1.60
34d	C	A	-	7.22
14d	C	C	1.00	1.00
12d	C	C	-	1.39
15d	D	C	-	3.57
13d	C	C	-	2.35
3d	C	C	1.00	1.00
33d	C	C	1.00	1.00
36d	C	C	2.22	-
41d	C	C	-	1.60

A ≤ 0.5 μM

B = 0.5 μM ~ 0.99 μM

C = 1.00 μM ~ 4.99 μM

D ≥ 5.00 μM

【0179】

Pathhunter（登録商標）β-アレスチン機能アッセイ

実施例 33：

DiscoverX（Eurofins, Fremont, CA）のPathhunter（登録商標）β-アレスチン系では、GPCR 標的の細胞内配列に小さなペプチドであるProLink（商標）（PK）が融合され、β-アレスチンに相補ペプチドである酵素受容体（EA）断片が融合される。その特異的リガンドに結合した後、GPCR 標的は、β-アレスチンをリクルートし、2つのβ-ガラクトシダーゼ酵素断片（EA および PK）の相補を強制して、機能的なβ-ガラクトシダーゼ酵素を産生する。酵素活性、したがって GPCR に結合したリガンドの量は、細胞を溶解し、化学発光シグナルを生成するための試薬カクテルの単一の添加により検出された後、従来のプレートリーダーを使用して分析される。

【0180】

DiscoverX 細胞を使用したリガンドに対する CB1 受容体反応

CB1 受容体（CB1R）を安定して発現するPathhunter（登録商標）CHO-K1 CNR1 β-アレスチン細胞（DiscoverX、カタログ番号 93-

0959C2)を、10%ウシ胎仔血清(FBS)、1%のペニシリン／ストレプトマイシン、300 μg/mLのハイグロマイシンBおよび800 μg/mLのゲネチシン(G418)を含有するHAMのF12培地中で増殖させ、37℃のインキュベーター中で5%CO₂で維持した。

【0181】

CB1R用量反応アッセイのために、細胞を40,000細胞／ウェルの密度で96ウェルの白色平底プレートに播種し、5%CO₂中で37℃で一晩インキュベートした。翌日、化合物ストック(DMSO中10mM)をDMSO中で順次希釈(11点3倍希釈)し、EC₅₀(アゴニストモード)またはIC₅₀(アンタゴニストモード)決定の所望の濃度範囲を得た。アゴニストモードでは、CP55,940(CAS番号83002-04-4)を使用した。アンタゴニストモードでは、合成カンナビノイドリモナバン(CAS番号158681-13-1)を参照化合物として使用した。

10

【0182】

培地をプレートウェルから吸引し、細胞をPBSで洗浄した後、49.5 μL(アゴニストモード)または49 μL(アンタゴニストモード)のPBSを各ウェルに添加し、0.5 μLの試験化合物またはCP55,940を添加した。次いで、細胞を、アゴニストモードで37℃で90分間インキュベートした。代替的に、アンタゴニストモードでは、細胞を試験化合物またはリモナバンで30分間インキュベートし(37℃)、その後EC₈₀濃度(4 μMの最終濃度として決定)で0.5 μLの2-AG(CAS番号53847-30-6)で90分間(37℃)さらにインキュベーションした。

20

【0183】

各ウェルにアッセイ体積の50%に相当する検出試薬(1%CHAPS 19部、Emerald-II 5部、Galacton-Star 1部)を添加することにより、インキュベーションを終了した。プレートを室温で暗所で1時間インキュベートした後、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った。

【0184】

データは、非線形回帰曲線を生成することによって解析した。アゴニストの反応をCP55,940参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リモナバンの効果に対して正規化した。

【0185】

本開示の化合物を、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。アゴニストモードでは、例えば、化合物3c、15c、16c、17c、17dおよび34dは、ヒトCB1受容体に対する活性を最小限または全く示さないことが見出された。例えば、アンタゴニストモードでは、同じ化合物は、約1.0 μM～約3.0 μMの範囲のヒトCB1受容体に対するIC₅₀を示すことが見出され、リモナバンと比較して、約32%～約70%の相対的阻害があった。

30

【0186】

さらなる生物学的実施例

実施例34：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、pH 1.2～1.5)を含有する626.5 μLの溶液を、70 μLの10×ペプシン溶液(Sigma-Aldrich Co. カタログ番号:P7012、milliQ水中80,000 U/mL)で希釈する。得られた溶液を、3.5 μLの試験化合物(2mM、DMSO)を添加する前に、37℃および1,200 rpm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。

40

【0187】

指定された時点で、150 μLの試料アリコート、24 μLの酸クエンチ溶液(0.5MのNaHCO₃)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(25 μMのグリブリド、ACN)を含有する348 μL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

50

る。

【0188】

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りの割合を、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。

【0189】

実施例35：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。

10

【0190】

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%CO₂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。

20

【0191】

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。

30

【0192】

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EC₈₀に対して正規化した。

40

【0193】

実施例36：PPAR γ 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）PPAR γ タンパク質相互作用アッセイ（Discover X, 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。

【0194】

標的受容体を安定して発現するCHO-K1 PPAR γ 細胞株（Discover X）を使用する。細胞を、製造業者（Discover X）によって提供される試薬を使用

50

して増殖させ、5% CO₂ 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、一晚付着させ、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% CO₂ 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 (Discover X) 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 EC₈₀ に対して正規化した。細胞の基底活性は、0% に設定される。

10

【0195】

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。

【0196】

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。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2020/050967
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 213/30</i> (2006.01), <i>A61K 31/05</i> (2006.01), <i>A61K 31/33</i> (2006.01), <i>A61K 31/337</i> (2006.01), <i>A61K 31/351</i> (2006.01), <i>A61K 31/381</i> (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): <i>C07D 213/30</i> , <i>A61K 31/05</i> , <i>A61K 31/33</i> , <i>A61K 31/337</i> , <i>A61K 31/351</i> , <i>A61K 31/381</i> , <i>A61K 31/396</i> , <i>A61K 31/40</i> , <i>A61K 31/404</i> , <i>A61K 31/41</i> , <i>A61K 31/4164</i> , <i>A61K 31/4196</i> , <i>A61K 31/42</i> , <i>A61K 31/4245</i> , <i>A61K 31/426</i> , <i>A61K 31/44</i> , <i>A61K 31/4965</i> , <i>A61K 31/505</i> , <i>A61K 31/52</i> , <i>A61K 31/5375</i> , <i>C07C 39/23</i> , <i>C07D 203/10</i> , <i>C07D 207/333</i> , <i>C07D 209/04</i> , <i>C07D 233/64</i> , <i>C07D 239/26</i> , <i>C07D 241/12</i> , <i>C07D 249/08</i> , <i>C07D 257/04</i> , <i>C07D 261/08</i> , <i>C07D 265/30</i> , <i>C07D 271/02</i> , <i>C07D 277/24</i> , <i>C07D 305/06</i> , <i>C07D 309/32</i> , <i>C07D 333/16</i> , <i>C07D 333/36</i> , <i>C07D 473/00</i>		
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 CAPlus (structural search), Questel Orbit (keywords = cannabinoid, cannabidiol, derivative, analogue, receptor, antagonist), Canadian Patent Database (IPC + keywords), Google Scholar (keywords)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/53917 A1 (HAMPSON et al.) 28 October 1999 (28-10-1999) *Abstract, Example 11, Claims*	1-2, 4-5, 7-102, 104-112
X	WO 2011/006099 A1 (MAKRIYANNIS et al.) 13 January 2011 (13-01-2011) *Abstract, Tables 1-5, Claims*	1-2, 5, 7-102, 104-112
X	WO 2012/011112 A1 (GALLILY et al.) 26 January 2012 (26-01-2012) *Abstract, Claims*	1-2, 4-5, 7-102, 104-112
X	WO 2019/079677 A1 (JURKAUSKAS et al.) 25 April 2019 (25-04-2019) *Abstract, Table 1*	1-2, 5, 7-102, 104-112
P, X	WO 2019/159168 A1 (JAGTAP et al.) 22 August 2019 (22-08-2019) *Abstract, Tables 2-4, Appendix, Claims*	1-2, 5, 7-102, 104-112
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* "A" "D" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 August 2020 (25-08-2020)		Date of mailing of the international search report 25 September 2020 (25-09-2020)
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 Tung Siu (819) 639-9361

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2020/050967

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☒ Claim Nos.: 1-2 (all in part), 3, 6, 7-59 (all in part), 64-102 (all in part), 104-112 (all in part) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: The International Searching Authority has not carried out a search for claims 1-2 (all in part), 3, 6, 7-59 (all in part), 64-102 (all in part), and 104-112 (all in part); under Article 17(2)(b) of the PCT. The description, claims, and/or drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out. These claims so lack clarity and/or support that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been established for the parts of the application which appear to be clear and supported, namely the compounds of formulae as defined in claims 60-63 and specific compounds of claim 103 and the use of the same. 3. ☐ Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Group A - Claims 1-2 (all in part), 4, 7-60 (all in part), 64-112 (all in part) are directed to a compound of the formula wherein the left-hand-side (LHS) is a substituted phenyl moiety, and the use of the same; Group B - Claims 1-2 (all in part), 3, 7-59 (all in part), 64-102 (all in part), and 104-112 (all in part) are directed to a compound of the formula wherein the LHS is a cyclohexyl moiety, and the use of the same; Group C - Claims 1-2 (all in part), 5, 7-60 (all in part), 61-63, and 64-112 (all in part) are directed to a compound of the formula wherein the LHS is a cyclohexenyl moiety, and the use of the same; and Group D - Claims 1-2 (all in part), 6, 7-59 (all in part), 64-102 (all in part), and 104-112 (all in part) are directed to a compound of the formula wherein the LHS is a cyclohexadienyl moiety, and the use of the same. 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.: Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/CA2020/050967

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0249581 A1 (CHEN et al.) 25 October 2007 (25-10-2007) *Abstract, Examples 3-13*	1-2, 5, 7-102, 104-112
X	US 2013/0209483 A1 (MCALLISTER) 15 August 2013 (15-08-2013) *Abstract, par. [0004]-[0024], Claims*	1-2, 4-5, 7-102, 104-112
X	JORAPUR et al., <i>J. Med. Chem.</i> , 1985 , 28, pp. 783-787. *entire document*	1-2, 5, 7-102, 104-112
X	IKOMA et al., <i>Org. Lett.</i> , 2016 , 18, pp. 2074-2077. *Fig. 1, Schemes 2-3*	1-2, 5, 7-102
X	MOLERAS et al., <i>Front. Pharmacol.</i> , 2017 , 8, Article 422 (pp. 1-18). *Fig. 2-14, Table 1*	1-2, 4-5, 7-102, 104-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
PCT/CA2020/050967

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO9953917A1	28 October 1999 (28-10-1999)	AT367809T AU3864699A AU766988B2 CA2329626A1 DE69936640D1 EP1071419A1 JP2002512188A US6630507B1	15 August 2007 (15-08-2007) 08 November 1999 (08-11-1999) 30 October 2003 (30-10-2003) 28 October 1999 (28-10-1999) 06 September 2007 (06-09-2007) 31 January 2001 (31-01-2001) 23 April 2002 (23-04-2002) 07 October 2003 (07-10-2003)
WO2011006099A1	13 January 2011 (13-01-2011)	US2012172339A1	05 July 2012 (05-07-2012)
WO2012011112A1	26 January 2012 (26-01-2012)	None	
WO2019079677A1	25 April 2019 (25-04-2019)	None	
WO2019159168A1	22 August 2019 (22-08-2019)	None	
US2007249581A1	25 October 2007 (25-10-2007)	US7612101B2 AU2007244978A1 BRPI0710732A2 CA2648884A1 CA2823724A1 CA2823767A1 EP2010165A2 EP2123264A1 JP2009536623A JP2014058536A US2007249602A1 US2007249731A1 US2007249596A1 US2010010027A1 US2011269715A1 WO2007127711A2	03 November 2009 (03-11-2009) 08 November 2007 (08-11-2007) 08 November 2011 (08-11-2011) 08 November 2007 (08-11-2007) 08 November 2007 (08-11-2007) 08 November 2007 (08-11-2007) 07 January 2009 (07-01-2009) 25 November 2009 (25-11-2009) 15 October 2009 (15-10-2009) 03 April 2014 (03-04-2014) 25 October 2007 (25-10-2007) 25 October 2007 (25-10-2007) 25 October 2007 (25-10-2007) 14 January 2010 (14-01-2010) 03 November 2011 (03-11-2011) 08 November 2007 (08-11-2007)
US2013209483A1	15 August 2013 (15-08-2013)	US9254272B2 US2016376211A1 US2018170846A1 US10202322B2	09 February 2016 (09-02-2016) 29 December 2016 (29-12-2016) 21 June 2018 (21-06-2018) 12 February 2019 (12-02-2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2020/050967

A61K 31/396 (2006.01), *A61K 31/40* (2006.01), *A61K 31/404* (2006.01), *A61K 31/41* (2006.01),
A61K 31/4164 (2006.01), *A61K 31/4196* (2006.01), *A61K 31/42* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01),
A61K 31/426 (2006.01), *A61K 31/44* (2006.01), *A61K 31/4965* (2006.01), *A61K 31/505* (2006.01),
A61K 31/52 (2006.01), *A61K 31/5375* (2006.01), *C07C 39/23* (2006.01), *C07D 203/10* (2006.01),
C07D 207/333 (2006.01), *C07D 209/04* (2006.01), *C07D 233/64* (2006.01), *C07D 239/26* (2006.01),
C07D 241/12 (2006.01), *C07D 249/08* (2006.01), *C07D 257/04* (2006.01), *C07D 261/08* (2006.01),
C07D 265/30 (2006.01), *C07D 271/02* (2006.01), *C07D 277/24* (2006.01), *C07D 305/06* (2006.01),
C07D 309/32 (2006.01), *C07D 333/16* (2006.01), *C07D 333/56* (2006.01), *C07D 473/00* (2006.01)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 D	213/30 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	239/26 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	333/16 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	231/12 (2006.01)	C 0 7 D	213/30	
C 0 7 D	333/56 (2006.01)	C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	261/08 (2006.01)	C 0 7 D	333/16	
C 0 7 D	295/096 (2006.01)	C 0 7 D	231/12	C
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	C 0 7 D	333/56	
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	C 0 7 D	261/08	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	C 0 7 D	295/096	
A 6 1 K	31/4409 (2006.01)	A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/41 (2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/09 (2006.01)	A 6 1 K	31/42	

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 271/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C O 7 D 271/07 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
C O 7 D 207/333 (2006.01)	A 6 1 K 31/09	
C O 7 D 241/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12	B
C O 7 D 277/24 (2006.01)	C O 7 D 271/06	
C O 7 D 209/12 (2006.01)	C O 7 D 271/07	
C O 7 D 473/00 (2006.01)	C O 7 D 207/333	
C O 7 D 305/06 (2006.01)	C O 7 D 241/12	
C O 7 D 303/14 (2006.01)	C O 7 D 277/24	
C O 7 D 263/14 (2006.01)	C O 7 D 209/12	
C O 7 D 309/32 (2006.01)	C O 7 D 473/00	
C O 7 D 307/42 (2006.01)	C O 7 D 305/06	
C O 7 D 257/04 (2006.01)	C O 7 D 303/14	
C O 7 D 249/08 (2006.01)	C O 7 D 263/14	
C O 7 D 235/18 (2006.01)	C O 7 D 309/32	
C O 7 D 203/14 (2006.01)	C O 7 D 307/42	
C O 7 D 203/06 (2006.01)	C O 7 D 257/04	E
	C O 7 D 249/08	5 3 5
	C O 7 D 235/18	
	C O 7 D 203/14	
	C O 7 D 203/06	

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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

ダヴ、ペーター マーティン

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, キ
ャノピー グロウス コーポレーション内

F ターム (参考)

4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 CA01 CA02 CA08 CA16 DA01 DA08
DA16
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BB03 BC17 BC36 BC42 BC62
BC67 BC73 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA07 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA37 ZA40 ZA45 ZA59 ZA62
ZA68 ZA69 ZA70 ZA71 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZC39
4C206 AA01 AA02 AA03 CA27 CA34 KA01 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA02 ZA05 ZA07 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA37
ZA40 ZA45 ZA59 ZA62 ZA68 ZA69 ZA70 ZA71 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZC39 ZC41
4H006 AA01 AB21 AB22 AB23 AB28 AB29 GP03