

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7355758号

(P7355758)

(45)発行日 令和5年10月3日(2023.10.3)

(24)登録日 令和5年9月25日(2023.9.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

請求項の数 39 (全334頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-561599(P2020-561599)

(86)(22)出願日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(65)公表番号 特表2021-512152(P2021-512152
A)

(43)公表日 令和3年5月13日(2021.5.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/015023

(87)国際公開番号 WO2019/147862

(87)国際公開日 令和1年8月1日(2019.8.1)

審査請求日 令和4年1月21日(2022.1.21)

(31)優先権主張番号 62/772,027

(32)優先日 平成30年11月27日(2018.11.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/784,161

(32)優先日 平成30年12月21日(2018.12.21)

最終頁に続く

(73)特許権者 519028782

ラプト・セラピューティクス・インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、
エクルズ・アベニュー・5 6 1

(74)代理人 110001173

弁理士法人川口国際特許事務所

(72)発明者 ジャクソン、ジェフリー・ジェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
0 6 6、サン・ブルーノ、サード・アベ
ニュー・6 8 1

(72)発明者 ケッチャム、ジョン・マイケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
4 0 1、サン・マテオ、ノース・ハンボ
最終頁に続く

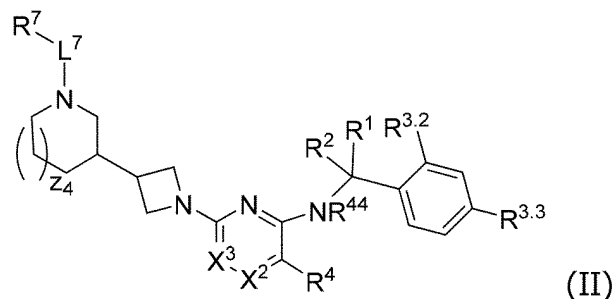
(54)【発明の名称】 ケモカイン受容体調節剤及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記構造式(II)を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



【式中、

X²は、C R⁹又はNであり；X³は、C R¹⁰又はNであり；n₁、n₂、n_{3.2}、n_{3.3}、n₄、n₇、n₉、n₁₀、及びn₄₄は独立に、
0～4の整数であり；m₁、m₂、m_{3.2}、m_{3.3}、m₄、m₇、m₉、m₁₀、v₁、v₂、v_{3.2}
、v_{3.3}、v₄、v₇、v₉、v₁₀、及びv₄₄は独立に、1又は2であり；

z_4 は、1であり；

L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7 \cdot 2B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキレン、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン、置換されている若しくは置換されていないアリーレン、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ON R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_m1$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ON R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m2$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{2 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

$R^{3 \cdot 2}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 2}R^{3 \cdot 2A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 2}NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHN R^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-ON R^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 2}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 2D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-OR^{3 \cdot 2A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}SO_2R^{3 \cdot 2A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}C(O)R^{3 \cdot 2D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}C(O)OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 2}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

$R^{3 \cdot 3}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 3}R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 3}NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHN R^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-ON R^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 3}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-OR^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}SO_2R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 3}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換さ

10

20

30

40

50

れていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり、又は X^2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_m7$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_m9$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり、又は X^2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；又は X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_m10$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

10

20

30

40

50

$C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10.1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；又は X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

10

R^{44} は、水素、 $-CX^{44.1}_3$ 、 $-CHX^{44.1}_2$ 、 $-CH_2X^{44.1}$ 、 $-SO_nR^{44A}$ 、 $-SO_vR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 $R^{3.2A}$ 、 $R^{3.2B}$ 、 $R^{3.2C}$ 、 $R^{3.2D}$ 、 $R^{3.3A}$ 、 $R^{3.3B}$ 、 $R^{3.3C}$ 、 $R^{3.3D}$ 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 $R^{7.2B}$ 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{44A} 、 R^{44B} 、 R^{44C} 、及び R^{44D} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；同一の窒素原子に結合した R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 $R^{3.2B}$ 、 $R^{3.2C}$ 、 $R^{3.3B}$ 、 $R^{3.3C}$ 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{44B} 、及び R^{44C} 置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

20

30

$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.2}$ 、 $X^{3.3}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、及び $X^{44.1}$ は独立に、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ であり；

X^2 及び X^3 のうちの一つはNである。]

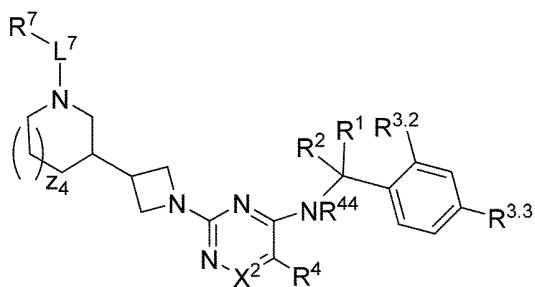
【請求項2】

前記化合物が、下記構造式 (IIb)、(II d)、(II a) 又は (III c) を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

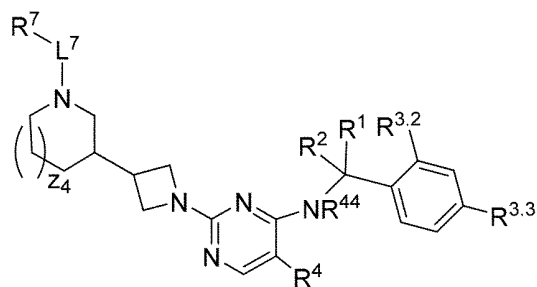
40

50

【化 2】

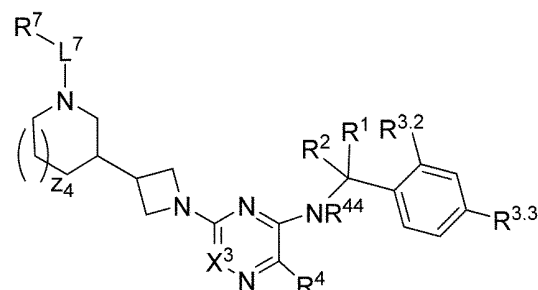


(IIb)



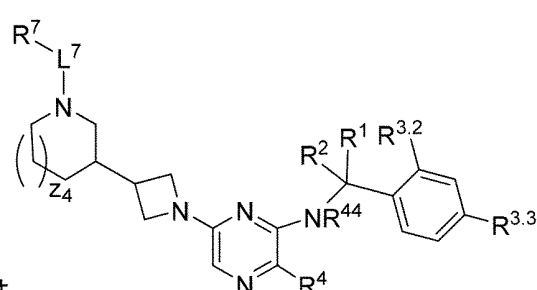
(IIId)

10



(IIa)

又は



(IIIc)

20

【式中、

X²は、C R⁹であり；R⁹は、水素、-CF₃又は置換されていないメチルであり；X³は、C R¹⁰であり、及びR¹⁰は、水素又は-CNである。】

【請求項 3】

R⁴が、水素、ハロゲン、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、置換されている若しくは置換されていないC₁-C₄アルキル、又は置換されている若しくは置換されていない2～4員ヘテロアルキルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

R⁴が、-Cl、-Br、-F、-CN、-COOH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-CF₃、又は-CH₃である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

X²がC R⁹であり；

R⁴及びR⁹が一緒になって、置換されていないC₅-C₇シクロアルキル、置換されていない5～7員複素環アルキル、置換されていないフェニル、又は置換されていない5～6員ヘテロアリールを形成している、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

R⁴及びR⁹が一緒になって、置換されていないC₅シクロアルキル、置換されていないチエニル、又は置換されていないフェニルを形成している、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R⁴⁴が水素である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

50

R¹ 及び R² が独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R²が、水素、又は置換されている若しくは置換されていないアルキルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^{3.2} 及び R^{3.3} が独立に、ハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

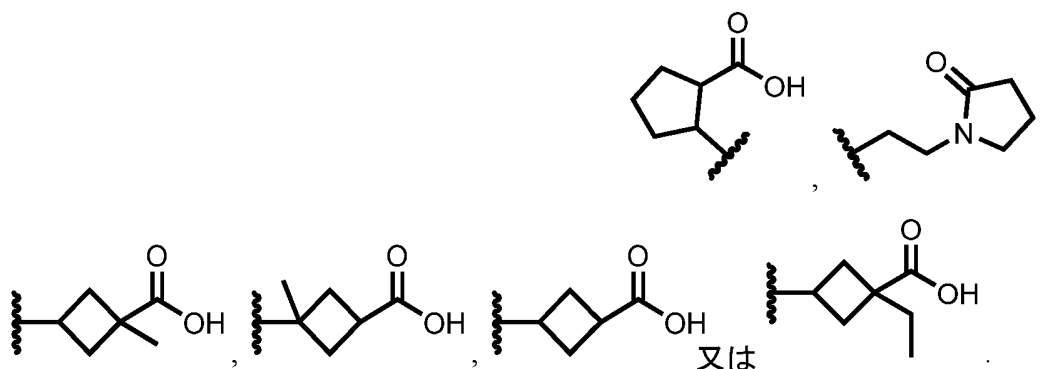
【請求項 1 1】

L⁷が、結合、置換されていないC₄－C₆シクロアルキレン、又は置換されている若しくは置換されていないC₁－C₆アルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R⁷が、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{H})\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{Me})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-(\text{N}-\text{モルホリニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ (R及びS)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(2-\text{イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{ピラゾイル})$ 、4-テトラヒドロピラニル、3-オキセタニル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

【化 3】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

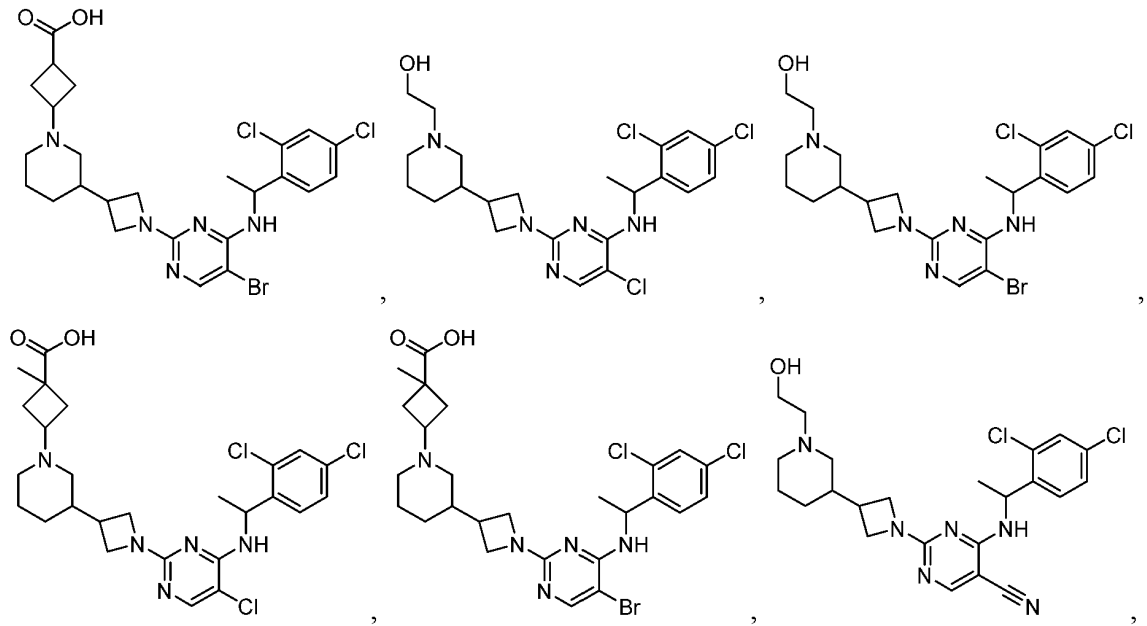
—L⁷—R⁷が、カルボン酸置換されているシクロブチル、カルボン酸置換されているシクロペンチル、又はヒドロキシル置換されているエチルであって；全てさらに、置換さ

れている若しくは置換されていないアルキルで置換されていても良い、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

前記化合物が下記構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】



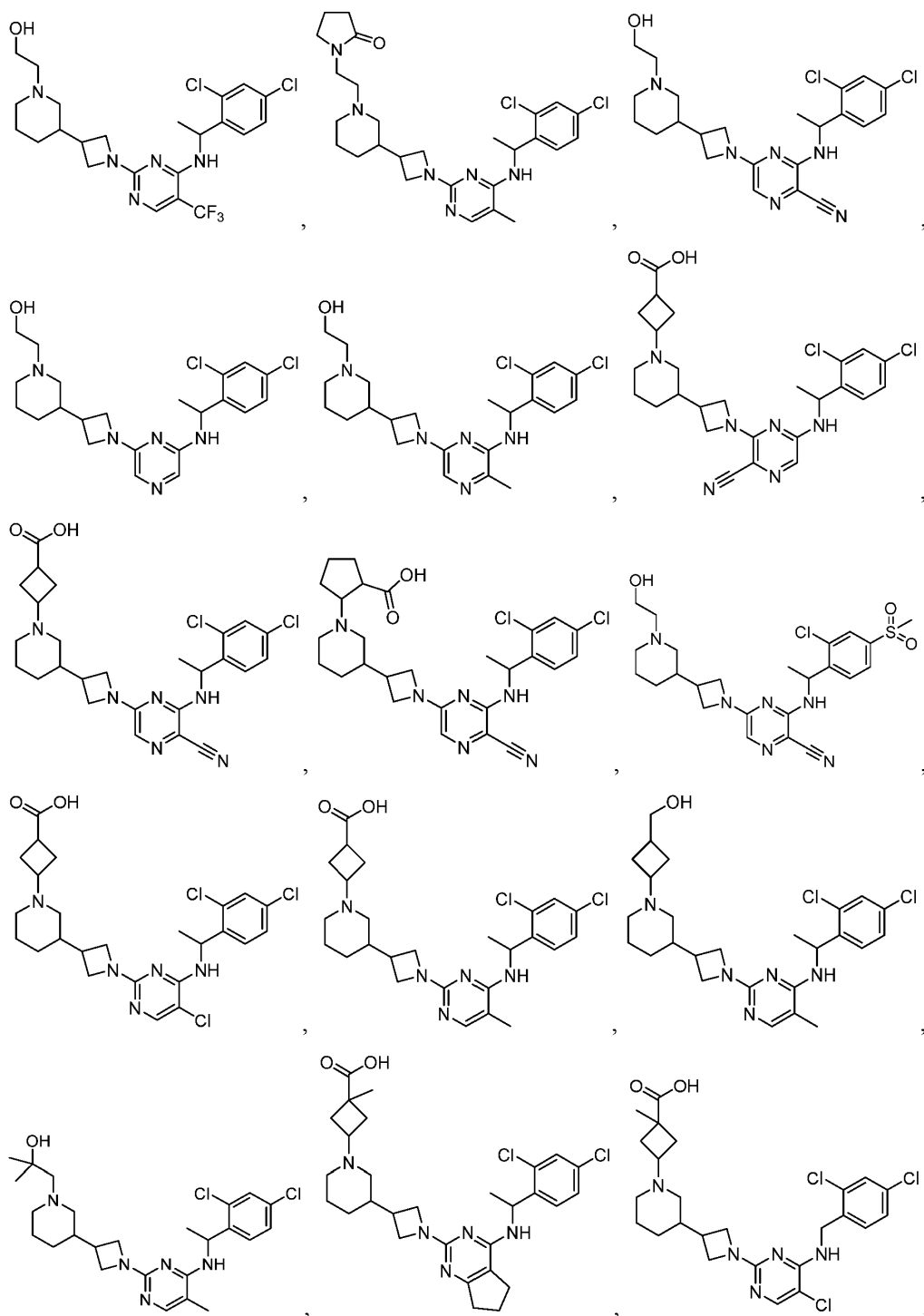
10

20

30

40

50



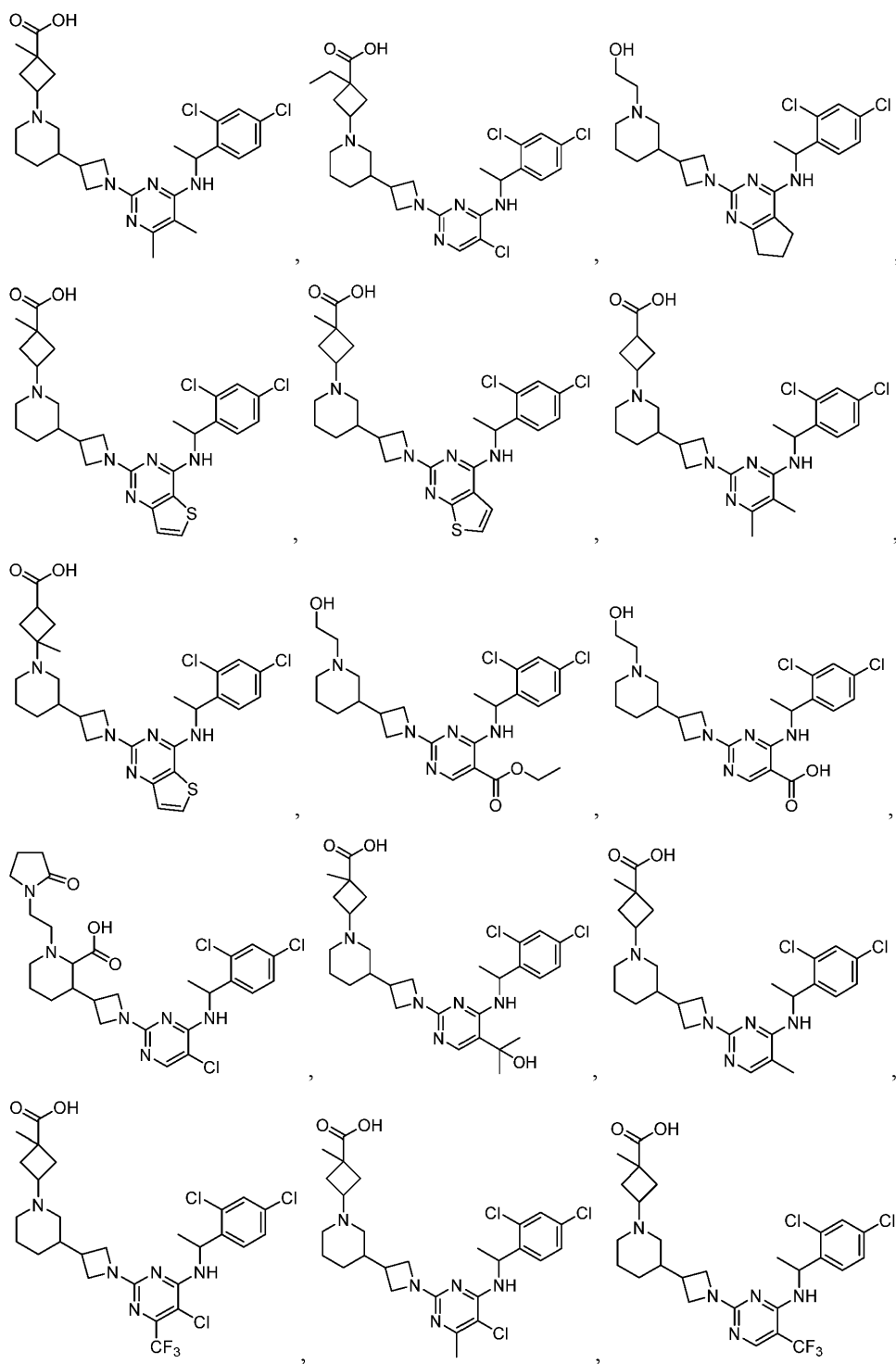
10

20

30

40

50



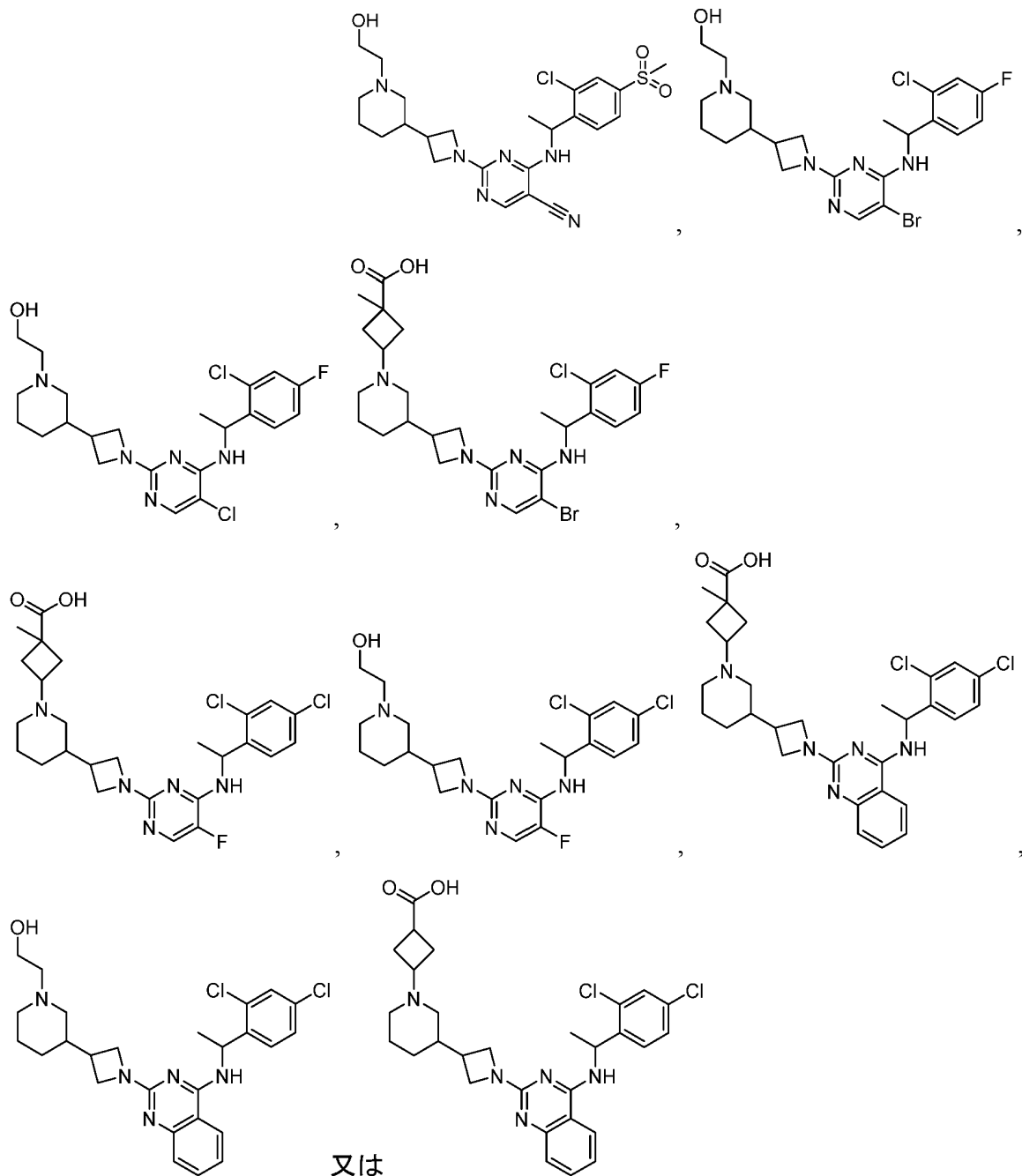
10

20

30

40

50



【請求項 15】

薬学的に許容される賦形剤、及び請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

C-Cケモカイン受容体 4 型 (CCR4) が媒介する疾患若しくは障害の治療又は予防のための医薬の製造における、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は治療上有効量の請求項 15 に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患若しくは障害が、免疫、炎症性、心血管、代謝性の疾患若しくは障害であるか、又はがんである、使用。

【請求項 17】

C-Cケモカイン受容体 4 型 (CCR4) を阻害するための医薬の製造における、請求

10

20

30

40

50

項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 18】

前記疾患若しくは障害が、免疫若しくは炎症性の疾患若しくは障害であり、

前記医薬が、抗炎症薬をさらに含み、

前記抗炎症薬が、サリドマイド若しくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール、カルシポトリオール、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与剤（CINOD）、グルココルチコステロイド、メトトレキサート、レフルノミド（leflunomide）、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィン、鎮痛薬、ジアセレイン、ヒアルロン酸誘導体又は栄養補給剤である、請求項 16 に記載の使用。

10

【請求項 19】

前記疾患若しくは障害が、心血管若しくは代謝性の疾患若しくは障害であり、

前記医薬が、心血管薬又は代謝障害薬をさらに含み、

前記心疾患薬が、カルシウムチャンネル遮断薬、β-アドレナリン受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシン-2 受容体拮抗薬、脂質低下剤、血球形態の調節剤、血栓溶解薬又は抗凝血剤である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 20】

前記疾患若しくは障害が、がんであり、

前記医薬が、化学療法剤又は抗がん剤をさらに含み、

前記化学療法剤又は抗がん剤が、抗増殖／抗腫瘍薬、抗代謝薬、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体低下剤、抗アンドロゲン薬、LHRH 拮抗薬若しくは LHRH 作動薬、プロゲステロン、アロマターゼ阻害薬、5α-還元酵素の阻害剤、がん細胞浸潤を阻害する薬剤、増殖因子機能の阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；抗血管新生薬、血管損傷剤、アンチセンス療法に使用される薬剤、抗 ras アンチセンス剤、遺伝子療法で使用される薬剤、免疫療法剤、又は抗体である、請求項 16 に記載の使用。

20

【請求項 21】

前記化学療法剤又は抗がん剤が、PD-L1／PD-1 経路の阻害剤、CTLA-4 の阻害剤又は CD137 の作動性抗体（4-1BB）である、請求項 20 に記載の使用。

30

【請求項 22】

免疫調節剤が、TSR-022、MGB453、BMS-986016、IMP321、MGA271、MGD-009、RG-6058、AMG 557、SEA-CD40、ダセツズマブ、CP-870,893、ChiLob 7/4、ルカツムマブ、ガリキシマブ、INCAGN1876、TRX518、MEDI-570、MEDI-6469、INCAGN1949、huMab OX40L、モナリズマブ、ガルニセルチブ、ラスパテルセプト、YH-14618、ダランテルセプト、BG-00011、トラベデルセン、isth-0036、ace-083、NKTR-214、組換えIL2、アルデスロイキン、EGEN-001、NHS-IL12、組換えIL-7、NIZ-985、ALT-803、組換えIL-21、抗CD20、IL21、トラロキヌマブ、デュピルマブ、カビラリズマブ、INCB50465、イデラリシブ、TGR-1202、AMG319、IPI-549、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、ポリノスタット、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、モセチノスタット、ギビノスタット、チダミド、キシノスタット、アベキシノスタット、chr-3996、ar-42、INCN54329、INCB57643、ビラブレシブ、アパベタロン、アルボシジブ、PLX-51107、FT-1101、RG-6146、AZD-8186、CPI-0610、JQ1、INCB59872、IMG-7289、RG-6016、CC-90011、GSK-2879552、ORY-2001、4SC-202、ORY-3001、組換えTNFα、MEDI-1873、FPA-154、LKZ-145、組換えIL1、組換えインターフェロンα-n1、組換えインターフェロンα-2b、組換えインターフェロンα-n3、組換えIFNβ-1a、アクティミューン、環状ジヌクレオチド類、ポリI:C、IMO-2055、TMX-101、イミキモド、CpG、MGN1703、グルコピラノシル脂質A、CBLB502、BCG、ヒルトノール（HILTONOL）、アンプリジェン、モトリモ

40

50

ド、DUK-CPG-001、AS15、組換えIL-10、CCX140、CCX872、BMS-813160、セニクリビロック、CNTX-6970、PF-4136309、プロザリズマブ、INCB-9471、PF-04634817、マラビロク、PRO-140、BMS-813160、ニフェビロック、OHR-118、ウロクプルマブ、プレリキサホル、x4p-001、usl-311、ly-2510924、APH-0812、BL-8040、ブリキサフォル（BURIXAFOR）、バリキサフォルチド（BALIXAFORTIDE）、PTX-9908、GMI-1359、F-50067、IPH-4301、CA-170、イストラデフィリン、トザデナント、PBF-509、PBF-999、CPI-444、OREG-103、抗CD39抗体、オレクルマブ、PBF-1662、抗CD73抗体、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、INCSHR1210、CT-011、AMP224、アテゾリズマブ、アベルマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、BMS-663513、PF-05082566、BGB-324、BPI-9016M、S-49076、イブルチニブ、Cb-1158、MDX-1140、AMP-110、PT2385、CDX-301、FLX925、キザルチニブ、ギルテリチニブ、PKC412、ミドスタウリン、クレノラニブ、リルルマブ（lirlumab）、IPH-2101、抗CD47、TTI-621、NI-1701、SRF-231、Effi-DEM、RCT-1938、エパカドスタット、F287、BMS983205、GDC-0919、インドキシモド又はそれらの組み合わせである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 23】

前記がんが、結腸がん又は膵臓がんである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 24】

前記疾患又は障害が、アレルギー関連である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 25】

前記疾患又は障害が、炎症である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 26】

前記炎症が、喘息、蕁麻疹、鼻炎又は皮膚炎である、請求項 25 に記載の使用。

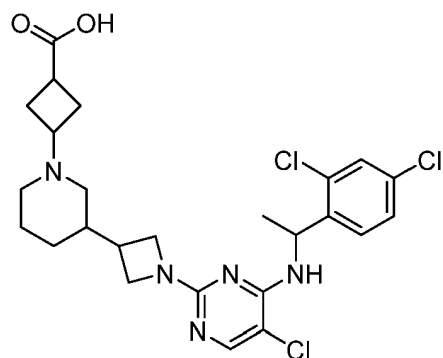
【請求項 27】

前記炎症が、アレルギー性喘息、自己免疫性蕁麻疹、アレルギー性鼻炎又は接触皮膚炎である、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

下記式を有する化合物：

【化 5】



、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

下記式を有する化合物：

10

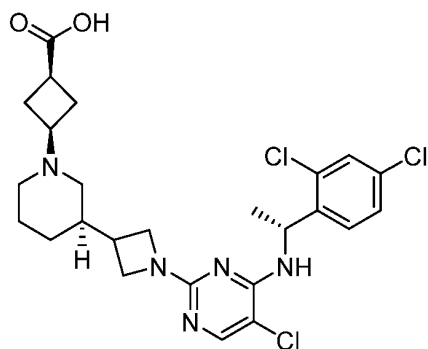
20

30

40

50

【化 6】



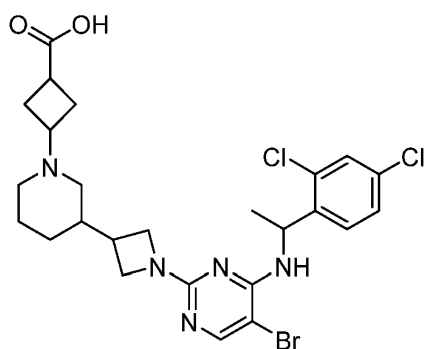
10

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

下記式を有する化合物：

【化 7】



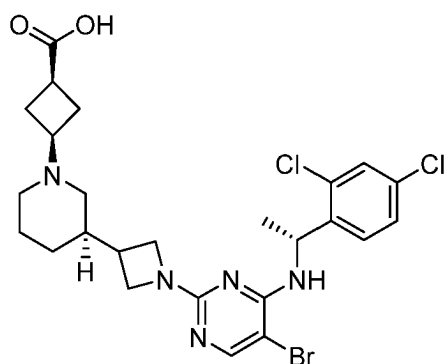
20

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

下記式を有する化合物：

【化 8】



40

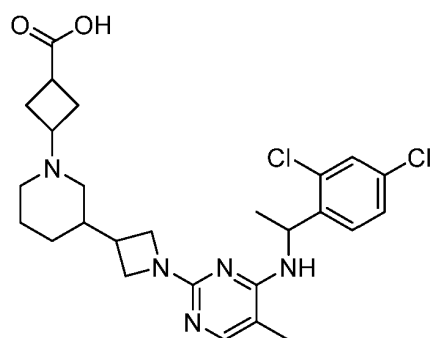
、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

下記式を有する化合物：

50

【化 9】



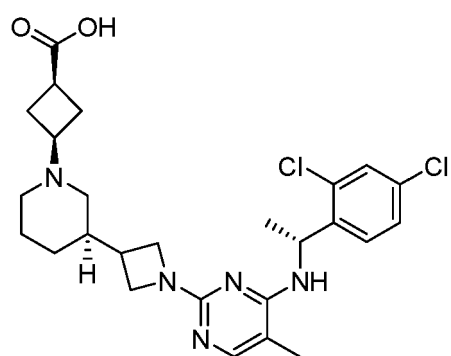
10

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

下記式を有する化合物：

【化 1 0】



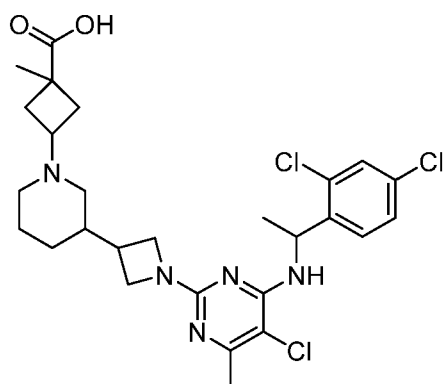
20

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

下記式を有する化合物：

【化 1 1】



40

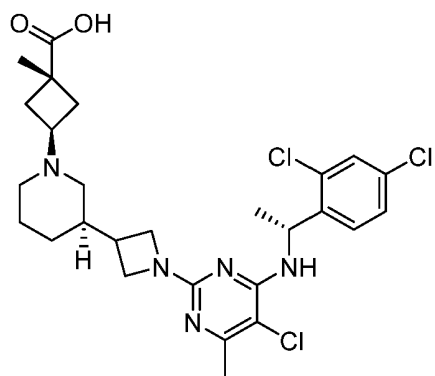
、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

下記式を有する化合物：

50

【化 1 2】



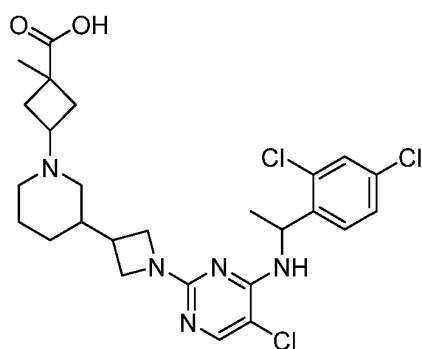
10

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

下記式を有する化合物：

【化 1 3】



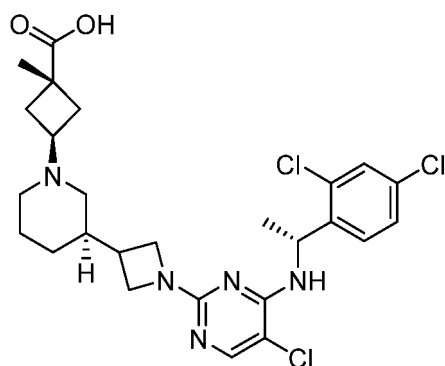
20

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

下記式を有する化合物：

【化 1 4】



40

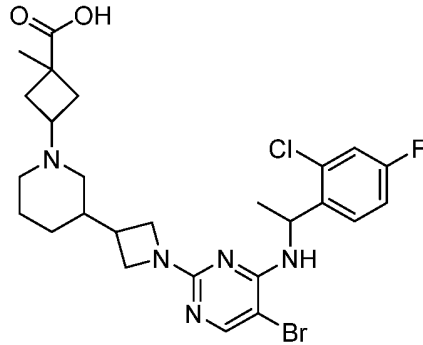
、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

下記式を有する化合物：

50

【化 1 5】



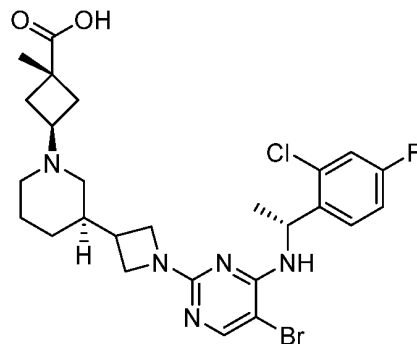
10

、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

下記式を有する化合物：

【化 1 6】



20

、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年1月26日出願の米国暫定特許出願第62／622,771号、2018年11月27日出願の米国暫定特許出願第62,772,027号、及び2018年12月21日出願の米国暫定特許出願第62／784,161号に対する優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

宿主防御システムの良好な動作は、外来病原体を排除するために一緒に働くいくつかのプロセスの結果である。先天性及び後天性免疫応答が協調することが必要とされ、多くの分泌因子及び細胞関連因子が、宿主防御のこれら二つのアームを協調及び調整する重要なメディエータとして確認されている。ケモカイン類は、白血球移動を導く化学誘引物質として作用するサイトカインのファミリーである。それらは非常に多様な細胞によって分泌され、機能的に、止血性ケモカイン及び炎症性ケモカインという二つの群に分けることができる。止血性ケモカイン類は、ある種の組織で構成的に産生され、免疫監視のプロセス中に免疫系の細胞を制御し、例えばリンパ球をリンパ節に送って、それらが病原体の侵入について探らせる。炎症性ケモカインは、病的事象（例えば、IL-1又はウイルスなどの炎症誘発刺激）に対する応答で細胞から放出される。それらは主として、炎症応答の一部としての化学誘引物質として機能し、先天的免疫系及び適応的免疫系の両方の細胞を炎症部位に誘導する役割を果たす。C-Cケモカイン受容体4型（CCR4）は、多くの炎

40

50

症関連障害及び他の障害の進行において何らかの役割を果たす。CCR4機能を調節する化合物を確認することに、現在もなお取り組みがなされている。特に、本明細書においては、当業界におけるこれらの問題及び他の問題に対する解決法が開示されている。

【発明の概要】

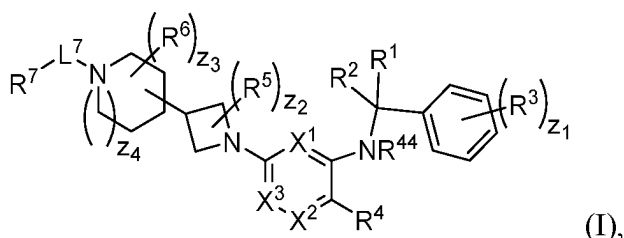
【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書では、1態様において、下記構造式(I)を有する化合物：

【0004】

【化1】



10

又はその薬学的に許容される塩が提供される。 X^1 は CR^8 又はNである。 X^2 は CR^9 又はNである。 X^3 は CR^{10} 又はNである。記号 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 、及び $n44$ は独立に、0～4の整数である。記号 $z3$ は0～11の整数である。記号 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m7$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v7$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 、及び $v44$ は独立に、1又は2である。記号 $z1$ は0～5の整数である。記号 $z2$ は0～4の整数である。記号 $z4$ は0～2の整数である。 L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7 \cdot 2B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキレン、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン、置換されている若しくは置換されていないアリーレン、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレンである。 R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 13}$ 、 $-CHX^{1 \cdot 12}$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHN R^{1BR^{1C}}$ 、 $-ONR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1BOR^{1D}}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 13}$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 12}$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 13}$ 、 $-CHX^{2 \cdot 12}$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHN R^{2BR^{2C}}$ 、 $-ONR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2BOR^{2D}}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 13}$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 12}$ 、 $-OCH_2X^{2 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 R^3 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 13}$ 、 $-CHX^{3 \cdot 12}$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、

20

30

40

50

$-N_3$ 、 $-SO_{n3}R^3A$ 、 $-SO_{v3}NR^3BR^3C$ 、 $-NHN R^3BR^3C$ 、 $-ONR^3BR^3C$ 、 $-NHC(O)NHN R^3BR^3C$ 、 $-NHC(O)NR^3BR^3C$ 、 $-N(O)_m$
 3 、 $-NR^3BR^3C$ 、 $-C(O)R^3D$ 、 $-C(O)OR^3D$ 、 $-C(O)NR^3BR^3C$
 $-OR^3A$ 、 $-NR^3BSO_2R^3A$ 、 $-NR^3BC(O)R^3D$ 、 $-NR^3BC(O)O$
 R^3D 、 $-NR^3BOR^3D$ 、 $-OCX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{3\cdot 1}$ 、
 置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されて
 いないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換
 されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換され
 ていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。
 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、
 $-N_3$ 、 $-SO_{n4}R^4A$ 、 $-SO_{v4}NR^4BR^4C$ 、 $-NHN R^4BR^4C$ 、 $-ONR^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NHN R^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NR^4BR^4C$ 、 $-N(O)_m$
 4 、 $-NR^4BR^4C$ 、 $-C(O)R^4D$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$
 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BSO_2R^4A$ 、 $-NR^4BC(O)R^4D$ 、 $-NR^4BC(O)O$
 R^4D 、 $-NR^4BOR^4D$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4\cdot 1}$ 、
 置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されて
 いないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換
 されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換され
 ていないアリール、置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり； X
 2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されて
 いないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換
 されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されて
 いないヘテロアリールを形成していても良い。 R^5 は独立に、ハロゲン、オキソ、 $-CX$
 $5\cdot 1_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n5}R^5A$ 、 $-SO$
 $v_5NR^5BR^5C$ 、 $-NHN R^5BR^5C$ 、 $-ONR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NHN R^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NR^5BR^5C$ 、 $-N(O)_m$
 5 、 $-NR^5BR^5C$ 、 $-C(O)$
 R^5D 、 $-C(O)OR^5D$ 、 $-C(O)NR^5BR^5C$ 、 $-OR^5A$ 、 $-NR^5BSO_2$
 R^5A 、 $-NR^5BC(O)R^5D$ 、 $-NR^5BC(O)OR^5D$ 、 $-NR^5BOR^5D$ 、 $-$
 $OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{5\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換さ
 れていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換さ
 れている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されて
 いない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換され
 ている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 R^6 は独立に、ハロゲン、オキ
 ソ、 $-CX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{6\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n6}R^6A$ 、 $-SO_{v6}NR^6BR^6C$ 、 $-NHN R^6BR^6C$ 、 $-ONR^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NHN R^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NR^6BR^6C$ 、 $-N(O)_m$
 6 、 $-NR^6BR^6C$ 、 $-C(O)R^6D$ 、 $-C(O)OR^6D$ 、 $-C(O)NR^6BR^6C$ 、 $-OR^6A$ 、 $-NR^6BSO_2R^6A$ 、 $-NR^6BC(O)R^6D$ 、 $-NR^6BC(O)OR^6D$ 、 $-NR^6BOR^6D$ 、 $-OCX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{6\cdot 1}$ 、置換されている若
 しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアル
 キル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しく
 は置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール
 又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 R^7 は、水素、ハ
 ロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^7A$ 、 $-SO_{v7}NR^7BR^7C$ 、 $-NHN R^7BR^7C$ 、 $-ONR^7BR^7C$ 、 $-NHC(O)NHN R^7BR^7C$ 、 $-NHC(O)NR^7BR^7C$ 、 $-N(O)_m$
 7 、 $-NR^7BR^7C$ 、 $-C(O)R^7D$ 、 $-C(O)OR^7D$ 、 $-C(O)NR^7BR^7C$ 、 $-OR^7A$ 、 $-NR^7BSO_2R^7A$ 、 $-NR^7BC(O)R^7D$ 、 $-NR^7BC(O)OR^7D$ 、 $-NR^7BOR^7D$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2$
 $X^{7\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置

10

20

30

40

50

換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R⁸は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8 \cdot 1}_1$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R⁹は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9 \cdot 1}_1$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；X²がCR⁹である場合、R⁴及びR⁹が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；又はX²がCR⁹であり、X³がCR¹⁰である場合、R⁹及びR¹⁰が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。R¹⁰は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10 \cdot 1}_1$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；又はX²がCR⁹であり、X³がCR¹⁰である場合、R⁹及びR¹⁰が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。R⁴⁴は、水素、 $-CX^{44 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{44 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{44 \cdot 1}_1$ 、 $-SO_{n44}R^{44A}$ 、 $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されてい

10

20

30

40

50

る若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、 R^1D 、 R^2A 、 R^2B 、 R^2C 、 R^2D 、 R^3A 、 R^3B 、 R^3C 、 R^3D 、 R^4A 、 R^4B 、 R^4C 、 R^4D 、 R^5A 、 R^5B 、 R^5C 、 R^5D 、 R^6A 、 R^6B 、 R^6C 、 R^6D 、 R^7A 、 R^7B 、 R^7C 、 R^7D 、 $R^{7.2B}$ 、 R^8A 、 R^8B 、 R^8C 、 R^8D 、 R^9A 、 R^9B 、 R^9C 、 R^9D 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{44A} 、 R^{44B} 、 R^{44C} 及び R^{44D} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；同一の窒素原子に結合した R^1B 、 R^1C 、 R^2B 、 R^2C 、 R^3B 、 R^3C 、 R^4B 、 R^4C 、 R^5B 、 R^5C 、 R^6B 、 R^6C 、 R^7B 、 R^7C 、 R^8B 、 R^8C 、 R^9B 、 R^9C 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{44B} 及び R^{44C} 置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。 $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、及び $X^{44.1}$ は独立に、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。 X^1 、 X^2 及び X^3 のうちの少なくとも一つがNである。

【0005】

1態様において、実施形態を含む本明細書に記載の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0006】

1態様において、C-Cケモカイン受容体4型(CCR4)を阻害する方法であって、CCR4を実施形態を含む本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法が提供される。

【0007】

1態様において、CCR4が媒介する疾患若しくは障害を治療若しくは予防する方法であって、治療若しくは予防を必要とする対象者に対して、治療上有効量の実施形態を含む本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0008】

別の態様において、本明細書では、本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4阻害剤）又はその医薬組成物を含むキットが提供される。そのキットは、下記に記載のような各種成分を収容する物理的構造の形態のものであることができ、例えば本明細書に記載の方法を実施するのに利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】気管支肺胞洗浄液中の好酸球カウントのグラフである。

【図2】気管支肺胞洗浄液中のリンパ球カウントのグラフである。

【図3】気管支肺胞洗浄液中の炎症性メディエータIL-5の濃度のグラフである。

【図4】気管支肺胞洗浄液中の炎症性メディエータIL-13の濃度のグラフである。

【図5】気管支肺胞洗浄液中の炎症性メディエータCCl-17の濃度のグラフである。

【図6】気管支肺胞洗浄液中の炎症性メディエータCCl-22の濃度のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本明細書では、例えば、C-Cケモカイン受容体4型の阻害のための化合物及び組成物、並びにそれを含む医薬組成物が提供される。本明細書では、例えば、疾患、障害若しくは状態又はその症状、例えばCCR4の調節（例えば、阻害）が媒介する疾患、障害若しくは状態、又はその症状を治療若しくは予防する方法も提供される。

【0011】

I. 定義

本明細書で使用される略称は、化学及び生物学の分野内での従来の意味を有する。本明細書に記載されている化学構造及び式は、化学分野で公知の化学価数の標準的な規則に従って構築される。

【0012】

置換基は、左から右に書かれるそれらの従来の化学式によって特定されるが、それらは、その構造を右から左に書くことで生じるであろう化学的に同等の置換基を等しく包含するものであり、例えば $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と等価である。

【0013】

「アルキル」という用語は、この用語自体又は別の置換基の一部として、別段の断りがない限り、完全飽和、モノ不飽和若しくは多価不飽和であることができ、一価、二価及び多価の基を含むことができる、直鎖（即ち、未分岐）若しくは分岐の炭素鎖（又は炭素）、又はそれらの組み合わせを意味する。アルキルは、指定数の炭素を含むことができる（例えば、 C_1-C_{10} は 1～10 個の炭素を意味する。）。アルキルは、環化していない鎖である。飽和炭化水素基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチルなどの基、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体及び異性体などがあるが、これらに限定されるものではない。不飽和アルキル基は、1 個以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2，4-ペンタジエニル、3-（1，4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及びより高次の同族体及び異性体などがあるが、これらに限定されるものではない。アルコキシは、酸素連結基（ $-O-$ ）を介して分子の残りの部分に結合したアルキルである。アルキル部分はアルケニル部分であることができる。アルキル部分はアルキニル部分であることができる。アルキル部分は完全飽和であることができる。アルケニルは、複数の二重結合及び／又は前記 1 以上の二重結合に加えて 1 以上の三重結合を含むことができる。アルキニルは、複数の三重結合及び／又は前記 1 以上の三重結合に加えて 1 以上の二重結合を含むことができる。

【0014】

「アルキレン」という用語は、この用語自体又は別の置換基の一部として、別段の断りがない限り、アルキルから誘導される二価の基を意味し、例えば、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （これに限定されるものではない）である。代表的には、アルキル（又はアルキレン）基は 1～24 個の炭素原子を有し、10 個以下の炭素原子を有する基が本発明では好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、比較的短鎖のアルキル又はアルキレン基であり、通常は 8 個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」は、この用語自体又は別の置換基の一部として、別段の断りがない限り、アルケンから誘導される二価の基を意味する。

【0015】

「ヘテロアルキル」という用語は、この用語自体又は別の用語と組み合わせて、別段の断りがない限り、少なくとも 1 個の炭素原子及び少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば O、N、P、Si 及び S）を含む安定な直鎖若しくは分岐の鎖、又はそれらの組み合わせを意味し、窒素及び硫黄原子は酸化されていても良く、窒素ヘテロ原子は四級化されていても良い。ヘテロ原子（例えば N、S、Si 又は P）は、ヘテロアルキル基の内側の位置又はアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置にあることができる。ヘテロアルキルは、環化していない鎖である。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、及び $-CN$ などがあるが、これらに限定されるものではない。2 個又は 3 個以下のヘテロ原子が連続し

ていることができ、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ がある。ヘテロアルキル部分は 1 個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。ヘテロアルキル部分は、2 個の異なっているヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。ヘテロアルキル部分は、3 個の異なっているヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。ヘテロアルキル部分は、4 個の異なっているヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。ヘテロアルキル部分は、5 個の異なっているヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。ヘテロアルキル部分は、8 個以下の異なっているヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又は P）を含むことができる。

【0016】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、この用語自体又は別の置換基の一部として、別段の断りがない限り、ヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味し、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ などがあるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は、一方又は両方の鎖末端を占めることもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。さらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基に関して、連結基の式が書かれている方向によって、連結基の方向が示唆されるわけではない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ は、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 及び $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を表す。上記のように、本明細書で使用されるヘテロアルキル基は、ヘテロ原子を介して分子の残り部分に結合している基を含み、例えば $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、及び／又は $-\text{SO}_2\text{R}'$ である。「ヘテロアルキル」が挙げられ、その次に特定のヘテロアルキル基が挙げられている場合、例えば $-\text{NR}'\text{R}''$ などの場合、ヘテロアルキル及び $-\text{NR}'\text{R}''$ という用語は、重複することも互いに排除しあうこともないことは明らかであろう。むしろ、特定のヘテロアルキル基を挙げることで明瞭さを加えることになる。従って、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、特定のヘテロアルキル基、例えば $-\text{NR}'\text{R}''$ などを除外するものと解釈すべきではない。

【0017】

「シクロアルキル」及び「複素環アルキル」という用語は、これらの用語自体又は他の用語と組み合わせて、別段の断りがない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の非芳香族環版を意味する。シクロアルキル及び複素環アルキルは芳香族ではない。さらに、複素環アルキルに関して、複素環が分子の残りの部分に結合している位置を、ヘテロ原子が占有することができる。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。複素環アルキルの例には、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。単独又は別の置換基の一部としての「シクロアルキレン」及び「複素環アルキレン」は、それぞれシクロアルキル及び複素環アルキルから誘導される二価の基を意味する。「シクロアルキル」は、二環式及び多環式炭化水素環も指し、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタンなどである。

【0018】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、これらの用語自体又は別の置換基の一部として、別段の断りがない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ(C_1-C_4)アルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチ

10

20

30

40

50

ル、3-ブロモプロピルなどを含むが、それらに限定されるものではない。

【0019】

「アシル」という用語は、別段の断りがない限り、 $-C(O)R$ を意味し、Rは、置換されているか置換されていないアルキル、置換されているか置換されていないシクロアルキル、置換されているか置換されていないヘテロアルキル、置換されているか置換されていない複素環アルキル、置換されているか置換されていないアリール、又は置換されているか置換されていないヘテロアリールである。

【0020】

「アリール」という用語は、別段の断りがない限り、一緒に縮合しているか（即ち、縮合環アリール）又は共有結合的に連結している単環又は複数環（好ましくは1～3個の環）であることができる多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、一緒に縮合した複数の環であって、縮合環の少なくとも1個がアリール環であるものを指す。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個のN、O、又はSなどのヘテロ原子を含むアリール基（又は環）を指し、窒素及び硫黄原子は酸化されていても良く、窒素原子は四級化されていても良い。従って、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（即ち、縮合環のうちの少なくとも1個がヘテロ芳香環である、一緒に複合した複数環）を含む。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2個の環であって、一方の環が5個の環員を有し、他方の環が6個の環員を有し、少なくとも1個の環がヘテロアリール環であるものを指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2個の環であって、一方の環が6個の環員を有し、他方の環が6個の環員を有し、少なくとも1個の環がヘテロアリール環であるものを指す。そして、6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2個の環であって、一方の環が6個の環員を有し、他方の環が5個の環員を有し、少なくとも1個の環がヘテロアリール環であるものを指す。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合していることができる。アリール及びヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジニル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルなどがある。上記アリール及びヘテロアリール環系のそれぞれについての置換基は、下記に記載の許容される置換基の群から選択される。単独で又は別の置換基の一部としての「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、それぞれアリール及びヘテロアリールから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアリール基置換基は、環ヘテロ原子窒素に結合した-O-であることができる。

【0021】

スピロ環式環は2以上の環であり、隣接する環が一つの原子を介して付着している。スピロ環式環内の個々の環は同一であっても、異なってもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換されていても、非置換であってもよく、また、一組のスピロ環式環内の他の個々の環の異なる置換基を有してもよい。スピロ環式環の一部でない（例えば、シクロアルキル環又は複素環アルキル環の置換基である）場合、スピロ環式環内の個々の環に関して考えられ得る置換基は、同一の環に関して考えられ得る置換基である。スピロ環式環は

10

20

30

40

50

、置換されているか置換されていないシクロアルキル環、置換されているか置換されていないシクロアルキレン環、置換されているか置換されていない複素環アルキル環、置換されているか置換されていない複素環アルキレン環であってもよく、一つの型のすべての環（例えば、置換複素環アルキレン環であり、それぞれの環が、同一又は異なる置換複素環アルキレン環であり得るすべての環）を有するものなど、スピロ環式環基内の個々の環は、直前に列挙した任意のものであってもよい。スピロ環式環系を指す場合、複素環式スピロ環は、少なくとも一つの環が複素環式環であるスピロ環式環及びそれぞれの環が異なる環であってもよいスピロ環式環を意味する。スピロ環式環系を指す場合、置換スピロ環式環は、少なくとも一つの環が置換されており、各置換基は異なっても良いことを意味する。

10

【0022】

記号「

【0023】

【化2】



」は、ある化学部分の分子若しくは化学式の残りの部分への結合箇所を示すものである。

【0024】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合した酸素を意味する。

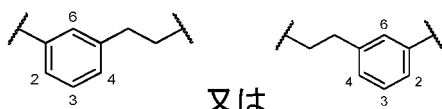
20

【0025】

「アルキルアリーレン」という用語は、アルキレン部分（本明細書においては、アルキレン連結基とも称される）に共有結合的に結合したアリーレン部分である。実施形態において、当該アルキルアリーレン基は、下記式を有する。

【0026】

【化3】



30

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分又はアリーレン連結基（例えば、炭素2、3、4又は6で）上で、ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換されているか置換されていない C_1-C_5 アルキル、又は置換されているか置換されていない2～5員ヘテロアルキル）によって置換されていても良い（例えば、置換基によって）。実施形態において、アルキルアリーレンは置換されていない。

【0027】

40

上記用語のそれぞれ（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「複素環アルキル」、「アリアル」及び「ヘテロアリアル」）は、指定の基の置換型および非置換型の両方を含むものである。各型の基について好ましい置換基は、下記で提供される。

【0028】

アルキル基及びヘテロアルキル基の置換基（多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及び複素環アルケニルと称されるこれらの基など）は、限定されないが、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CON$

50

$R' R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''$
 R''' 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR$
 $-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR$
 $'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)$
 $NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$
 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択されるさまざまな基の一つ以上で
 あってもよく、数値は、ゼロから $(2m'+1)$ の範囲内である（式中、 m' はこうした
 基内での炭素原子の総数である）。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は、好ましくは
 独立して、水素、置換されているか置換されていないヘテロアルキル基、置換されている
 か置換されていないシクロアルキル基、置換されているか置換されていない複素環アルキ
 ル基、置換されているか置換されていないアリール基（例えば、1～3 個のハロゲンで置
 換されたアリール基）、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されて
 いるか置換されていないアルキル基、アルコキシ基又はチオアルコキシ基又はアリールア
 ルキル基を指す。例えば、本明細書に記載の化合物が一つより多い R 基を含む場合、各 R
 基は独立して選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基も、これらの基のうち 1 より
 多くが存在する場合、同様である。 R' 及び R'' 基が同じ窒素原子に付着する場合、窒
 素原子と組み合わせて、4、5、6、又は 7 員環を形成することができる。例えば、 $-N$
 $R'R''$ としては、限定されないが、1-ピロリジニル及び 4-モルホリニルが挙げられ
 る。上記の置換基の考察から、当業者は、理解するであろう。「アルキル」という用語は
 、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）並びにアシル（例えば、 $-C(O)$
 CH_3 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）など水素基以外の基に結合
 される炭素原子などの基を包含することを意図する。

【0029】

アルキル基に関して記述した置換基と同様に、ゼロから芳香環系上の開放価数総数まで
 の範囲の数で、アリール基及びヘテロアリール基の置換基は異なってもよく、例えば $-O$
 R' 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$
 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR$
 $''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-$
 $C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)$
 R' 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)$
 $NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-$
 R' 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ (C_1-C_4) アルコキシ及びフルオロ (C_1
 $-C_4$) アルキル、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-O$
 R'' 、 $-NR'OR''$ から選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' は、好ましくは独立
 して、水素、置換されているか置換されていないアルキル基、置換されているか置換され
 ていないヘテロアルキル基、置換されているか置換されていないシクロアルキル基、置換
 されているか置換されていない複素環アルキル基、置換されているか置換されていないア
 リール基、又は置換されているか置換されていないヘテロアリール基から選択される。例
 えば、本明細書に記載の化合物が一つより多い R 基を含む場合、各 R 基は独立して選択さ
 れ、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' 基も、これらの基のうち 1 より多くが存在する場合、
 同様である。

【0030】

環の置換基（例えば、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、
 シクロアルキレン、複素環アルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレン）は、環の特
 定の原子上（一般に浮遊置換基と称される）ではなく環上の置換基と描いても良い。この
 ような場合、置換基は、環原子のいずれかに付着されてもよく（化学的価数の規則に従っ
 て）、縮合環又はスピロ環式環の場合、縮合環又はスピロ環式環の一つの員と関連してい
 るように示される置換基（一つの環の浮遊置換基）は、縮合環又はスピロ環式環のいづれ
 かの置換基（複数の環の浮遊置換基）であってもよい。置換基が特定の原子（浮遊置換基）
 ではない環に付着され、置換基の添字が 1 を超える整数である場合、複数の置換基は、

同一の原子、同一の環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上にあってもよく、各置換基は異なっても良い。環が分子残基に付着する点の一つの原子（浮遊置換基）に限定されない場合、付着点は、環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、化学的価数の規則に従って、任意の縮合環又はスピロ環式環の任意の原子であってもよい。環、縮合環又はスピロ環式環が一つ以上の環ヘテロ原子を含み、環、縮合環又はスピロ環式環を1以上の浮遊置換基（限定されないが、分子残基に付着する点が挙げられる）と共に示す場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合されていてもよい。浮遊置換基を有する構造又は式中において環ヘテロ原子が1以上の水素に結合していることがわかっている場合（例えば、2個が環原子と結合し、水素に3番目に結合している環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合していれば、置換基は、化学的価数の規則に従って水素に置換されることが理解されよう。

10

【0031】

2以上の置換基が結合されて、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又は複素環アルキル基を形成してもよい。こうしたいわゆる環形成置換基は、必須ではないが、代表的には環式塩基構造に付着することがわかっている。1実施形態では、環形成置換基は、塩基構造の近接する員に結合している。例えば、環式塩基構造の近接員に結合している2つの環形成置換基により縮合環構造が形成される。別の実施形態では、環形成置換基は塩基構造の一つの員に結合される。例えば、環式塩基構造の一つの員に結合している2つの環形成置換基によりスピロ環構造が形成される。さらに別の実施例では、環形成置換基は、塩基構造の近接していない員に結合する。

20

【0032】

アリール環又はヘテロアリール環の近接する原子上の置換基の2つが、式-T-C(O)-(CRR')_q-U-の環を形成してもよい（式中、T及びUは独立に、-NR-、-O-、-CRR'-又は単結合であり、qは0から3の整数である）。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の近接原子上の2つの置換基が、式-A-(CH₂)_r-B-（式中、A及びBは独立に、-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-、又は単結合であり、rは1から4の整数である）の置換基で置き換わっていてもよい。こうして形成された新規環の単結合のうちの一つが、二重結合に代わっていてもよい。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の近接原子上の2つの置換基が、式-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-（式中、s及びdは1から3の整数であり、X'は独立に-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-又は-S(O)₂NR'-である）の置換基で置き換わっていてもよい。置換基R、R'、R''及びR'''は、好ましくは独立に、水素、置換されているか置換されていないアルキル、置換されているか置換されていないヘテロアルキル、置換されているか置換されていないシクロアルキル、置換されているか置換されていない複素環アルキル、置換されているか置換されていないアリール及び置換されているか置換されていないヘテロアリールから選択される。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)及びケイ素(Si)を含むものである。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「置換基」は、下記の部分から選択される基を意味する。

【0035】

(A) オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）、置換されていないヘテロアルキル（例えば、

50

2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)、及び

(B) 以下のものから選択される少なくとも一つの置換基で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール:

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)、及び

(ii) 以下のものから選択される少なくとも一つの置換基で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール:

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)、及び

(b) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)

10

20

30

40

50

、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）から選択される少なくとも一つの置換基で置換されているアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール。

【0036】

本明細書で使用される場合、「サイズ限定置換」又は「サイズ限定置換基」は、「置換基」に関して上述のすべての置換基から選択される基であって、各置換されているか置換されていないアルキル基は、置換されているか置換されていない C_1-C_{20} のアルキルであり、各置換されているか置換されていないヘテロアルキルは、置換されているか置換されていない2員～20員ヘテロアルキルであり、各置換又は置換されていないシクロアルキルは、置換されているか置換されていない C_3-C_8 シクロアルキルであり、各置換されているか置換されていない複素環アルキルは置換されているか置換されていない3～8員複素環アルキルであり、各置換されているか置換されていないアリールは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリールであり、各置換されているか置換されていないヘテロアリールは置換されているか置換されていない5～10員ヘテロアリールであるものを意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、「低級置換基」又は「低級置換基」は、「置換基」に関して上述のすべての置換基から選択される基であって、各置換されているか置換されていないアルキルは、置換若しくは置換されていない C_1-C_8 のアルキルであり、各置換されているか置換されていないヘテロアルキルは、置換されているか置換されていない2～8員ヘテロアルキルであり、各置換されているか置換されていないシクロアルキルは置換されているか置換されていない3～7員シクロアルキルであり、各置換されているか置換されていない複素環アルキルは置換されているか置換されていない3～7員複素環アルキルであり、各置換されているか置換されていないアリールは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリールであり、各置換されているか置換されていないヘテロアリールは置換されているか置換されていない5～9員ヘテロアリールであるものを意味する。

【0038】

一部の実施形態では、本明細書の化合物において記述された各置換基は、少なくとも一つの置換基で置換される。より具体的には、一部の実施形態では、本明細書の化合物に記述されている各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換複素環アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換複素環アルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレンは、少なくとも一つの置換基で置換されている。他の実施形態では、これらのすべての基の少なくとも一つ又はすべてが少なくとも一つのサイズ限定置換基で置換されている。他の実施形態では、これらのすべての基の少なくとも一つ又はすべてが少なくとも一つの低級置換基で置換されている。

【0039】

本明細書の化合物の他の実施形態では、各置換されているか置換されていないアルキルは、置換若しくは置換されていない C_1-C_{20} アルキルであってもよく、各置換されているか置換されていないヘテロアルキルは、置換されているか置換されていない2～20員ヘテロアルキルであり、各置換されているか置換されていないシクロアルキルは、置換されているか置換されていない C_3-C_8 シクロアルキルであり、各置換又は置換されていない複素環アルキルは置換されているか置換されていない3～8員複素環アルキルであり、各置換されているか置換されていないアリールは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリールであり、及び／又は各置換されているか置換されていないヘテロアリールは置換されているか置換されていない5～10員ヘテロアリールである。本明細書の化合物の一部の実施形態では、各置換されているか置換されていないアルキレンは、置換されているか置換されていない C_1-C_{20} のアルキレンであり、各置換されているか置換さ

れていないヘテロアルキレンは、置換されているか置換されていない2員～20員ヘテロアルキレンであり、各置換されているか置換されていないシクロアルキレンは、置換されているか置換されていない C_3-C_8 シクロアルキレンであり、各置換されているか置換されていない複素環アルキレンは置換されているか置換されていない3～8員複素環アルキレンであり、各置換されているか置換されていないアリーレンは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリーレンであり、及び／又は各置換されているか置換されていないヘテロアリーレンは置換されているか置換されていない5～10員ヘテロアリーレンである。

【0040】

一部の実施形態では、各置換されているか置換されていないアルキルは置換されているか置換されていない C_1-C_8 アルキル基であり、各置換されているか置換されていないヘテロアルキルは、置換されているか置換されていない2員～8員ヘテロアルキル基であり、各置換されているか置換されていないシクロアルキルは置換されているか置換されていない C_3-C_7 シクロアルキル基であり、各置換されているか置換されていない複素環アルキルは置換されているか置換されていない3～7員複素環アルキル基であり、各置換されているか置換されていないアリールは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリールであり、及び／又は各置換されているか置換されていないヘテロアリールは置換されているか置換されていない5～9員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、各置換されているか置換されていないアルキレンは、置換されているか置換されていない C_1-C_8 のアルキレンであり、各置換されているか置換されていないヘテロアルキレンは、置換されているか置換されていない2員～8員ヘテロアルキレンであり、各置換されているか置換されていないシクロアルキレンは置換されているか置換されていない C_3-C_7 シクロアルキレンであり、及び／又は各置換されているか置換されていない複素環アルキレンは置換されているか置換されていない3～7員複素環アルキレンであり、各置換されているか置換されていないアリーレンは置換されているか置換されていない C_6-C_{10} アリーレンであり、及び／又は各置換されているか置換されていないヘテロアリーレンは置換されているか置換されていない5～9員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、当該化合物は、下記の実施例の部、図、又は表に記載の化学種である。

【0041】

本発明のある種の化合物は、非対称炭素原子（光学中心若しくはキラル中心）又は二重結合を有し、アミノ酸については、（R）－又は（S）－として、又は（D）－若しくは（L）－として、絶対立体化学に関して規定され得るエナンチオマー形態、ラセミ体形態、ジアステレオマー形態、互変異性体形態、幾何異性体形態、立体異性体形態及び個々の異性体は、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物は、合成及び／又は単離に非常に不安定であることが当該分野で公知であるものを含まない。本発明は、ラセミ形態及び適宜に光学的に純粋な形態内に化合物を包含することを意味する。光学活性（R）－及び（S）－又は（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を使用して製造するか、従来技術を使用して分解させてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン結合又は幾何学的非対称の他の中心を含む場合、特に指示がない限り、化合物が、E幾何異性体及びZ幾何異性体をいずれも含むものである。

【0042】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同一の数及び種類の原子を有し、従って同一の分子量を有するが、原子の構造的配置又は構成は異なる化合物を意味する。

【0043】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、一つの異性体形状から別の形状に速やかに変化する2以上の構造的異性体のうちの一つを意味する。

【0044】

当業者は、本発明のある特定の化合物は互変異性形態で存在する可能性があり、化合物のすべてのこうした互変異性形態は本発明の範囲内であることを理解するであろう。

【0045】

別段の断りがない限り、本明細書で示される構造体も、本構造体のすべての立体化学的形狀（即ち、各非対称中心の（R）配置及び（S）配置）を含むことを意味する。従って、一つの立体化学的異性体並びに本発明の化合物のエナンチオマー及びジアステロマー混合物は、本発明の範囲内であると認識される。

【0046】

別段の断りがない限り、本明細書に示す構造体も、一つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意図する。例えば、重水素又はトリチウムによる水素の置換、又は ^{13}C —若しくは ^{14}C —富化炭素による炭素の置換を除いては本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0047】

また、本発明の化合物は、こうした化合物を構成する一つ以上の原子で原子同位体の非天然割合を含む。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体により放射線標識されてもよい。本明細書に開示されている化合物のすべての同位体変化形態は、放射性であるか否かにかかわらず、意図された範囲内に包含される。

【0048】

留意すべき点として、本願全体を通じて、代替物がマーカッシュ群、例えば複数の可能なアミノ酸を含む各アミノ酸位置で記載されている。具体的には、マーカッシュ群の各構成員が別個に考慮されるべきであることで、別の実施形態を含み、マーカッシュ群は単一のユニットとして読まれるべきではないことが想定される。

【0049】

「類縁体」又は「類縁物」は、化学及び生物学の範囲内のその単純な一般的意味に従って使用され、別の化合物（即ち、いわゆる「基準」化合物）と構造的に類似しているが、組成において異なっている、例えば1個の原子が異なる原子の原子によって置き換わっている点で、特定の官能基が存在する点で、又はある官能基が別の官能基によって置き換わっている点で、又は基準化合物の1以上のキラル中心の絶対立体化学の点で異なっている化合物を指す。従って、類縁体は、機能及び見た目においては同様若しくは同等であるが、構造若しくは起源においては基準化合物と類似でも同等でもない化合物である。

【0050】

本明細書で使用される「一つの」又は「1個の」という用語は、1以上を意味する。さらに、本明細書で使用される「一つの・・・で置換された」という表現は、特定の基が1以上のいずれか挙げられた置換基で置換されていても良いことを意味する。例えば、アルキル又はヘテロアリアル基などの基が「置換されていない C_{1-20} アルキル又は置換されていない $2\sim 20$ 員ヘテロアルキルで置換されている」場合、その基は、1以上の置換されていない C_{1-20} アルキル及び／又は1以上の置換されていない $2\sim 20$ 員ヘテロアルキルを含むことができる。

【0051】

さらに、ある部分が、R置換基で置換されている場合、基は「R置換された」と呼ばれる。部分がR置換されている場合、その部分は、少なくとも一つのR置換基で置換され、それぞれのR置換基は異なっても良い。特定のR基は、化学属（式（I）など）の説明に存在する場合、ローマ字記号を使用して、特定のR基のそれぞれの外観を区別することができる。例えば、複数の R^{13} 置換基が存在する場合、各 R^{13} 置換基は、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などとして区別させてもよく、各 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などは R^{13} の定義の範囲内で定義され、異なっても良い。

【0052】

本明細書で使用される「検出可能部分」は、例えば、当業界で公知の技術を用いて検出可能な化合物若しくは生体分子に共有結合的又は非共有結合的に結合することができる部分を指す。実施形態において、検出可能部分は共有結合的に結合している。検出可能部分は、結合した化合物又は生体分子の画像を提供することができる。検出可能部分は、二つ

10

20

30

40

50

の化合物間の接触を示すことができる。検出可能部分の例には、フルオロフォア、抗体、反応性色素 (dies)、放射標識部分、磁気造影剤、及び量子ドットがある。フルオロフォアの例には、フルオレセイン、ローダミン、GFP、クマリン、FITC、Alexa fluor、Cy3、Cy5、BODIPY、及びシアニン色素などがある。放射性核種の例には、フッ素-18、ガリウム-68、及び銅-64などがある。磁気造影剤の例には、ガドリニウム、酸化鉄及び鉄白金、及びマンガンなどがある。

【0053】

本発明の化合物の説明は、当業者に既知の化学結合の原理によって限定される。したがって、基が多くの置換基の1以上によって置換されてもよい場合、こうした置換基は、化学的結合の原理に準拠し、また、本来は不安定ではなく、及び／又は環境条件下（例えば水系条件、中性条件及びいくつかの公知の生理的条件など）では不安定であり得ることが当業者に既知であると考えられる化合物をもたらすように選択される。例えば、複素環アルキル又はヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合の原理に準拠して環ヘテロ原子を介して分子残部に結合し、これによって、本来不安定な化合物を回避する。

【0054】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物で認められる特定の置換基に応じて、比較的無毒の酸若しくは塩基を用いて製造される活性化合物の塩を含むものである。本発明の化合物が相対的に酸性の反応基を含む場合、塩基付加塩は、無希釈で又は好適な不活性溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることで得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩若しくはマグネシウム塩、又は類似の塩などがある。本発明の化合物が相対的に塩基性官能基を含む場合、酸付加塩は、無希釈で又は好適な溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の酸と接触させることで得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、モノ水素炭酸、リン酸、モノ水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、モノ水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸類などの無機酸から誘導される塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒性の有機酸から誘導される塩などがある。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸若しくはガラクトuron酸累などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19参照）。ある種の特定の本発明の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩に変換することを可能とする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含む。

【0055】

従って、本発明の化合物は、例えば薬学的に許容される酸との塩として存在することができる。本発明は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩 (propionates)、酒石酸塩（例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、又はラセミ混合物などのそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩、及び四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）などがある。これらの塩は、当業者に公知の方法によって製造することができる。

【0056】

当該化合物の中性型は、好ましくは、塩を塩基若しくは酸と接触させ、従来法で親化合物を単離することで再生される。親型の化合物は、極性溶媒中の溶解度などのある種の物理特性において各種塩型と異なり得る。実施形態において、本発明の化合物は、塩基性及び酸性の両方の官能基を含み、それによってその化合物は、塩基付加塩若しくは酸付加塩の何れかに変換させることができる。中性型の化合物は、その塩を塩基若しくは酸と接触

させ、従来法で親化合物を単離することで再生させることができる。当該化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度などのある種の物理特性において各種塩型と異なるが、別段の断りがない限り、本明細書に開示の塩は、本発明に関しては親型の化合物と等価である。

【0057】

塩型に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて、本発明の化合物を提供する化合物である。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、投与後にイン・ビボで変換され得る。さらに、プロドラッグは、エクス・ビボ環境で化学的又は生化学的方法によって、例えば好適な酵素若しくは化学試薬と接触させた場合などに、本発明の化合物に変換することができる。

【0058】

本発明のある種の化合物は、非溶媒和型ならびに水和型などの溶媒和型で存在することができる。概して、溶媒和型は、非溶媒和型と等価であり、本発明の範囲に包含される。本発明のある種の化合物は、複数の結晶型又は非晶質型で存在することができる。概して、全ての物理型は、本発明によって想到される用途において等価であり、本発明の範囲内にあるものである。

【0059】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」は、対象者に対する化合物の投与及び対象者による吸収を助ける、患者に対する有害な毒性効果をほとんど起こすことなく本発明の組成物中に含ませることができる物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の例には、水、NaCl、生理食塩水、乳酸加リンゲル液、通常のショ糖、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、塩溶液（リンゲル液など）、アルコール類、オイル類、ゼラチン類、炭水化物（例えば、乳糖、アミロース又はデンプン）、脂肪酸エステル類、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、及び着色剤などがあるが、これらに限定されるものではない。そのような調製物は、滅菌し、所望であれば、本発明の化合物と有害に反応しない、潤滑剤、保存剤、安定剤、湿展剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤、着色剤、及び／又は芳香物質などと混合することができる。当業者には、他の医薬賦形剤が本発明において有用であることはわかるであろう。

【0060】

「調製」という用語は、他の担体を有するか有さない活性成分が担体によって取り囲まれていることで、それと一緒にカプセルを提供する担体としての封入材料との活性化合物の製剤を含むものである。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤が含まれる。錠剤、粉剤、カプセル、丸薬、カシェ剤及びロゼンジ剤を、経口投与に好適な固体剤形として用いることができる。

【0061】

「CCR4阻害剤」は、対照と比較した場合、例えばその化合物が存在しない場合又は不活性であることが知られている化合物と比較した場合に、CCR4の活性を低下させる（例えばCCR4に結合することで）ことができる化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）を指す。

【0062】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書において互換的に使用されて、アミノ酸残基のポリマーを指し、そのポリマーは、アミノ酸からなるものではない部分に結合していることができる。それらの用語は、1以上のアミノ酸残基が相当する天然アミノ酸の人工的化学模倣体であるアミノ酸ポリマーに、そして、天然アミノ酸ポリマー及び非天然アミノ酸ポリマーに適用される。実施形態において、「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、明細書において互換的に使用されて、遺伝的にコードされた及び非遺伝的にコードされたアミノ酸、化学的若しくは生化学的に修飾若しくは誘導体化されたアミノ酸、及び修飾されたポリペプチド骨格を有するポリペプチドを含むことができる、あらゆる長さのアミノ酸のポリマー型を指す。こ

10

20

30

40

50

これらの用語は、融合タンパク質を含み、それには異種アミノ酸配列との融合タンパク質；N末端メチオニン残基を有する若しくはそれを持たない異種及び同種リーダー配列との融合タンパク質；免疫的にタグ付けされたタンパク質などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0063】

ポリペプチド又は細胞は、それが人工的若しくは操作された場合、又は人工的若しくは操作されたタンパク質若しくは核酸（例えば、非天然若しくは非野生型）由来であるか、それを含む場合に「組換え体」である。例えば、例えば組換え生物のゲノム中のベクター若しくはいずれかの他の異種位置（heterologous location）に挿入されることで、それが天然で認められるようにポリヌクレオチドに正常に隣接するヌクレオチド配列に関連しなくなるポリヌクレオチドは、組換えポリヌクレオチドである。組換えポリヌクレオチドからイン・ビトロ若しくはイン・ビボで発現されるタンパク質が、組換えポリペプチドの1例である。同様に、天然に見られないポリヌクレオチド配列、例えば天然遺伝子の変異体は、組換え体である。

【0064】

「接触させる」は、その明瞭な普通の意味に従って用いられ、少なくとも二つの異なる種（例えば、生体分子を含む化合物又は細胞）が反応、相互作用又は物理的に接触するのに十分近くなるようにするプロセスを指す。しかしながら、理解すべき点として、得られる反応生成物は、加えられた試薬間の反応から、又は反応混合物中で製造し得る添加試薬の1以上からの中間体から直接製造することができる。

【0065】

「接触させる」という用語は、二つの種を反応、相互作用又は物理的に接触させることを含むことができ、その二つの種は、本明細書に記載の化合物及びタンパク質若しくは酵素であることができる。一部の実施形態において、「接触させる」は、本明細書に記載の化合物を、シグナル伝達経路（例えば、MAPキナーゼ経路）に関与するタンパク質若しくは酵素と相互作用させることを含む。

【0066】

本明細書で定義のように、標的－阻害剤相互作用関連での「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などの用語は、阻害剤非存在下での標的（例えば、タンパク質）の活性若しくは機能と比較して、標的（例えば、タンパク質）の活性若しくは機能に陽性の影響を与えること（例えば、上昇させること）を意味する。それらの用語は、活性化、又は活性化すること、感作すること、又は疾患において低下したタンパク質のシグナル伝達若しくは酵素活性若しくは量を上昇させることを指すものである。

【0067】

「作動薬」、「活性化剤」、「上昇剤」などの用語は、対照（例えば、作動薬の非存在下）と比較して、所定の遺伝子若しくはタンパク質の発現又は活性を検出可能に上昇させることができる物質を指す。作動薬は、発現又は活性を、作動薬非存在下の対照と比較して10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上上昇させることができる。ある種の態様において、発現又は活性は、作動薬非存在下での発現又は活性の1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍又はそれ以上である。実施形態において、作動薬は、標的と相互作用して、標的の活性化を引き起こしたり、活性化上昇を促進する分子である。実施形態において、活性化剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、又は細胞を増加、活性化、促進、活性化促進、感作又は上昇させる分子である。

【0068】

本明細書で定義のように、標的－阻害剤相互作用に関連して「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、阻害剤非存在下での標的（例えば、タンパク質）の活性又は機能と比較して標的（例えば、タンパク質）の活性又は機能に負の影響を与えること（例えば、低下）を意味する。実施形態において、阻害は、阻害剤非存在下での標的（例えば、タンパク質）の濃度若しくはレベルと比較して標的（例えば、タンパク質）の濃度

又はレベルに負の影響を与えること（例えば、低下）を意味する。実施形態において、阻害は、疾患又は疾患症状の軽減を指す。実施形態において、阻害は、特定のタンパク質標的の活性低下を指す。従って、阻害は、少なくとも一部、部分的若しくは完全に刺激を遮断すること、活性化を低下、防止若しくは遅延させること、又は失活させること、脱感作させること、又はシグナル伝達若しくは酵素活性若しくは標的（例えば、タンパク質）量を低下させることを含む。実施形態において、阻害は、直接相互作用によってもたらされる標的（例えば、タンパク質）の活性の低下を指す（例えば、阻害剤が標的（例えば、タンパク質）に結合する。）。実施形態において、阻害は、間接相互作用からの標的（例えば、タンパク質）の活性低下を指す（例えば、阻害剤が、標的（例えば、タンパク質）を活性化するタンパク質に結合することで、標的（例えば、タンパク質）活性化を防止する。）。

10

【0069】

「阻害剤」、「リプレッサー」又は「拮抗薬」又は「低下剤」という用語は、互換的に、対照（例えば、阻害剤非存在下）と比較して、所定の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に低下させることができる物質を指す。拮抗薬は、発現又は活性を、拮抗薬非存在下での対照と比較して10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上低下させることができる。ある場合において、発現又は活性は、拮抗薬非存在下での発現又は活性より1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍又はそれ以下である。拮抗薬は、作動薬の活性を防止、低下、阻害若しくは中和し、確認された作動薬がない場合であっても、拮抗薬は、標的、例えば標的受容体の構成的活性も防止、阻害又は低下させることもできる。実施形態において、阻害剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体又は細胞を低下、遮断、防止、活性化遅延、不活性化、脱感作又は低下させる分子である。阻害剤は、構成的活性を低下、遮断又は失活させる分子とも定義できる。「拮抗薬」は、作動薬の作用に対抗する分子である。

20

【0070】

「C-Cケモカイン受容体4型」及び「CCR4」という用語は、C-C型ケモカイン（例えば、CCL2（MCP-1）、CCL4（MIP-1）、CCL5（RANTES）、CCL17（TARC）、及びCCL22（MDC））の高アフィニティ受容体であるタンパク質（その相同体、アイソフォーム及び機能性断片など）を指す。それは、「CCR4」、「CCR4-4」、「CCR4-4」、「K5-5」、「CD194」、「CMKB4」、「ChemR13」、「HGCN」、及び「14099」など、科学文献で多くの異なる名称によって呼ばれる。その用語は、CCR4活性（例えば、野生型CCR4と比較して少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%内の活性）を維持する組換え若しくは天然型のCCR4及び／又はその変異体を含む。その用語は、CCR4活性（例えば、野生型CCR4と比較して少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%以下の活性）を維持するその突然変異体型のCCR4変異体（例えば、フレームシフト変異）を含む。実施形態において、CCR4遺伝子がコードするCCR4タンパク質は、Entrez 1233、UniProt P51679、又はRefSeq（タンパク質）NP_005499.1に記載又はそれに相当するアミノ酸配列を有する。実施形態において、CCR4遺伝子は、RefSeq（mRNA）NM_005508に記載の核酸配列を有する。実施形態において、アミノ酸配列又は核酸配列は、本願出願時に公知の配列である。実施形態において、その配列は、GI:5031627に相当する。実施形態において、その配列は、NP_005499.1に相当する。実施形態において、その配列は、NM_005508.4に相当する。実施形態において、その配列は、GI:48762930に相当する。実施形態において、CCR4は、ヒトCCR4、例えばヒトがんを引き起こすCCR4である。樹状細胞、マクロファージ、NK細胞、血小板及び好塩基性球上で高頻度で認められるが、CCR4は主としてT細胞に関連している。それは、複数の炎症関連障害の進行において役割を果たし、本明細書に記載のように、多くの他の状態においても示唆されている。CCR4のゲノム配列は、第三染色体（NC_000000

30

40

50

3. 12) 上に存在し、CCR4 遺伝子は、チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ及びゼブラフィッシュなどの多くの生物種で保存されている。CCR4 ポリペプチドは、360 アミノ酸残基を含み (NP_005499.1)、他のケモカイン受容体と同様、CCR4 は、白血球表面で認められ得る G タンパク質共役受容体である (例えば、Horuk (1994) Trends Pharm. Sci. 15: 159-165 参照)。

【0071】

「発現」という用語は、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾及び分泌など（これらに限定されるものではない）のポリペプチド酸性に關与する段階を含む。発現は、タンパク質検出の従来技術を用いて検出することができる (例えば、ELISA、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、免疫蛍光、免疫組織化学など)。

10

【0072】

「疾患」又は「状態」という用語は、本明細書で提供の化合物又は方法で治療可能である患者又は対象者の状態若しくは健康状態を指す。その疾患はがんであることができる。その疾患は、自己免疫疾患であることができる。その疾患は、炎症性疾患であることができる。その疾患は、感染性疾患であることができる。一部のさらなる例では、「がん」は、ヒトのがん及び癌、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病などを指し、例えば固形がん及びリンパがん、腎臓がん、乳がん、肺がん、膀胱がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、脳腫瘍、頭頸部がん、皮膚がん、子宮がん、睾丸がん、神経膠腫、食道がん、及び肝臓がん、例えば肝細胞癌、リンパ腫、例えば B ー急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (例えば、バーキットリンパ腫、小細胞リンパ腫、及び大細胞リンパ腫)、ホジキンリンパ腫、白血病 (例えば、MDS、AML、ALL、ATLL 及び CML)、又は多発性骨髄腫などがある。

20

【0073】

本明細書で使用される場合、「炎症性疾患」という用語は、異常な炎症 (例えば、疾患を患っていない健常者などの対照と比較して高いレベルの炎症) を特徴とする疾患又は状態を指す。炎症性疾患の例には、自己免疫疾患、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症、若年発症糖尿病、I 型糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、脈管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性座瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、虚血性再灌流傷害、卒中、サルコイドーシス、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、強皮症及びアトピー性皮膚炎などがある。そのような状態は、他の疾患、障害及び状態と表裏一体で関連している場合が非常に多い。例えば炎症サイトカイン類によって引き起こされ得る炎症関連の疾患、障害及び状態の非限定的なリストには、関節炎、腎不全、狼瘡、喘息、乾癬、結腸炎、膵炎、アレルギー、線維症、外科合併症 (例えば、炎症性サイトカイン類が治癒を妨げる場合)、貧血、及び線維筋痛などがある。慢性炎症関連であり得る他の疾患及び障害には、アルツハイマー病、鬱血性心不全、卒中、大動脈弁狭窄、動脈硬化症、骨粗鬆症、パーキンソン病、感染症、炎症性腸疾患 (IBD)、アレルギー性接触皮膚炎及び他の皮膚炎、全身性硬化症、移植及び多発性硬化症などがある。本明細書に記載の化合物 (例えば、CCR4 阻害剤) が特に有効であり得る (例えば、現行の両方の限界のため) 上記の疾患、障害及び状態の一部について、下記でより詳細に説明する。炎症性疾患の例には、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症、若年発症糖尿病、I 型糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、脈管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性座瘡、セリアック

30

40

50

病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、サルコイドーシス、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症及びアトピー性皮膚炎などがある。

【0074】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）で認められるあらゆる種類のがん、腫瘍又は悪性腫瘍を指し、例えば白血病、リンパ腫、癌及び肉腫などがある。本明細書で提供の化合物又は方法で治療可能な癌の例には、脳腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、子宮頸がん、胃がん、卵巣がん、肺がん、及び頭部のがんなどがある。本明細書で提供の化合物又は方法によって治療可能ながんの例には、甲状腺がん、内分泌系がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、メラノーマ、中皮腫、卵巣がん、肉腫、胃がん、子宮がん、髄芽腫、結腸直腸がん、膵臓がんなどがある。別の例には、甲状腺癌、胆管癌、膵臓腺癌、皮膚黒色腫、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平細胞癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性膠芽腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵性インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱がん、前癌皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽細胞腫、食道がん、尿生殖路がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌性若しくは外分泌性膵臓の腫瘍、甲状腺髄様がん、甲状腺髄様癌、メラノーマ、結腸直腸がん、甲状腺乳頭がん、肝細胞癌、又は前立腺がんなどがある。

【0075】

「白血病」という用語は、広く、造血臓器の進行性悪性疾患を指し、概して、血液及び骨髄中の白血球及びそれらの前駆体の歪んだ増殖及び発生を特徴とする。白血病は、概して、（１）疾患の持続期間及び特徴－急性又は慢性、（２）関わる細胞の種類、骨髄系（骨髄性）、リンパ系（リンパ性）、又は単球系、並びに（３）血液中の異常細胞の数の増加又は非増加－白血病性又は非白血病性（亜白血病性）に基づいて、臨床学的に分類される。本明細書で提供の化合物又は方法によって治療可能な白血病の例には、例えば、非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人Ｔ細胞白血病、非白血性白血病、白血球血症性白血病、好塩基球性白血病、芽細胞性白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎児性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血芽球性白血病、血芽球細胞白血病、組織球性白血病、幹細胞白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ向性白血病、リンパ様白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、マスト細胞白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病（Naegeli leukemia）、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、又は未分化細胞性白血病などがある。

【0076】

本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、造血組織及びリンパ系組織に影響するがんの群を指す。それは、主としてリンパ節、脾臓、胸腺、及び骨髄で認められる血球であるリンパ球で始まる。リンパ腫の二つの主要タイプは、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病である。ホジキン病は、全ての診断されたリンパ腫の約１５％に相当する。これは、リードスタンバーク悪性Ｂリンパ球に関連するがんである。非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）は、がんが増殖する速度及び関与する細胞の種類に基づいて分類することができる。侵襲性型（高悪性度）及び緩慢性型（低悪性度）のＮＨＬがある。関与する細胞の種類に基づき、Ｂ細胞及びＴ細胞ＮＨＬがある。本明細書で提供される化合物又は方法で治療可能なＢ細胞リンパ腫の例には、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性（単球Ｂ細胞）リン

パ腫、脾リンパ腫、びまん性大細胞型Bリンパ腫、バーキットリンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、又は前駆Bリンパ芽球性リンパ腫などがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書で提供される化合物又は方法で治療可能なT細胞リンパ腫の例には、皮膚T細胞性リンパ腫、前駆T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、菌状息肉腫、及び前駆Tリンパ芽球性リンパ腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0077】

「肉腫」という用語は、概して、胎生結合組織のような物質で構成され、概して、繊維製又は均質な物質中に密に埋まった細胞で構成されている腫瘍を指す。本明細書で提供の化合物又は方法によって治療可能な肉腫の例には、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アバーネシー肉腫 (Abemethy's sarcoma)、脂肪肉腫 (adipose sarcoma)、脂肪肉腫 (liposarcoma)、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛膜癌、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫 (idiopathic multiple pigmented hemorrhagic sarcoma)、B細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽細胞肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫 (malignant mesenchymoma sarcoma)、傍骨性骨肉腫、網状赤血球性肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、又は毛細血管拡張性肉腫などがある。

【0078】

「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の臓器のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると考えられる。本明細書で提供の化合物又は方法によって治療可能な黒色腫の例には、末端性黒子性黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディングーパッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、爪下黒色腫、又は表在拡大型黒色腫などがある。

【0079】

「癌腫」という用語は、周辺細胞に浸潤し、転移を起こしやすい上皮細胞で構成される悪性新生物を指す。本明細書で提供の化合物又は方法によって治療可能な癌腫の例には、例えば、甲状腺癌、胆管癌、膵臓腺癌、皮膚黒色腫、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平細胞癌、甲状腺髄様癌、家族性甲状腺髄様癌、細葉細胞癌、腺房細胞癌、腺嚢癌腫、腺様嚢胞癌、腺腫性癌腫 (carcinoma adenomatousum)、副腎皮質の癌腫、肺胞癌腫、肺胞細胞癌腫、基底細胞 (basal cell) 癌腫、基底細胞 (basocellulare) 癌腫、類基底細胞癌腫、基底有棘細胞癌腫、気管支肺胞癌腫、細気管支癌腫、気管支原性癌腫、脳様癌腫 (cerebriiform carcinoma)、胆管細胞癌腫、絨毛癌腫、膠様癌腫 (colloid carcinoma)、面皰癌腫、子宮体癌腫、篩状癌腫、鎧状癌腫、皮膚癌腫、円柱癌腫、円柱細胞癌腫、腺管癌、硬膜癌 (carcinoma durum)、胎児期癌、脳組織様癌、類表皮癌 (epiermoid carcinoma)、腺様上皮癌、外方発育癌 (exophytic carcinoma)、潰瘍癌、線維性癌、膠様癌 (gelatiniform carcinoma)、膠様癌 (gelatinous carcinoma)、巨細胞癌、巨大細胞性 (gigantocellulare) 癌、腺様癌、顆粒細胞癌、毛母癌、血様癌、肝細胞癌、ヒュルトレ細胞癌、硝子状癌、副腎様癌腫、乳児胎児性癌、上皮内癌、表皮内癌、上皮内癌、クロムペッヘル癌 (Krompecher's carcinoma)、クルチツキー細胞癌 (Kulchitzky cell carcinoma)、大細胞癌、水晶体癌、レンズ状癌 (carcinoma lenticularis)、脂肪性癌、リンパ上皮癌、髄様癌、髄質癌、黒色癌、軟性癌、粘液性癌腫、粘液分泌性癌 (carcinoma muciparum)、粘液細胞性癌 (carcinoma mucocellulare)、粘表皮様

癌、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液性癌 (mucous carcinoma)、粘液腫性癌、鼻咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、類骨癌、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌、粥状癌腫 (pultaceous carcinoma)、腎臓の腎細胞癌、補充細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌腫 (schneiderian carcinoma)、硬性癌、陰囊癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、ソラノイド癌腫 (solanoïd carcinoma)、球状細胞癌、紡錘細胞癌、海綿状癌、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、紐様癌 (string carcinoma)、血管拡張性癌 (carcinoma telangiectaticum)、毛細血管拡張症様癌 (carcinoma telangiectodes)、移行上皮癌、結節癌 (carcinoma tuberosum)、結節性癌 (tuberous carcinoma)、いぼ状癌、又は絨毛状癌などがある。

10

【0080】

本明細書で使用される場合、「自己免疫疾患」という用語は、対象者の免疫系が、健常対象者では通常は免疫応答を誘発しない物質に対する異常な免疫応答を有する疾患又は状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物又は方法によって治療可能な自己免疫疾患の例には、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、急性壊死性出血性脳脊髄炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群 (APS)、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経失調症、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患 (AIED)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ATP)、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんましん、軸索型若しくは神経性ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害 (CIDD)、慢性再発性多巣性骨髄炎 (CRMO)、チャグ・ストラウス症候群、癰疽性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素病、先天性心ブロック、コクッサキウィルス性心筋炎、CREST病、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病 (視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛、線維化性肺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (以前は、ウェゲナー肉芽腫症と称されていた)、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病 (I型糖尿病)、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA病 (LAD)、狼瘡 (SLE)、ライム病、慢性、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病 (MCTD)、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎 (デビック症候群)、好中球減少症、眼癰疽性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、PANDAS (小児自己免疫性溶連菌感染関連性神経精神障害)、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症 (PNH)、パリール・ロンバーグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、扁平部炎 (末梢性ブドウ膜炎)、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、I型、II型及びIII型多腺性自己免疫症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤血球系無形成症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症

20

30

40

50

候群、精子及び精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群、亜急性細菌性心内膜炎（S B E）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（T T P）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、Ⅰ型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（U C T D）、ブドウ膜炎、脈管炎、水疱性皮膚病、白斑、又はヴェーゲナー肉芽腫（即ち、多発性血管炎を伴う肉芽腫症（G P A）などがある。

【0081】

「治療すること」又は「治療」という用語は、傷害、疾患、病態又は状態の療法若しくは寛解における奏功のしるしを指し、例えば寛解；緩解；症状の軽減又は傷害、病態若しくは状態を患者がより耐えられるものとする；変性若しくは衰えの速度を低下させること；変性の最終点を衰弱程度の低いものとする；患者の身体的若しくは精神的安寧を向上させることなどの客観的又は主観的パラメータがある。症状の治療又は寛解は、客観的若しくは主観的パラメータ；例えば、身体検査、神経精神医学的検査及び／又は精神鑑定の結果に基づくものであることができる。「治療」という用語及びその結合は、傷害、病態、状態又は疾患の予防を含むことができる。実施形態において、治療は予防である。実施形態において、治療は予防を含まない。実施形態において、治療すること又は治療は、予防的処置ではない。

【0082】

本明細書で使用される（及び当業界で理解されている）「治療すること」又は「治療」は、広く、臨床結果などの対象者の状態における有益又は所望の結果を得るためのアプローチも含む。有益又は所望の臨床結果には、部分的であろうと全体的であろうと、そして検出可能であろうと検出不可能であろうと、1以上の症状若しくは状態の軽減若しくは寛解、疾患の程度の低下、疾患状態の安定化（即ち、悪化しない）、疾患の伝染若しくは蔓延の防止、疾患進行の遅延若しくは緩徐化、疾患状態の寛解若しくは緩和、疾患の再発の低減、及び鎮静などがあり得るが、これらに限定されるものではない。即ち、本明細書で使用する「治療」は、疾患の治療、寛解又は予防を含む。治療は、疾患が起こるのを予防し；疾患蔓延を阻害し；疾患の症状（例えば、眼痛、光周囲のハロー視認、赤目、非常に高い眼圧）を緩和し、疾患の基礎原因を完全若しくは部分的に除去し、疾患の期間を短縮し、これらの組み合わせを行うことができる。

【0083】

本明細書で使用する「治療すること」及び「治療」は、予防的処置を含む。治療方法は、対象者に治療上有効量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む。投与段階は、単回投与からなることができるか、一連の投与を含むことができる。治療期間の長さは、多様な要素、例えば状態の重度、患者の年齢、化合物の濃度、治療に用いられる組成物の活性、又はこれらの組み合わせによって決まる。治療若しくは予防に用いられる薬剤の有効用量は、特定の治療若しくは予防法の期間に増加若しくは減少し得ることも明らかであろう。用量を変えることができ、それは当業界で公知の標準的な診断アッセイによって明らかにできる。場合により、慢性投与が必要となり得る。例えば、組成物は、患者を治療するのに十分な量及び期間で対象者に投与される。

【0084】

「予防する」という用語は、患者における疾患症状の発生率低下を指す。上記で示したように、予防は完全（検出可能な症状がない）又は部分的であることで、治療を行わない場合に生じると考えられるものより少ない症状が認められるようにすることができる。実施形態において、予防は、疾患、障害若しくは状態の進行の治療、又はその有害その他の望ましくない状態への進行の阻害を指す。

【0085】

「患者」又は「処置を必要とする対象者」は、本明細書で提供される医薬組成物の投与によって治療可能な疾患若しくは状態を患う又はそれになりやすい生きた生命体を指す。非限定的な例には、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ及び他の非哺乳動物などがある。一部の実施形態において、患者はヒトである。

【0086】

「有効量」は、化合物が存在しない場合と比較して言及の目的を達成する（例えば、それを投与する効果を達成し、疾患を治療し、酵素活性を低下させ、酵素活性を上昇させ、シグナル伝達経路を低下させ、又は疾患若しくは状態の1以上の症状を軽減する）だけの化合物の量である。「有効量」の例は、疾患の症状若しくは複数症状の治療、予防又は軽減に寄与するのに十分な量であり、それは「治療上有効量」とも称することができるであろう。症状又は複数症状の「軽減」（及びこの表現の文法的均等物）は、症状の重度若しくは頻度の低下、又は症状の消失を意味する。薬剤の「予防上有効量」は、対象者に投与した場合に、所期の予防効果（例えば、傷害、疾患、病態若しくは状態の発症（又は再発）を防止若しくは遅延させること、又は傷害、疾患、病態若しくは状態、又はそれらの症状の発症（又は再発）の可能性を低下させること）を有するであろう薬剤の量である。完全な予防効果が、必ずしも1用量の投与によって起こるわけではなく、一連の用量の投与後にやっと生じる可能性がある。従って、予防上有効量は、1以上の投与で投与することができる。本明細書で使用される「活性低下量」は、拮抗薬が存在しない場合と比較して酵素の活性を低下させるのに必要な拮抗薬の量を指す。本明細書で使用される「機能障害量」は、拮抗薬が存在しない場合と比較して酵素若しくはタンパク質の機能を障害するのに必要な拮抗薬の量を指す。正確な量は、治療の目的によって決まり、公知の技術を用いて当業者が確認可能であろう（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 参照）。治療上有効量は、関連する生理効果を測定することで確認することができ、それは投与法及び対象者の状態の診断解析などと関連させて調節することができる。例を挙げると、投与後の特定の時点でのCCR4阻害剤（又は、例えばその代謝物）の血清レベルの測定値は、治療上有効量が投与されたか否かの指標となり得る。

【0087】

本明細書に記載のいずれの化合物についても、治療上有効量は、最初に細胞培養アッセイから決定することができる。目標濃度は、本明細書に記載されているか当業界で公知の方法を用いて測定される、本明細書に記載の方法を達成することができる活性化合物の濃度であろう。

【0088】

当業界で公知のように、ヒトでの使用における治療上有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトの用量は、動物で有効であることが認められた濃度を達成するように製剤することができる。ヒトでの用量は、上記のように、化合物の有効性をモニタリングし、用量を上下に調節することで調節することができる。用量を調節して上記の方法及び他の方法に基づいてヒトにおける最大効力を達成することは、当業者の能力の範囲内である。上記で記載の方法及び他の方法に基づいてヒトにおいて最大治療ウィンドウ効力若しくは毒性を達成することは、当業者の能力の範囲内である。

【0089】

本明細書に記載の「治療上有効量」という用語は、上記のような、傷害を寛解するだけの治療薬の量を指す。例えば、所定のパラメータに関して、治療上有効量は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、又は少なくとも100%の上昇又は低下を示す。治療効力は、「～倍」の上昇若しくは低下と表現することもできる。例えば、治療上有効量は、対照の少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、5倍又はそれ以上の効果を有することができる。

【0090】

用量は、患者の要請及び使用される化合物に応じて変わり得る。本発明の文脈において

、患者に投与される用量は、経時的に患者での有利な治療応答をもたらす上で十分なものでなければならない。用量の大きさは、有害副作用の存在、性質及び程度によっても決定される。特定の状況に適した用量の決定は、医師の技術の範囲内である。概して、化合物の至適用量より少ないより小さい用量で処置を開始する。その後、環境下で至適な効果に達するまで、用量を小刻みに上昇させる。投与量及び投与間隔を個別に調節して、治療される特定の臨床適応に有効な投与化合物のレベルを提供するようにすることができる。これによって、その個体の疾患状態の重度に釣り合った治療法が提供されるであろう。

【0091】

本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、対象者への経口投与、坐剤、局所接触、静脈投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉投与、病巣内投与、くも膜下腔内投与、頭蓋内投与、経鼻投与若しくは皮下投与、又は徐放機器の植込み（例えば、ミニ浸透圧ポンプなど）としての投与を意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、口腔、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔内、直腸又は経皮）などの任意の経路によるものである。非経口投与としては、例えば、静脈、筋肉、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内及び頭蓋内が挙げられる。他の送達様式には、リポソーム製剤、静脈注射、経皮貼付剤などの使用があるが、それらに限定されるものではない。「併用投与する」は、本明細書に記載されるような1以上の追加の治療（例えば、抗癌剤、化学療法剤、又は神経変性疾患の治療）を付与する直前又は直後に、本明細書に記載の組成物が同時に投与されることを意味する。実施形態において、前記投与することは、挙げられている活性剤以外の活性剤の投与を含まない。本発明の化合物は、患者に単独で投与することができるか、又は併用投与することができる。併用投与は、化合物の個別の又は組み合わせた（2以上の化合物又は薬剤）併用投与又は連続投与を含むことを意味する。このため、製剤も必要に応じて他の活性物質（例えば、代謝変性を低下させるため）と混合することができる。本発明の組成物は、経皮的に、局所経路によって、送達させることができ、またアプリケータ、スティック、液剤、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト類、ゼリー剤、塗料、及びエアロゾルとして製剤することができる。経口製剤としては、患者によって経口摂取に好適な錠剤、丸薬、粉剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などが挙げられる。固体製剤としては、粉剤、錠剤、丸薬、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性粒剤が挙げられる。液体製剤としては、例えば、水又はプロピレングリコール水溶液などの液剤、懸濁液及び乳濁液が挙げられる。本発明の組成物は、持続放出性及び／又は快適性を提供するための成分を更に含んでもよい。こうした成分には、高分子量のアニオン性粘膜模倣性（mucomimetic）ポリマー、ゲル化多糖及び微粉砕薬剤担体などがある。これらの成分は、米国特許明細書第4,911,920号、同5,403,841号及び同4,861,760号で更に詳細に考察されている。これらの特許の全内容は、あらゆる点に関し、参照によって本明細書に組み込まれる。本発明の組成物は、体内での持続放出のための微粒子としても送達され得る。例えば、微粒子は、薬剤含有微粒子の皮内注入を介して（Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995）、生分解性及び注射用ゲル配合物として（例えば、Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995を参照する。）、又は、経口投与用の微粒子（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997を参照する。）として投与され、皮下でゆっくりと放出され得る。別の実施形態では、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するか取り込まれるリポソームを用いることで、即ち細胞の表面膜タンパク質受容体に結合してエンドサイトーシスを生じるリポソームに結合した受容体リガンドを用いることで送達させることができる。リポソームを使用することにより、特にリポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを担持する場合、又はさもなければ特定の臓器を優先的に指向する場合、イン・ビボで本発明の組成物を標的細胞に送達することに注力することができる（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J.

10

20

30

40

50

Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989を参照する。)。本発明の組成物は、ナノ粒子として送達することもできる。実施形態において、前記投与することは、挙げられている活性剤以外の活性剤の投与を含まない。

【0092】

「併用投与する」は、1以上の追加の治療を付与する直前又は直後に、本明細書に記載の組成物が同時に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与することができるか、又は併用投与することができる。併用投与は、化合物の個別の又は組み合わせた（複数の化合物）併用投与又は連続投与を含むことを意味する。本発明の組成物は、経皮的に、局所経路によって、送達させることができ、又はアプリケーションスティック、液剤、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト類、ゼリー剤、塗料、粉剤及びエアロゾルとして製剤することができる。

10

【0093】

本明細書に記載のいずれの化合物についても、治療上有効量は、最初に細胞培養アッセイから決定することができる。目標濃度は、本明細書に記載されているか当業界で公知の方法を用いて測定される、本明細書に記載の方法を達成することができる活性化合物の濃度であろう。

【0094】

当業界で公知のように、ヒトでの使用における治療上有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトの用量は、動物で有効であることが認められた濃度を達成するように製剤することができる。ヒトでの用量は、上記のように、化合物の有効性をモニタリングし、用量を上下に調節することで調節することができる。用量を調節して上記の方法及び他の方法に基づいてヒトにおける最大効力を達成することは、当業者の能力の範囲内である。

20

【0095】

用量は、患者の要請及び使用される化合物に応じて変わり得る。本発明の文脈において、患者に投与される用量は、経時的に患者での有利な治療応答に影響を与える上で十分なものでなければならない。用量の大きさは、有害副作用の存在、性質及び程度によっても決定される。特定の状況に適した用量の決定は、医師の技術の範囲内である。概して、化合物の至適用量より少ないより小さい用量で処置を開始する。その後、環境下で至適な効果に達するまで、用量を小刻みに上昇させる。

30

【0096】

投与量及び投与間隔を個別に調節して、治療される特定の臨床適応に有効な投与化合物のレベルを提供するようにすることができる。これによって、その個体の疾患状態の重度に釣り合った治療法が提供されるであろう。

【0097】

本明細書に記載の教示を用いて、ほとんど毒性を引き起こさないが、特定の患者が示す臨床症状を治療するのに有効である有効な予防的若しくは治療的処置方法を計画することができる。この計画では、化合物の効力、相対的生物学的利用能、患者体重、副作用の存在及び重度、好ましい投与形態、選択された薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮することによる活性化合物の選択を行うべきである。

40

【0098】

本明細書に記載の化合物は、がん（例えば、結腸がん）、心血管疾患、代謝性の疾患、免疫若しくは炎症性疾患若しくは障害を治療する上で有用であることが知られている他の活性剤と、互いに組み合わせて使用することができる。

【0099】

一部の実施形態において、一つの活性剤を第2の活性剤の0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、20時間、24時間、2日間、4日間、1週間又は1ヶ月以内に投与することを含む実施形態も想到される。併用投与には、2つの有効成分を同時に、ほぼ同時に（例えば、互いの約1分、5分、10分、15分、20分、若しくは30分以内に）、又は任意の順序で順次投与することを含む。

50

一部の実施形態において、併用投与は、共製剤、即ち、両方の活性薬剤を含む一つの医薬組成物を調製することによって達成することができる。他の実施形態では、活性薬剤は別個に製剤することができる。別の実施形態において、活性薬剤及び／又は補助剤は、互いに連結するか接合させることができる。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、がん（例えば、結腸がん）、心血管疾患、代謝性の疾患、免疫若しくは炎症性疾患若しくは障害の治療と組み合わせても良い。

【0100】

「心血管剤」は、その明瞭な通常の意味に従って使用され、何らかの形で対照と比較して心臓若しくは循環若しくは血管系の状態を治療するのに用いられる組成物（例えば、化合物、薬剤、拮抗薬、阻害剤、調節剤）を指す。一部の実施形態において、心血管剤は、心血管の疾患若しくは障害の治療方法で使用される本明細書で確認された薬剤である。一部の実施形態において、心血管剤は、心血管の疾患若しくは障害の治療に関して、FDA又は米国以外の国の同様の規制当局によって承認された薬剤である。

【0101】

「抗炎症剤」は、その明瞭な通常の意味に従って使用され、何らかの形で対照（例えば、薬剤の非存在）と比較して炎症若しくは腫脹を軽減するのに用いられる組成物（例えば、化合物、薬剤、拮抗薬、阻害剤、調節剤）を指す。一部の実施形態において、抗炎症剤は、炎症性の疾患若しくは障害の治療方法で使用される本明細書で確認された薬剤である。一部の実施形態において、抗炎症剤は、腫脹及び炎症の低減に関して、FDA又は米国以外の国の同様の規制当局によって承認された薬剤である。

【0102】

本明細書に記載の化合物を投与して、免疫若しくは炎症性疾患若しくは障害、心血管若しくは代謝性疾患若しくは障害及び／又はがんを治療することができる。この点については、本明細書に開示の化合物は、そのような疾患若しくは障害を治療するのに単独で投与することができるか、そのような疾患若しくは障害を治療するのに別の治療剤と併用投与することができる。

【0103】

本明細書に開示の化合物は、サイトカイン又はサイトカイン機能の作動薬若しくは拮抗薬（SOC S系の調節剤などのサイトカインシグナル伝達経路に作用する薬剤など）と併用投与することができ、それには α -、 β -及び γ -インターフェロン；インシュリン様増殖因子I型（IGF-1）；IL1～17などのインターロイキン類（IL）、及びアナルシンラ（analcinra）などのインターロイキン拮抗薬若しくは阻害剤；抗TNFモノクローナル抗体（例えば、インフリキシマブ；アダリムマブ及びCDP-870）などの腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）阻害剤；及び免疫グロブリン分子（例えば、エタネルセプト）及び低分子量剤、例えばペントキシフィリンなどのTNF受容体拮抗薬などがある。

【0104】

本明細書に開示の化合物は、抗炎症剤、例えばサリドマイド若しくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール又はカルシポトリオール、非ステロイド系抗炎症剤（以下、NSAID）、例えば局所若しくは全身投与される非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1／COX-2阻害剤（例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類（例えば、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン及びイブプロフェン）、メフェナム酸などのフェナム酸類、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、フェニルブタゾンなどのピラゾロン類、アスピリンなどのサリチル酸類）；選択的COX-2阻害剤（例えば、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ（lumarcoxi b）、パレコキシブ（parecoxi b）及びエトリコキシブ（etoricoxi b））；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与剤（CINOD類）；グルココルチコステロイド（局所、経口、筋肉、静脈又は関節内経路によって投与される）；メトトレキセート；レフルノミド（leflunomide）；ヒドロキシクロロキン；d-ペニシラミン；オーラノフィン又は他の非経口若し

くは経口金の製剤；鎮痛薬；ジアセレイン；ヒアルロン酸誘導体などの関節内療法；及びグルコサミンなどの栄養補給剤と併用投与することができる。

【0105】

本明細書で開示の化合物は、カルシウムチャンネル遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシン-2受容体拮抗薬；スタチン若しくはフィブラートなどの脂質低下剤；ペントキシフィリンなどの血球形態の調節剤；血栓溶解薬、又は血小板凝集阻害剤などの抗凝血剤と併用投与することができる。

【0106】

「抗がん剤（anti-cancer agent）」及び「抗がん剤（anticancer agent）」は、それらの明瞭な通常の意味に従って使用され、抗腫瘍特性又は細胞の成長若しくは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば、化合物、医薬、拮抗薬、阻害剤、調節剤）を指す。一部の実施形態において、抗がん剤は、化学療法薬である。一部の実施形態において、抗がん剤は、がんの治療方法で使用される本明細書で確認された薬剤である。一部の実施形態において、抗がん剤は、がん治療に関して、FDA又は米国以外の国の同様の規制当局によって承認された薬剤である。抗がん剤の例には、MEK（例えばMEK1、MEK2、又はMEK1及びMEK2）阻害剤（例えばXL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ／AZD6244、GSK1120212／トラメチニブ、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY869766）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素類、ナイトロジェンマスタード類（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン（meiphalan））、エチレンイミン及びメチメラミン類（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルスルホネート類（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素類（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン）、トリアゼン類（デカルバジン）、抗代謝薬（例えば、5-アザチオプリン、ロイコボリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類縁体（例えば、メトトレキサート）、又はピリミジン類縁体（例えば、フルオロウラシル、フロクソウリジン（floxoridine）、シタラビン）、プリン類縁体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）など）、植物アルカロイド類（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキサロプラチン（oxaloplatin）、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換されている尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）、エピポドフィロトキシン類（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤（例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ウォルトマニン又はLY294002）、Syk阻害剤、mTOR阻害剤、抗体（例えば、リツキサン）、ゴシフォール（gossypol）、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス-レチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランス-レチノイン酸、ドキ

10

20

30

40

50

ソルビシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（Gleevec、RTM）、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、PD184352、20-エピー-1、25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-RTK拮抗薬；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォリド；血管新生阻害薬；拮抗薬D；拮抗薬G；アンタレリックス；抗背側化（anti-dorsalizing）形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン性前立腺癌薬；抗エストロゲン剤；抗腫瘍薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド類；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節剤；アポトーシス調節剤；アブリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABL拮抗薬；ベンゾコリン類；ベンゾイルスタウロスポリノン；β-ラクタム誘導体；β-アレチン；ベータクラマイシンB；ベツリニン酸；bFGF阻害薬；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフラート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシイミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体類；カナリボックスII-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRestM3；CARN700；軟骨由来阻害薬；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害薬（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン類；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類縁物；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類縁物；コナゲニン；クランベジシン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタアントラキノン類；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビン・オクフォスフェート（ocfosfate）；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デクスイホスファミド；デクスラゾキサシン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類縁物；エストロゲン作働薬；エストロゲン拮抗薬；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルピシン；フォルフェニメックス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウム・テキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害薬；ゲムシタビン；グルタチオン阻害薬；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン類；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インシュリン様増殖因子-1受容体阻害薬；インターフェロン作働薬；インターフェロン類；インターロイキン類；ヨーベングアン；ヨードドキソルビシン；イボメアノール、4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；三酢酸ラメラリン-N；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球α-インターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロ

10

20

30

40

50

ン；ロイプロレリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類縁物；親油性二糖
 ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメト
 レキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカ
 ン；ルテチウム・テキサフィリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド類；メイタンシン；
 マノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害薬；基
 質金属プロテイナーゼ阻害薬；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；
 メトクロプラミド；M I F 阻害薬；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；
 不適正二本鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類縁物；ミトナフ
 イド；マイトトキシ線維芽細胞増殖因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン
 ；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン；モノホスホリ
 ル脂質A＋ミオバクテリウム細胞壁s k；モビダモール；多薬剤耐性遺伝子阻害薬；多発
 性腫瘍抑制剤1による療法；マスタード抗癌剤；マイカペルオキシドB；ミコバクテリウ
 ム細胞壁抽出物；ミリアポロン；N－アセチルジナリン；N－置換ベンズアミド；ナファ
 レリン；ナグレスチブ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグ
 ラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチターゼ；ニル
 タミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O 6－
 ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド類；オナプリスト
 ン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘発剤；オルマ
 プラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミ
 トイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；
 パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ポリ硫酸ペントサンナトリウム；ペント
 スタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール
 ；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害薬；ピシバニール；塩
 酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラス
 ミノーゲン活性化因子阻害薬；白金錯体；白金化合物；白金－トリアミン錯体；ポルフィ
 マーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリドン；プロ
 スタグランジンJ 2；プロテアゾーム阻害薬；プロテインA系免疫調節剤；タンパク質キ
 ナーゼC阻害薬；タンパク質キナーゼC阻害薬、ミクロアルガル；タンパク質チロシンホ
 スファターゼ阻害薬；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害薬；ブルプリン類；ピラゾ
 ロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン結合体；r a f 拮抗薬；
 ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻
 害薬；r a s 阻害薬；r a s－G A P 阻害薬；脱メチル化レテリプチン；エチドロロン酸レ
 ニウムR e 1 8 6；リゾキシシン；リボザイム類；R I E レチナミド；ログレチミド；ロヒ
 ツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB 1；ルボキシル；サフィンゴル；セ
 イントピン；S a r C N U；サルコフィトールA；サルグラモスチム；S d i 1 模倣薬；
 セムスチン；セネセンス由来阻害薬1；センスオリゴヌクレオチド類；信号伝達阻害薬；
 信号伝達調節剤；1本鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン（s i z o f u r a n）；ソブゾ
 キサン；ポロカプトン酸ナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメ
 ジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチ
 ン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害薬；幹細胞分裂
 阻害薬；スチピアミド；ストロメリシン阻害薬；スルフィノシン；過活性血管作用性腸ペ
 プチド拮抗薬；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン類；
 タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナ
 トリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害薬；テモポルフィン；テモ
 ゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキサイド；テトラゾミン；サリブタスチン；
 チオコロラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン模倣薬；チマルファシン；チ
 モポイエチン受容体作働薬；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオプルプリ
 ンスズ；；チタノセン・ピクロリド；トプセンチン；トレミフェン；分化全能幹細胞因子
 ；翻訳阻害薬；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサ
 ト；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害薬；チルホ

10

20

30

40

50

スチン類；UBC阻害薬；ウベニメクス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体拮抗薬；バブレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン類；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマー（stimalamer）、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシビシン、アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド（caracemide）；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デアザグアニン；メシル酸デアザグアニン；ジアジクオン；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロポピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモホシン；インターロイキンI1（組換えインターロイキンII、又はrIL-1 sub. 2）、インファーフエロンアルファ-2a；インファーフエロンアルファ-2b；インファーフエロンアルファ-n1；インファーフエロンアルファ-n3；インファーフエロンベーター1a；インファーフエロンガンマー1b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメテレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリル；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール（nocodazone）；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポプロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィーマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン（simtrazene）；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム（tecogalansodium）；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタート；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ブネピジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンレウロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール

10

20

30

40

50

；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン；細胞をG2-M期で停止する、及び／又は微小管の形成もしくは安定性を調節する薬剤、（例えば、TaxolTM（即ちパクリタキセル）、TaxotereTM、タキサン骨格を含む化合物、エルプロゾール（即ちR-55104）、ドラスタチン10（即ちDLS-10及びNSC-376128）、イセチオン酸ミボプリン（即ちCI-980として）、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド（即ちNVP-XX-A-296として）、ABT-751（Abbott、即ちE-7010）、アルトリルチン（例えば、アルトリルチンA及びアルトリルチンC）、スポンジスタチン（例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、及びスポンジスタチン9）、塩酸セマドチン（即ちLU-103793及びNSC-D-669356）、エポシロン（例えば、エポシロンA、エポシロンB、エポシロンC（即ちデスオキシエポシロンA又はdEpoA）、エポシロンD（即ちKOS-862、dEpoB、及びデスオキシエポシロンB）、エポシロンE、エポシロンF、エポシロンBN-オキシド、エポシロンAN-オキシド、16-アザ-エポシロンB、21-アミノエポシロンB（即ちBMS-310705）、21-ヒドロキシエポシロンD（即ちデスオキシエポシロンF及びdEpoF）、26-フルオロエポシロン、アウリスタチンPE（即ちNSC-654663）、ソブリドチン（即ちTZT-1027）、LS-4559-P（Pharmacia、即ちLS-4577）、LS-4578（Pharmacia、即ちLS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358（第一製薬）、FR-182877（藤沢薬品、即ちWS-9885B）、GS-164（武田製薬）、GS-198（武田製薬）、KAR-2（ハンガリー科学アカデミー）、BSF-223651（BASF、即ちILX-651及びLU-223651）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armad/協和発酵）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/協和発酵）、IDN-5005（Indena）、クリプトフィシン52（即ちLY-355703）、AC-7739（味の素、即ちAVE-8063A及びCS-39.HCl）、AC-7700（味の素、即ちAVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、及びRPR-258062A）、ビチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン（即ちNSC-106969）、T-138067（Tularik、即ちT-67、TL-138067及びTI-138067）、COBRA-1（Parker Hughes Institute、即ちDDE-261及びWHI-261）、H10（カンザス州立大学）、H16（カンザス州立大学）、オンコシジンA1（即ちBTO-956及びDIME）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、フィジアノリドB、ラウリマリド、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute、即ちSPIKET-P）、3-IAABU（Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学、即ちMF-569）、ナルコシン（NSC-5366としても知られている）、ナスカピン、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、ヘミアステリン、3-BAA BU（Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学、即ちMF-191）、TMPN（アリゾナ州立大学）、バナドセンアセチルアセトネート、T-138026（Tularik）、モナストロール、イナノシン（即ちNSC-698666）、3-IAABE（Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik、即ちT-900607）、RPR-115781（Aventis）、エリユテロピン類（デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエロイテロピン、イソエリユテロピンA、及びZ-エリユテロピン等）、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリリンB、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、ジアゾナミドA、A-293620（Abb

10

20

30

40

50

ott)、NPI-2350 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジアソスタチン、(-)-フェニルアヒスチン(即ちNSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、即ちD-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即ちSPA-110、トリフルオロ酢酸塩) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、レスベラスタチンホスフェートナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及びSSR-250411 (Sanofi)、ステロイド類(例えば、デキサメタゾン)、フィナステリド、アロマターゼ阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬(GnRH)(例えば、ゴセレリン又はロイプロリド)、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン)、プロゲスチン(例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン(例えば、ジエチルstilbestロール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン(例えば、フルタミド)、免疫賦活薬(例えば、カルメット-ゲラン桿菌(BCG)、レバミゾール、インターロイキン-2、アルファーインターフェロン等)、モノクローナル抗体(例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル抗体)、免疫毒素(例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリチアマイシン複合体、抗CD22モノクローナル抗体-緑膿菌外毒素複合体等)、放射免疫療法(例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、又は ^{131}I に複合した抗CD20モノクローナル抗体等)、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、トポテカン、イトラコナゾール、ビンデシン、セリバスタチン、ピンクリスチン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジミン5-ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、EGFR阻害剤、上皮増殖因子受容体(EGFR)標的療法又は治療薬(例えば、ゲフィチニブ(Iressa(商標))、エルロチニブ(Tarceva(商標))、セツキシマブ(Erbix(商標))、ラパチニブ(Tykerb(商標))、パニツムマブ(Vectibix(商標))、バンデタニブ(Caprelsa(商標))、アフアチニブ/BIBW2992、CI-1033/カネルチニブ、ネラチニブ/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、ダコミチニブ/PF299804、OSI-420/デスメチルエルロチニブ、AZD8931、AEE788、ペリチニブ/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0107】

「化学療法薬」又は「化学療法剤」は、その明瞭な通常の意味に従って使用され、抗腫瘍特性又は細胞の成長若しくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物又は化合物を指す。

【0108】

さらに、本明細書に記載の化合物は、免疫賦活薬(例えば、カルメット-ゲラン桿菌(BCG)、レバミゾール、インターロイキン-2、アルファーインターフェロン等)、モノクローナル抗体(例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル抗体)、免疫毒素(例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリチアマイシン複合体、抗CD22モノクローナル抗体-緑膿菌外毒素複合体等)、及び放射免疫療法(例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 又は ^{131}I に複合した抗CD20モノクローナル抗体等)など(これらに限定されるものではない)の従来の免疫療法剤と併用投与することができる。

【0109】

本明細書に開示の化合物は、内科的腫瘍学で使用される、抗増殖／抗腫瘍薬又はこれらの組み合わせと併用投与することができ、それには例えば、アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン又はニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシル及びテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、ゲムシタビン又はパクリタキセル）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン又はミトラマイシン）；抗有糸分裂剤（例えばピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン若しくはビノレルビン、又はタキソイド、例えばタキソール若しくはタキソテル）；又はトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエピボドフィロトキシン、例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカン又はカンプトテシン）；(i i) 細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びヨードキシフェン (i o d o x y f e n e) ）、エストロゲン受容体低下剤（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン薬（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド又は酢酸シプロテロン）、LHRH拮抗薬又はLHRH作動薬（例えばゴセレリン、リュープロレリン又はブセレリン）、プロゲステロン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害薬（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエキセメスタン）、又は5 α -還元酵素の阻害剤、例えばフィナステリド；(i i i) 癌細胞浸潤を阻害する薬剤（例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット若しくはウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）；(i v) 増殖因子機能の阻害剤、例えば増殖因子抗体（例えば抗e r b b 2抗体トラスツズマブ、又は抗e r b b 1抗体セツキシマブ [C 2 2 5] ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤又はセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、A Z D 1 8 3 9 ）、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、O S I - 7 7 4 ）又は6-アクリルアミド-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（C I 1 0 3 3 ））、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、又は肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの（例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際特許出願WO 9 7 / 2 2 5 9 6、WO 9 7 / 3 0 0 3 5、WO 9 7 / 3 2 8 5 6又はWO 9 8 / 1 3 3 5 4に開示の化合物）、又は別の機序によって作用する化合物（例えばリノミド (l i n o m i d e) ）、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤又はアンジオスタチン）；(v i) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチンA 4、又はWO 9 9 / 0 2 1 6 6、WO 0 0 / 4 0 5 2 9、WO 0 0 / 4 1 6 6 9、WO 0 1 / 9 2 2 2 4、WO 0 2 / 0 4 4 3 4又はWO 0 2 / 0 8 2 1 3に開示されている化合物；(v i i) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的のうちの一つを対象とするもの、例えばI S I S 2 5 0 3、抗r a sアンチセンス；(v i i i) 遺伝子療法アプローチ、例えば異常遺伝子の置換のためのアプローチ、例えば異常なp 5 3又は異常なB R C A 1若しくはB R C A 2、G D E P T（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ若しくは細菌性ニトロ還元酵素を使用するもの、及び化学療法又は放射線療法に対する患者耐性を増大させるアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法で使用される薬剤；又は(i x) 免疫療法アプローチ、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増大させるエクス・ビボ及びイン・ビボアプローチ、例えばサイトカイン類、例えばインターロイキン2、インターロイキン4若しくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T細胞アネルギーを低下させるアプローチ、トランスフェクシ

10

20

30

40

50

オン免疫細胞、例えばサイトカイントランスフェクション樹状細胞を用いるアプローチ、サイトカイントランスフェクション腫瘍細胞系を用いるアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチで使用される薬剤などがある。

【0110】

実施形態において、本明細書に開示の化合物は、Bリンパ球を標的とするモノクローナル抗体（例えば、CD20（リツキシマブ）、MRA-aIL16R及びTリンパ球、CTLA4-Ig、HuMax I1-15）又は抗IgEなどのIg機能を調節する抗体（例えば、オマリズマブ）などの抗体と併用投与することができる。

【0111】

実施形態において、がんの治療は、次の薬剤：CCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）、PD-L1/PD-1経路の阻害剤、CTLA-4の阻害剤、CD137の拮抗性抗体（4-1BB）のうちの少なくとも二つの有効量の投与を含む。一部の実施形態において、当該方法は、2以上の組み合わせの使用を含むことができる。

10

【0112】

実施形態において、がんの治療は、次の薬剤：CCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）及び表1に挙げたもの又は本明細書に記載のもの（例えば、抗がん剤）など（それらに限定されるものではない）の免疫調節剤であることができる薬剤の組み合わせのうちの少なくとも2以上の有効量を含む。これらの免疫調節剤は、減感作（depleting）抗体、中和抗体、遮断抗体、作動抗体、小分子調節剤（阻害剤又は刺激剤）又は小分子類縁体であることができる。

20

【0113】

30

40

50

【表 1】

表 1.

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
TIM-3	TSR-022, MGB453	チェックポイント-受容体
LAG-3	BMS-986016, IMP321	チェックポイント-受容体
B7-H3	MGA271, MGD-009	チェックポイント-受容体
TIGIT	RG-6058	チェックポイント-受容体
BTLA		チェックポイント-受容体
CD28	AMG 557,	チェックポイント-受容体
CD40	SEA-CD40, ダセツズマブ, CP-870, 893, Chi Lob 7/4, ルカツムマブ	チェックポイント-受容体
CD80	ガリキシマブ	チェックポイント-受容体
GITR	INCAGN1876, TRX518,	チェックポイント-受容体
ICOS	MEDI-570	チェックポイント-受容体
OX40 (CD134)	MEDI-6469, INCAGN1949, huMab OX40L,	チェックポイント-受容体
NKG2A	モナリズマブ	チェックポイント-受容体
TGF- β	ガルニセルチブ, ラスパ テルセプト, YH-14618, ダランテルセプト, BG-00011, トラベデルセ ン, isth-0036,, ace-083,	サイトカイン類
IL2	NKTR-214, 組換え IL2, アルデスロイキン	サイトカイン類
IL12	EGEN-001, NHS-IL12	サイトカイン類
IL7	組換え IL-7,	サイトカイン類

10

20

30

40

50

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
IL15	NIZ-985, ALT-803,	サイトカイン類
IL21	組換え IL-21, 抗 CD20. IL21,	サイトカイン類
IL13	トラロキヌマブ, デュピ ルマブ	
CSF1R	カビラリズマブ	サイトカイン
PI3K δ	INCB50465, イデラリシ ブ, TGR-1202, AMG319,	キナーゼ
PI3K γ	IPI-549	キナーゼ
DNMT (DNA メチルトランス フェラーゼ阻害剤)	アザシチジン, デシタビ ン, グアデシタビン,	エピジェネティック制御因子
HDAC (ヒストンデアセチ ラーゼ)	ボリノスタット, パノビ ノスタット, ベリノスタ ット, エンチノスタット モセチノスタット, ギビ ノスタット, チダミド, キシノスタット, アベキ シノスタット, chr-3996, ar-42,	エピジェネティック制御因子
Brd4	INCN54329, INCB57643, ビラブレシブ, アパベタ ロン, アルボシジブ, PLX-51107, FT-1101, RG-6146, AZD-8186, CPI-0610, JQ1	転写調節因子
HMT (ヒストンメチルトラ ンスフェラーゼ類)		エピジェネティック制御因子

10

20

30

40

50

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
LSD1	INCB59872, IMG-7289, RG-6016, CC-90011, GSK-2879552, ORY-2001, 4SC-202, ORY-3001,	エピジェネティック制御因子
TNF α	組換え TNF α , MEDI-1873, FPA-154, LKZ-145	サイトカイン
IL1	組換え IL1	サイトカイン
IFN α	組換えインターフェロン α -n1, 組換えインターフ ェロン α -2b, 組換えイン ターフェロン α -n3	サイトカイン
IFN β	組換え IFN β -1a,	サイトカイン
IFN γ	アクティミューン	サイトカイン
STING	環状ジヌクレオチド類	シグナル伝達分子
TLR	ポリ I:C, IMO-2055, TMX-101, イミキモド, CpG, MGN1703, グルコピ ラノシル脂質 A, CBLB502, BCG, ヒルトノール (HILTONOL), アンプリジ エン, モトリモド, DUK-CPG-001, AS15	病原体認識受容体
IL10	組換え IL-10	サイトカイン

10

20

30

40

50

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
CCR2	CCX140, CCX872, BMS-813160, セニクリビ ロック, CNTX-6970, PF-4136309, プロザリズ マブ, INCB-9471, PF-04634817	ケモカイン
CCR5	マラビロク, PRO-140, BMS-813160, ニフェビロ ック, OHR-118	ケモカイン
CXCR4	ウロクプルマブ, プレリ キサホル, x4p-001, usl-311, ly-2510924, APH-0812, BL-8040, ブリ キサフォル(BURIXAFOR), バリキサフォルチド (BALIXAFORTIDE), PTX-9908, GMI-1359, F-50067	ケモカイン
LFA1		接着分子
MICA/B	IPH-4301	免疫受容体リガンド
VISTA	CA-170	チェックポイントリガンド
アデノシン	イストラデフィリン, ト ザデナント, PBF-509, PBF-999, CPI-444	ヌクレオシド
CD39	OREG-103, 抗 CD39 抗体,	エクト酵素
CD73	オレクルマブ, PBF-1662, 抗 CD73 抗体	エクト酵素

10

20

30

40

50

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
PD1	ペンブロリズマブ, ニボルマブ, INCSHR1210, CT-011, AMP224	チェックポイント-受容体
PD-L1	アテゾリズマブ, アベルマブ	チェックポイント-リガンド
PD-L2		チェックポイント-リガンド
CTLA4	トレメリムマブ	チェックポイント-受容体
CD137	ウレルマブ, ウトミルマブ, BMS-663513, PF-05082566	
AXL	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	キナーゼ
MERTK	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	キナーゼ
TYRO	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	
BTK	イブルチニブ	キナーゼ
ITK	イブルチニブ	キナーゼ
LCK		キナーゼ
TET2		酵素
アルギナーゼ	Cb-1158	エンド/エクト酵素
GCN2		キナーゼ
B7-H4	MDX-1140, AMP-110	チェックポイント-受容体
HIF1 α	PT2385	転写因子
LIGHT (TNFSF14)		TNF スーパーファミリー

10

20

30

40

50

標的又は療法	薬剤の例	調節機構
FLT3	CDX-301, FLX925, キザルチニブ, ギルテリチニブ, PKC412, ミドスタウリン, クレノラニブ	キナーゼ
CD158	リルルマブ (Lirilumab), IPI-2101	
CD47	抗 CD47, TTI-621, NI-1701, SRF-231, Effi-DEM, RCT-1938	
IDO	エパカドスタット, F287, BMS983205, GDC-0919, インドキシモド,	
ROR γ		

10

20

【0114】

さらなる実施形態において、本明細書に記載の化合物は、腫瘍抗原に向かう抗体に結合していても良い、 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、及び ^{212}Bi などの放射性核種（これらに限定されるものではない）のような従来の放射線療法剤と併用投与することができる。

【0115】

さらに、CCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）は、養子細胞移入とも称される、免疫細胞の治療的投与と組み合わせることができる。これらの細胞は、患者、遺伝的に関係のあるドナー又は関係のないドナーからの細胞であることができ、それらは遺伝子組み換え（例えば、CAR-T細胞、NK細胞など）細胞系であることができ、遺伝子組み換え細胞系及び生存若しくは死亡版の上記CCR4阻害剤を、あらゆる種類のワクチン（例えばタンパク質／ペプチド、ウイルス、細菌、細胞ワクチン）と組み合わせ、がんに対する免疫応答を刺激しても良い。

30

【0116】

実施形態において、治療は、PD-L1／PD-1経路の阻害剤、CTLA-4の阻害剤、CD137の作動性抗体（4-1BB）と組み合わせ、又は表1に挙げた別の免疫調節剤と組み合わせ、有効量のCCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）の投与である。

40

【0117】

実施形態において、治療は、PD-L1／PD-1経路の阻害剤、CTLA-4の阻害剤、CD137の作動性抗体（4-1BB）と組み合わせ、又は表1に挙げた別の免疫調節剤と組み合わせ、有効量のCCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）の治療的投与である。実施形態において、治療は、腫瘍が約40～70mm³の大きさに達した時点で開始する。

本明細書に開示のCCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）は、いずれか許容される経路によって、例えば経口、脂肪内、動脈、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋

50

肉、鼻腔内、眼球内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈、膀胱内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、腔投与によって、クリームで、脂質組成物で、カテーテルを介して、洗浄液を介して、連続輸液を介して、輸液を介して、吸入を介して、注射を介して、局所送達を介して、局所灌流を介して、標的細胞の直接浸漬によって、又はこれらのいずれかの組み合わせによって投与することができる。

【0118】

本明細書に開示の免疫調節剤は、いずれか許容される経路によって、例えば経口、脂肪内、動脈、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉、鼻腔内、眼球内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈、膀胱内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、腔投与によって、クリームで、脂質組成物で、カテーテルを介して、洗浄液を介して、連続輸液を介して、輸液を介して、吸入を介して、注射を介して、局所送達を介して、局所灌流を介して、標的細胞の直接浸漬によって、又はこれらのいずれかの組み合わせによって投与することができる。

10

【0119】

本明細書に開示のCCR4阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）は、試験がエンドポイントに達するまで1日1回投与することができる。本明細書に開示の免疫調節剤は、少なくとも3回投与することができるが、試験によっては、試験の長さ及び／又は試験計画に応じて4回以上投与することができる。

20

【0120】

本明細書に開示の方法は、別のがん療法と組み合わせて用いることができる。一部の実施形態において、その異なるがん療法には、手術、放射線療法、化学療法、毒物療法、免疫療法、寒冷療法又は遺伝子療法などがある。一部の実施形態において、がんは、化学療法抵抗性若しくは放射線療法抵抗性がんである。

【0121】

本明細書で使用される「細胞」は、ゲノムDNAを保存又は複製するのに十分な代謝その他の機能を行う細胞を指す。細胞は、例えば、無傷膜の存在、特定の色素による染色、子孫を作る能力、又は配偶子の場合、第2の配偶子と組み合わせて生存能力のある子孫を作る能力などの当業界で公知の方法によって確認することができる。細胞には、原核細胞及び真核細胞が含まれ得る。原核細胞には、細菌などがあるが、それに限定されるものではない。真核細胞には、酵母細胞及び植物及び動物由来の細胞、例えば哺乳動物細胞、昆虫細胞（例えば、スポドプテラ（*spodoptera*））及びヒト細胞などがあるが、これらに限定されるものではない。細胞は、本来的に非接着性であるか、例えばトリプシン処理によって表面に接着しないように処理されている場合に有用であり得る。

30

【0122】

「対照」又は「対照実験」という用語は、その明瞭な通常の意味に従って使用され、実験の手順、試薬又は変数を省略する以外は、並列実験として実験対象又は実験試薬が処理される実験を指す。場合によっては、対照は、実験効果を評価する比較基準として使用される。一部の実施形態では、対照は、本明細書（実施形態及び実施例など）に記載されるように、化合物の非存在下でのタンパク質の活性の測定値である。

40

【0123】

「調節剤」という用語は、標的分子又は標的分子の機能又はその分子の標的の物理的状态を増減させる組成物を指す。一部の実施形態において、CCR4関連疾患調節剤は、CCR4関連の疾患（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は感染性疾患）の1以上の症状の重度を低下させる化合物である。CCR4調節剤は、CCR4の活性若しくは機能又は活性レベル若しくは機能レベルを上昇若しくは低下させる化合物である。調節剤は単独で作用することができるか、それは、補因子、例えばタンパク質、金属イオン若しくは小分子を用いることができる。調節剤の例には、小分子及び他の生体有機分子などがある。小分子化合物の多くのライブラリー（例えば、組み合わせライブラリー）が市販さ

50

れており、調節剤を確認するための出発点として役立てることができる。当業者は、そのような化合物ライブラリーをスクリーニングして、所望の特定を有する1以上の化合物を同定することができる1以上のアッセイ（例えば、生化学的アッセイ若しくは細胞に基づくアッセイ）を開発することができ、その後、医薬品化学の当業者は、例えば類縁体及びその誘導体を合成及び評価することで、そのような1以上の化合物を至適化することができる。合成及び／又は分子モデリング研究も、活性剤の同定に用いることができる。

【0124】

「調節する」という用語は、その明瞭な通常の意味に従って使用され、1以上の性質を変化又は変動させる作用を指す。「調節」は、1以上の性質を変化又は変動させるプロセスを指す。例えば、標的タンパク質に対する調節剤の効果に適用したように、調節するとは、標的タンパク質の調節剤は、標的分子の性質若しくは機能又は標的分子の量の増減によって変えることを意味する。実施形態において、「調節する」、「調節」などの用語は、分子（例えば、活性化剤又は阻害剤）が、その分子が存在しない場合と比べて、直接若しくは間接にCCR4の機能若しくは活性を上昇若しくは低下させる能力を指す。

【0125】

疾患（例えば、タンパク質関連の疾患、CCR4活性関連のがん、CCR4関連がん、CCR4関連疾患（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は感染性疾患））又は物質、物質活性若しくは物質機能が媒介する疾患に関連した物質、又は物質の活性若しくは機能の文脈において、「関連した」又は「に関連する」又は「が媒介する」という用語は、その疾患（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は感染性疾患）が、当該物質又はその物質の活性若しくは機能によって引き起こされる（全体又は一部）か、その疾患の症状がその物質又はその物質の活性若しくは機能によって引き起こされる（全体又は一部）ことを意味する。例えば、CCR4の活性若しくは機能に関連するがんは、異常CCR4機能（例えば、酵素活性、タンパク質-タンパク質相互作用、シグナル伝達経路）によって生じる（完全に又は部分的に）がん又は疾患の特定の症状が異常なCCR4活性若しくは機能によって引き起こされる（完全に又は部分的に）がんであることができる。本明細書で使用される場合、疾患関連のものであると記載されるものは、原因因子である場合、その疾患の治療標的となると考えられる。例えば、CCR4活性若しくは機能が関連するがん又はCCR4関連疾患（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は感染性疾患）は、CCR4活性若しくは機能（例えば、シグナル伝達経路活性）の上昇が疾患（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は感染性疾患）を引き起こす場合において、本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4調節剤又はCCR4阻害剤）によって治療することができる。例えば、CCR4活性若しくは機能関連の炎症性疾患又はCCR4関連炎症性疾患は、CCR4活性若しくは機能（例えば、シグナル伝達経路活性）の上昇が疾患を引き起こす場合において、CCR4調節剤又はCCR4阻害剤によって治療することができる。

【0126】

本明細書で使用される「異常な」という用語は、正常とは異なることを指す。酵素活性又はタンパク質機能を説明するのに用いられる場合、「異常な」は、正常対照又は正常な健常対照サンプルの平均より大きい小さい活性若しくは機能を指す。異常活性は、疾患を生じる活性の量を指すことができ、その場合に、異常な活性を正常若しくは非疾患関連量に戻すことで（例えば、化合物を投与するか、本明細書に記載の方法を用いることで）、疾患又は1以上の疾患症状の軽減が生じる。

【0127】

本明細書で用いられる「シグナル伝達経路」という用語は、一つの成分における変化を1以上の他の成分に伝え、次にそれがべつの成分に変化を伝えることができ、それは他のシグナル伝達経路成分に伝播されても良い、細胞成分と任意に細胞外成分（例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）との間の一連の相互作用を指す。例えば、CCR4の本明細書に記載の化合物との結合は、CCR4触媒される反応の生成物のレベル若しくはその生成物の下流誘導体のレベルを低下させ得るものであり、又は、結合は、CCR

10

20

30

40

50

4 若しくは反応生成物と下流エフェクター若しくはシグナル伝達経路成分（例えば、MAPキナーゼ経路）との間の相互作用を低下させることで、細胞の成長、増殖若しくは生存に変化をもたらし得る。

【0128】

本明細書で使用される場合、「CCR4阻害剤」、「CCR4拮抗薬」、「C-Cケモカイン受容体4型阻害剤」、「C-Cケモカイン受容体4型拮抗薬」という用語及び全ての他の関連業界で認められた用語（これらの多くについては、下記で説明する。）は、イン・ビボアッセイ、イン・モデル及び／又は治療効力を示す他の手段で、直接若しくは間接に、CCR4受容体の発現若しくは活性を低下させることができる化合物を指す。その用語は、ヒト対象者での少なくとも何らかの治療効果（例えば、血清濃度などの客観的パラメータ又は対象者の幸福感などの主観的パラメータを介して決定されるもの）を示す化合物も指すことができる。

10

【0129】

「変化をもたらすのに十分な量で」という用語は、特定の療法の投与前（例えば基底線レベル又は対照の存在下）と投与後に測定される指標のレベルの間に検出可能な差があることを意味する。指標には、いずれかの客観的パラメータ（例えば、血清濃度）又は主観的パラメータ（例えば、対象者の幸福感）などがある。

【0130】

分子の「活性」は、リガンド若しくは受容体への分子の結合；触媒活性；遺伝子発現又は細胞のシグナル伝達、分化若しくは突然変異を刺激する能力；抗原活性；他の分子の活性の調節などを説明したり、それらを指すことができる。「増殖活性」という用語は、例えば、正常細胞分裂、並びにがん、腫瘍、形成異常、細胞形質転換、転移及び血管新生を促進する、それに必要な、又はそれと特異的に関連している活性を包含する。

20

【0131】

「実質的に純粋な」は、ある成分が、組成物の総含有量の約50%強、代表的には総含有量の約60%強を占めることを示す。より代表的には、「実質的に純粋な」は、総組成物の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%又はそれ以上が対象の成分である組成物を指す。一部の場合で、その成分は、組成物の総含有量の約90%強、又は約95%強を占める（パーセントは、重量基準である。）。

【0132】

結合剤／標的、リガンド／受容体、抗体／抗原、又は他の結合ペアを指す場合に、「特異的に結合する」及び「選択的に結合する」という用語は、成分（例えば、タンパク質及び他の生体物質）の不均一群における標的（例えば、タンパク質）の存在を決定する結合反応を指す。従って、指定の条件下で、指定されたりガンドは特定の受容体に結合し、サンプル中に存在する他のタンパク質に有意な量で結合しない。想到される方法の抗体、又は抗体の抗原結合部位由来の結合組成物は、その抗原又はその変異体に結合し、その場合のアフィニティは、いずれか他の標的、又はそれから誘導される結合組成物とのアフィニティと比較して、少なくとも2倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、又は少なくとも100倍大きい。実施形態において、抗体は、例えば、スキヤッチャード解析（Munson, et al. (1980) Analyt. Biochem. 107:220-239）による測定で約 10^9 リットル／モルより大きいアフィニティを有する。

30

40

【0133】

「核酸」、「核酸分子」、「ポリヌクレオチド」などという用語は、いずれかの長さの核酸のポリマー型（例えば、デオキシリボヌクレオチド類若しくはリボヌクレオチド類）、又はそれらの類縁体を指すのに互換的に使用される。ポリヌクレオチドの非限定的な例には、直鎖及び環状核酸、メッセンジャーRNA（mRNA）、相補DNA（cDNA）、組換えポリヌクレオチド、ベクター、プローブ、プライマーなどがある。

【0134】

本明細書で使用される場合、「変異体」及び「相同体」という用語は、それぞれ基準のアミノ酸若しくは核酸配列に類似のアミノ酸若しくは核酸配列を指すのに互換的に使用さ

50

れる。その用語は、天然変異体及び非天然変異体を包含するものである。天然変異体は、相同体（生物間でアミノ酸若しくはヌクレオチド配列それぞれにおいて異なるポリペプチド及び核酸）、及び対立遺伝子変異体（生物内の個体間でアミノ酸若しくはヌクレオチド配列それぞれにおいて異なるポリペプチド及び核酸）を含む。従って、変異体及び相同体は、それによってコードされる天然アミノ酸及び核酸配列及びそれらのアイソフォーム、並びにタンパク質若しくは遺伝子のスプライス変異体を包含する。それらの用語は、天然核酸配列から1以上の塩基が変わっているが、なおも、遺伝暗号の縮退ゆえに天然タンパク質に相当するアミノ酸配列になる核酸配列も包含する。非天然変異体及び相同体には、アミノ酸又はヌクレオチド配列それぞれにおいて変化を含み、配列におけるその変化が人工的に導入されたものであるポリペプチド及び核酸などがあり；例えば、その変化は、ヒトの介入によって（「人間の手」）研究室で発生するものである。従って、非天然変異体及び相同体は、1以上の同類置換及び／又はタグ及び／又は接合体により、天然配列と異なるものを指すこともできる。

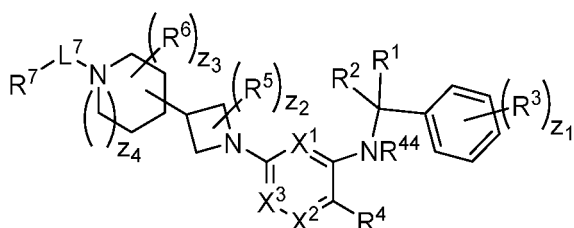
【0135】

化合物

1態様において、本明細書では、下記構造式（I）を有する化合物：

【0136】

【化4】



(I),

又はその薬学的に許容される塩が提供される。X¹は、CR⁸又はNである。X²は、CR⁹又はNである。X³は、CR¹⁰又はNである。記号n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7、n8、n9、n10、及びn44は独立に、0～4の整数である。記号m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m9、m10、v1、v2、v3、v4、v5、v6、v7、v8、v9、v10、及びv44は独立に、1又は2である。記号z1は、0～5の整数である。記号z2は、0～5の整数である。記号z3は、0～11の整数である。記号z4は、0～2の整数である。L⁷は、結合、-O-、-S-、-NR^{7.2B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、置換されている若しくは置換されていないアルキレン、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン、置換されている若しくは置換されていないアリーレン、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレンである。R¹は、水素、ハロゲン、-CX^{1.13}、-CHX^{1.12}、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.13}、-OCHX^{1.12}、-OCH₂X^{1.1}、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R²は、水素、ハロゲン、-CX^{2.13}、-CHX^{2.12}、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHN^{2B}R^{2C}、-

50

は置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R⁷は、水素、ハロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{7A}$ 、 $-SO_vNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_mR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2$

X^{7·1}、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R⁸は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{8A}$ 、 $-SO_vNR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_mR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R⁹は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{9A}$ 、 $-SO_vNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_mR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；X²がCR⁹である場合、R⁴及びR⁹が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；又はX²がCR⁹であり、X³がCR¹⁰である場合、R⁹及びR¹⁰が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。R¹⁰は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{10A}$ 、 $-SO_vNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_mR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；又はX²が

10

20

30

40

50

CR⁹であり、X³がCR¹⁰である場合、R⁹及びR¹⁰が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。R⁴⁴は、水素、-CX^{44.1}₃、-CHX^{44.1}₂、-CH₂X^{44.1}、-SO_{n44}R^{44A}、-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}、-C(O)R^{44D}、-C(O)OR^{44D}、-C(O)NR^{44B}R^{44C}、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{7.2B}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}、R^{9D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}、R^{10D}、R^{44A}、R^{44B}、R^{44C}及びR^{44D}は独立に、水素、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-COOH、-CONH₂、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；同一の窒素原子に結合したR^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}、R^{9C}、R^{10B}、R^{10C}、R^{44B}、及びR^{44C}置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良い。X^{1.1}、X^{2.1}、X^{3.1}、X^{4.1}、X^{5.1}、X^{6.1}、X^{7.1}、X^{8.1}、X^{9.1}、X^{10.1}、及びX^{44.1}は独立に、-Cl、-Br、-I又は-Fであり、X¹、X²及びX³のうちの少なくとも一つがNである。

【0137】

実施形態において、X¹は、CR⁸である。実施形態において、X²は、CR⁹である。実施形態において、X³は、CR¹⁰である。実施形態において、X¹は、Nである。実施形態において、X²は、Nである。実施形態において、X³は、Nである。実施形態において、X¹、X²及びX³のうちの少なくとも一つが、Nである。

【0138】

実施形態において、R¹は、ハロゲン、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、-OCH₂X^{1.1}、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、R¹は、水素である。

【0139】

実施形態において、R¹は、水素、ハロゲン、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、

$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{1\cdot 1}$ 、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{11} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

10

【0140】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0141】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

20

【0142】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

30

【0143】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

40

【0144】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0145】

50

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0146】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^1 は、水素である。

【0147】

実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないメチルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_2 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_3 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_5 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_6 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_7 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 R^{11} —置換されている C_8 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されていない C_8 アルキルである。

【0148】

実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、 $-CX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m2$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{2\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^2 は、水素である。

【0149】

実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{2\cdot 1}$ 、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{14} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0150】

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないエチルである。実施形態において、 R^2 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^2 は、置換されていない C_4 アルキルである。

【0151】

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0152】

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0153】

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、 R^{14} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^2 は、水素である。

[illegible]

実施形態において、 R^1 及び R^2 は独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。 R^2 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^2 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R

¹ は、水素である。実施形態において、 R^2 は、水素である。

【0159】

実施形態において、 R^3 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m3$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。

【0160】

実施形態において、 R^3 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m3$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{17} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0161】

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0162】

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0163】

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されてい

10

20

30

40

50

るシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0164】

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

10

【0165】

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0166】

20

実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^3 は独立に、 R^{17} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^3 は独立に、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0167】

実施形態において、 R^3 は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{3A}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 z_3 が0である場合、 R^3 が水素であることが理解される。実施形態において、 R^3 は独立に $-Cl$ である。実施形態において、 R^3 は独立に $-F$ である。実施形態において、 R^3 は独立に $-Br$ である。実施形態において、 R^3 は独立に $-I$ である。実施形態において、 R^3 は独立に、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^3 は独立に、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^3 は独立に、 $-SO_2Cl$ である。

30

【0168】

40

実施形態において、 R^3 の定義は、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 4}$ 、 $R^{3 \cdot 5}$ （に独立に割り当てられること）によって推定される。置換基 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 4}$ 、及び $R^{3 \cdot 5}$ は、結合した環上の固定位置の各 R^3 である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 R^3 の置換基又は水素である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 R^3 の置換基又は水素である。

【0169】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 2}R^{3 \cdot 2A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 2}NR^{3 \cdot 2}BR^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHN R^{3 \cdot 2}BR^{3 \cdot 2C}$ 、 $-ON R^{3 \cdot 2}BR^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3 \cdot 2}BR^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 2}BR^{3 \cdot 2C}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 2}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2}$

50

$\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{A}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BSO}_2\text{R}^{3 \cdot 2}\text{A}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BC}(\text{O})\text{R}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BC}(\text{O})\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BOR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{OCX}^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{3 \cdot 2}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 $\text{X}^{3 \cdot 2}$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、水素である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、塩素である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ 及び $\text{R}^{3 \cdot 3}$ は独立に、ハロゲンである。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ 及び $\text{R}^{3 \cdot 3}$ は独立に、塩素である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ 及び $\text{R}^{3 \cdot 3}$ は独立に、フッ素である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ 及び $\text{R}^{3 \cdot 3}$ は独立に、臭素である。

【0170】

実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-\text{CHX}^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{3 \cdot 2}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_n\text{R}^{3 \cdot 2}\text{A}$ 、 $-\text{SO}_v\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{NHN}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{ONR}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_m\text{R}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BR}^{3 \cdot 2}\text{C}$ 、 $-\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{A}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BSO}_2\text{R}^{3 \cdot 2}\text{A}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BC}(\text{O})\text{R}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BC}(\text{O})\text{OR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{NR}^{3 \cdot 2}\text{BOR}^{3 \cdot 2}\text{D}$ 、 $-\text{OCX}^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{3 \cdot 2}$ 、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0171】

実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0172】

実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0173】

実施形態において、 $\text{R}^{3 \cdot 2}$ は、 $\text{R}^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていない

シクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0174】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0175】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0176】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、 $R^{17 \cdot 2}$ —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0177】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{3 \cdot 2A}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 z_3 が0である場合、 $R^{3 \cdot 2}$ が水素であることは理解される。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-Cl$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-F$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-Br$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-I$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 2}$ は独立に、 $-SO_2Cl$ である。

【0178】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{3 \cdot 3A}$ 、 $-SO_vR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-NHNR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-ONR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-N(O)_mR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 3B}$ 、 $-OR^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}SO_2R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 3}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキ

ル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 $R^{3 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、水素である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、塩素である。

【0179】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 3}R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 3}NR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-NHNR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-ONR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-NHC(O)NHR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 3}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 3BR}$ 、 $-OR^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3BSO_2}R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3BC(O)}R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3BC(O)}OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3BOR}R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0180】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0181】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0182】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0183】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0184】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

10

【0185】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、 $R^{17 \cdot 3}$ —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0186】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{3 \cdot 3A}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。 z_3 が0である場合、 $R^{3 \cdot 3}$ が水素であることは理解される。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-Cl$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-F$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-Br$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-I$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-SO_2Cl$ である。

30

【0187】

実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{4A}$ 、 $-SO_vNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は、水素である。

40

【0188】

実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{4A}$ 、 $-SO_vNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$

50

、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^4BR^4C$ 、 $-C(O)R^4D$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BSO_2R^4A$ 、 $-NR^4BC(O)R^4D$ 、 $-NR^4BC(O)OR^4D$ 、 $-NR^4BOR^4D$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4\cdot 1}_1$ 、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{20} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CH_3$ である。

【0189】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないエチルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_4 アルキルである。

【0190】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0191】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0192】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0193】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0194】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

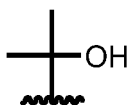
10

【0195】

実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、

【0196】

【化5】



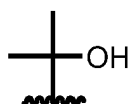
20

、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^4 は、水素である。実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。実施形態において、 R^4 は、 $-F$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-Cl$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-Br$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-I$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-COOCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CHCH_2CH_2OH$ である。実施形態において、 R^4 は

【0197】

30

【化6】



である。実施形態において、 R^4 は、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されている C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_1-C_4 アルキルである。

【0198】

実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。

40

【0199】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキ

50

ル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^4 は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0200】

実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていないメチルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されているメチルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_2 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_3 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_5 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_6 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_7 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、 R^{20} -置換されている C_8 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されていない C_8 アルキルである。

【0201】

実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^4BR^4C$ 、 $-C(O)R^4D$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BC(O)R^4D$ 、 $-NR^4BC(O)OR^4D$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキル、又は置換されている若しくは置換されていない2~4員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-CH_3$ である。実施形態において、 R^4 は、水素である。実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。実施形態において、 R^4 は、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-NR^4BR^4C$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)R^4D$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)OR^4D$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)NR^4BR^4C$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-OR^4A$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-NR^4BC(O)R^4D$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-NR^4$

$B C(O)OR^4D$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-OCH_2X^{4 \cdot 1}$ である。実施形態において、 R^4 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^4 は、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は、 $-Cl$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-Br$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-F$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^4 は、 $-CH_3$ である。

10

【0202】

実施形態において、 R^5 は独立に、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^5A$ 、 $-SO_vNR^5BR^5C$ 、 $-NHNR^5BR^5C$ 、 $-ONR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NHNR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NR^5BR^5C$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^5BR^5C$ 、 $-C(O)R^5D$ 、 $-C(O)OR^5D$ 、 $-C(O)NR^5BR^5C$ 、 $-OR^5A$ 、 $-NR^5BSO_2R^5A$ 、 $-NR^5BC(O)R^5D$ 、 $-NR^5BC(O)OR^5D$ 、 $-NR^5BOR^5D$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{5 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。

20

【0203】

実施形態において、 R^5 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^5A$ 、 $-SO_vNR^5BR^5C$ 、 $-NHNR^5BR^5C$ 、 $-ONR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NHNR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NR^5BR^5C$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^5BR^5C$ 、 $-C(O)R^5D$ 、 $-C(O)OR^5D$ 、 $-C(O)NR^5BR^5C$ 、 $-OR^5A$ 、 $-NR^5BSO_2R^5A$ 、 $-NR^5BC(O)R^5D$ 、 $-NR^5BC(O)OR^5D$ 、 $-NR^5BOR^5D$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{23} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

30

40

【0204】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0205】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4

50

員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0206】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。

10

【0207】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

20

【0208】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されているアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0209】

実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^5 は独立に、 R^{23} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^5 は独立に、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

30

【0210】

実施形態において、 R^6 は独立に、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{6\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^6A$ 、 $-SO_vNR^6BR^6C$ 、 $-NHNR^6BR^6C$ 、 $-ONR^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NHNR^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NR^6BR^6C$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^6BR^6C$ 、 $-C(O)R^6D$ 、 $-C(O)OR^6D$ 、 $-C(O)NR^6BR^6C$ 、 $-OR^6A$ 、 $-NR^6BSO_2R^6A$ 、 $-NR^6BC(O)R^6D$ 、 $-NR^6BC(O)OR^6D$ 、 $-NR^6BOR^6D$ 、 $-OCX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{6\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は、 $-COOH$ である。

40

【0211】

実施形態において、 R^6 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-CH$

50

$2X^{6\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^6A$ 、 $-SO_vNR^6BR^6C$ 、 $-NHN R^6BR^6C$ 、 $-ONR^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NHN R^6BR^6C$ 、 $-NHC(O)NR^6BR^6C$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^6BR^6C$ 、 $-C(O)R^6D$ 、 $-C(O)OR^6D$ 、 $-C(O)NR^6BR^6C$ 、 $-OR^6A$ 、 $-NR^6BSO_2R^6A$ 、 $-NR^6BC(O)R^6D$ 、 $-NR^6BC(O)OR^6D$ 、 $-NR^6BOR^6D$ 、 $-OCX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{6\cdot 1}$ 、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{26} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0212】

実施形態において、 R^6 は、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^6 は、置換されていないフェニルである。実施形態において、 R^6 は、 $-F$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2OH$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_3OH$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-C(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_3NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_3NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-CH_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^6 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。

【0213】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0214】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0215】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0216】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0217】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0218】

実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^6 は独立に、 R^{26} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^6 は独立に、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0219】

実施形態において、 R^7 は、ハロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_m7$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^7 は、ハロゲンである。実施形態において、 R^7 は、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-N_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_{n7}R^{7A}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-N(O)_m7$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^{7B}R^{7C}$ である。実施形態にお

いて、 R^7 は、 $-C(O)R^{7D}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OR^{7D}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OR^{7A}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCH_2X^{7\cdot 1}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CHF_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2F$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHNH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-ONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-N(O)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHSO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHOH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCHF_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OCH_2F$ である。実施形態において、 R^7 は、水素である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)NH_2$ である。

【0220】

実施形態において、 R^7 は、ハロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_nR^{7A}$ 、 $-SO_vNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7\cdot 1}$ 、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{29} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0221】

実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3COOH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2COOH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)COOH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3OH$ である。実施形態において、 R^7 は、置換されているシクロブチルである。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_4OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH$

2) OHである。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2(CH_2)_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_1SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)CH(CH_3)_2$ である。

【0222】

実施形態において、 R^7 は、水素である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないフェニルである。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CON(H)Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH(OH)Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2-(N-モルホリニル)$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2NHCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R 及び S)である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(2-イミダゾイル)$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(4-イミダゾイル)$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(3-ピラゾイル)$ である。実施形態において、 R^7 は、4-テトラヒドロピラニルである。実施形態において、 R^7 は、3-オキセタニルである。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NHCO_2Me$ である。

【0223】

実施形態において、 R^7 は、水素である。実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロリジニル (例えば、オキソ-置換されているピロリジニル) である。実施形態において、 R^7 は、オキソである。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_3$ である。実

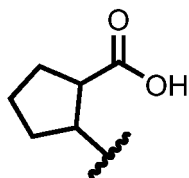
実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CONHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHSO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NR^7BSO_2R^7A$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHSO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHSO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHSO_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-COCH(CH_3)_2$ である。

【0224】

実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2OH$ である。

【0225】

【化7】

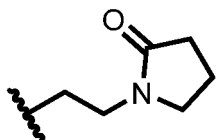


10

実施形態において、 R^7 は、

【0226】

【化8】

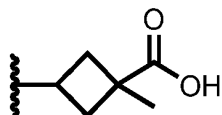


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0227】

【化9】

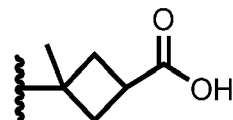


30

である。実施形態において、 R^7 は、

【0228】

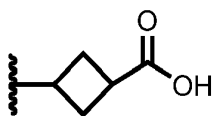
【化10】



である。実施形態において、 R^7 は、

【0229】

【化11】



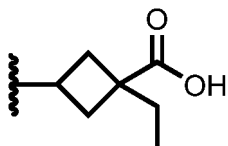
40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0230】

50

【化 1 2】



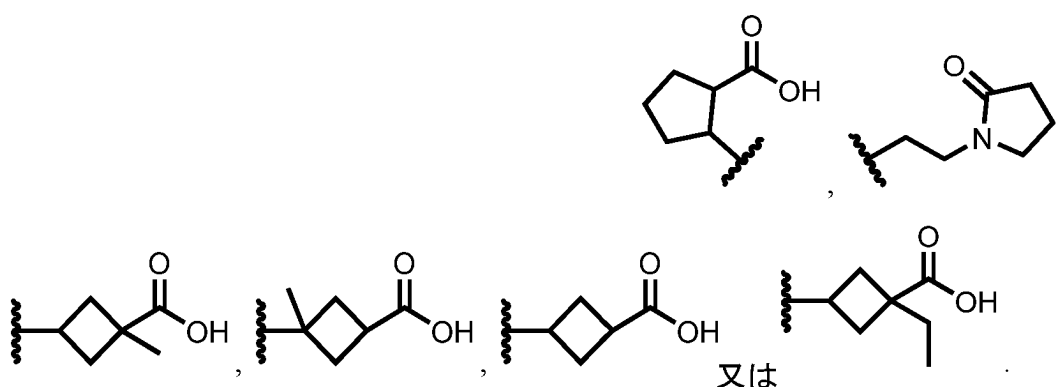
である。

【 0 2 3 1 】

実施形態において、 R^7 は、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CON(H)Me$ 、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ 、 $-CH_2CH(OH)Me$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2-(N\text{-モルホリル})$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R 及び S)、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2-(2\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(4\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(3\text{-ピラゾイル})$ 、 4-テトラヒドロピラニル 、 3-オキサタニル 、 $-(CH_2)_2NHCO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3NHCO_2Me$ 、 $-CH_2OH$ 、

【 0 2 3 2 】

【化 1 3】



である。

【 0 2 3 3 】

実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないアジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、又はジチアニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないフェニル、チオフラニル、イミダゾリル、ピ

ラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はトリアジニル（例えば、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、又は1, 2, 4-トリアジニル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないインドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリミジニル、プリニル、インドリジニル、ピロロピリアジニル（pyriazinyl）、ピロロピリミジニル、イミダゾピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピリドピラジニル、プテリジニル、ピラゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、又はカルバゾリルである。

10

【0234】

実施形態において、 R^7 は、置換されているアジリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているオキシラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチイラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているアゼチジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているオキセタニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチエタニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピラゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているテトラヒドロフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチオラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピペリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピペラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているモルホリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている1, 4-ジオキサニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているテトラヒドロピラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチアニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている又はジチアニルである。

20

【0235】

実施形態において、 R^7 は、置換されているフェニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチオフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているテトラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているオキサゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイソオキサゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているオキサジアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているオキサトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチエニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているチアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイソチアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピリダジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている又はトリアジニル（例えば、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、又は1, 2, 4-トリアジニル）である。

30

40

【0236】

実施形態において、 R^7 は、置換されているインドリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているベンゾイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているインダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているベンゾトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロロピリミジニルである。実施

50

形態において、 R^7 は、置換されているプリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているインドリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロロピリアジニル (pyriazinyl) である。実施形態において、 R^7 は、置換されているピロロピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾピリダジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾピリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイミダゾピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているシンノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているキナゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているキノキサリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているフタラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピリドピラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているプテリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているピラゾロピリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているキノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているイソキノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているナフチリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されているカルバゾリルである。

【0237】

実施形態において、 R^7 は、置換されていないアジリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないオキシラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないアゼチジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないオキセタニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチエタニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないテトラヒドロフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチオラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピペリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピペラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないモルホリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない1, 4-ジオキサニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないテトラヒドロピラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチアニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないジチアニルである。

【0238】

実施形態において、 R^7 は、置換されていないフェニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチオフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないテトラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないフラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないオキサゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイソオキサゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないオキサジアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないオキサトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチエニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイソチアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピリダジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないトリアジニル (例えば、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、又は1, 2, 4-トリアジニル) である。

【0239】

実施形態において、 R^7 は、置換されていないインドリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないベンゾイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないインダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないベンゾトリアゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロロピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないプリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないインドリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロロピリアジニル (pyriazinyl) である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロロピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾピリダジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾピリミジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないシンノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないキナゾリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないキノキサリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないフタラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピリドピラジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないプテリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラゾロピリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないキノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイソキノリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないナフチリジニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないカルバゾリルである。

【0240】

実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-SO_nR^7A$ 、 $-SO_vNR^7BR^7C$ 、 $-NHC(O)NR^7BR^7C$ 、 $-NR^7BR^7C$ 、 $-C(O)R^7D$ 、 $-C(O)OR^7D$ 、 $-C(O)NR^7BR^7C$ 、 $-OR^7A$ 、 $-NR^7BSO_2R^7A$ 、 $-NR^7BC(O)R^7D$ 、 $-NR^7BC(O)OR^7D$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリアル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリアルである。実施形態において、 R^7 は、 $-OR^7A$ 、 $-C(O)R^7D$ 、 $-C(O)OR^7D$ 、 $-C(O)NR^7BR^7C$ 、 $-SO_nR^7A$ 、 $-SO_vNR^7BR^7C$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリアル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリアルである。実施形態において、 R^7 は、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、フェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHHSO_2CH_3$ 、 $-NHHSO_2CH_2CH_3$ 、 $-NHHSO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CF_3$ 、 $-CH_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 又は $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。

【0241】

実施形態において、 R^7 は、水素である。実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている

若しくは置換されていないフェニルである。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-F$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NH SO_2CF_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。

[0242]

実施形態において、 R^7 は、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、フェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CON(H)Me$ 、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ 、 $-CH_2CH(OH)Me$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2-(N\text{-モルホリニル})$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R 及び S)、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2-(2\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(4\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(3\text{-ピラゾイル})$ 、 4-テトラヒドロピラニル 、 3-オキセタニル 、 $-(CH_2)_2NHCO_2Me$ 、又は $-(CH_2)_3NHCO_2Me$ である。

[0243]

実施形態において、 R^7 は、水素である。実施形態において、 R^7 は、置換されている

若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されている若しくは置換されていないフェニルである。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CONHMe$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH(OH)Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3CO_2H$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2SO_2-(N\text{-モルホリニル})$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCH_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R及びS)である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(2\text{-イミダゾイル})$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(4\text{-イミダゾイル})$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2-(3\text{-ピラゾイル})$ である。実施形態において、 R^7 は、 4-テトラヒドロピラニル である。実施形態において、 R^7 は、 3-オキセタニル である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_2NHCO_2Me$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-(CH_2)_3NHCO_2Me$ である。

【0244】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている若しくは置換されていない C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている若しくは置換されていない C_2-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている C_2-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_2-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている若しくは置換されていない C_1 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている C_1 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_1 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -

10

20

30

50

【 0 2 4 8 】

10

20

30

50

C(O)OHである。実施形態において、 R^{29} は、 $-C(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NH SO_2 CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OCF_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OCHF_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OCH_2F$ である。実施形態において、 R^{29} は、水素である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2CH_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-C(O)NHCH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-C(O)N(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OCH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ である。

【 0 2 5 2 】

[illegible]

【 0 2 5 3 】

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない2～8員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている2～8員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない2～8員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない2員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている2員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない2員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換さ

10

20

30

40

50

50

50

50

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない5～6員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている5～6員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない5～6員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない5員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている5員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない5員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない6員ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されて

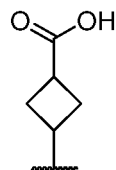
いる6員ヘテロアリアルである。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない6員ヘテロアリアルである。

【0258】

実施形態において、 R^7 は、

【0259】

【化14】

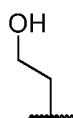


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【0260】

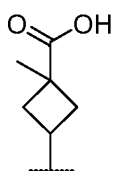
【化15】



である。実施形態において、 R^7 は、

【0261】

【化16】

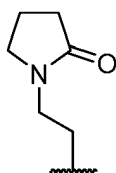


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0262】

【化17】

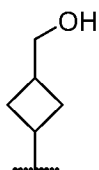


30

である。実施形態において、 R^7 は、

【0263】

【化18】



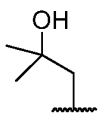
40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0264】

50

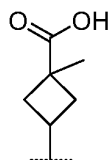
【化 19】



である。実施形態において、 R^7 は、

【0265】

【化 20】

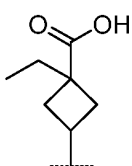


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【0266】

【化 21】

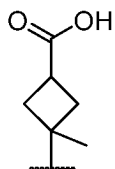


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0267】

【化 22】

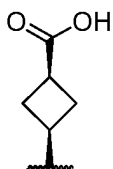


30

である。実施形態において、 R^7 は、

【0268】

【化 23】

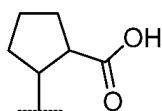


40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0269】

【化 24】

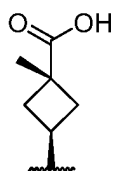


である。実施形態において、 R^7 は、

【0270】

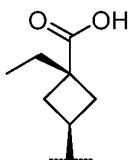
50

【化 2 5】

である。実施形態において、 R^7 は、

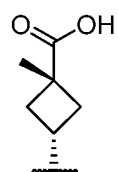
【0 2 7 1】

【化 2 6】

である。実施形態において、 R^7 は、

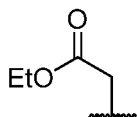
【0 2 7 2】

【化 2 7】

である。実施形態において、 R^7 は、

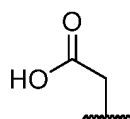
【0 2 7 3】

【化 2 8】

である。実施形態において、 R^7 は、

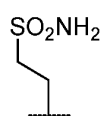
【0 2 7 4】

【化 2 9】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 7 5】

【化 3 0】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 7 6】

10

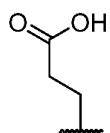
20

30

40

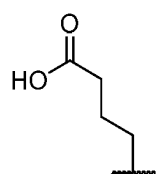
50

【化 3 1】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 7 7】

【化 3 2】

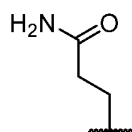


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 7 8】

【化 3 3】

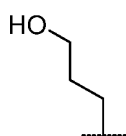


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 7 9】

【化 3 4】

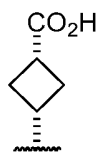


30

である。実施形態において、 R^7 は、

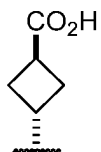
【0 2 8 0】

【化 3 5】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 1】

【化 3 6】



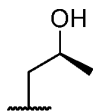
40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 2】

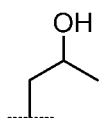
50

【化 3 7】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 3】

【化 3 8】

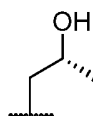


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 4】

【化 3 9】

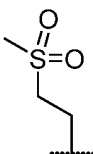


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 5】

【化 4 0】

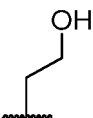


30

である。実施形態において、 R^7 は、

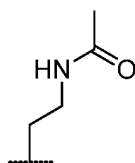
【0 2 8 6】

【化 4 1】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 7】

【化 4 2】



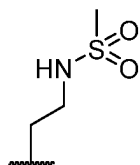
40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0 2 8 8】

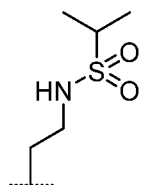
50

【化 4 3】

である。実施形態において、R⁷は、

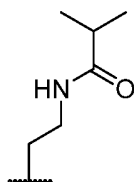
【0 2 8 9】

【化 4 4】

である。実施形態において、R⁷は、

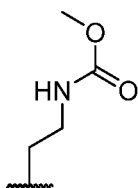
【0 2 9 0】

【化 4 5】

である。実施形態において、R⁷は、

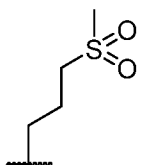
【0 2 9 1】

【化 4 6】

である。実施形態において、R⁷は、

【0 2 9 2】

【化 4 7】

である。実施形態において、R⁷は、

【0 2 9 3】

10

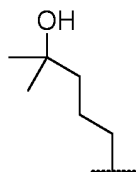
20

30

40

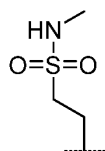
50

【化 4 8】

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 2 9 4】

【化 4 9】

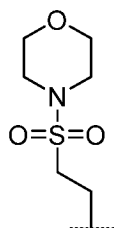


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 2 9 5】

【化 5 0】

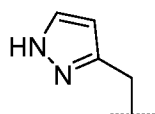


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 2 9 6】

【化 5 1】

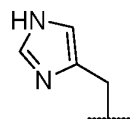


30

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 2 9 7】

【化 5 2】

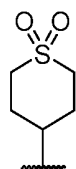


40

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 2 9 8】

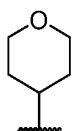
【化 5 3】

である。実施形態において、 R^7 は、

50

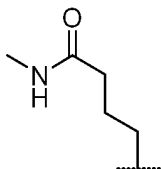
【0299】

【化54】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0300】

【化55】

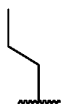


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【0301】

【化56】

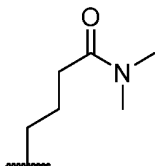


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【0302】

【化57】



30

である。実施形態において、 R^7 は、

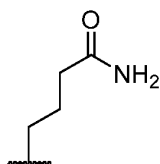
【0303】

【化58】

である。実施形態において、 R^7 は、

【0304】

【化59】



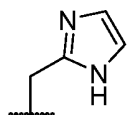
40

である。実施形態において、 R^7 は、

【0305】

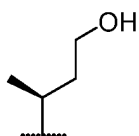
50

【化 6 0】

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 3 0 6】

【化 6 1】

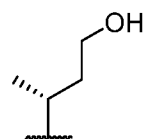


10

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 3 0 7】

【化 6 2】

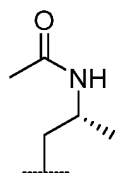


20

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 3 0 8】

【化 6 3】

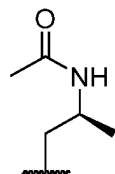


30

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 3 0 9】

【化 6 4】

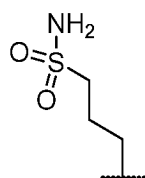


40

である。実施形態において、 R^7 は、

【 0 3 1 0】

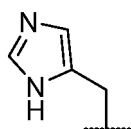
【化 6 5】

である。実施形態において、 R^7 は、

50

【0311】

【化66】



である。

【0312】

実施形態において、 R^7 は、オキソである。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CONH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2R^{29}$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-COOEt$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-NHCOOCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CONHCH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-CON(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないモルホリニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないチアニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないテトラヒドロピラニルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないピロリジニルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているモルホリニルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているイミダゾリルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているチアニルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているテトラヒドロピラニルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているピラゾリルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているピロリジニルである。実施形態において、 R^7 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないエチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないプロピルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないn-プロピルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイソプロピルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないブチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないn-ブチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないイソブチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないtert-ブチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないペンチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないn-ペンチルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないヘキシルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていないヘプチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているメチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているエチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているプロピルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているn-プロピルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているイソプロピルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているブチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているn-ブチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているイソブチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されているtert-ブチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} -置換されている

10

20

30

40

50

ペンチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている n －ペンチルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているヘキシルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているヘプチルである。

【0313】

実施形態において、 R^7 は、水素、 R^{29} －置換されている若しくは置換されていないアルキル、フェニル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CF_3$ 、 $-CH_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、又は $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。

【0314】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_1-C_3 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_1-C_2 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_1-C_3 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_1-C_2 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_3 アルキルである。

【0315】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0316】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_3-C_6 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_3-C_5 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、置換されていない C_3-C_4 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_3-C_6 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} －置換されている C_3-C_5 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、

R^{29} —置換されている C_3-C_4 シクロアルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている C_4 シクロアルキルである。

【0317】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている5～6員複素環アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている5員複素環アルキルである。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている6員複素環アルキルである。

10

【0318】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0319】

実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^7 は、 R^{29} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^7 は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0320】

実施形態において、 R^8 は、ハロゲン、 $-CX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_m8$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^8 は、水素である。

30

【0321】

実施形態において、 R^8 は、ハロゲン、 $-CX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_m8$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8 \cdot 1}$ 、 R^{32} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{32} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{32} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シク

40

50

ロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0322】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

10

【0323】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

20

【0324】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0325】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

30

【0326】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

40

【0327】

実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^8 は、 $R^{3,2}$ -置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^8 は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)

50

)である。

【0328】

実施形態において、 R^9 は、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_m9$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^9 は、水素である。

【0329】

実施形態において、 R^9 は、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_m9$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9 \cdot 1}$ 、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{35} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0330】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0331】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0332】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているシクロアル

10

20

30

40

50

キル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0333】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

10

【0334】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0335】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

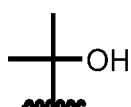
【0336】

実施形態において、 R^9 は、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、

【0337】

30

【化67】

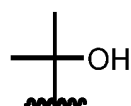


、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^9 は、水素である。実施形態において、 R^9 は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^9 は、ハロゲンである。実施形態において、 R^9 は、 $-F$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-Cl$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-Br$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-I$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-COOCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^9 は、 $-CHCH_2CH_2OH$ である。実施形態において、 R^9 は、

40

【0338】

【化68】



である。実施形態において、 R^9 は、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されている C_1-C_4 アルキルである。

50

実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_1-C_4 アルキルである。

【0339】

実施形態において、 R^9 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^9 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。

【0340】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^9 は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0341】

実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていないメチルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_2 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_3 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_5 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_6 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_7 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、 R^{35} —置換されている C_8 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、置換されていない C_8 アルキルである。

【0342】

実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、水素、 $-CX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、又は置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、水素である。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、 $-CX^{9\cdot 1}_3$ である。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、 $-CHX^{9\cdot 1}_2$ である。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、 $-CH_2X^{9\cdot 1}$ である。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、 $-CN$ である。実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^9 は、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^9 は、水素、 $-CF_3$ 、又は置換されていないメチルである。

【0343】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0344】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない C_5-C_7 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている C_5-C_7 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5-C_7 シクロアルキルを形成していても良い。

【0345】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない5～7員複素環アルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている5～7員複素環アルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない5～7員複素環アルキルを形成していても良い。

【0346】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないフェニルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されているフェニルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていないフェニルを形成していても良い。

【0347】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない5～7員ヘテロアリールを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている5～7員ヘテロアリールを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない5～7員ヘテロアリールを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている5～6員ヘテロアリールを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない5～6員ヘテロアリールを形成していても良い。

【0348】

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{20} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{20} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていないフェニルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_6 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていないチエニルを形成していても良い。

【0349】

10

20

30

40

50

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）を形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されているヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）を形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、 R^{20} - 置換されている若しくは置換されていないヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）を形成していても良い。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、 R^{20} - 置換されているヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）を形成していても良い。

実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0353】

実施形態において、 X^2 は、 CR^9 であり； R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成している。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない C_5-C_7 シクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない5～7員複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、又は置換されている若しくは置換されていない5～6員ヘテロアリールを形成している。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5-C_7 シクロアルキル、置換されていない5～7員複素環アルキル、置換されていないフェニル、又は置換されていない5～6員ヘテロアリールを形成している。実施形態において、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5 シクロアルキル、置換されていないチエニル、又は置換されていないフェニルを形成している。

【0354】

実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0355】

実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていない C_5-C_7 シクロアルキルである。実施形態において、環Aは、置換されている C_5-C_7 シクロアルキルである。実施形態において、環Aは、置換されていない C_5-C_7 シクロアルキルである。

【0356】

実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていない5～7員複素環アルキルである。実施形態において、環Aは、置換されている5～7員複素環アルキルである。実施形態において、環Aは、置換されていない5～7員複素環アルキルである。

【0357】

実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていないフェニルである。実施形態において、環Aは、置換されているフェニルである。実施形態において、環Aは、置換されていないフェニルである。

【0358】

実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていない5～7員ヘテロアリールである。実施形態において、環Aは、置換されている5～7員ヘテロアリールである。実施形態において、環Aは、置換されていない5～7員ヘテロアリールである。実施形態において、環Aは、置換されている若しくは置換されていない5～6員ヘテロアリールである。実施形態において、環Aは、置換されている5～6員ヘテロアリールである。実施形態において、環Aは、置換されていない5～6員ヘテロアリールである。

【0359】

実施形態において、環Aは、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{20} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

員ヘテロアリアル）である。実施形態において、環Aは、置換されていないヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）である。

【0364】

実施形態において、環Aは、置換されている（例えば、 R^{20} —置換されている）又は置換されていないアジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、1, 4—ジオキサニル、テトラヒドロ—2H—ピラニル、チアニル、又はジチアニルである。実施形態において、環Aは、置換されている（例えば、 R^{20} —置換されている）又は置換されていないフェニル、チオフラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はトリアジニル（例えば、1, 3, 5—トリアジニル、1, 2, 3—トリアジニル、又は1, 2, 4—トリアジニル）である。実施形態において、環Aは、置換されている（例えば、 R^{20} —置換されている）又は置換されていないインドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリミジニル、プリニル、インドリジニル、ピロロピリアジニル（pyriazinyl）、ピロロピリミジニル、イミダゾピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピリドピラジニル、プテリジニル、ピラゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、又はカルバゾリルである。

【0365】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル）、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、置換されている若しくは置換されていないアリアル（例えば、 C_6 — C_{10} アリアル、 C_{10} アリアル、又はフェニル）、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリアル（例えば、5～10員ヘテロアリアル、5～9員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロアリアル）を形成していても良い。

【0366】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない C_5 — C_7 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている C_5 — C_7 シクロアルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されていない C_5 — C_7 シクロアルキルを形成していても良い。

【0367】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない5～7員複素環アルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている5～7員複素環アルキルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されていない5～7員複素環アルキルを形成していても良い。

【0368】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないフェニルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されているフェニルを形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されていないフェニルを形成していても良い。

【0369】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されて

【 0 3 7 0 】

【 0 3 7 1 】

【 0 3 7 2 】

50

【0373】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、 R^{35} - 置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、 R^{35} - 置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）を形成していても良い。

10

【0374】

実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、 R^{35} - 置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、 R^{35} - 置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。実施形態において、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

20

【0375】

実施形態において、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10.1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 R^{10} は、水素である。

30

【0376】

実施形態において、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10.1}$ 、 R^{38} - 置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{38} - 置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル

40

50

、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{38} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0377】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0378】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0379】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0380】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0381】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0382】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘ

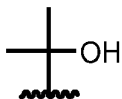
テロアリール)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0383】

実施形態において、 R^{10} は、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、

【0384】

【化69】



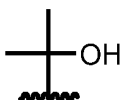
10

、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^{10} は、水素である。実施形態において、 R^{10} は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^{10} は、ハロゲンである。実施形態において、 R^{10} は、 $-F$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-Cl$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-Br$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-I$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-COOCH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^{10} は、 $-CHCH_2CH_2OH$ である。実施形態において、 R^{10} は、

20

【0385】

【化70】



である。実施形態において、 R^{10} は、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されている C_1-C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_1-C_4 アルキルである。

【0386】

30

実施形態において、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。

【0387】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

40

【0388】

実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されている若しくは置換されていないメチルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} —置

50

換されている若しくは置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されているメチルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、 R^{38} －置換されている C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、置換されていない C_8 アルキルである。

10

【0389】

実施形態において、 X^3 は、 CR^{10} であり； R^{10} は、水素、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、又は置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_4 アルキルである。実施形態において、 X^3 は、 CR^{10} であり； R^{10} は、水素である。実施形態において、 X^3 は CR^{10} であり； R^{10} は、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ である。実施形態において、 X^3 は CR^{10} であり； R^{10} は、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ である。実施形態において、 X^3 は CR^{10} であり； R^{10} は、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ である。実施形態において、 X^3 は CR^{10} であり； R^{10} は、 $-CN$ である。実施形態において、 X^3 は CR^{10} であり； R^{10} は、置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{10} は、水素又は $-CN$ である。

20

【0390】

実施形態において、 L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7 \cdot 2}B-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキレン（例えば、 C_1 － C_8 アルキレン、 C_1 － C_6 アルキレン、又は C_1 － C_4 アルキレン）、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン（例えば、2～8員ヘテロアルキレン、2～6員ヘテロアルキレン、又は2～4員ヘテロアルキレン）、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキレン、 C_3 － C_6 シクロアルキレン、又は C_5 － C_6 シクロアルキレン）、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン（例えば、3～8員複素環アルキレン、3～6員複素環アルキレン、又は5～6員複素環アルキレン）、置換されている若しくは置換されていないアリーレン（例えば、 C_6 － C_{10} アリーレン、 C_{10} アリーレン、又はフェニレン）、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、又は5～6員ヘテロアリーレン）である。

30

【0391】

実施形態において、 L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7 \cdot 2}B-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 R^{41} －置換されている若しくは置換されていないアルキレン（例えば、 C_1 － C_8 アルキレン、 C_1 － C_6 アルキレン、又は C_1 － C_4 アルキレン）、 R^{41} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン（例えば、2～8員ヘテロアルキレン、2～6員ヘテロアルキレン、又は2～4員ヘテロアルキレン）、 R^{41} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキレン、 C_3 － C_6 シクロアルキレン、又は C_5 － C_6 シクロ

40

50

アルキレン)、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン(例えば、3~8員複素環アルキレン、3~6員複素環アルキレン、又は5~6員複素環アルキレン)、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていないアリーレン(例えば、 C_{6-10} アリーレン、 C_{10} アリーレン、又はフェニレン)、又は R^{41} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレン(例えば、5~10員ヘテロアリーレン、5~9員ヘテロアリーレン、又は5~6員ヘテロアリーレン)である。実施形態において、 L^7 は、結合である。実施形態において、 L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていないアルキレン(例えば、 C_1-C_8 アルキレン、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_1-C_4 アルキレン)、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン(例えば、2~8員ヘテロアルキレン、2~6員ヘテロアルキレン、又は2~4員ヘテロアルキレン)、又は R^{41} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_3-C_6 シクロアルキレン、又は C_5-C_6 シクロアルキレン)である。

【0392】

実施形態において、 L^7 は、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていないアルキレン(例えば、 C_1-C_8 アルキレン、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_1-C_4 アルキレン)である。実施形態において、 L^7 は、 R^{41} -置換されているアルキレン(例えば、 C_1-C_8 アルキレン、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_1-C_4 アルキレン)である。実施形態において、 L^7 は、置換されていないアルキレン(例えば、 C_1-C_8 アルキレン、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_1-C_4 アルキレン)である。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていないメチレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_5 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されているメチレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_2 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_3 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_4 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_5 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_7 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、 L^{41} -置換されている C_8 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないメチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_2 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_3 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_4 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_5 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_7 アルキレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていない C_8 アルキレンである。

【0393】

実施形態において、 L^7 は、 R^{41} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン(例えば、2~8員ヘテロアルキレン、2~6員ヘテロアルキレン、又は2~4員ヘテロアルキレン)である。実施形態において、 L^7 は、 R^{41} -置換されているヘテロアルキレン(例えば、2~8員ヘテロアルキレン、2~6員ヘテロアルキレン、又は2~4員ヘテロアルキレン)である。実施形態において、 L^7 は、置換されていないヘテロアルキレン(例えば、2~8員ヘテロアルキレン、2~6員ヘテロアルキレン、又は2~4

【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

50

【 0 4 0 1 】

【 0 4 0 2 】

【 0 4 0 3 】

【 0 4 0 4 】

【 0 4 0 5 】

【 0 4 0 6 】

【化 7 1】



である。実施形態において、 L^7 は、 $-CH_2CH_2-$ である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 0 7】

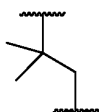
【化 7 2】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 0 8】

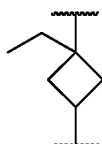
【化 7 3】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 0 9】

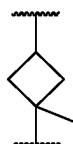
【化 7 4】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 0】

【化 7 5】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 1】

【化 7 6】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 2】

10

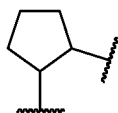
20

30

40

50

【化 7 7】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 3】

【化 7 8】

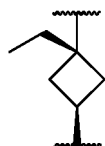


10

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 4】

【化 7 9】



20

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 5】

【化 8 0】



30

である。実施形態において、 L^7 は、 $-CH_2-$ である。実施形態において、 L^7 は、 $-CH_2CH_2CH_2-$ である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 6】

【化 8 1】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 7】

【化 8 2】



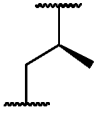
40

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 8】

50

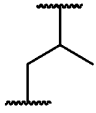
【化 8 3】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 1 9】

【化 8 4】

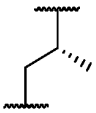


10

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 2 0】

【化 8 5】

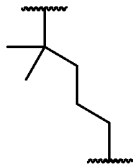


20

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 2 1】

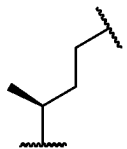
【化 8 6】



である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 2 2】

【化 8 7】

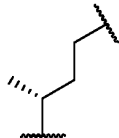


30

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 2 3】

【化 8 8】



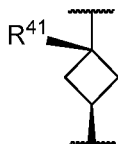
40

である。実施形態において、 L^7 は、

【0 4 2 4】

50

【化 8 9】



である。

【0 4 2 5】

実施形態において、 L^7 は、置換されていないメチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないエチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないプロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないn-プロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないイソプロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないn-ブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないイソブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないtert-ブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないペンチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないn-ペンチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないヘキシレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されていないヘプチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているメチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているエチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているプロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているn-プロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているイソプロピレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているn-ブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているイソブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているtert-ブチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているペンチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているn-ペンチレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているヘキシレンである。実施形態において、 L^7 は、置換されているヘプチレンである。

【0 4 2 6】

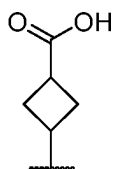
実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、カルボン酸置換されているシクロブチル、カルボン酸置換されているシクロペンチル、又はヒドロキシル置換されているエチルであり；全てさらに、置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）で置換されていても良い。

【0 4 2 7】

実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 2 8】

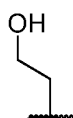
【化 9 0】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 2 9】

【化 9 1】



10

20

30

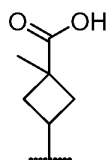
40

50

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0430】

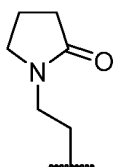
【化92】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0431】

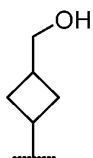
【化93】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0432】

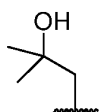
【化94】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0433】

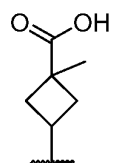
【化95】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0434】

【化96】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0435】

10

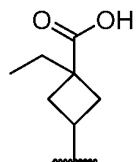
20

30

40

50

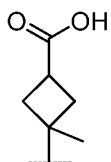
【化 9 7】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 3 6】

【化 9 8】

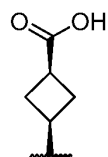
10

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 3 7】

【化 9 9】

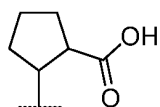
20

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 3 8】

【化 1 0 0】

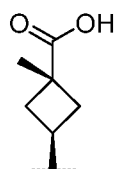
30

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 3 9】

【化 1 0 1】

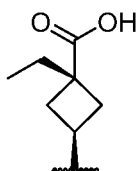
40

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 4 0】

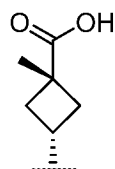
50

【化 1 0 2】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

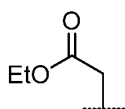
【0 4 4 1】

【化 1 0 3】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

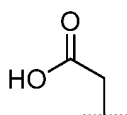
【0 4 4 2】

【化 1 0 4】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

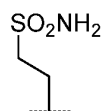
【0 4 4 3】

【化 1 0 5】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

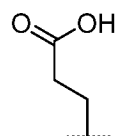
【0 4 4 4】

【化 1 0 6】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 4 5】

【化 1 0 7】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 4 6】

10

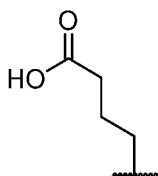
20

30

40

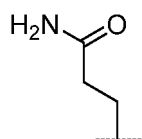
50

【化 1 0 8】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

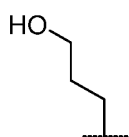
【0 4 4 7】

【化 1 0 9】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

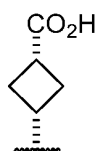
【0 4 4 8】

【化 1 1 0】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

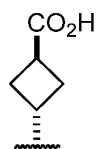
【0 4 4 9】

【化 1 1 1】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

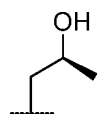
【0 4 5 0】

【化 1 1 2】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 1】

【化 1 1 3】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 2】

10

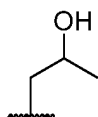
20

30

40

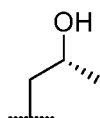
50

【化 1 1 4】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 3】

【化 1 1 5】

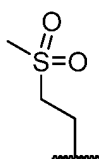


10

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 4】

【化 1 1 6】

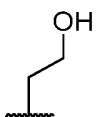


20

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 5】

【化 1 1 7】

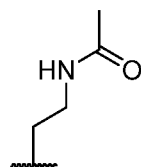


30

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

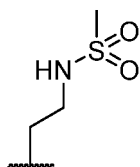
【0 4 5 6】

【化 1 1 8】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 7】

【化 1 1 9】



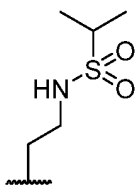
40

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 8】

50

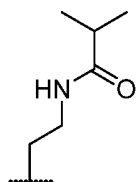
【化 1 2 0】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 5 9】

【化 1 2 1】

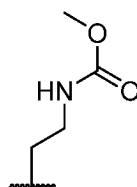
10

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 6 0】

【化 1 2 2】

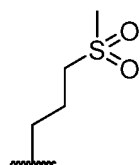
20

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 6 1】

【化 1 2 3】

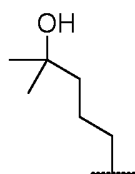
30

実である。施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 6 2】

【化 1 2 4】

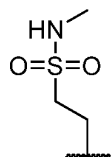
40

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 6 3】

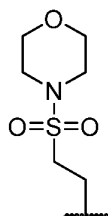
50

【化 1 2 5】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

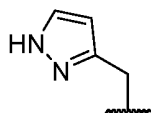
【0 4 6 4】

【化 1 2 6】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

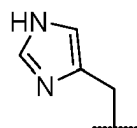
【0 4 6 5】

【化 1 2 7】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

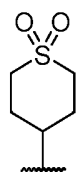
【0 4 6 6】

【化 1 2 8】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

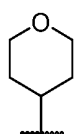
【0 4 6 7】

【化 1 2 9】

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0 4 6 8】

【化 1 3 0】



10

20

30

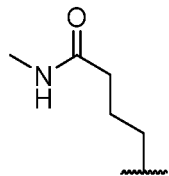
40

50

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0469】

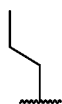
【化131】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0470】

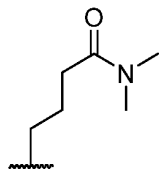
【化132】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0471】

【化133】



【0472】

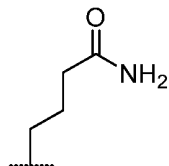
【化134】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0473】

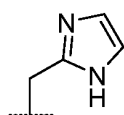
【化135】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0474】

【化136】



10

20

30

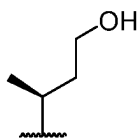
40

50

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0475】

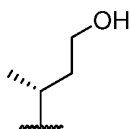
【化137】



である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0476】

【化138】

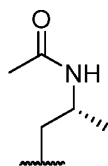


10

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0477】

【化139】

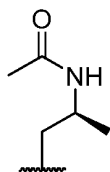


20

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0478】

【化140】

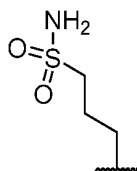


30

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0479】

【化141】



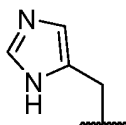
40

である。実施形態において、 $-L^7-R^7$ は、

【0480】

50

【化 1 4 2】



である。

【0 4 8 1】

実施形態において、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{11A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{11A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{11A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{11A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{11A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{11A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0 4 8 2】

実施形態において、 R^{2A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{14A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{14A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{14A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{14A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{14A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{14A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0 4 8 3】

実施形態において、 R^{3A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{17A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{17A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{17A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{17A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{17A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{17A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0 4 8 4】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2A}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{17 \cdot 2A}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0485】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3A}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{17 \cdot 3A}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0486】

実施形態において、 R^{4A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{20A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{20A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{20A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{20A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{20A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0487】

実施形態において、 R^{5A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{23A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{23A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{23A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{23A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3

～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{23A} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{23A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0488】

実施形態において、 R^{6A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{26A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{26A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{26A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{26A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{26A} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{26A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0489】

実施形態において、 R^{7A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{29A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{29A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{29A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{29A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{29A} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{29A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0490】

実施形態において、 R^{8A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{32A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{32A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{32A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{32A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{32A} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{32A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0491】

実施形態において、 R^{9A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{35A} —置換されている若しくは置換されていない

アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{35A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{35A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{35A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{35A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{35A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

10

【0492】

実施形態において、 R^{10A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{38A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{38A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{38A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{38A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{38A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{38A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0493】

実施形態において、 R^{44A} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{45A} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{45A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{45A} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{45A} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{45A} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{45A} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

30

【0494】

実施形態において、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェ

40

50

ニル)、又は R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{1B} 及び R^{1C} 置換基が一緒になって、 R^{11B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{11B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0495】

実施形態において、 R^{2B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{2B} 及び R^{2C} 置換基が一緒になって、 R^{14B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{14B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0496】

実施形態において、 R^{3B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{3B} 及び R^{3C} 置換基が一緒になって、 R^{17B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{17B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0497】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2B}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 ア

10

20

30

40

50

ルキル)、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した $R^3 \cdot 2B$ 及び $R^3 \cdot 2C$ 置換基が一緒になって、 $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は $R^{17 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0498】

実施形態において、 $R^3 \cdot 3B$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1 — C_8 アルキル、 C_1 — C_6 アルキル、又は C_1 — C_4 アルキル)、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した $R^3 \cdot 3B$ 及び $R^3 \cdot 3C$ 置換基が一緒になって、 $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は $R^{17 \cdot 3B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0499】

実施形態において、 R^4B は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1 — C_8 アルキル、 C_1 — C_6 アルキル、又は C_1 — C_4 アルキル)、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{20B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^4B 及び R^4C 置換基が一緒になって、 R^{20B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^2

10

20

30

40

50

$0B$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0500】

実施形態において、 R^{5B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{5B} 及び R^{5C} 置換基が一緒になって、 R^{23B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{23B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0501】

実施形態において、 R^{6B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{6B} 及び R^{6C} 置換基が一緒になって、 R^{26B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{26B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0502】

実施形態において、 R^{7B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{29B} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{29B} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{29B} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{29B} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3

～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{2,9B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{2,9B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{7B} 及び R^{7C} 置換基が一緒になって、 $R^{2,9B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は $R^{2,9B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

10

【0503】

実施形態において、 R^{8B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{8B} 及び R^{8C} 置換基が一緒になって、 $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は $R^{3,2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

20

【0504】

実施形態において、 R^{9B} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{9B} 及び R^{9C} 置換基が一緒になって、 $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は $R^{3,5B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

30

40

【0505】

実施形態において、 $R^{1,0B}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、

50

—C I₃、—C O O H、—C O N H₂、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁—C₈アルキル、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₄アルキル）、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃—C₈シクロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、又はC₅—C₆シクロアルキル）、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆—C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合したR^{1 0 B}及びR^{1 0 C}置換基が一緒になって、R^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又はR^{3 8 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0506】

実施形態において、R^{4 4 B}は、水素、ハロゲン、—C F₃、—C C l₃、—C B r₃、—C I₃、—C O O H、—C O N H₂、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁—C₈アルキル、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₄アルキル）、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃—C₈シクロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、又はC₅—C₆シクロアルキル）、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆—C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合したR^{4 4 B}及びR^{4 4 C}置換基が一緒になって、R^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又はR^{4 5 B}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0507】

実施形態において、R^{1 C}は、水素、ハロゲン、—C F₃、—C C l₃、—C B r₃、—C I₃、—C O O H、—C O N H₂、R^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁—C₈アルキル、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₄アルキル）、R^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃—C₈シクロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、又はC₅—C₆シクロアルキル）、R^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆—C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR^{1 1 C}—置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合したR^{1 B}及びR^{1 C}置換基が一緒にな

って、 R^{11C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{11C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0508】

実施形態において、 R^{2C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{2B} 及び R^{2C} 置換基が一緒になって、 R^{14C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{14C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0509】

実施形態において、 R^{3C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{3B} 及び R^{3C} 置換基が一緒になって、 R^{17C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{17C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

【0510】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2C}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17 \cdot 2C}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{17 \cdot 2C}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{17 \cdot 2C}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3

— C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 $R^{17} \cdot 2C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{17} \cdot 2C$ —置換されている若しくは置換されていないアリール (例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{17} \cdot 2C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した $R^3 \cdot 2B$ 及び $R^3 \cdot 2C$ 置換基が一緒になって、 $R^{17} \cdot 2C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル) 又は $R^{17} \cdot 2C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) を形成していても良い。

【0511】

実施形態において、 $R^3 \cdot 3C$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル (例えば、 C_1 — C_8 アルキル、 C_1 — C_6 アルキル、又は C_1 — C_4 アルキル)、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル (例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル (例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないアリール (例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した $R^3 \cdot 3B$ 及び $R^3 \cdot 3C$ 置換基が一緒になって、 $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル) 又は $R^{17} \cdot 3C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) を形成していても良い。

【0512】

実施形態において、 R^4C は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル (例えば、 C_1 — C_8 アルキル、 C_1 — C_6 アルキル、又は C_1 — C_4 アルキル)、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル (例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル (例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないアリール (例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^4B 及び R^4C 置換基が一緒になって、 $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル) 又は $R^{20}C$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール) を形成していても良い。

【0513】

実施形態において、 R^{5C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{5B} 及び R^{5C} 置換基が一緒になって、 R^{23C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{23C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

10

【0514】

実施形態において、 R^{6C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{6B} 及び R^{6C} 置換基が一緒になって、 R^{26C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）又は R^{26C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）を形成していても良い。

20

30

【0515】

実施形態において、 R^{7C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{29C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{29C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{29C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{29C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{29C} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{29C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば

40

50

、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{7B} 及び R^{7C} 置換基が一緒になって、 R^{29C} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{29C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0516】

実施形態において、 R^{8C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{8B} 及び R^{8C} 置換基が一緒になって、 R^{32C} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{32C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0517】

実施形態において、 R^{9C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{9B} 及び R^{9C} 置換基が一緒になって、 R^{35C} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{35C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0518】

実施形態において、 R^{10C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{38C} －置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{38C} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8

10

20

30

40

50

員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{38C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{38C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{38C} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{38C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{10B} 及び R^{10C} 置換基が一緒になって、 R^{38C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{38C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0519】

実施形態において、 R^{44C} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、同一の窒素原子に結合した R^{44B} 及び R^{44C} 置換基が一緒になって、 R^{45C} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)又は R^{45C} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)を形成していても良い。

【0520】

実施形態において、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{11D} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{11D} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{11D} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{11D} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{11D} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{11D} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0521】

実施形態において、 R^{2D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{14D} —置換されている若しくは置換されていない

アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{1,4D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{1,4D}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{1,4D}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{1,4D}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{1,4D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

10

【0522】

実施形態において、 R^{3D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{1,7D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0523】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 2D}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{1,7 \cdot 2D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

30

【0524】

実施形態において、 $R^{3 \cdot 3D}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{1,7 \cdot 3D}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

40

50

10 アリール、又はフェニル)、又は $R^{17 \cdot 3D}$ -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0525】

実施形態において、 R^{4D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0526】

実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0527】

実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていないメチルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている若しくは置換されていない C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されているメチルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、 R^{20D} -置換されている C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_5 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_7 アルキルである。実施形態において、 R^{4D} は、置換されていない C_8 アルキルである。

【0528】

実施形態において、 R^{5D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、-

ている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{3,2D}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{3,2D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0532】

実施形態において、 R^{9D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{3,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0533】

実施形態において、 R^{10D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{3,8D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0534】

実施形態において、 $R^{4,4D}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{4,5D}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0535】

実施形態において、 $R^{7,2B}$ は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$

、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{41 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{7 \cdot 2B}$ は、水素である。

【0536】

R^{11} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{12} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0537】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0538】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0539】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6

6シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0540】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

10

【0541】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0542】

実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{11} は、 R^{12} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{11} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

20

【0543】

R^{12} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{13} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

30

40

【0544】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

50

【0545】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0546】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。

【0547】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0548】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されているアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0549】

実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{12} は、 R^{13} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{12} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0550】

R^{14} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{15} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）、 R^{15} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{15} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアル

10

20

30

40

50

キル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{15} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0551】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

10

【0552】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

20

【0553】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0554】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

30

【0555】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

40

【0556】

実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{14} は、 R^{15} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{14} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロア

50

リール)である。

【0557】

R^{15} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル)、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3~8員複素環アルキル、3~6員複素環アルキル、又は5~6員複素環アルキル)、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{16} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、又は5~6員ヘテロアリール)である。

【0558】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0559】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されているヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル)である。

【0560】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0561】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3~8員複素環アルキル、3~6員複素環アルキル、又は5~6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} -置換されている複素環アルキル(例えば、3~8員複素環アルキル、3~6員複素環アルキル、又は5~6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3~8員複素環アルキル、3~6員複素環アルキル、又は5~6員複素環アルキル)である。

【0562】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0563】

実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{15} は、 R^{16} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{15} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0564】

R^{17} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{18} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0565】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0566】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0567】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C

6シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0568】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0569】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0570】

実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{17} は、 R^{18} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{17} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0571】

R^{18} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{19} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0572】

実施形態において、 R^{18} は、 R^{19} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{18} は、 R^{19} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{18}

⁸は、置換されていないアルキル（例えば、C₁－C₈アルキル、C₁－C₆アルキル、又はC₁－C₄アルキル）である。

【0573】

実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

10

【0574】

実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃－C₈シクロアルキル、C₃－C₆シクロアルキル、又はC₅－C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されているシクロアルキル（例えば、C₃－C₈シクロアルキル、C₃－C₆シクロアルキル、又はC₅－C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃－C₈シクロアルキル、C₃－C₆シクロアルキル、又はC₅－C₆シクロアルキル）である。

【0575】

実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R¹⁸は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

20

【0576】

実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆－C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されているアリール（例えば、C₆－C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態において、R¹⁸は、置換されていないアリール（例えば、C₆－C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。

30

【0577】

実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、R¹⁸は、R¹⁹－置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、R¹⁸は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

40

【0578】

R^{17.2}は独立に、オキソ、ハロゲン、－CCl₃、－CBr₃、－CF₃、－CI₃、－CN、－OH、－NH₂、－COOH、－CONH₂、－NO₂、－SH、－SO₃H、－SO₄H、－SO₂NH₂、－NHNH₂、－ONH₂、－NHC(O)NHNH₂、－NHC(O)NH₂、－NH₂SO₂H、－NHC(O)H、－NHC(O)OH、－NHOH、－OCCl₃、－OCF₃、－OCBr₃、－OCI₃、－OCHCl₂、－OCHBr₂、－OCHI₂、－OCHF₂、－OCH₂Cl、－OCH₂Br、－OCH₂I、－OCH₂F、R^{18.2}－置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁－C₈アルキル、C₁－C₆アルキル、又はC₁－C₄アルキル）、R^{18.2}－置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）である。

50

ル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0579】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0580】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0581】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0582】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0583】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0584】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 2}$ は、 $R^{18 \cdot 2}$ —置換さ

れているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{17.2}$ は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0585】

$R^{18.2}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0586】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0587】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0588】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0589】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又

は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0590】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

10

【0591】

実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、 $R^{19.2}$ —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{18.2}$ は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0592】

$R^{17.3}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

20

30

【0593】

実施形態において、 $R^{17.3}$ は、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{17.3}$ は、 $R^{18.3}$ —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{17.3}$ は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

40

【0594】

実施形態において、 $R^{17.3}$ は、 $R^{18.3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17.3}$ は、 $R^{18.3}$ —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17.3}$ は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～

50

4員ヘテロアルキル)である。

【0595】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)ある。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0596】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0597】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0598】

実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、 $R^{18 \cdot 3}$ —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{17 \cdot 3}$ は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0599】

$R^{18 \cdot 3}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{19 \cdot 3}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0600】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0601】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0602】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0603】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0604】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0605】

実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、 $R^{19.3}$ －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{18.3}$ は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0606】

R^{20} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

HC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、R²¹-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）、R²¹-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R²¹-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）、R²¹-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R²¹-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR²¹-置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0607】

実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されているアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁰は、置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。

【0608】

実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁰は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0609】

実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されているシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R²⁰は、置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。

【0610】

実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R²⁰は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0611】

実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態において、R²⁰は、R²¹-置換されているアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態において、R²⁰は、置換されていないア

リール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0612】

実施形態において、 R^{20} は、 R^{21} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{20} は、 R^{21} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{20} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0613】

R^{21} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{22} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0614】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0615】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0616】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0617】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0618】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0619】

実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{21} は、 R^{22} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{21} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0620】

R^{23} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{24} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0621】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0622】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘ

10

20

30

40

50

テロアルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0623】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)である。

10

【0624】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

20

【0625】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されているアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6 — C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0626】

実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{23} は、 R^{24} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{23} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

30

【0627】

R^{24} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{25} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1 — C_8 アルキル、 C_1 — C_6 アルキル、又は C_1 — C_4 アルキル)、 R^{25} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{25} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3 — C_8 シクロアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、又は C_5 — C_6 シクロアルキル)、 R^{25} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{25} —置換されている若しくは置換されていないアリール(

40

50

例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{25} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0628】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

10

【0629】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0630】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

20

【0631】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

30

【0632】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

40

【0633】

実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{24} は、 R^{25} -置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{24} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0634】

R^{26} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、-

50

CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）、R²⁷-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR²⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0635】

実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されているアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁶は、置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。

【0636】

実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁶は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0637】

実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されているシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R²⁶は、置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。

【0638】

実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R²⁶は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0639】

実施形態において、R²⁶は、R²⁷-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態に

において、 R^{26} は、 R^{27} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{26} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0640】

実施形態において、 R^{26} は、 R^{27} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{26} は、 R^{27} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{26} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

10

【0641】

R^{27} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{28} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0642】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

30

【0643】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

40

【0644】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていないシクロアルキル

50

ル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0645】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0646】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0647】

実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{27} は、 R^{28} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{27} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0648】

R^{29} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{30} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{30} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{30} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{30} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{30} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{30} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0649】

実施形態において、 R^{29} は、オキソである。実施形態において、 R^{29} は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-CONH_2$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-NHHSO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{29} は、 $-SO_2$

HCOCH₃である。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₂NHCOCH(CH₃)₂である。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₂NHSO₂CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₂NHSO₂CF₃である。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₂NHSO₂NHCH(CH₃)₂である。実施形態において、R²⁹は、-CH₂CH(CH₃)CH₂OH(R及びS)である。実施形態において、R²⁹は、-CH(CH₃)(CH₂)₂OHである。実施形態において、R²⁹は、-CH₂-(2-イミダゾイル)である。実施形態において、R²⁹は、-CH₂-(4-イミダゾイル)である。実施形態において、R²⁹は、-CH₂-(3-ピラゾイル)である。実施形態において、R²⁹は、4-テトラヒドロピラニルである。実施形態において、R²⁹は、3-オキセタニルである。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₂NHCO₂Meである。実施形態において、R²⁹は、-(CH₂)₃NHCO₂Meである。

【0652】

実施形態において、R²⁹は、-OHである。実施形態において、R²⁹は、-COOHである。実施形態において、R²⁹は、置換されているピロリジニル（例えば、オキソ-置換されているピロリジニル）である。実施形態において、R²⁹は、オキソである。実施形態において、R²⁹は、-SO₂NH₂である。実施形態において、R²⁹は、-NH₂である。実施形態において、R²⁹は、-CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-CH₂CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-NHCOCH₃である。実施形態において、R²⁹は、-CONHCH₃である。実施形態において、R²⁹は、-NHSO₂CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-NHSO₂CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-NHSO₂CH₂CH₃である。実施形態において、R²⁹は、-NH₂SO₂(C₁-C₆アルキル)である。実施形態において、R²⁹は、-COCH(CH₃)₂である。

【0653】

実施形態において、R²⁹は、置換されていないモルホリニルである。実施形態において、R²⁹は、置換されていないイミダゾリルである。実施形態において、R²⁹は、置換されていないチアニルである。実施形態において、R²⁹は、置換されていないテトラヒドロピラニルである。実施形態において、R²⁹は、置換されていないピラゾリルである。実施形態において、R²⁹は、置換されていないピロリジニルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているモルホリニルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているイミダゾリルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているチアニルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているテトラヒドロピラニルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているピラゾリルである。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているピロリジニルである。実施形態において、R²⁹は、-CH₃である。

【0654】

実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R²⁹は、置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。

【0655】

実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁹は、R³⁰-置換されているヘテロアルキル（例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R²⁹は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、又は2~4員ヘテロアルキル）である。

【0656】

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{29} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。

【0657】

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{29} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0658】

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されているアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{29} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0659】

実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{29} は、 R^{30} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{29} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0660】

R^{30} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{31} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）、 R^{31} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{31} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）、 R^{31} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{31} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{31} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{30} は、オキソである。実施形態において、 R^{30} は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-COOH$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NHC(O)NH_2$ である。

実施形態において、 R^{30} は、 $-OH$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-CONH_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NH SO_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2CH_2CH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2R^{31}$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-COOEt$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NHCOCH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-NHCOOCH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2NHCH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-CONHCH_3$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-CON(CH_3)_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態において、 R^{30} は、 $-CH_3$ である。

【0661】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0662】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0663】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0664】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0665】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0666】

実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{30} は、 R^{31} —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{30} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0667】

R^{32} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{33} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0668】

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0669】

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0670】

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0671】

10

20

30

40

50

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0672】

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0673】

実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{32} は、 R^{33} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{32} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0674】

R^{33} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{34} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0675】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0676】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されているヘテロアル

キル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0677】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）である。

【0678】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0679】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されているアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0680】

実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{33} は、 R^{34} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{33} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0681】

R^{35} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{36} －置換され

ている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0682】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0683】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0684】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0685】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0686】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0687】

実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{35} は、 R^{36} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{35} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0688】

R^{36} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-$

10

20

30

40

50

SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）、R³⁷-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）、又はR³⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0689】

実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されているアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。実施形態において、R³⁶は、置換されていないアルキル（例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₄アルキル）である。

【0690】

実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、R³⁶は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0691】

実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されているシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。実施形態において、R³⁶は、置換されていないシクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₅-C₆シクロアルキル）である。

【0692】

実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、R³⁶は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0693】

実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル）である。実施形態において、R³⁶は、R³⁷-置換されているアリール（例えば、C₆-C₁₀アリール、C

10 アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{36} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0694】

実施形態において、 R^{36} は、 R^{37} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{36} は、 R^{37} -置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{36} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0695】

R^{38} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{39} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0696】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0697】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0698】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} -置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シク

10

20

30

40

50

ロアルキル)である。

【0699】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0700】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0701】

実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{38} は、 R^{39} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{38} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0702】

R^{39} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{40} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0703】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0704】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} —置換されている若しくは置換されていないヘテロ

10

20

30

40

50

アルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0705】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0706】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0707】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0708】

実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{39} は、 R^{40} －置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{39} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0709】

R^{41} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5

～6員複素環アルキル)、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{42} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0710】

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

10

【0711】

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0712】

20

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0713】

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

30

【0714】

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

40

【0715】

実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0716】

50

実施形態において、 R^{41} は、オキソである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている若しくは置換されていない C_1 － C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている C_1 － C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている C_1 － C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている C_1 － C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、 R^{42} －置換されている C_1 － C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていない C_1 － C_8 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていない C_1 － C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていない C_1 － C_4 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていない C_1 － C_2 アルキルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないメチルである。実施形態において、 R^{41} は、置換されていないエチルである。

【0717】

R^{42} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C_6 シクロアルキル）、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6 － C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{43} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0718】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} －置換されているアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1 － C_8 アルキル、 C_1 － C_6 アルキル、又は C_1 － C_4 アルキル）である。

【0719】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0720】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3 － C_8 シクロアルキル、 C_3 － C_6 シクロアルキル、又は C_5 － C

6シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0721】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0722】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0723】

実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{42} は、 R^{43} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{42} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0724】

実施形態において、 R^{44} は、水素、 $-CX^{44.1}_3$ 、 $-CHX^{44.1}_2$ 、 $-CH_2X^{44.1}$ 、 $-SO_{n44}R^{44A}$ 、 $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は R^{45} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{44} は、 $-CN$ である。実施形態において、 R^{44} は、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態において、 R^{44} は、 $-CF_3$ である。実施形態において、 R^{44} は、 $-CH_3$ である。実施形態において、 R^{44} は、水素である。

【0725】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又

10

20

30

40

50

は $C_1 - C_4$ アルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないエチルである。実施形態において、 R^{44} は、置換されていない C_3 アルキルである。実施形態において、 R^{44} は、置換されていない C_4 アルキルである。

【0726】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル (例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、又は 2～4 員ヘテロアルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されているヘテロアルキル (例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、又は 2～4 員ヘテロアルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないヘテロアルキル (例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、又は 2～4 員ヘテロアルキル) である。

10

【0727】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 - C_6$ シクロアルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されているシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 - C_6$ シクロアルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 - C_6$ シクロアルキル) である。

【0728】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8 員複素環アルキル、3～6 員複素環アルキル、又は 5～6 員複素環アルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている複素環アルキル (例えば、3～8 員複素環アルキル、3～6 員複素環アルキル、又は 5～6 員複素環アルキル) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていない複素環アルキル (例えば、3～8 員複素環アルキル、3～6 員複素環アルキル、又は 5～6 員複素環アルキル) である。

20

【0729】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている若しくは置換されていないアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル) である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されているアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル) である。

30

【0730】

実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10 員ヘテロアリール、5～9 員ヘテロアリール、又は 5～6 員ヘテロアリール) である。実施形態において、 R^{44} は、 R^{45} - 置換されているヘテロアリール (例えば、5～10 員ヘテロアリール、5～9 員ヘテロアリール、又は 5～6 員ヘテロアリール) である。実施形態において、 R^{44} は、置換されていないヘテロアリール (例えば、5～10 員ヘテロアリール、5～9 員ヘテロアリール、又は 5～6 員ヘテロアリール) である。

40

【0731】

R^{45} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 R^{46} - 置換されている若しくは置換されていないアルキル (例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ アルキル)、 R^{46} - 置換さ

50

れている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0732】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0733】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0734】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0735】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0736】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0737】

実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{4,5}$ は、 $R^{4,6}$ －置換されているヘテロア

10

20

30

40

50

リール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 R^{45} は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0738】

R^{46} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は R^{47} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0739】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0740】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0741】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0742】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環

アルキル)である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0743】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0744】

実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{46} は、 R^{47} —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 R^{46} は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0745】

$R^{41.2B}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0746】

実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、 $R^{42.2B}$ —置換されているアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)である。

【0747】

実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、 $R^{42.2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、 $R^{42.2B}$ —置換されているヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)である。実施形態において、 $R^{41.2B}$ は、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル

10

20

30

40

50

、又は2～4員ヘテロアルキル)である。

【0748】

実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されているシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)である。

【0749】

実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されている複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)である。

【0750】

実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されているアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)である。

【0751】

実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、 $R^{42 \cdot 2B}$ —置換されているヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態において、 $R^{41 \cdot 2B}$ は、置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0752】

$R^{42 \cdot 2B}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロア

10

20

30

40

50

ル)である。

【0753】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されているアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていないアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル）である。

【0754】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されているヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていないヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）である。

【0755】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されているシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていないシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル）である。

【0756】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていない複素環アルキル（例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル）である。

【0757】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されているアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていないアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）である。

【0758】

実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されている若しくは置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、 $R^{43 \cdot 2B}$ —置換されているヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。実施形態において、 $R^{42 \cdot 2B}$ は、置換されていないヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）である。

【0759】

R^{13} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 $R^{19 \cdot 2}$ 、 $R^{19 \cdot 3}$ 、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 $R^{43 \cdot 2B}$ 、及び R^{47} は独立に、水素、オキソ、ハロゲン、

10

20

30

40

50

$-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、
 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、
 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}$
 Br_3 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、置換されていないアルキル
(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、置換さ
れていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル
、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8
シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換され
ていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、
又は5～6員複素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリ
ール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、
5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)で
ある。

【0760】

$\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $\text{R}^{14\text{A}}$ 、 $\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $\text{R}^{14\text{C}}$ 、 $\text{R}^{14\text{D}}$ 、 R^{17}
 A 、 $\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $\text{R}^{17\text{D}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{D}}$
、 $\text{R}^{17.3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{D}}$ 、 $\text{R}^{20\text{A}}$ 、 $\text{R}^{20\text{B}}$ 、 $\text{R}^{20\text{C}}$ 、
 $\text{R}^{20\text{D}}$ 、 $\text{R}^{23\text{A}}$ 、 $\text{R}^{23\text{B}}$ 、 $\text{R}^{23\text{C}}$ 、 $\text{R}^{23\text{D}}$ 、 $\text{R}^{26\text{A}}$ 、 $\text{R}^{26\text{B}}$ 、 $\text{R}^{26\text{C}}$ 、 $\text{R}^{26\text{D}}$
、 $\text{R}^{29\text{A}}$ 、 $\text{R}^{29\text{B}}$ 、 $\text{R}^{29\text{C}}$ 、 $\text{R}^{29\text{D}}$ 、 $\text{R}^{32\text{A}}$ 、 $\text{R}^{32\text{B}}$ 、 $\text{R}^{32\text{C}}$ 、 $\text{R}^{32\text{D}}$ 、 R^{35}
 A 、 $\text{R}^{35\text{B}}$ 、 $\text{R}^{35\text{C}}$ 、 $\text{R}^{35\text{D}}$ 、 $\text{R}^{38\text{A}}$ 、 $\text{R}^{38\text{B}}$ 、 $\text{R}^{38\text{C}}$ 、 $\text{R}^{38\text{D}}$ 、 $\text{R}^{45\text{A}}$ 、 R^{4}
 5B 、 $\text{R}^{45\text{C}}$ 、及び $\text{R}^{45\text{D}}$ は独立に、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$
、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$
、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NH}$
 $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}$
 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{O}$
 CHCl_2 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2$
 Br 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、置換されていないアルキル(例えば、 C_1-
 C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_4 アルキル)、置換されていないヘテロ
アルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘ
テロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル
、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_5-C_6 シクロアルキル)、置換されていない複素環
アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複
素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリール、 C_{10} アリ
ール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテ
ロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。実施形態
において、 $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $\text{R}^{14\text{A}}$ 、 $\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $\text{R}^{14\text{C}}$ 、 $\text{R}^{14\text{D}}$
、 $\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $\text{R}^{17\text{D}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17.2\text{C}}$ 、 R^{1}
 7.2D 、 $\text{R}^{17.3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{17.3\text{D}}$ 、 $\text{R}^{20\text{A}}$ 、 $\text{R}^{20\text{B}}$ 、 R^{20}
 C 、 $\text{R}^{20\text{D}}$ 、 $\text{R}^{23\text{A}}$ 、 $\text{R}^{23\text{B}}$ 、 $\text{R}^{23\text{C}}$ 、 $\text{R}^{23\text{D}}$ 、 $\text{R}^{26\text{A}}$ 、 $\text{R}^{26\text{B}}$ 、 $\text{R}^{26\text{C}}$ 、
 $\text{R}^{26\text{D}}$ 、 $\text{R}^{29\text{A}}$ 、 $\text{R}^{29\text{B}}$ 、 $\text{R}^{29\text{C}}$ 、 $\text{R}^{29\text{D}}$ 、 $\text{R}^{32\text{A}}$ 、 $\text{R}^{32\text{B}}$ 、 $\text{R}^{32\text{C}}$ 、 $\text{R}^{32\text{D}}$
、 $\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $\text{R}^{35\text{B}}$ 、 $\text{R}^{35\text{C}}$ 、 $\text{R}^{35\text{D}}$ 、 $\text{R}^{38\text{A}}$ 、 $\text{R}^{38\text{B}}$ 、 $\text{R}^{38\text{C}}$ 、 $\text{R}^{38\text{D}}$ 、 R^{45}
 A 、 $\text{R}^{45\text{B}}$ 、 $\text{R}^{45\text{C}}$ 、及び $\text{R}^{45\text{D}}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}$
 3 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}$
 2 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{N}$
 $\text{HC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}$
 $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{O}$
 CHCl_2 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}$
 2Br 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、置換されていないアルキル(例えば、 C_1

10

20

30

40

50

—C₈アルキル、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₄アルキル)、置換されていないヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、置換されていないシクロアルキル(例えば、C₃—C₈シクロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、又はC₅—C₆シクロアルキル)、置換されていない複素環アルキル(例えば、3～8員複素環アルキル、3～6員複素環アルキル、又は5～6員複素環アルキル)、置換されていないアリール(例えば、C₆—C₁₀アリール、C₁₀アリール、又はフェニル)、又は置換されていないヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)である。

【0761】

実施形態において、X^{1.1}は、—Clである。実施形態において、X^{1.1}は、—Fである。実施形態において、X^{1.1}は、—Brである。実施形態において、X^{1.1}は、—Iである。実施形態において、X^{2.1}は、—Clである。実施形態において、X^{2.1}は、—Fである。実施形態において、X^{2.1}は、—Brである。実施形態において、X^{2.1}は、—Iである。実施形態において、X^{3.1}は、—Clである。実施形態において、X^{3.1}は、—Fである。実施形態において、X^{3.1}は、—Brである。実施形態において、X^{3.1}は、—Iである。実施形態において、X^{3.2}は、—Clである。実施形態において、X^{3.2}は、—Fである。実施形態において、X^{3.2}は、—Brである。実施形態において、X^{3.2}は、—Iである。実施形態において、X^{3.3}は、—Clである。実施形態において、X^{3.3}は、—Fである。実施形態において、X^{3.3}は、—Brである。実施形態において、X^{3.3}は、—Iである。実施形態において、X^{4.1}は、—Clである。実施形態において、X^{4.1}は、—Fである。実施形態において、X^{4.1}は、—Brである。実施形態において、X^{4.1}は、—Iである。実施形態において、X^{5.1}は、—Clである。実施形態において、X^{5.1}は、—Fである。実施形態において、X^{5.1}は、—Brである。実施形態において、X^{5.1}は、—Iである。実施形態において、X^{6.1}は、—Clである。実施形態において、X^{6.1}は、—Fである。実施形態において、X^{6.1}は、—Brである。実施形態において、X^{6.1}は、—Iである。実施形態において、X^{7.1}は、—Clである。実施形態において、X^{7.1}は、—Fである。実施形態において、X^{7.1}は、—Brである。実施形態において、X^{7.1}は、—Iである。実施形態において、X^{8.1}は、—Clである。実施形態において、X^{8.1}は、—Fである。実施形態において、X^{8.1}は、—Brである。実施形態において、X^{8.1}は、—Iである。実施形態において、X^{9.1}は、—Clである。実施形態において、X^{9.1}は、—Fである。実施形態において、X^{9.1}は、—Brである。実施形態において、X^{9.1}は、—Iである。実施形態において、X^{10.1}は、—Clである。実施形態において、X^{10.1}は、—Fである。実施形態において、X^{10.1}は、—Brである。実施形態において、X^{10.1}は、—Iである。実施形態において、X^{44.1}は、—Clである。実施形態において、X^{44.1}は、—Fである。実施形態において、X^{44.1}は、—Brである。実施形態において、X^{44.1}は、—Iである。

【0762】

実施形態において、X^{1.1}は—Clであり、X¹はNである。実施形態において、X^{1.1}は—Fであり、X¹はNである。実施形態において、X^{1.1}は—Brであり、X¹はNである。実施形態において、X^{1.1}は—Iであり、X¹はNである。実施形態において、X^{2.1}は—Clであり、X¹はNである。実施形態において、X^{2.1}は—Fであり、X¹はNである。実施形態において、X^{2.1}は—Brであり、X¹はNである。実施形態において、X^{2.1}は—Iであり、X¹はNである。実施形態において、X^{3.1}は—Clであり、X¹はNである。実施形態において、X^{3.1}は—Fであり、X¹はNである。実施形態において、X^{3.1}は—Brであり、X¹はNである。実施形態において、X^{3.1}は—Iであり、X¹はNである。実施形態において、X^{4.1}は—Clであり、X¹はNである。実施形態において、X^{4.1}は—Fであり、X¹はNである。実施形態において、X^{4.1}は—Brであり、X¹はNである。実施形態において、X^{4.1}は—Iであり、X¹はNである。実施形態において、X^{5.1}は—Clであり、X¹はNである。実施形態にお

[illegible]

【 0 7 6 5 】

[illegible]

において、 n_9 は 0 である。実施形態において、 n_9 は 1 である。実施形態において、 n

において、 n_9 は 0 である。実施形態において、 n_9 は 1 である。実施形態において、 n

9は2である。実施形態において、n9は3である。実施形態において、n9は4である。実施形態において、n10は0である。実施形態において、n10は1である。実施形態において、n10は2である。実施形態において、n10は3である。実施形態において、n10は4である。実施形態において、n44は0である。実施形態において、n44は1である。実施形態において、n44は2である。実施形態において、n44は3である。実施形態において、n44は4である。

【 0 7 6 6 】

実施形態において、 m_1 は1である。実施形態において、 m_1 は2である。実施形態において、 v_1 は1である。実施形態において、 v_1 は2である。実施形態において、 m_2 は1である。実施形態において、 m_2 は2である。実施形態において、 v_2 は1である。実施形態において、 v_2 は2である。実施形態において、 m_3 は1である。実施形態において、 m_3 は2である。実施形態において、 v_3 は1である。実施形態において、 v_3 は2である。実施形態において、 $m_{3.2}$ は1である。実施形態において、 $m_{3.2}$ は2である。実施形態において、 $v_{3.2}$ は1である。実施形態において、 $v_{3.2}$ は2である。実施形態において、 $m_{3.3}$ は1である。実施形態において、 $m_{3.3}$ は2である。実施形態において、 $v_{3.3}$ は1である。実施形態において、 $v_{3.3}$ は2である。実施形態において、 m_4 は1である。実施形態において、 m_4 は2である。実施形態において、 v_4 は1である。実施形態において、 v_4 は2である。実施形態において、 m_5 は1である。実施形態において、 m_5 は2である。実施形態において、 v_5 は1である。実施形態において、 v_5 は2である。実施形態において、 m_6 は1である。実施形態において、 m_6 は2である。実施形態において、 v_6 は1である。実施形態において、 v_6 は2である。実施形態において、 m_7 は1である。実施形態において、 m_7 は2である。実施形態において、 v_7 は1である。実施形態において、 v_7 は2である。実施形態において、 m_8 は1である。実施形態において、 m_8 は2である。実施形態において、 v_8 は1である。実施形態において、 v_8 は2である。実施形態において、 m_9 は1である。実施形態において、 m_9 は2である。実施形態において、 v_9 は1である。実施形態において、 v_9 は2である。実施形態において、 m_{10} は1である。実施形態において、 m_{10} は2である。実施形態において、 v_{10} は1である。実施形態において、 v_{10} は2である。実施形態において、 m_{44} は1である。実施形態において、 m_{44} は2である。実施形態において、 v_{44} は1である。実施形態において、 v_{44} は2である。

【 0 7 6 7 】

実施形態において、 z_1 は0である。実施形態において、 z_1 は1である。実施形態において、 z_1 は2である。実施形態において、 z_1 は3である。実施形態において、 z_1 は4である。実施形態において、 z_1 は5である。

【 0 7 6 8 】

実施形態において、 z_2 は0である。実施形態において、 z_2 は1である。実施形態において、 z_2 は2である。実施形態において、 z_2 は3である。実施形態において、 z_2 は4である。実施形態において、 z_2 は5である。記号 z_2 は0～2の整数である。

【 0 7 6 9 】

実施形態において、 z_3 は 0 である。実施形態において、 z_3 は 1 である。実施形態において、 z_3 は 2 である。実施形態において、 z_3 は 3 である。実施形態において、 z_3 は 4 である。実施形態において、 z_3 は 5 である。実施形態において、 z_3 は 6 である。実施形態において、 z_3 は 7 である。実施形態において、 z_3 は 8 である。実施形態において、 z_3 は 9 である。実施形態において、 z_3 は 10 である。実施形態において、 z_3 は 11 である。記号 z_3 は 0 ~ 4 の整数である。

【 0 7 7 0 】

実施形態において、 z_4 は 0 である。実施形態において、 z_4 は 1 である。実施形態において、 z_4 は 2 である。

【 0 7 7 1 】

実施形態において、 z_1 は2であり、 z_2 は0であり、 z_4 は1であり、 R^7 は、水素

、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CF_3$ 、 $-CH_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 又は $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である。

【0772】

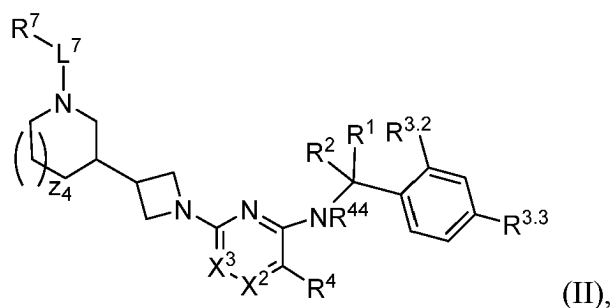
実施形態において、 R^1 及び R^2 は独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^1 は独立に、水素、 R^{11} —置換されている若しくは置換されていないアルキル又は R^{11} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^2 は独立に、水素、 R^{14} —置換されている若しくは置換されていないアルキル又は R^{14} —置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^1 及び R^2 は水素である。

【0773】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式(II)：

【0774】

【化143】



を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ は独立に、 R^3 の定義によって包含される置換基である。実施形態において、 $R^{3.2}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3.2}_3$ 、 $-CHX^{3.2}_2$ 、 $-CH_2X^{3.2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3.2}R^{3.2A}$ 、 $-SO_{v3.2}NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHN R^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-ON R^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-N(O)_{m3.2}$ 、 $-NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-C(O)R^{3.2D}$ 、 $-C(O)OR^{3.2D}$ 、 $-C(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-OR^{3.2A}$ 、 $-NR^{3.2B}SO_2R^{3.2A}$ 、 $-NR^{3.2B}C(O)R^{3.2D}$ 、 $-NR^{3.2B}C(O)OR^{3.2D}$ 、 $-NR^{3.2B}OR^{3.2D}$ 、 $-OCX^{3.2}_3$ 、 $-OCHX^{3.2}_2$ 、 $-OCH_2X^{3.2}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{3.3}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3.3}_3$ 、 $-CHX^{3.3}_2$ 、 $-CH_2X^{3.3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3.3}R^{3.3A}$ 、 $-SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHN R^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-ON R^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-N(O)_{m3.3}$ 、 $-NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-C(O)R^{3.3D}$ 、 $-C(O)OR^{3.3D}$ 、 $-C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-OR^{3.3A}$ 、 $-NR^{3.3B}SO_2R^{3.3A}$ 、 $-NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}$ 、 $-NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}$ 、 $-NR^{3.3B}OR^{3.3D}$ 、 $-OCX^{3.3}_3$ 、 $-OCHX^{3.3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3.3}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。

D、 $-OCX^{3\cdot 3}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3\cdot 3}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。記号 $n^{3\cdot 2}$ 、及び $n^{3\cdot 3}$ は独立に、0～4の整数である。記号 $m^{3\cdot 2}$ 、 $m^{3\cdot 3}$ 、 $v^{3\cdot 2}$ 及び $v^{3\cdot 3}$ は独立に、1又は2である。実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。

10

【0775】

$R^{3\cdot 2A}$ 、 $R^{3\cdot 2B}$ 、 $R^{3\cdot 2C}$ 、 $R^{3\cdot 2D}$ 、 $R^{3\cdot 3A}$ 、 $R^{3\cdot 3B}$ 、 $R^{3\cdot 3C}$ 及び $R^{3\cdot 3D}$ は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。同一の窒素原子に結合した $R^{3\cdot 2B}$ 、 $R^{3\cdot 2C}$ 、 $R^{3\cdot 3B}$ 及び $R^{3\cdot 3C}$ 置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く； $X^{3\cdot 2}$ 及び $X^{3\cdot 3}$ は独立に、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。

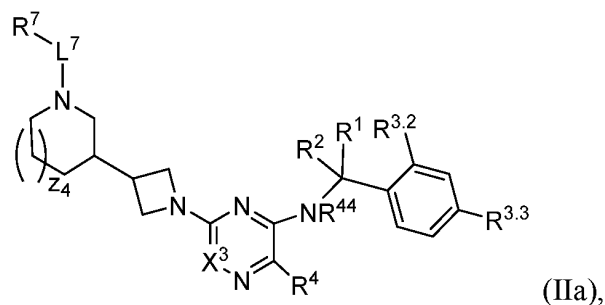
20

【0776】

実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIa)：

【0777】

【化144】



30

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3\cdot 2}$ 、 $R^{3\cdot 3}$ 、 R^4 、 R^{44} 、 X^3 、 z^4 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0778】

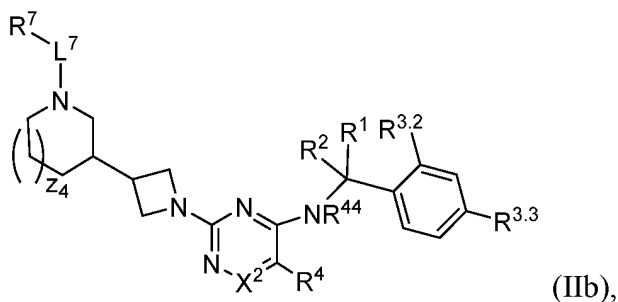
実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIb)：

【0779】

40

50

【化 1 4 5】



10

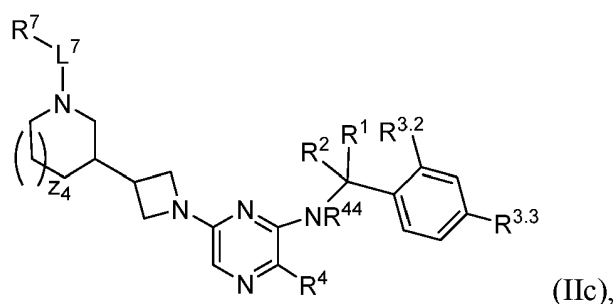
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^{44} 、 X^2 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0 7 8 0】

実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIc) :

【0 7 8 1】

【化 1 4 6】



20

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。実施形態において、 z_4 は 1 である。

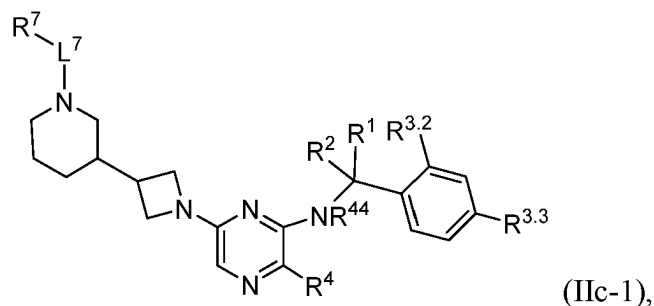
30

【0 7 8 2】

実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIc-1) :

【0 7 8 3】

【化 1 4 7】



40

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^{44} 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

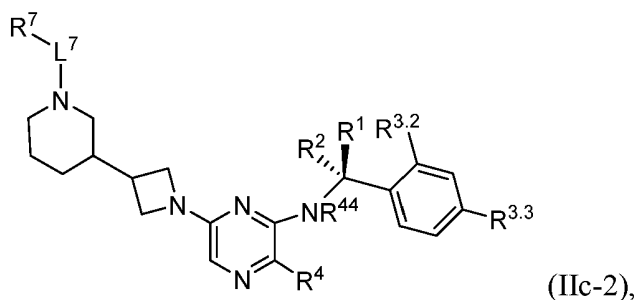
【0 7 8 4】

実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIc-2) :

【0 7 8 5】

50

【化 1 4 8】



10

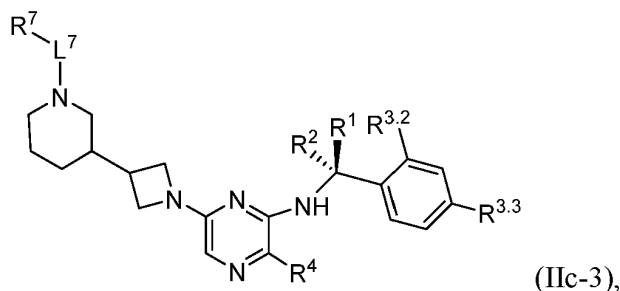
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^{44} 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0 7 8 6】

実施形態において、当該化合物は下記構造式 (IIc-3) :

【0 7 8 7】

【化 1 4 9】



20

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 L^7 、及び R^7 は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0 7 8 8】

実施形態において、 R^1 及び R^2 は独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^1 は、水素である。実施形態において、 R^2 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CX^{4.1}_3$ 又は置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ は独立に、ハロゲンである。実施形態において、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ は独立に、塩素である。実施形態において、 R^7 は、 $-OR^{7A}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 L^7 は、結合又は置換されている若しくは置換されていないアルキレンである。実施形態において、 L^7 は、結合である。実施形態において、 L^7 は、結合であり； R^7 は、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、フェニル、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CON(H)Me$ 、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ 、 $-CH_2CH(OH)Me$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2$

30

40

50

) $3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-(\text{N-モルホリニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ (R及びS)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(2\text{-イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3\text{-ピラゾイル})$ 、4-テトラヒドロピラニル、3-オキセタニル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、又は $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}_2\text{Me}$ である。

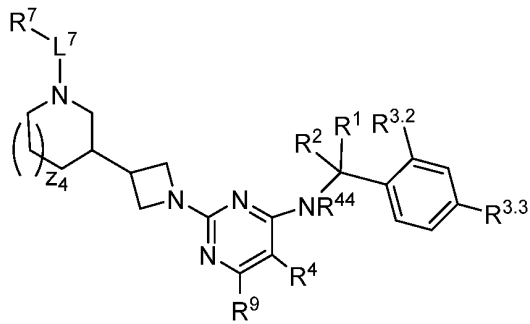
【0789】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId) :

10

【0790】

【化150】



(IId),

20

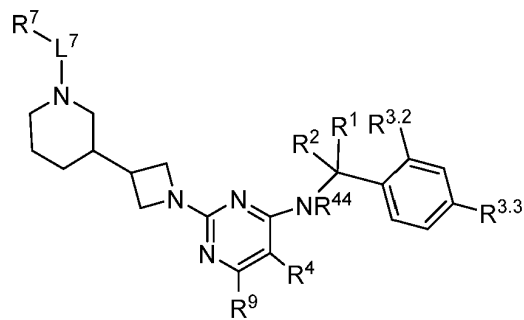
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^9 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0791】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-1) :

【0792】

【化151】



(IId-1),

30

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^9 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0793】

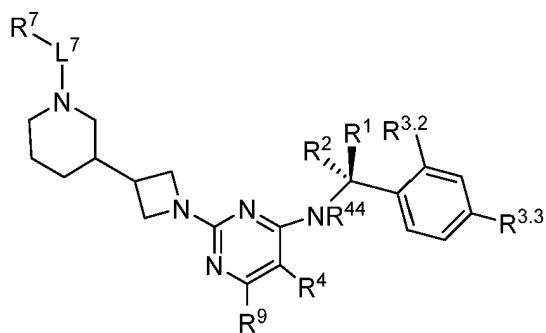
実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-2) :

【0794】

40

50

【化 1 5 2】



(IId-2),

10

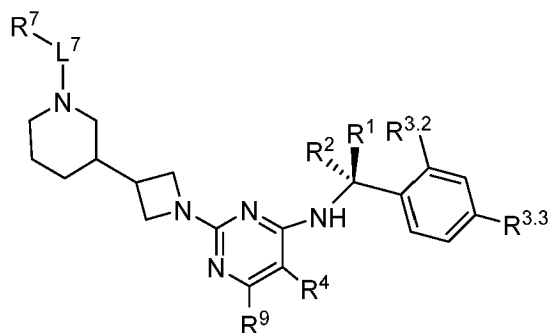
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^9 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0 7 9 5】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-3) :

【0 7 9 6】

【化 1 5 3】



(IId-3),

20

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^4 、 R^9 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

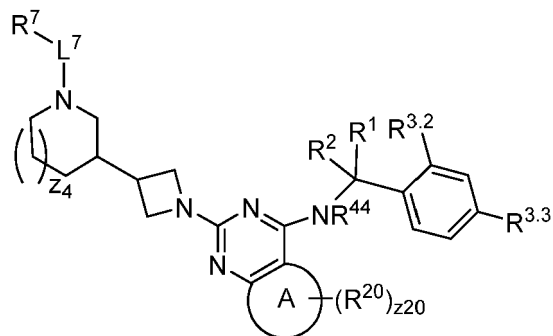
30

【0 7 9 7】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-4) :

【0 7 9 8】

【化 1 5 4】



(IId-4),

40

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^{20} 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。 R^4 及び R^9 が一緒になって、環 A を形成している。記号 z_{20} は、0 ~ 12 の整数である。

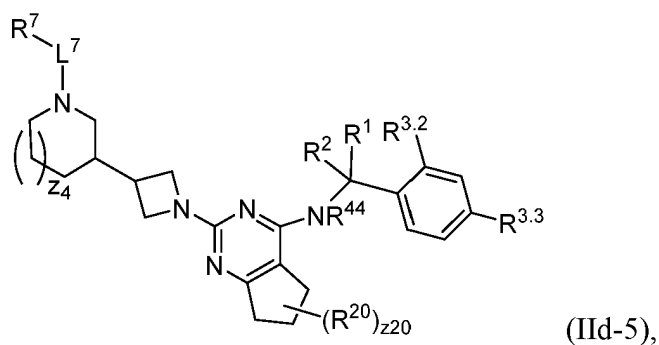
【0 7 9 9】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-5) :

50

【 0 8 0 0 】

【 化 1 5 5 】



10

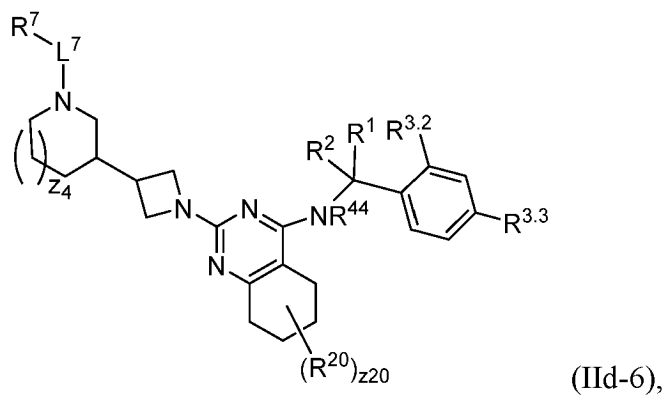
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^{20} 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【 0 8 0 1 】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式（IIId-6）：

【 0 8 0 2 】

【 化 1 5 6 】



20

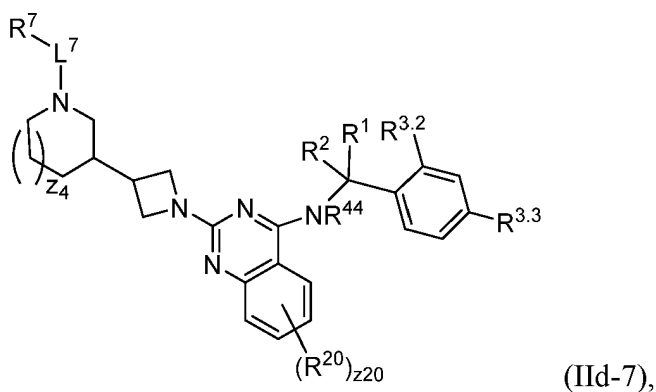
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^{20} 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、 z_{20} 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【 0 8 0 3 】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式（IIId-7）：

【 0 8 0 4 】

【 化 1 5 7 】



40

50

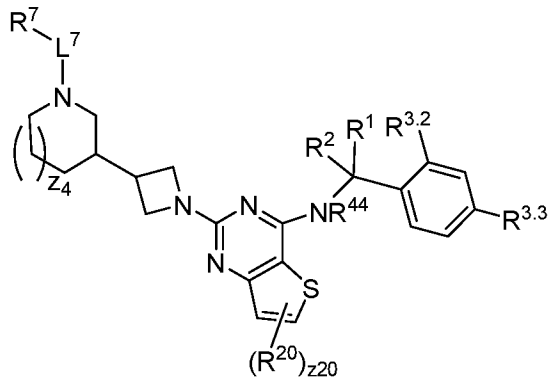
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^{20} 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、 z_{20} 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0805】

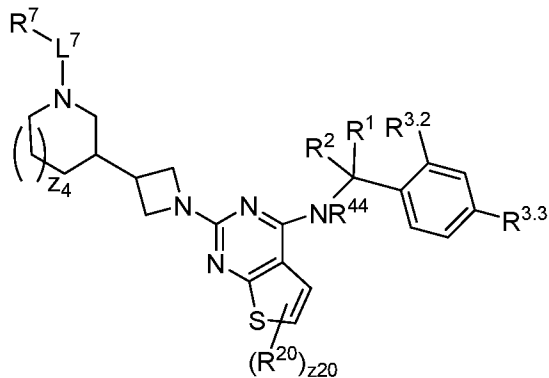
実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (IId-8) 又は (IId-9)、：

【0806】

【化158】



(IId-8) 又は



(IId-9),

を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 R^{20} 、 R^{44} 、 z_4 、 L^7 、 z_{20} 、及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0807】

実施形態において、 z_{20} は、0～2の整数である。実施形態において、 z_{20} は0である。実施形態において、 z_{20} は1である。実施形態において、 z_{20} は2である。実施形態において、 z_{20} は3である。実施形態において、 z_{20} は4である。実施形態において、 z_{20} は、5である。実施形態において、 z_{20} は、6である。実施形態において、 z_{20} は、7である。実施形態において、 z_{20} は、8である。実施形態において、 z_{20} は、9である。実施形態において、 z_{20} は、10である。実施形態において、 z_{20} は、11である。実施形態において、 z_{20} は、12である。

【0808】

実施形態において、 z_4 は1である。実施形態において、 R^1 及び R^2 は独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである。実施形態において、 R^1 は、水素である。実施形態において、 R^2 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CX^{4.1}_3$ 又は置換されている若しくは置換されていないアルキルである。実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-CH_3$ である。実施形態において、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ は独立に、ハロゲンである。実施形態において、 $R^{3.2}$

10

20

30

40

50

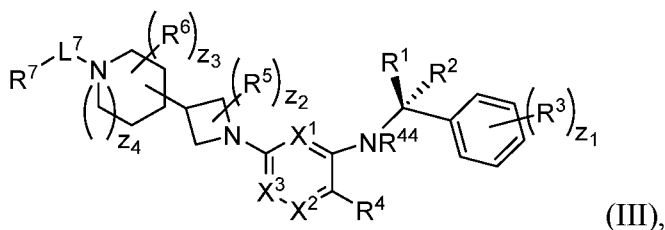
及び R^3 、 3 は独立に、塩素である。実施形態において、 R^7 は、 $-OR^{7A}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-SO_nR^{7A}$ 、 $-SO_vNR^{7B}R^{7C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである。実施形態において、 L^7 は、結合又は置換されている若しくは置換されていないアルキレンである。実施形態において、 L^7 は、結合である。実施形態において、 L^7 は、結合であり； R^7 は、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、フェニル、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3CON(H)Me$ 、 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3SO_2Me$ 、 $-CH_2CH(OH)Me$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2-(N\text{-モルホリニル})$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_2SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_2SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_2SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R 及び S)、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2-(2\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(4\text{-イミダゾイル})$ 、 $-CH_2-(3\text{-ピラゾイル})$ 、 4-テトラヒドロピラニル 、 3-オキセタニル 、 $-(CH_2)_2NHCO_2Me$ 、又は $-(CH_2)_3NHCO_2Me$ である。

【0809】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (III)：

【0810】

【化159】

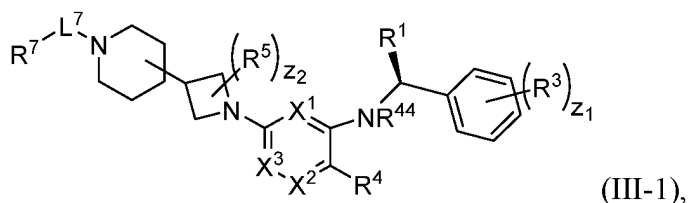


を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^3 、 z_1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 z_2 、 R^6 、 z_3 、 z_4 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、水素である。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (III-1)：

【0811】

【化160】



を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^3 、 z_1 、 X

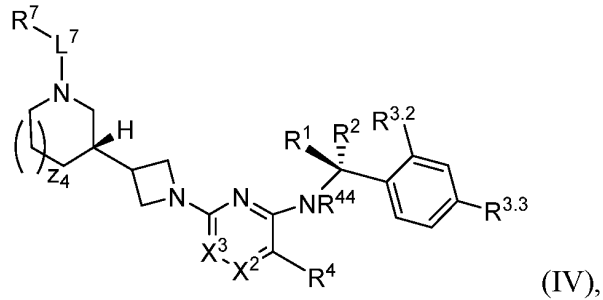
1、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 z^2 、 R^6 、 z^3 、 z^4 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0812】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式（IV）：

【0813】

【化161】



10

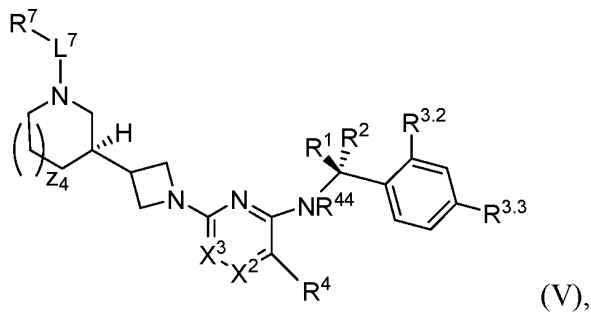
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 X^2 、 X^3 、 z^4 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。

【0814】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式（V）：

【0815】

【化162】



30

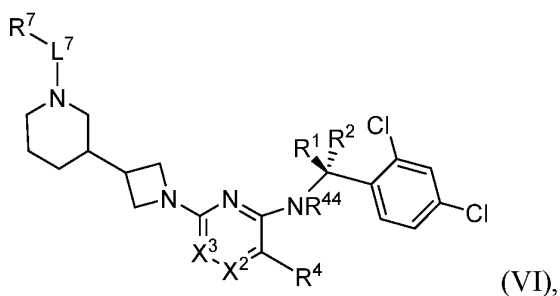
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 X^2 、 X^3 、 z^4 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。実施形態において、 R^2 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、水素である。実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。

【0816】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式（VI）：

【0817】

【化163】



50

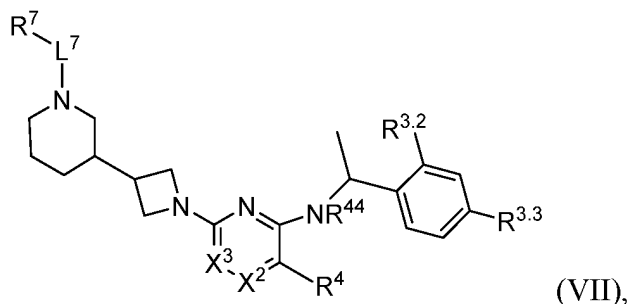
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0818】

実施形態において、当該化合物は、下記構造式 (VII) :

【0819】

【化164】



10

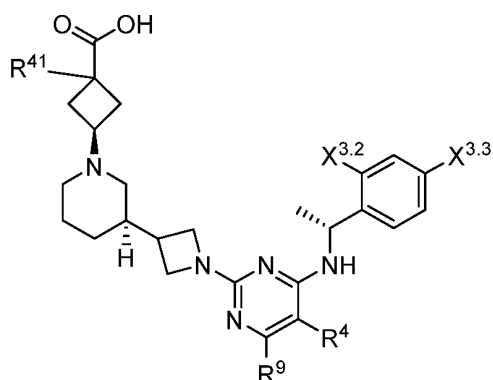
を有するか、その薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 X^2 、 X^3 、 L^7 、 R^{44} 及び R^7 は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。

【0820】

実施形態において、当該化合物は、下記式 :

【0821】

【化165】



30

を有し、式中、 R^4 、 R^9 、及び R^{41} は、実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。 $X^{3.2}$ 、 $X^{3.3}$ は独立に、ハロゲンである。

【0822】

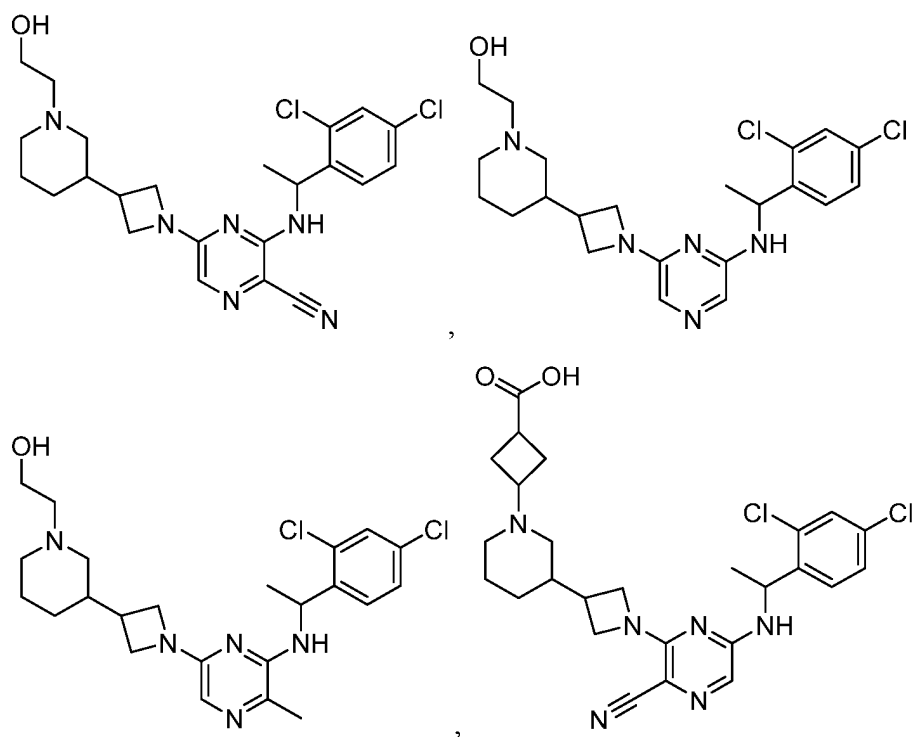
実施形態において、当該化合物は、下記構造 :

【0823】

40

50

【化 1 6 6】



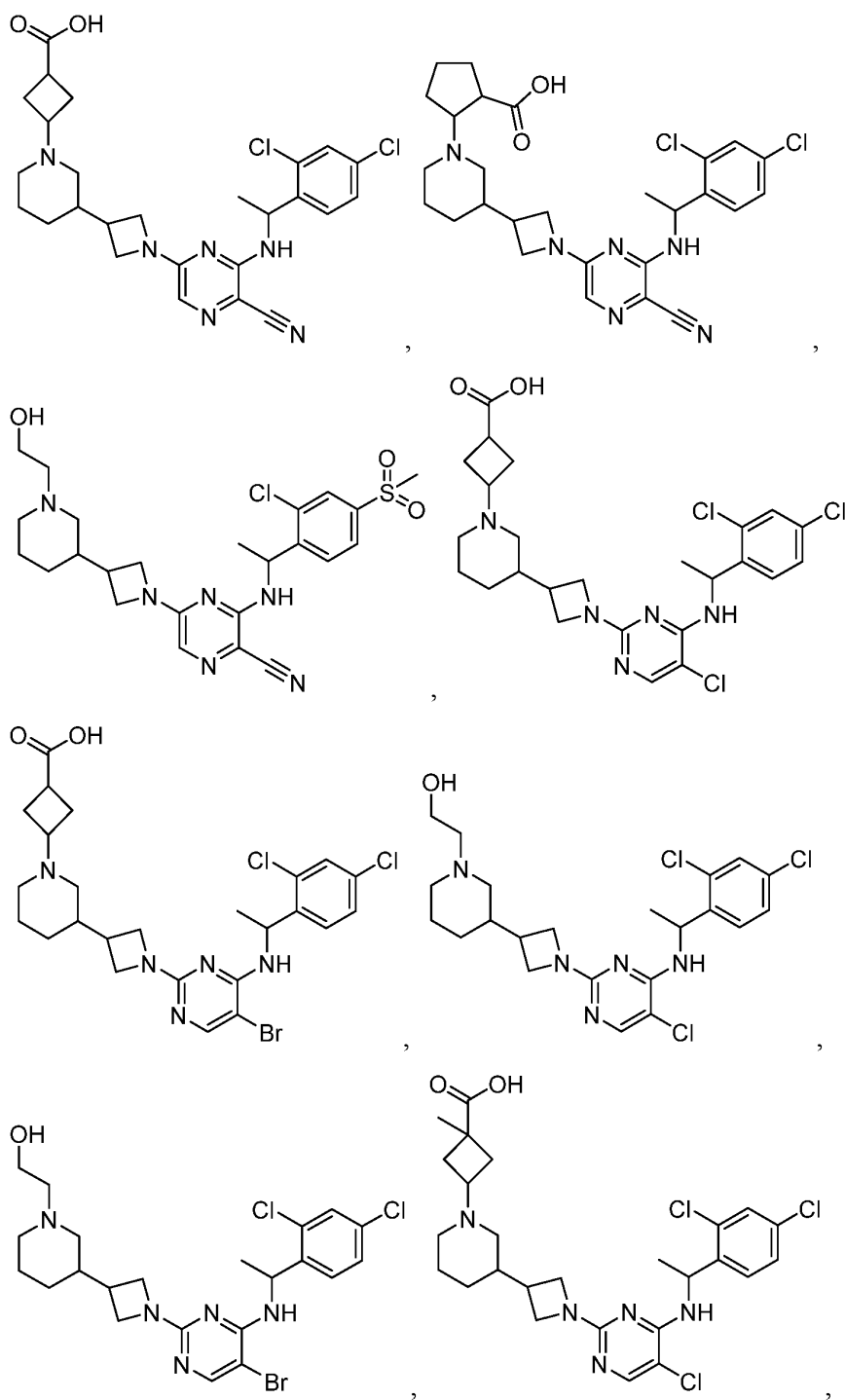
10

20

30

40

50



10

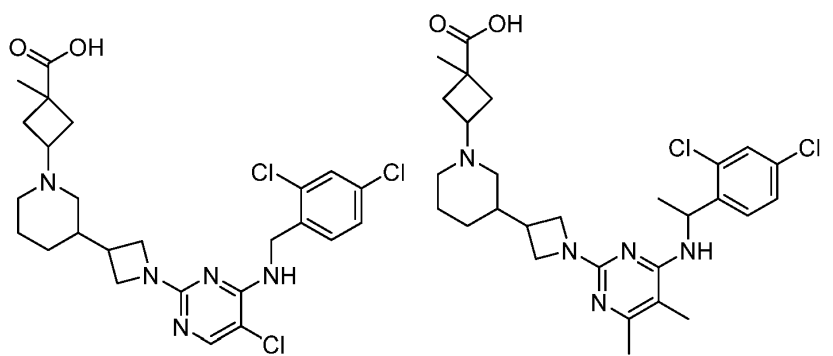
20

30

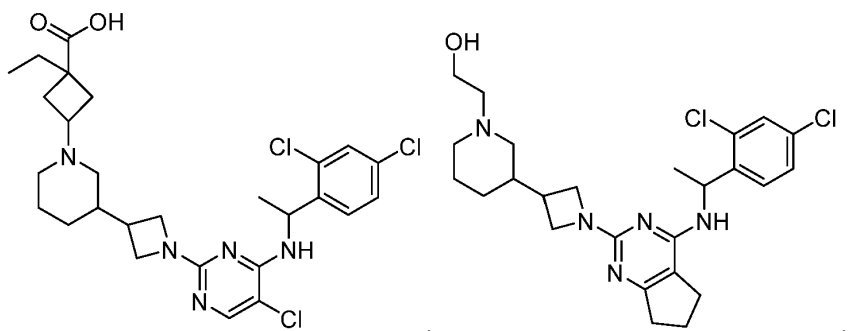
40

50

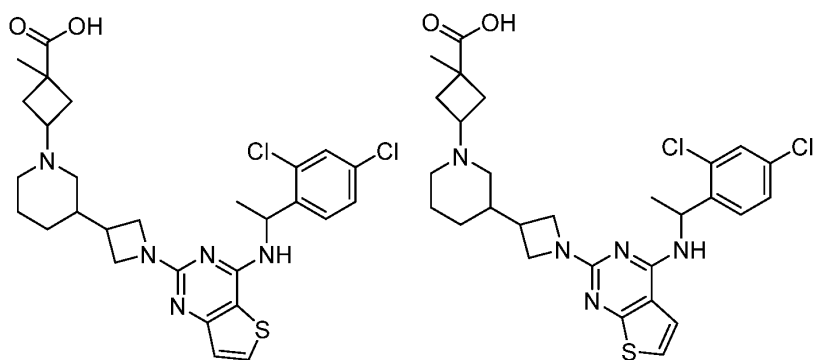




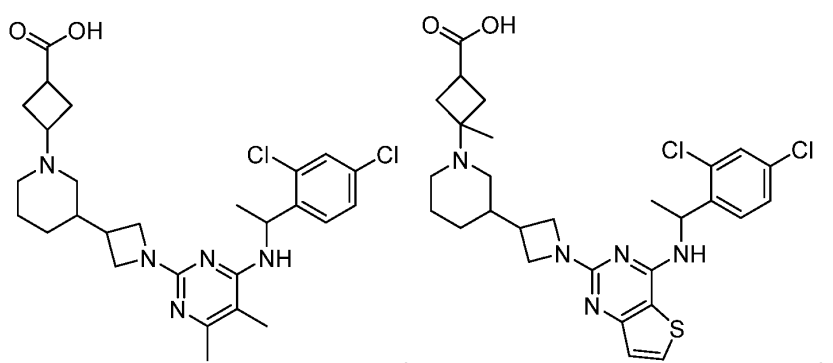
10



20

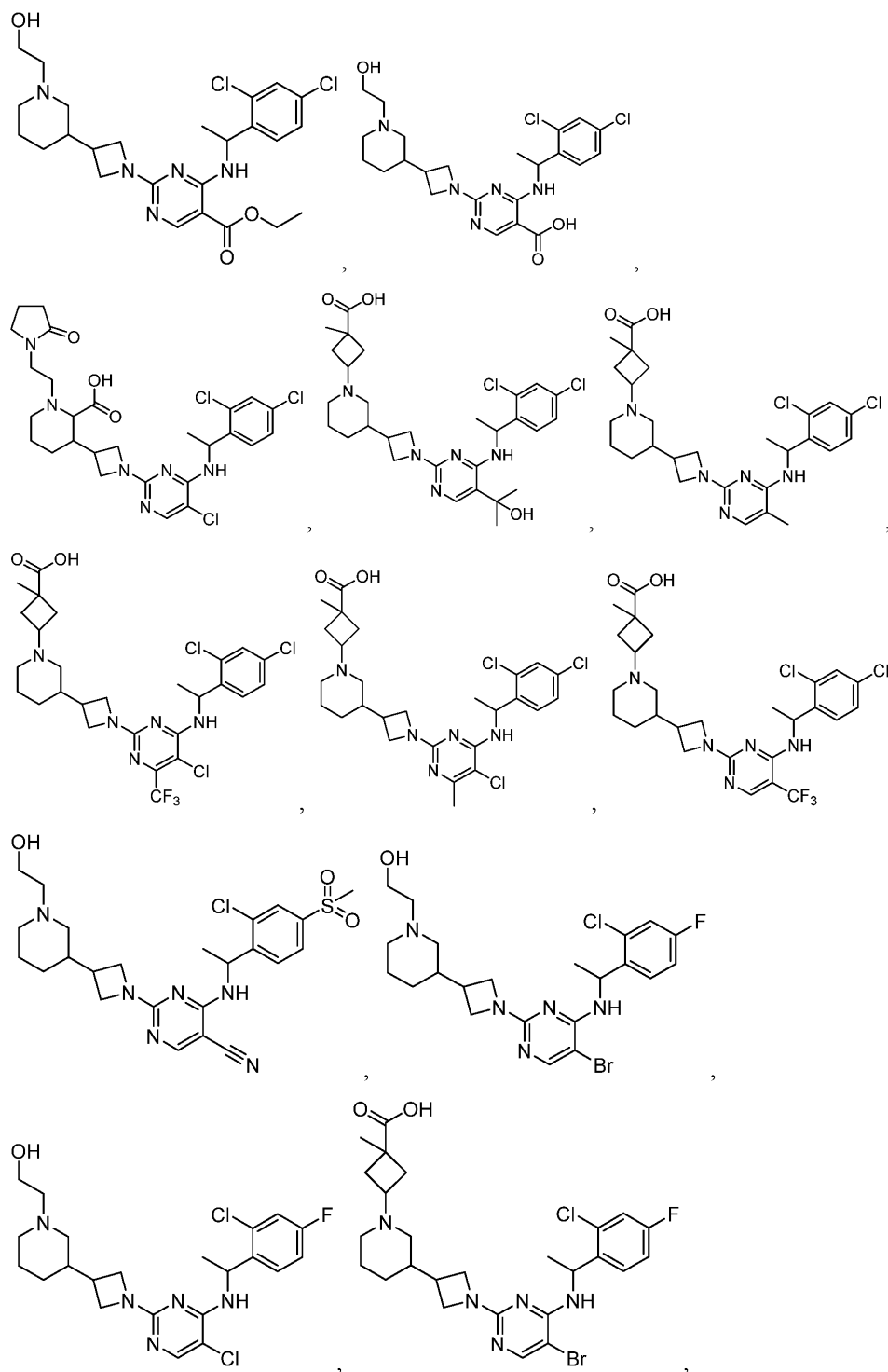


30



40

50



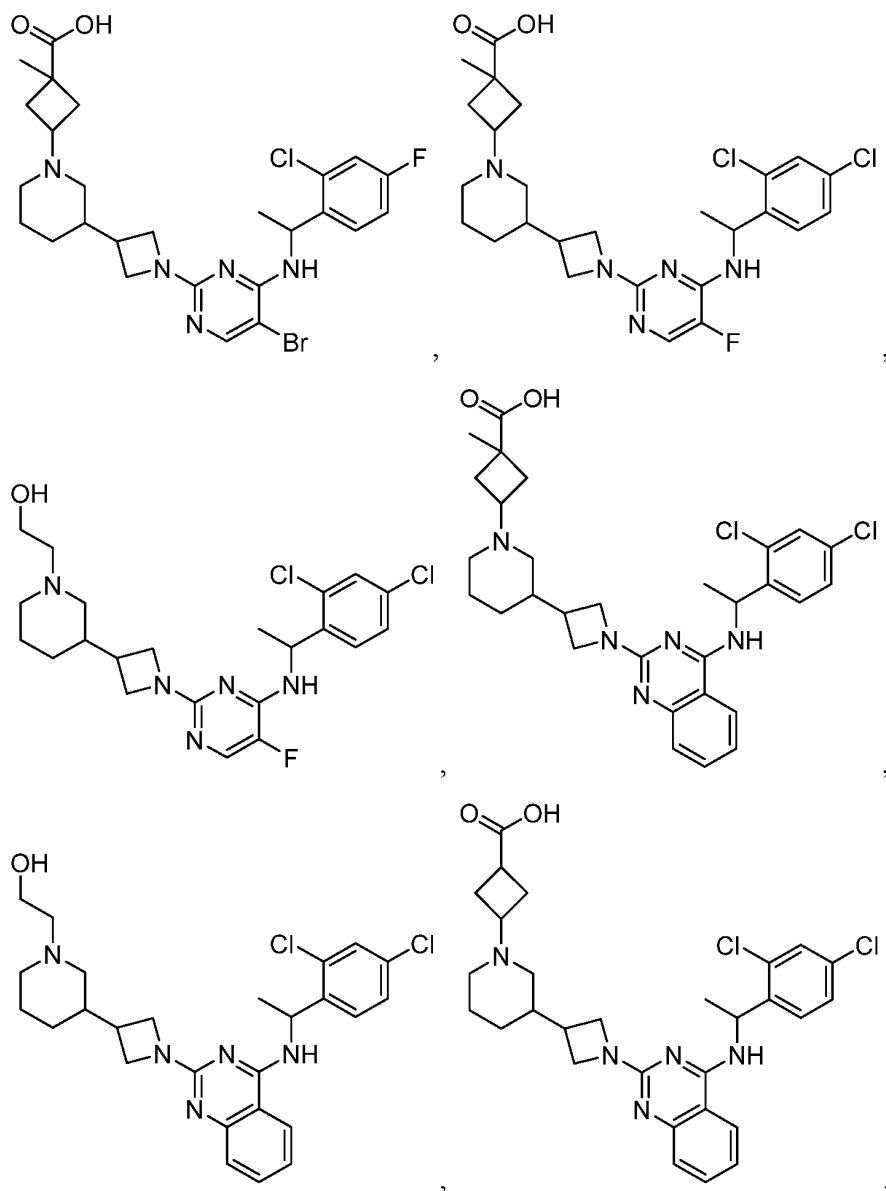
10

20

30

40

50



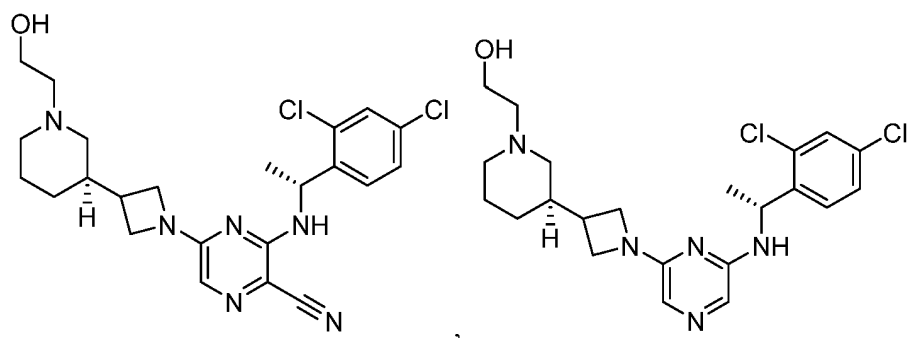
を有するか、その薬学的に許容される塩である。

【 0 8 2 4 】

他の実施形態において、当該化合物は、下記構造：

【 0 8 2 5 】

【 化 1 6 7 】



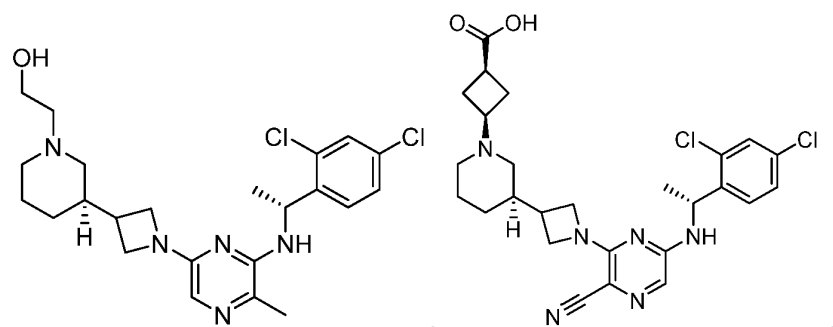
10

20

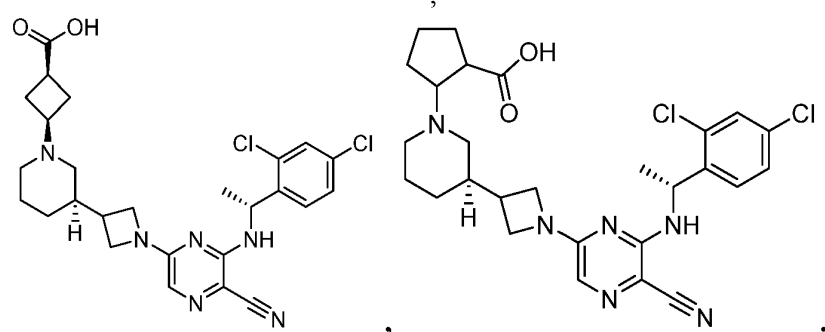
30

40

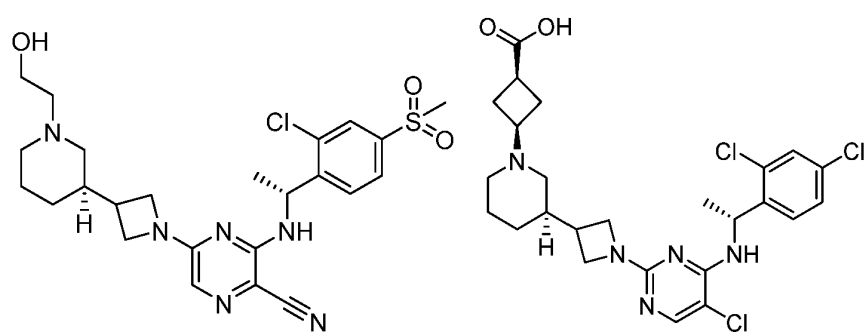
50



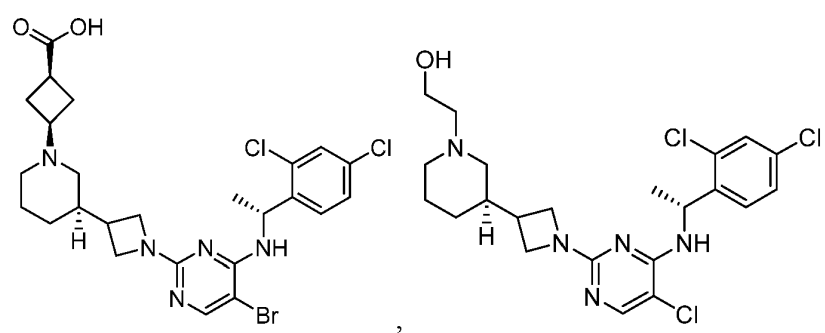
10



20

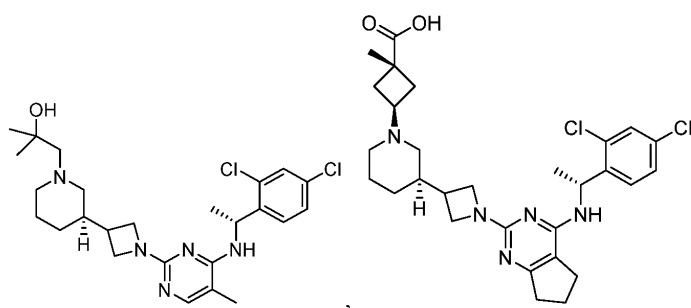
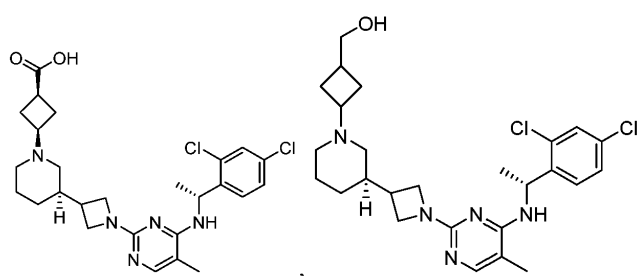
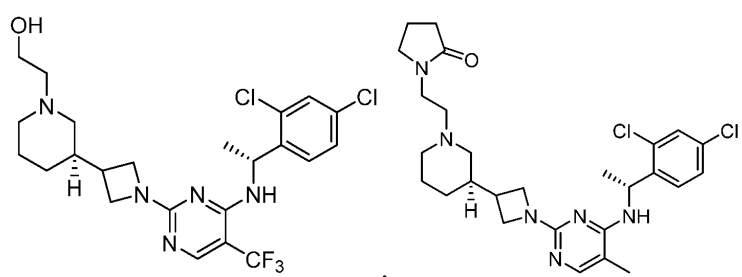
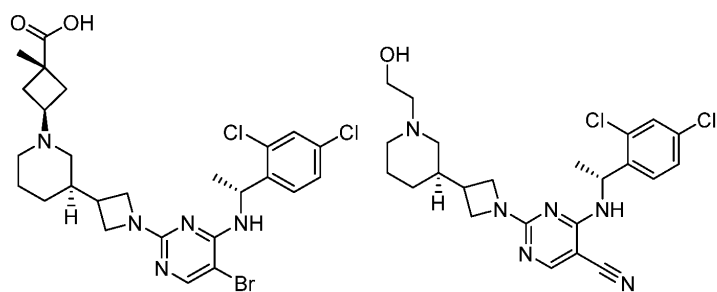
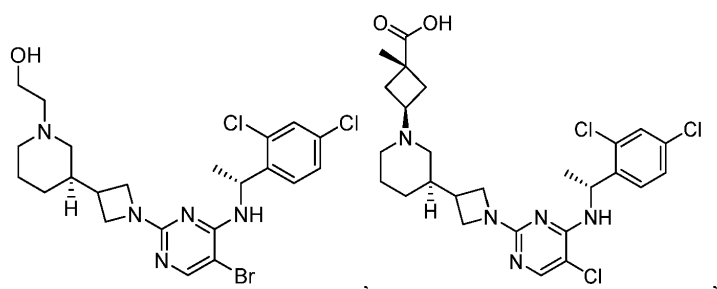


30



40

50



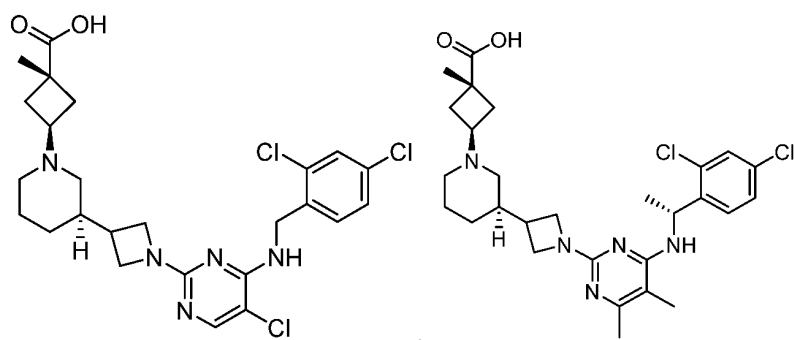
10

20

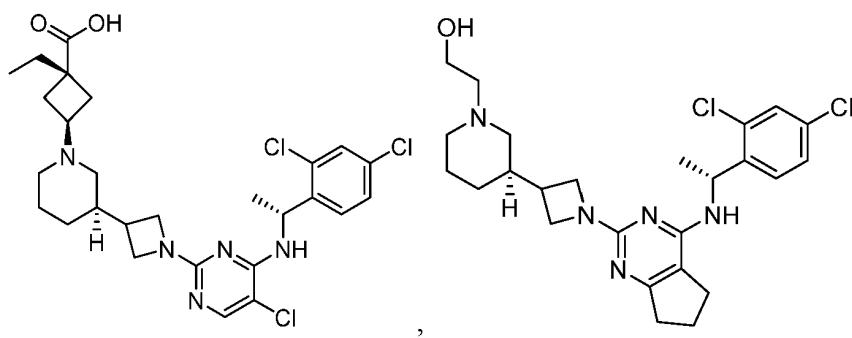
30

40

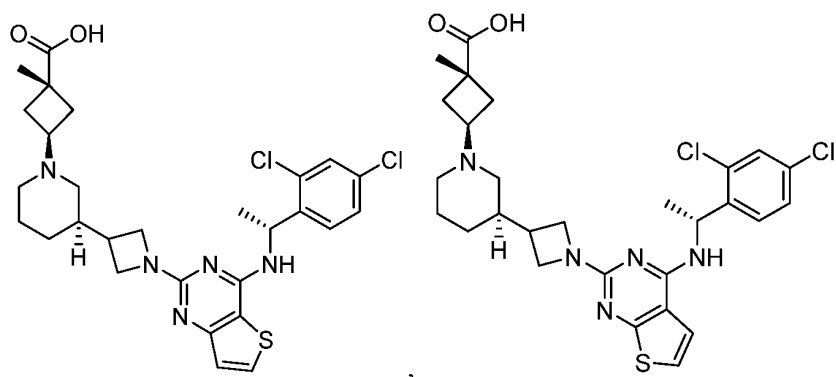
50



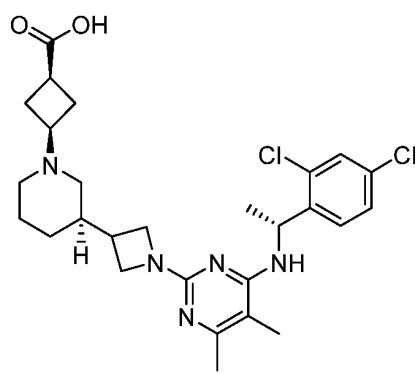
10



20



30



40

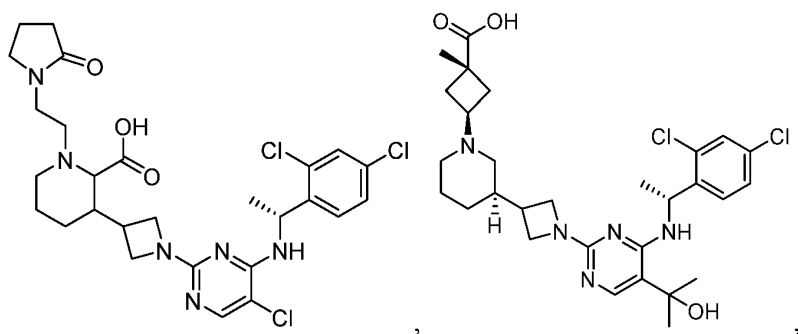
50



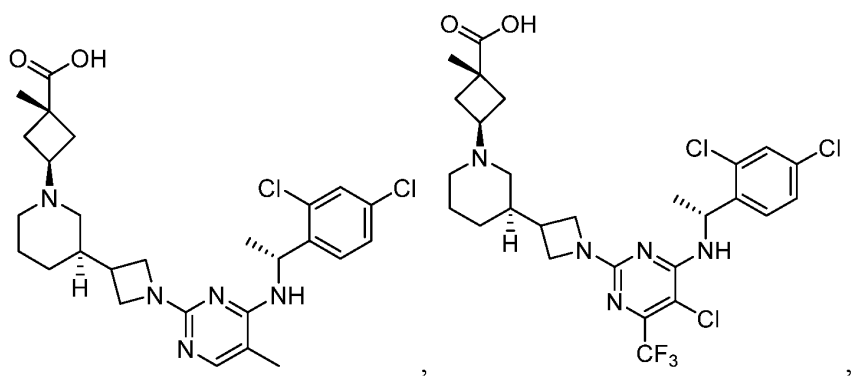
30

40

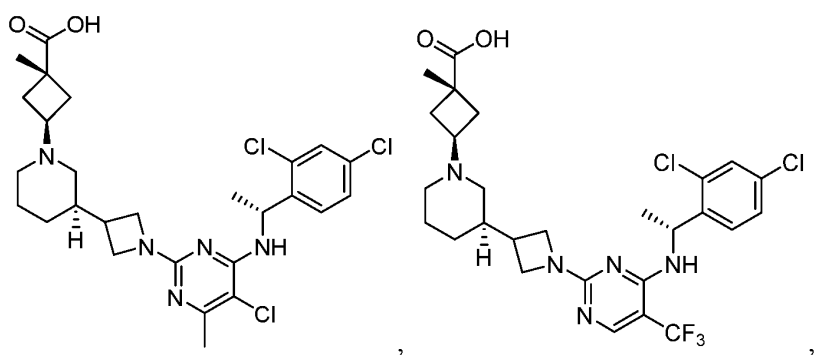
50



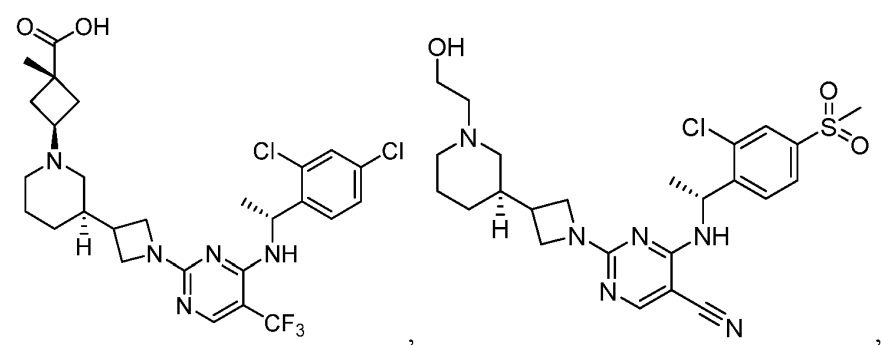
10



20

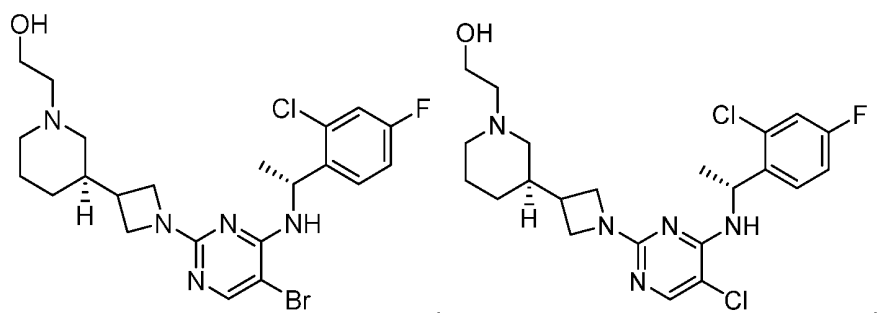


30

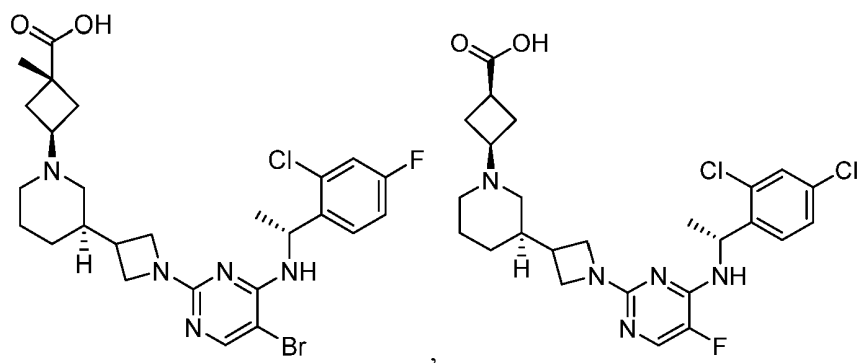


40

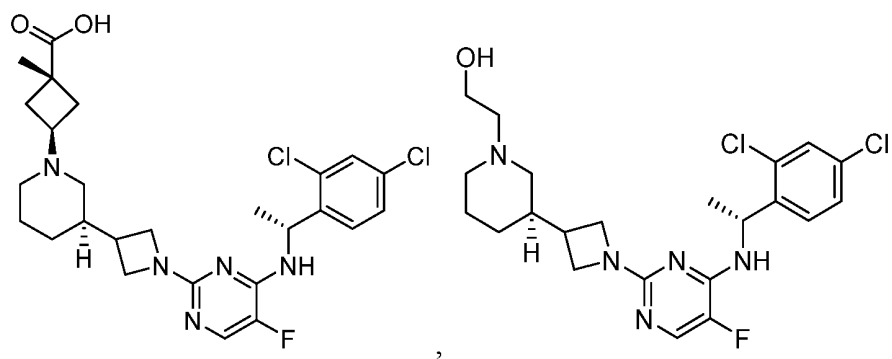
50



10



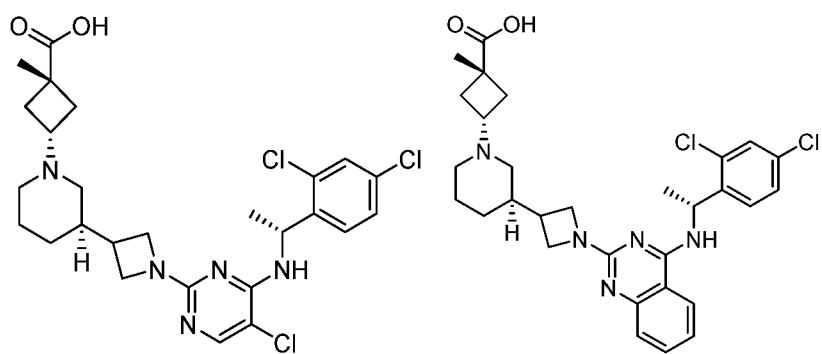
20



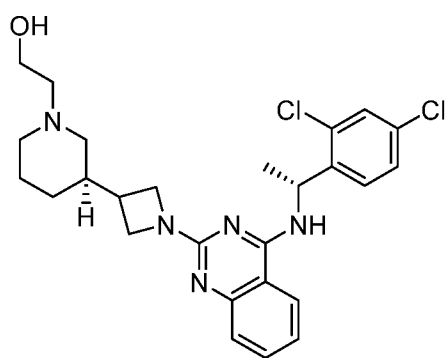
30

40

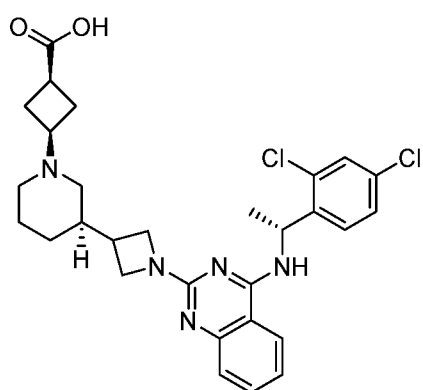
50



10



20



30

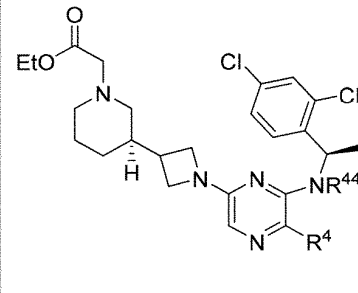
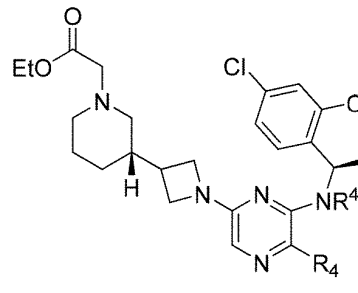
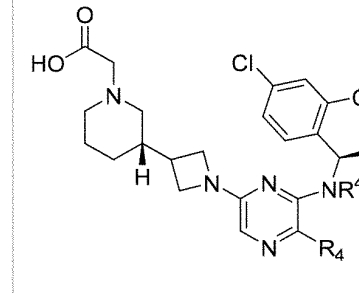
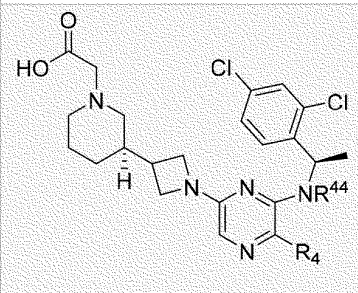
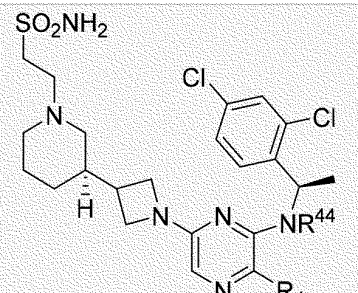
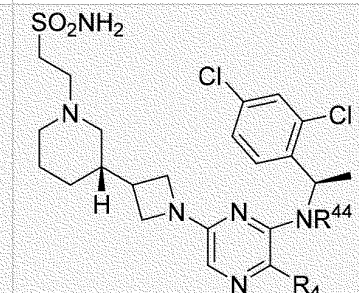
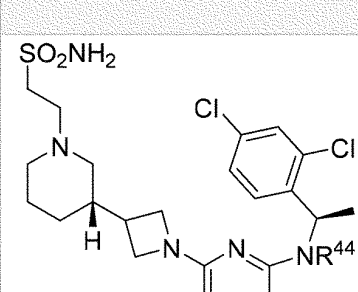
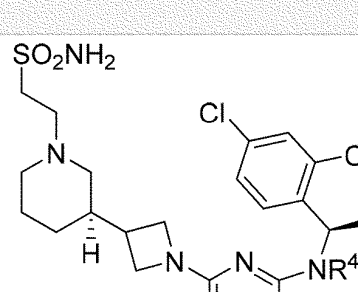
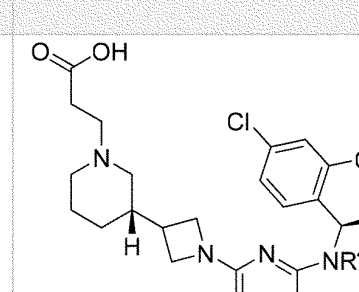
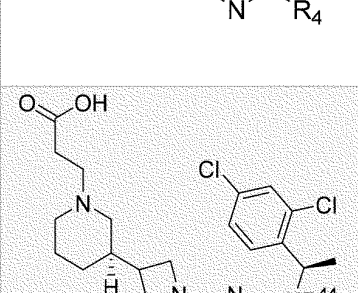
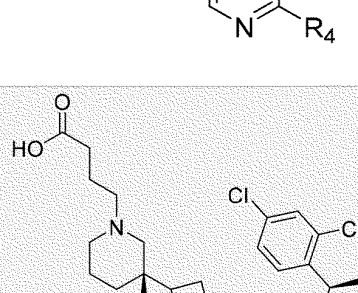
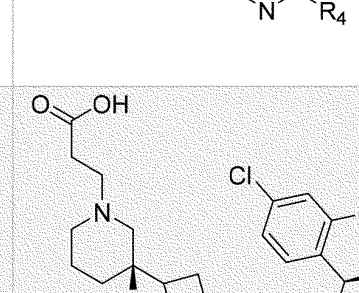
を有するか、その薬学的に許容される塩である。他の実施形態において、当該化合物は表 2 に示した構造を有し、 R^4 及び R^{44} は実施形態を含めて本明細書に記載の通りである。
【0826】

40

50

【表 2】

表2

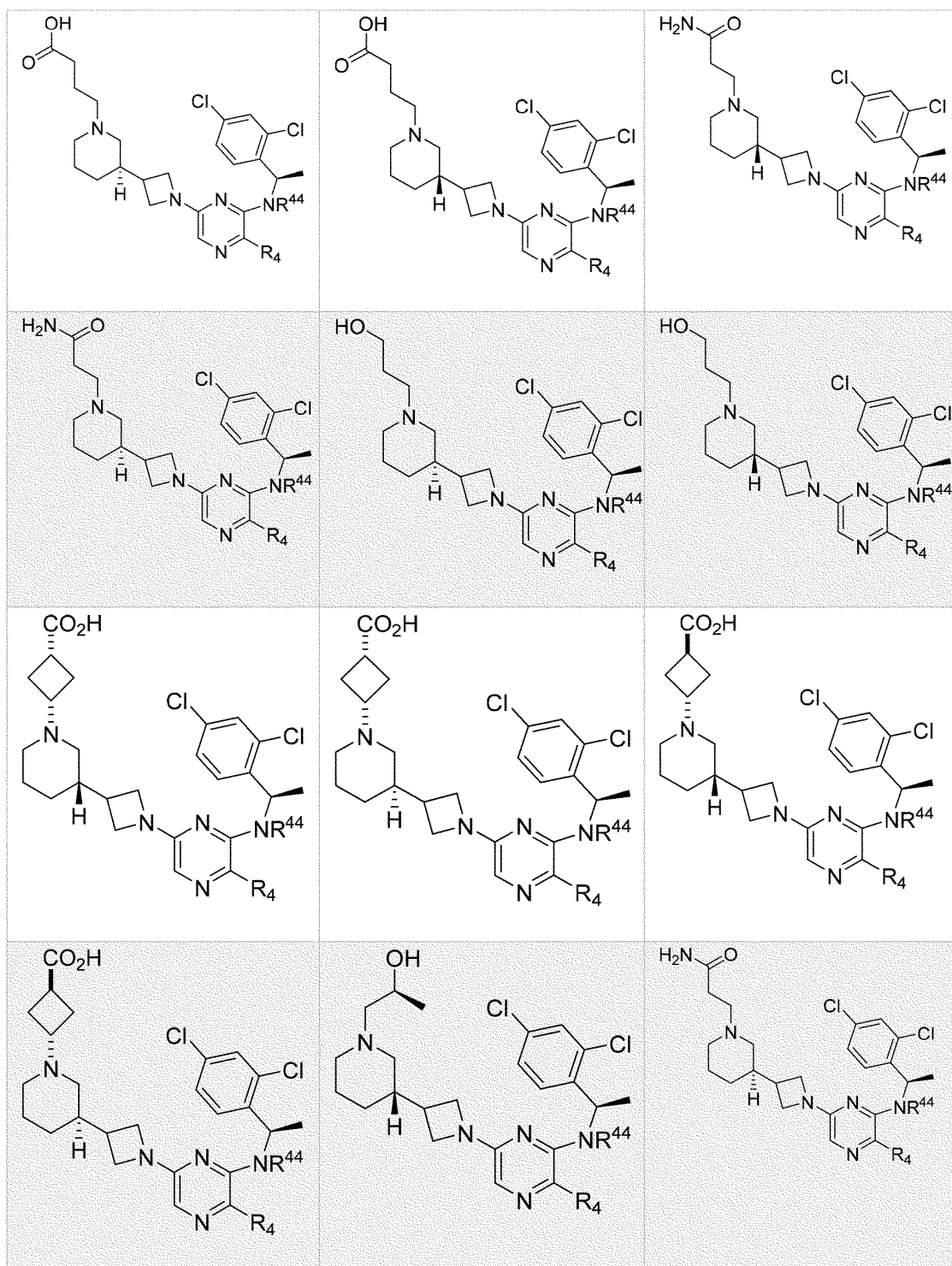
10

20

30

40

50



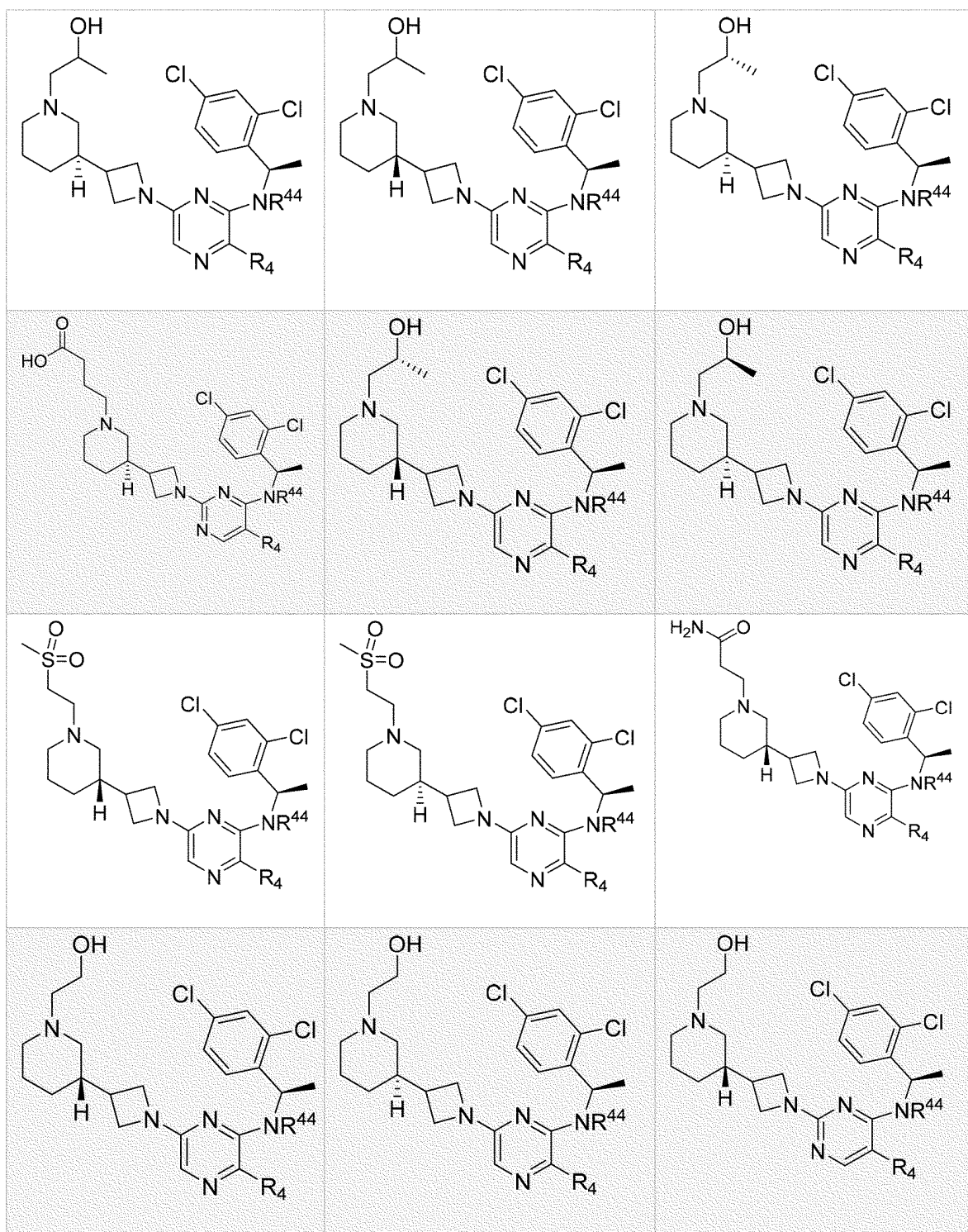
10

20

30

40

50



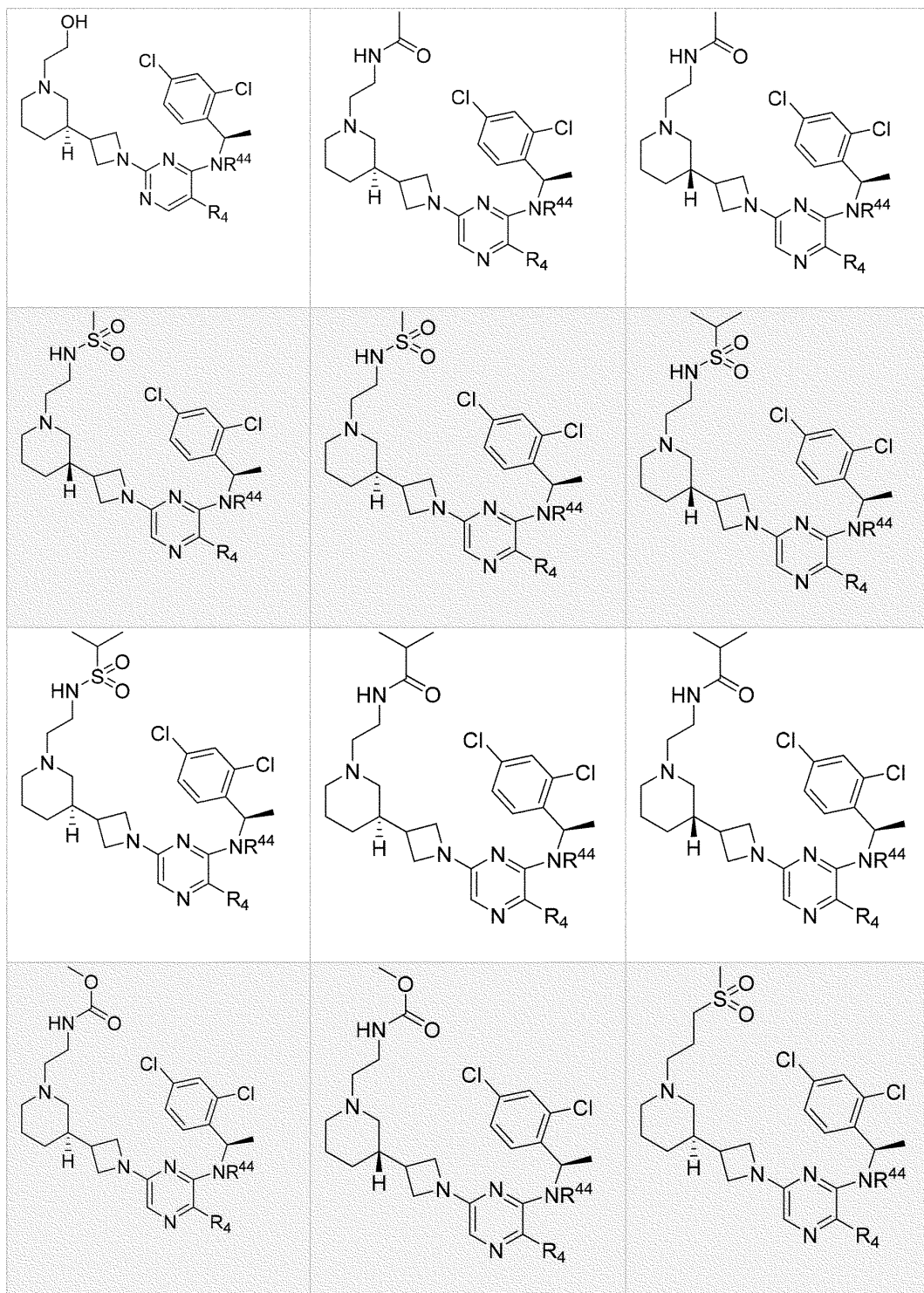
10

20

30

40

50



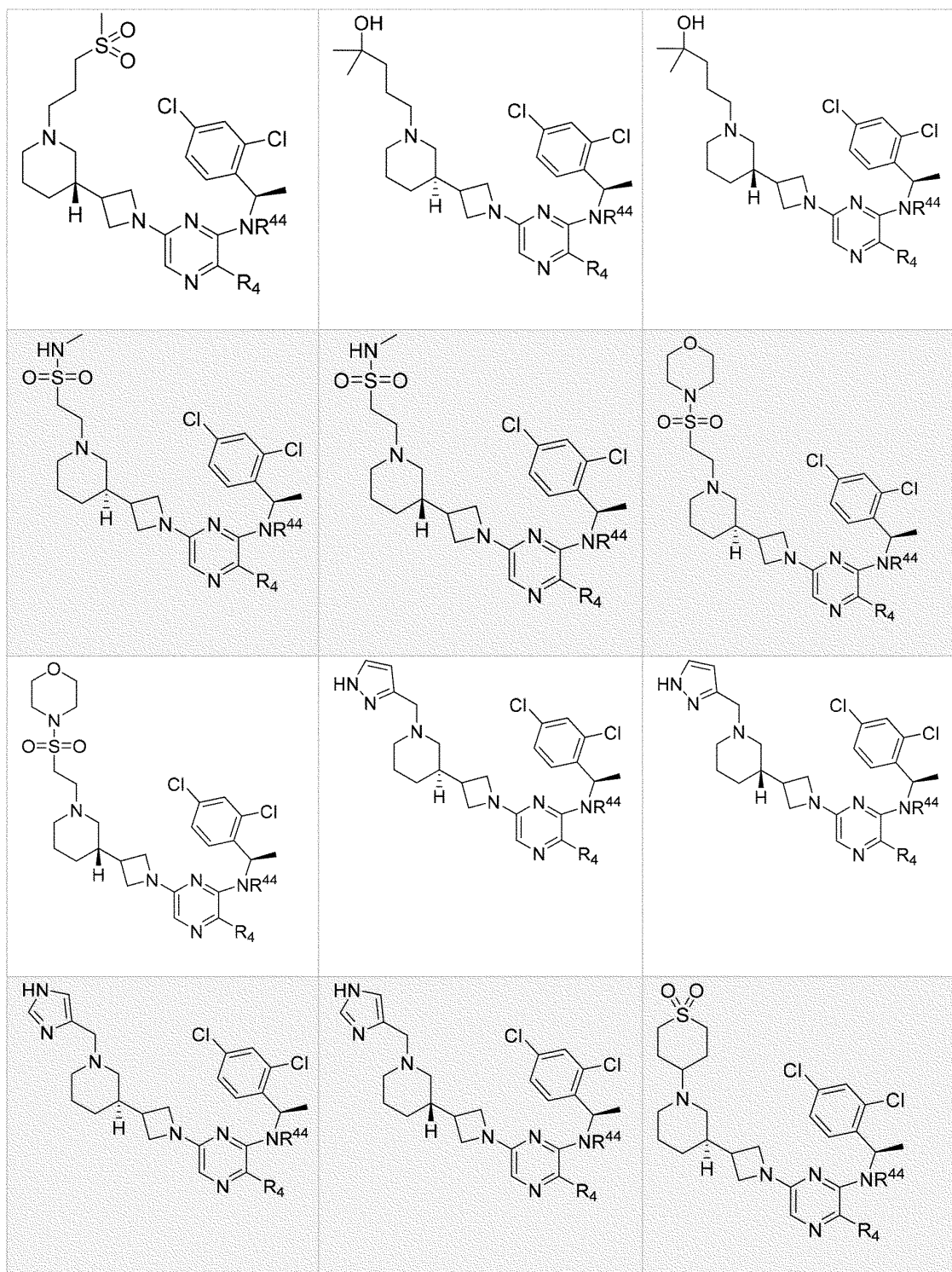
10

20

30

40

50



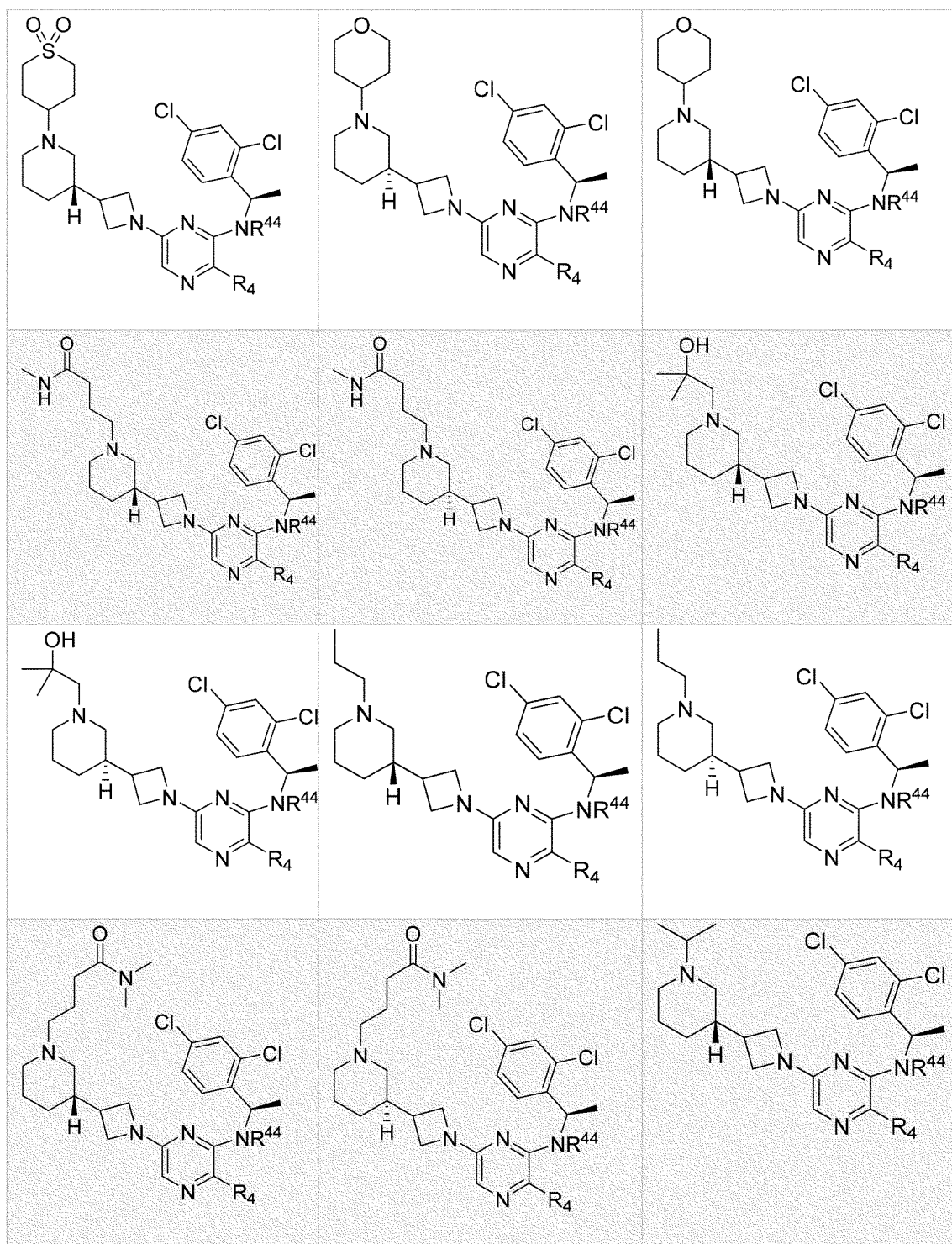
10

20

30

40

50



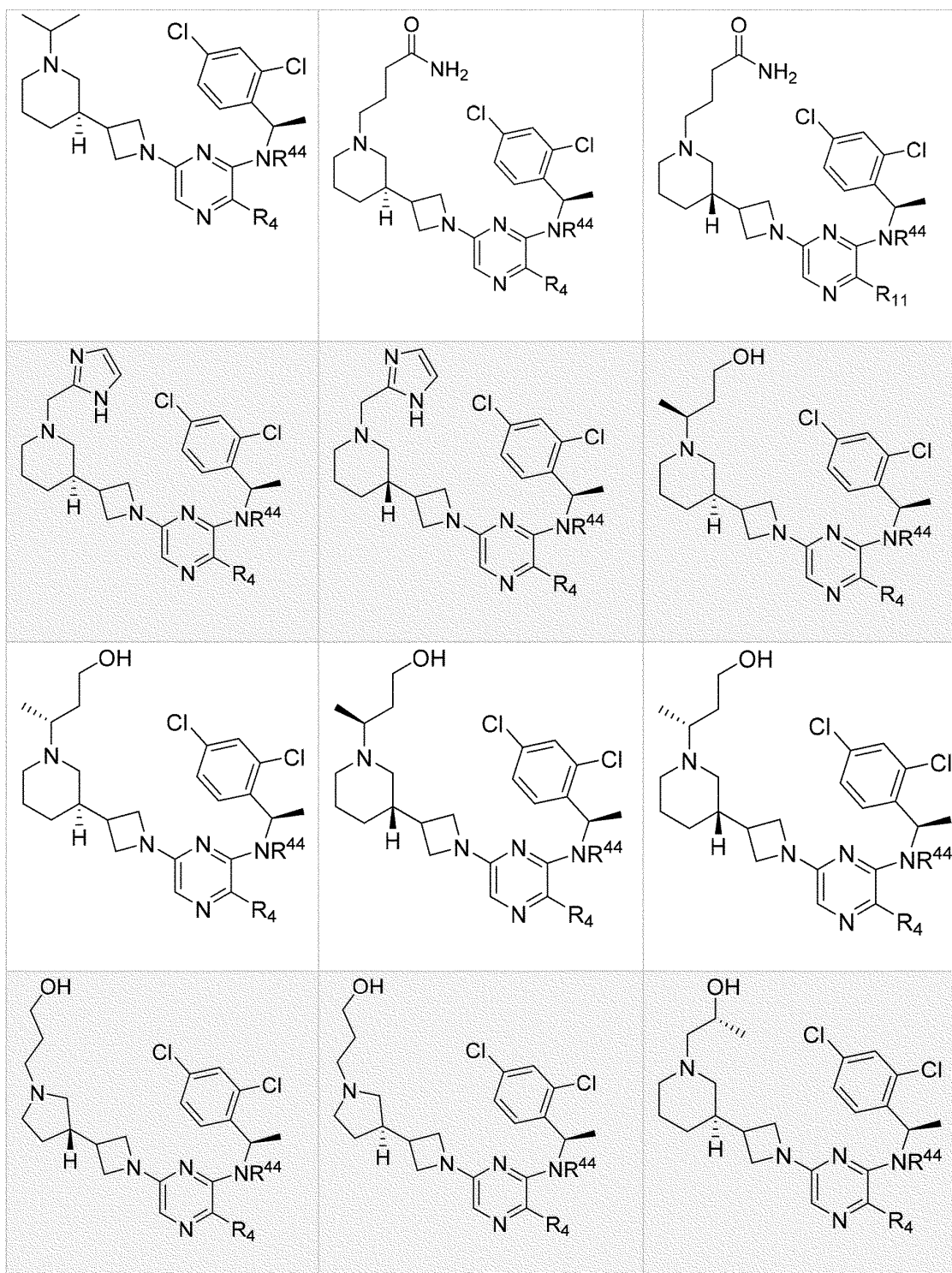
10

20

30

40

50



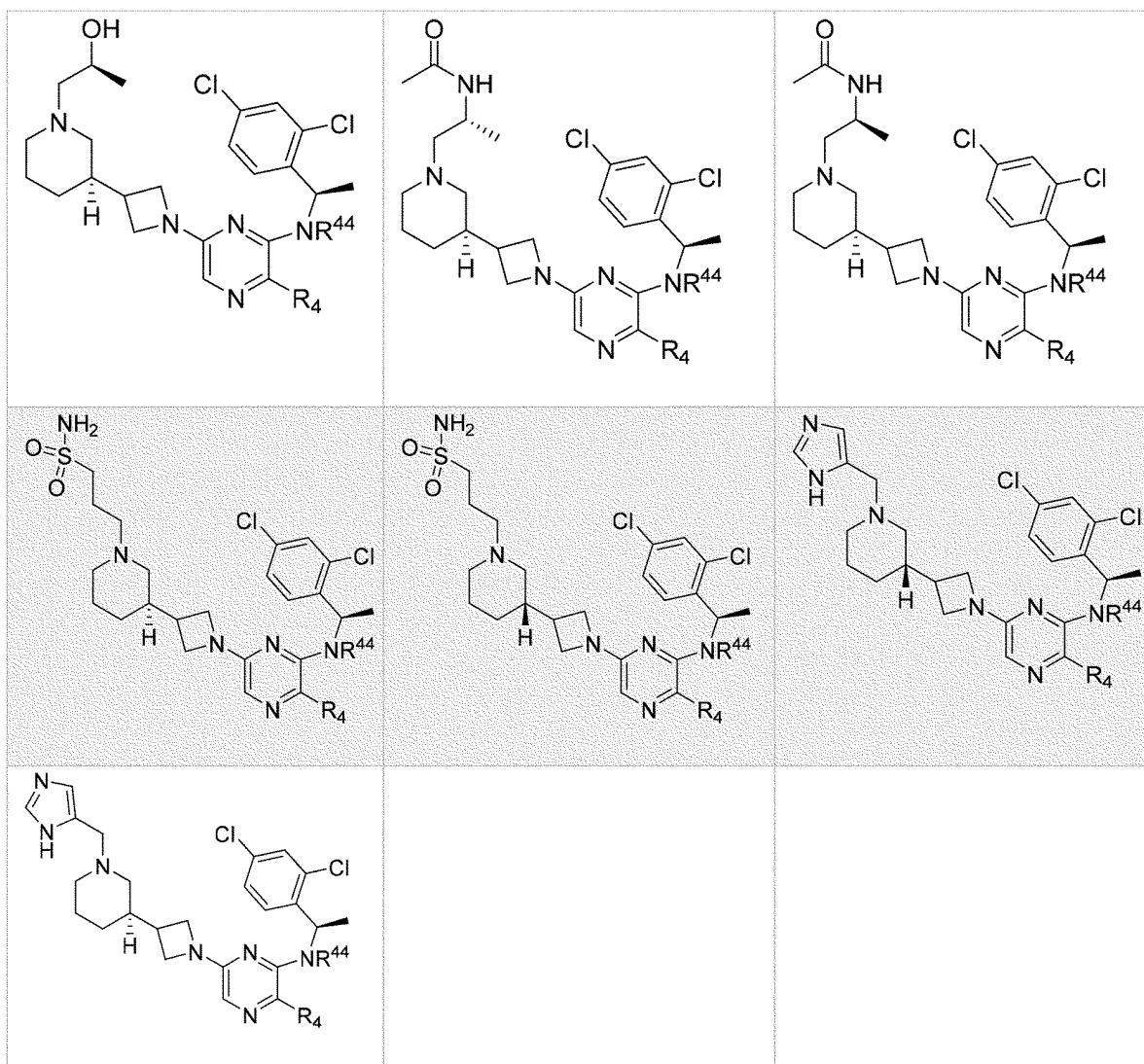
10

20

30

40

50



10

20

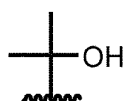
30

【0827】

ある種の実施形態において、表2の化合物は、水素、ハライド及び置換されている若しくは置換されていないアルキルから選択される R^4 を有する。実施形態において、表2の化合物は、水素、及び置換されている若しくは置換されていないアルキルから選択される R^{44} を有する。実施形態において、表2の化合物は、水素としての R^{44} 、並びにハライド及び置換されている若しくは置換されていない C_{1-4} アルキルから選択される R^4 を有する。実施形態において、表2の化合物は、水素としての R^{44} 、並びに水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、

【0828】

【化168】



、及び $-CH_3$ から選択される R^4 を有する。

【0829】

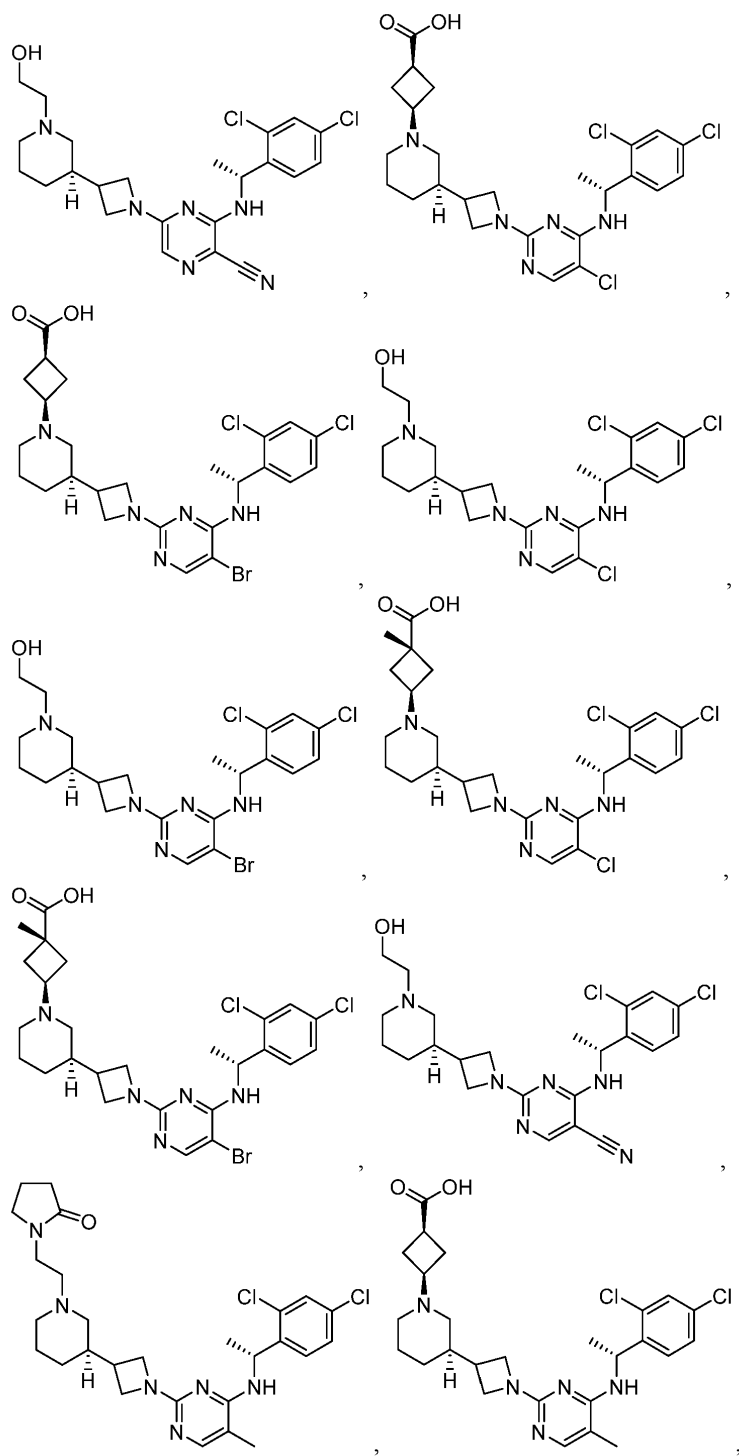
実施形態において、当該化合物は、下記式を有する。

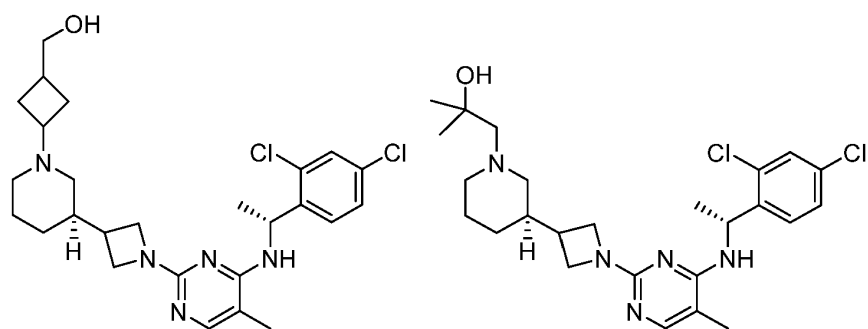
【0830】

40

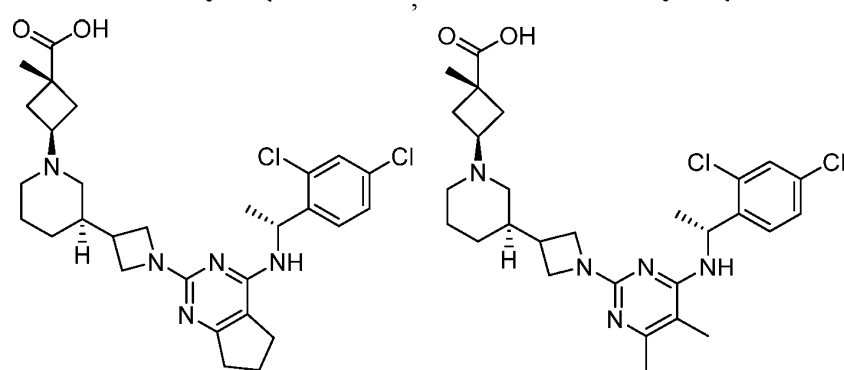
50

【化 1 6 9】

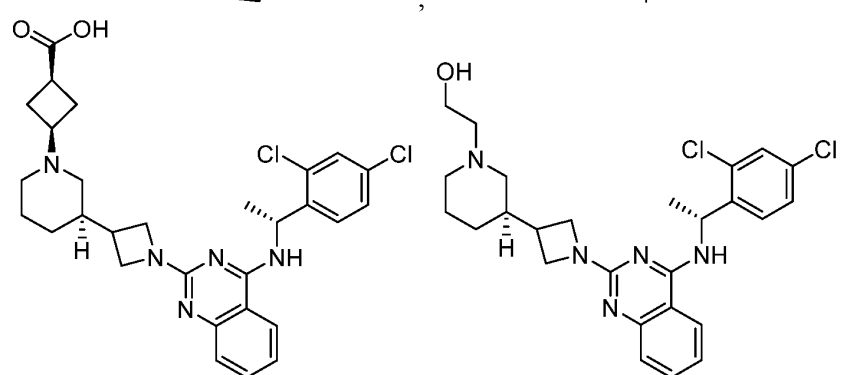




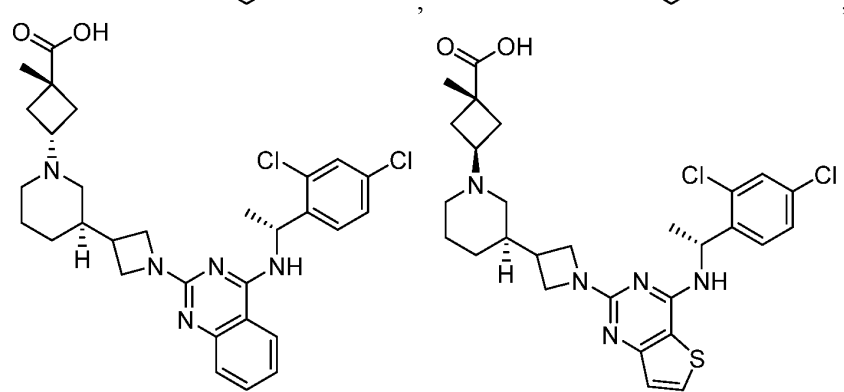
10



20

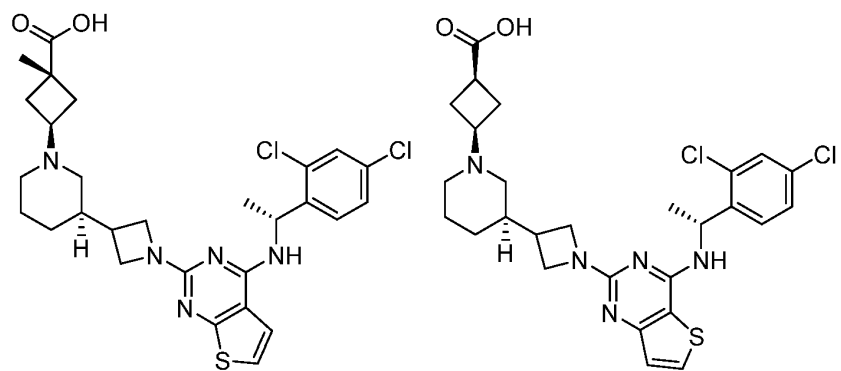


30

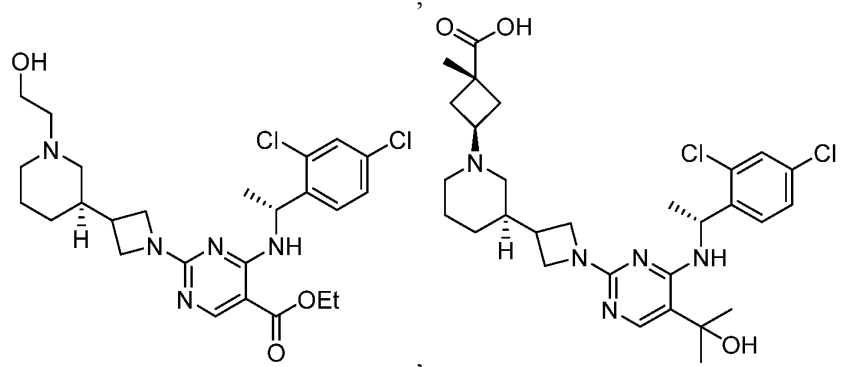


40

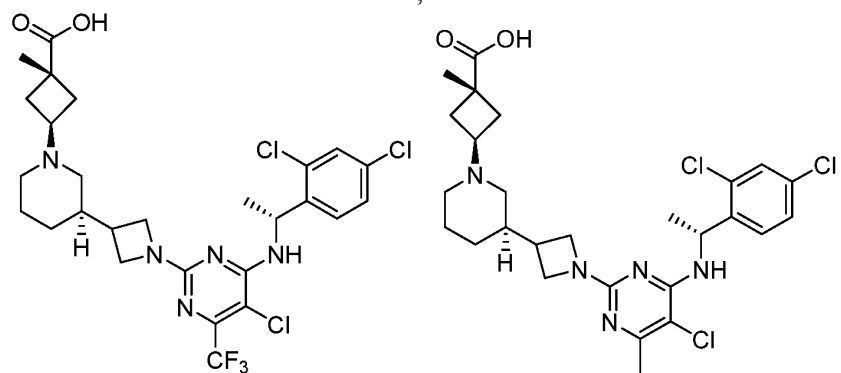
50



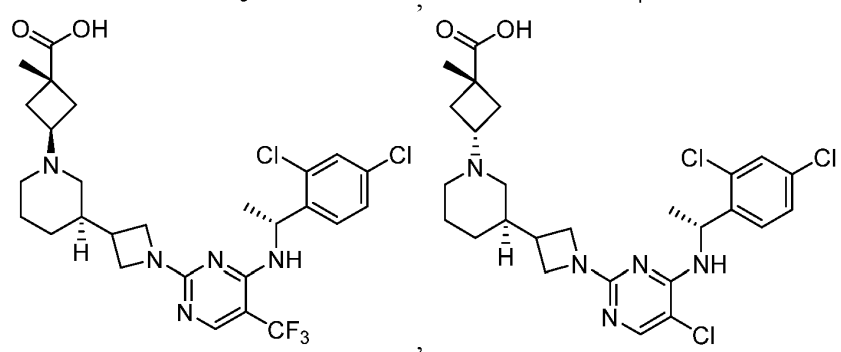
10



20

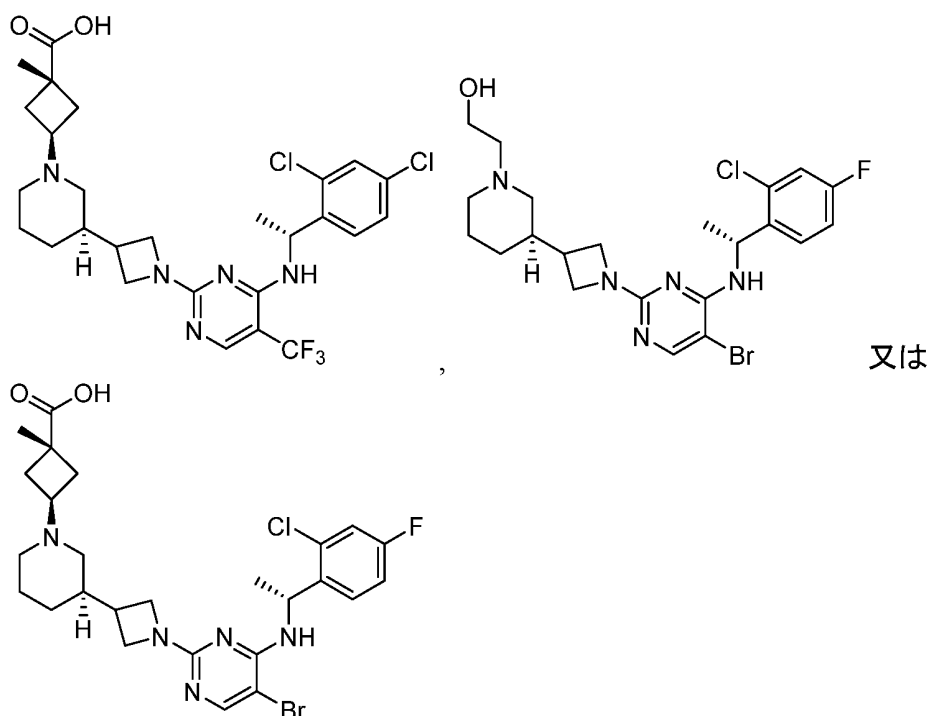


30



40

50



10

20

【0831】

一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、置換基（例えば、 R^3 、 R^5 、又は R^6 及び／又は他の可変要素）の複数の場合を含み得る。そのような実施形態では、各可変要素は、任意に、異なっても良く、適切に標識されることで、各基をより明瞭に識別するようにしても良い。例えば、各 R^3 、 R^5 、 R^6 が異なる場合、それらは、例えば、それぞれ $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{5.1}$ 、 $R^{5.2}$ 、 $R^{5.3}$ 、 $R^{5.4}$ 、又は $R^{6.1}$ 、 $R^{6.2}$ 、 $R^{6.3}$ 、 $R^{6.4}$ 、 $R^{6.5}$ 、 $R^{6.6}$ 、 $R^{6.7}$ 、 $R^{6.8}$ 、 $R^{6.9}$ 、又は $R^{6.10}$ と称されても良く、その場合に、 R^3 の定義は、（独立に割り当てられる） $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ が担い； R^5 の定義は、（独立に割り当てられる） $R^{5.1}$ 、 $R^{5.2}$ 、 $R^{5.3}$ 、 $R^{5.4}$ が担い；又は、 R^6 の定義は、（独立に割り当てられる） $R^{6.1}$ 、 $R^{6.2}$ 、 $R^{6.3}$ 、 $R^{6.4}$ 、 $R^{6.5}$ 、 $R^{6.6}$ 、 $R^{6.7}$ 、 $R^{6.8}$ 、 $R^{6.9}$ 、又は $R^{6.10}$ が担う。 R^3 、 R^5 、又は R^6 の定義内で使用される可変要素、及び／又は複数の場合で見られ、異なっている他の可変要素を同様に、適切に標識して、各基をより明瞭に識別するようにしても良い。

30

【0832】

実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、全ての立体異性体のラセミ混合物である。実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、全てのエナンチオマーのラセミ混合物である。実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、二つの相反する立体異性体のラセミ混合物である。実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、二つの相反するエナンチオマーのラセミ混合物である。実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、単一の立体異性体である。実施形態において、別段の断りがない限り、本明細書に記載の化合物は、単一のエナンチオマーである。実施形態において、当該化合物は、本明細書に記載の化合物である（例えば、態様、実施形態、実施例、図面、表、図式又は特許請求の範囲中のもの）。

40

【0833】

III. 医薬組成物

1態様において、実施形態を含む本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（

50

II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IId)、(IId-1)、(IId-2)、(IId-3)、(IId-4)、(IId-5)、(IId-6)、(IId-7)、(IId-8)、(IId-9)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(VI)、又は(VII))及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0834】

本明細書に記載の化合物(例えば、CCR4阻害剤)は、対象者への投与に好適な組成物の形態であることができる。そのような組成物は、化合物(例えば、CCR4阻害剤)及び1以上の薬学的に許容される若しくは生理的に許容される希釈剤、担体若しくは賦形剤を含む「医薬組成物」である。実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、CCR4阻害剤)は、治療上許容される量で存在する。当該医薬組成物は、本明細書に記載の方法で使用するすることができる。例えば、当該医薬組成物は、エクス・ピボ若しくはイン・ピボで対象者に投与して、本明細書に記載の治療方法及び予防方法及び使用を実施することができる。

【0835】

本発明の医薬組成物は、所期の方法及び投与経路と適合するように製剤することができ、例示的投与経路について本明細書で記載する。

【0836】

有効成分(例えば、CCR4機能の阻害剤、本明細書に記載の化合物)を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ剤、水系若しくは油系懸濁液、分散性粉体若しくは粒剤、乳濁液、硬若しくは軟カプセル、又はシロップ、液剤、マイクロビーズ又はエリキシル剤として、経口使用に適した形態であることができる。経口使用向けの医薬組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知の方法に従って調製することができる、そのような組成物は、1以上の作用剤、例えば甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤を含むことで、医薬として見た目及び風味が良い製剤を提供することができる。錠剤、カプセルなどは、製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合されて有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、コーンスターチ若しくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン及びアカシア；並びに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸若しくはタルクであることができる。

【0837】

経口投与に適した錠剤、カプセルなどは、コーティングされていなくても良いが、公知の技術によってコーティングされて、消化管中での崩壊や吸収を遅らせることで、持続的作用を提供するようにしても良い。例えば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。それらは、当業界で公知の技術によってコーティングして、徐放のための浸透圧治療錠剤を形成しても良い。別の作用剤には、投与される組成物の送達を制御するための生物分解性若しくは生物適合性粒子又はポリマー物質、例えばポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ無水物、ポリグリコール酸、エチレン-酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン、又はラクチド／グリコリドコポリマー、ポリラクチド／グリコリドコポリマー、又はエチレン酢酸ビニルコポリマーなどがある。例えば、経口剤は、コアセルベーション技術又は界面重合によって製造されるマイクロカプセル中に、ヒドロキシメチルセルロース若しくはゼラチン-マイクロカプセル若しくはポリ(メタクリル酸メチル(methyl metacrylate))マイクロカプセルを用いることで、又はコロイド薬送達系中に封入することができる。コロイド分散系には、巨大分子複合体、ナノカプセル、ミクロスフィア、マイクロビーズ及び脂質系、例えば水中油系乳濁液、ミセル、混合ミセル及びリポソームなどがある。上記製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。

【0838】

10

20

30

40

50

経口使用製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリン又は微結晶セルロースと混和されている硬ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が水若しくは油系媒体、例えば落花生油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混和されている軟ゼラチンとして提供することもできる。

【0839】

水系懸濁液は、その製造に好適な賦形剤と混和した形で活性材料を含む。そのような賦形剤には、懸濁剤、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、ヒドロキシ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、トラガカントガム及びアカシアガム；分散剤又は湿展剤、例えば天然ホスファチド（例えば、レシチン）、或いはアルキレンオキサイ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）、又はエチレンオキサイ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）、又はエチレンオキサイドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、又はエチレンオキサイドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導され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タンモノオレエート）があり得る。水系懸濁液には、1以上の保存剤を含有させることもできる。

10

【0840】

油系懸濁液は、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油などの植物油又は液体パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、蜜ろう、硬パラフィン若しくはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記のような甘味剤及び香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を得ることができる。

20

【0841】

水を加えることで水系懸濁液を調製する上で好適な分散性粉体及び粒剤では、有効成分を、分散剤若しくは湿展剤、及び任意に1以上の懸濁剤及び／又は保存剤と混合する。好適な分散剤若しくは湿展剤及び懸濁剤の例を本明細書で示している。

【0842】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形とすることもできる。油相は、オリーブ油若しくは落花生油などの植物油又は液体パラフィンなどの鉱油、或いはそれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤には、例えばアカシアガム及びトラガカントガムなどの天然ガム類；例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド；並びに、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸、ヘキシトール無水物から誘導されるエステル若しくは部分エステル、及び例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと部分エステルとの縮合生成物があり得る。

30

【0843】

医薬組成物は、治療上有効量の本明細書に記載のCCR4阻害剤及び1以上の薬学的に及び生理的に許容される製剤作用剤を含むことができる。好適な薬学的に許容される又は生理的に許容される希釈剤、担体又は賦形剤には、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン類、エチル又はn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート）、乳化剤、懸濁剤、分散剤、溶媒、充填剤、増量剤、清浄剤、緩衝剤、媒体、希釈剤及び／又は補助剤などがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、好適な媒体は、生理食塩水又はクエン酸緩衝生理食塩水であることができ、非経口投与用の医薬組成物で一般的な他の材料を補充しても良い。さらなる媒体の例には、中性緩衝生理食塩水又は血清アルブミンと混合した生理食塩水がある。本明細書で想到される医薬組成物及び製剤中で使用可能な各種緩衝剤については、当業者であれば容易にわかるであろう。代表的な緩衝剤には、薬学的に許容される弱酸、弱塩基又はそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。1例として、緩衝剤成分は、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸及びそれらの塩などの水溶性材料であることができ

40

50

る。許容される緩衝剤には、例えば *Tris* 緩衝剤；*N*－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－*N*’－（２－エタンスルホン酸）（*HEPES*）；２－（*N*－モルホリノ）エタンスルホン酸（*MES*）；２－（*N*－モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（*MES*）；３－（*N*－モルホリノ）プロパンスルホン酸（*MOPS*）；及び *N*－トリス〔ヒドロキシメチル〕メチル－３－アミノプロパンスルホン酸（*TAPS*）などがある。

【０８４４】

医薬組成物を製剤した後、それは、液剤、懸濁液、ゲル、乳濁液、固体、又は脱水若しくは凍結乾燥粉末として無菌バイアル中で保存することができる。そのような製剤は、即時使用形態、使用前に再生を必要とする凍結乾燥型、使用前に希釈を必要とする液体型、又は他の許容される形態で保存することができる。一部の実施形態において、医薬組成物は、単回使用容器（例えば、単回使用のバイアル、アンプル、注射器、又は自己注射器（例えば、*Epipen*（*R*））と同様）に入れて提供されるが、複数回使用容器（例えば、多回使用バイアル）は、他の実施形態で提供される。

10

【０８４５】

製剤は、急速な分解若しくは身体からの排出に対して組成物を保護するために単体を含むこともでき、それには例えば徐放製剤、例えばリポソーム類、ヒドロゲル類、プロドラッグ類及びマイクロカプセル化送達系がある。例えば、単独又は口との組み合わせでのモノステアリン酸グリセリル若しくはステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。薬剤送達装置を用いて、*CCR4* 阻害剤（例えば、本明細書に記載の化合物）の送達を行うことができ、それには例えばインプラント（例えば、埋め込み型ポンプ）及びカテーテル系、低速注射ポンプ及び機器があり、これらはいずれも当業者には公知である。

20

【０８４６】

規定の期間をかけて本明細書に開示の化合物（例えば、*CCR4* 阻害剤）を放出するのに、通常は皮下若しくは筋肉投与されるデポー注射剤を用いることもできる。デポー注射剤は通常、固体若しくは油系であり、通常は、本明細書に記載の製剤成分の少なくとも一つを含む。当業者は、デポー注射剤の可能な製剤及び使用には慣れている。

【０８４７】

医薬組成物は、無菌注射水系若しくは油系懸濁液の形態であることができる。この懸濁液は、本明細書で言及の好適な分散剤若しくは湿展剤及び懸濁剤を用いて公知の技術に従って製剤することができる。無菌注射製剤は、無毒性で非経口的に許容される希釈剤若しくは溶媒中の無菌注射液剤若しくは懸濁液であることもでき、例えば１，３－ブタンジオール中溶液としてである。使用可能である許容される希釈剤、溶媒及び分散媒には、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液、*Cremophor*（*R*） *EL*（*BASF*，*Parsippany*，*NJ*）又はリン酸緩衝生理食塩水（*PBS*）、エタノール、多価アルコール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、及びそれらの好適な混合物などがある。さらに、無菌固定油が、従来のように溶媒若しくは懸濁媒体として用いられ；それに関しては、あらゆる商標の固定油を用いることができ、合成モノ若しくはジグリセリドなどがある。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の製剤で使用される。吸収を遅延させる作用剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウム若しくはゼラチン）を含ませることで、特定の注射製剤の長期吸収を達成することができる。

30

40

【０８４８】

本発明は、直腸投与用の坐剤の形態での本明細書に記載の化合物（例えば、*CCR4* 阻害剤）の投与を想定するものである。坐剤は、通常は温度では固体であるが、直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出する好適な無刺激性賦形剤と薬剤を混合することで調製することができる。そのような材料には、カカオバター及びポリエチレングリコール類などがあるが、それらに限定されるものではない。

【０８４９】

本明細書に記載の化合物（例えば、*CCR4* 阻害剤）は、現在知られているか、将来的

50

に開発されるいずれか他の好適な医薬組成物（例えば、経鼻使用又は吸入使用用の噴霧剤）の形態であることができる。

【0850】

IV. 使用方法

別の態様において、C-Cケモカイン受容体4型（CCR4）の阻害方法であって、実施形態を含む本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII））又はその薬学的に許容される塩とCCR4を接触させることを含む方法が提供される。

10

【0851】

1態様において、CCR4が媒介する疾患若しくは障害の治療又は予防方法であって、治療若しくは予防を必要とする対象者に対して、治療上有効量の実施形態を含む本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII））又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

20

【0852】

実施形態において、当該方法は、治療上有効量の実施形態を含む本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII））又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0853】

実施形態において、前記疾患又は障害は、免疫若しくは炎症性の疾患若しくは障害である。実施形態において、本明細書に開示の免疫若しくは炎症性の疾患若しくは障害の治療方法はさらに、本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と組み合わせて抗炎症薬を併用投与することを含む。実施形態において、抗炎症剤は、サリドマイド若しくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール又はカルシポトリオール、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与剤（CINOD）、グルココルチコステロイド、メトトレキセート、レフルノミド（leflunomide）、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィン、鎮痛薬；ジアセレイン、ヒアルロン酸誘導体又は栄養補給剤である。

30

【0854】

実施形態において、疾患又は障害は、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、若年発症糖尿病、I型糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、脈管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性座瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症又はアトピー性皮膚炎である。

40

50

【0855】

実施形態において、前記疾患若しくは障害は、心血管若しくは代謝性の疾患若しくは障害である。実施形態において、本明細書に開示の心血管若しくは代謝性の疾患若しくは障害の治療方法はさらに、本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と組み合わせて、心血管薬又は代謝障害薬を併用投与することを含む。実施形態において、前記心血管薬は、カルシウムチャンネル遮断薬、β-アドレナリン受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシン-2受容体拮抗薬、脂質低下剤、血球形態の調節剤、血栓溶解薬又は抗凝血剤である。

10

【0856】

実施形態において、前記疾患若しくは障害は、がんである。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と組み合わせて、化学療法剤若しくは抗がん剤を併用投与することを含む。実施形態において、前記化学療法剤若しくは抗がん剤は、抗増殖／抗腫瘍薬、抗代謝薬、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体低下剤、抗アンドロゲン薬、LHRH拮抗薬又はLHRH作動薬、プロゲステロン、アロマターゼ阻害薬、5α-還元酵素の阻害剤、癌細胞浸潤を阻害する薬剤、増殖因子機能の阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；抗血管新生薬、血管損傷剤、アンチセンス療法に使用される薬剤、抗rasアンチセンス剤、遺伝子療法で使用される薬剤、免疫療法剤、又は抗体である。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）及び治療上有効量のCCR4阻害剤、PD-L1／PD-1経路の阻害剤、CTLA-4の阻害剤又はCD137の作動性抗体（4-1BB）のうちの少なくとも二つと組み合わせて、化学療法薬又は抗がん剤を併用投与することを含む。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）及び治療上有効量のCCR4阻害剤、免疫調節剤又は表1からの薬剤、又はこれらのいずれかの組み合わせの少なくとも二つと組み合わせて、化学療法薬又は抗がん剤を併用投与することを含む。

20

30

40

【0857】

実施形態において、前記疾患若しくは障害は炎症性腸疾患である。実施形態において、前記疾患若しくは障害は関節リウマチである。実施形態において、前記疾患若しくは障害は乾癬である。実施形態において、前記疾患若しくは障害には、アレルギー関連障害（例

50

例えば、過敏症及びアナフィラキシー反応）；消化管障害（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎及び腸炎）；乾癬及び炎症性皮膚炎（例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚筋炎、蕁麻疹及びそう痒症）；血管炎；強皮症；喘息、COPD、及び呼吸器アレルギー疾患（例えば、アレルギー性鼻炎及び過敏性肺疾患）；自己免疫疾患、例えば関節炎（例えば、関節リウマチ及び乾癬性関節炎）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病及び糸球体腎炎；移植片拒絶反応（例えば、同種移植拒絶反応）；移植片拒絶反応（例えば、固形臓器）；がん、例えば白血病、リンパ腫及び転移がん、特に固形腫瘍（例えば、胃がん）；及び望ましくない炎症応答及び／又は免疫応答の阻害が望まれる他の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、神経変性病（例えば、アルツハイマー病）、脳炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、サルコイドーシス、アレルギー性結膜炎、耳炎及び副鼻腔炎などがある。特定の実施形態において、CCR4が媒介する疾患、障害又は状態は、喘息、COPD、鼻炎、特発性肺線維症、乾癬及び接触性皮膚炎である。実施形態において、前記疾患若しくは障害には、肺線維症、肝炎、喘息、アトピー性皮膚炎、がん（例えば、甲状腺癌、胆管癌、膵臓癌、皮膚メラノーマ、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌）、又は肉芽腫進行などがある。

【0858】

実施形態において、当該方法はさらに、治療上有効量の実施形態を含む本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII））又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0859】

実施形態において、免疫、炎症若しくはがん関連の疾患、障害および状態の治療又は予防のための本明細書で開示の化合物の投与。そのような疾患、障害および状態については、本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4阻害剤）によって治療又は予防可能な他の病気のように、別段で詳細に説明される。

【0860】

本明細書に開示の治療法の1以上の物理特性及び／又はそれらを投与する方法を改善することが有益である場合が非常に多い。物理特性の改善には、例えば、水溶解度、バイオアベイラビリティ、血清半減期及び／又は治療薬半減期の上昇方法；及び／又は生理活性の調節方法などがある。当業界で公知の改変には、ペグ化、Fc融合及びアルブミン融合などがある。巨大分子剤（例えば、ポリペプチド）に関連しているが、そのような改変については、最近、特定の小分子で評価されている。例を挙げると、Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(9): 3370-73) が、免疫グロブリンFcドメインに結合したアデノシン2a受容体の小分子作動薬を記載している。小分子-Fc複合体は強力なFc受容体及びアデノシン2a受容体相互作用を保持し、結合していない小分子と比較して優れた特性を示した。PEG分子の小分子治療剤への共有結合についても報告がある(Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38: 421-44)。

【0861】

実施形態において、本発明の化合物は、IBD（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎、これらはいずれも、消化管のいずれかの部分に影響を与える慢性特発性疾患であり、多くの有害効果に関連しており、長期潰瘍性大腸炎の患者は、結腸がんを発症するリスクが高い。）の治療及び予防において有効である。現行のIBD治療は、炎症症状の抑制を目的とするものであり、ある種の薬剤（例えば、コルチコステロイド類、アミノサリチル酸類及び標準的な免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、アザチオプリン、及びメトトレキサート））では限定的にしか奏功していないが、長期療法は肝臓損傷（例えば、線維症又

は肝硬変）及び骨髓抑制を生じる可能性があり、患者はそのような治療に対して不応性となる場合が多い。

【0862】

本明細書に記載の化合物を用いて、免疫応答を上昇又は強化し；ワクチン効力上昇のように免疫化を改善し；炎症を増進させることができる。免疫不全症、免疫抑制薬治療、急性及び／又は慢性感染、及び加齢に関連する免疫不全を、本明細書に開示の化合物を用いて治療することができる。本明細書に記載の化合物を用いて、医原的に誘発された免疫抑制を患う患者、例えば、骨髓移植、化学療法若しくは放射線療法を受けた患者の免疫系を刺激することもできる。

【0863】

本発明によれば、化合物又はその医薬塩を用いて、増殖性の状態若しくは障害、例えばがん、例えば、子宮、子宮頸、乳房、前立腺、精巣、消化管（例えば、食道、中咽頭、胃、小腸及び大腸、結腸又は直腸）、腎臓、腎細胞、骨、骨髓、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、脾臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳（例えば、神経膠腫）、神経節、中枢神経系（CNS）及び末梢神経系（PNS）のがん、及び造血系及び免疫系（例えば、脾臓又は胸腺）のがんを治療又は予防することができる。実施形態において、他のがん関連の疾患、障害若しくは状態、例えば免疫原性腫瘍、非免疫原性腫瘍、潜伏腫瘍、ウィルス誘発がん（例えば、上皮細胞がん、内皮細胞がん、扁平上皮癌及び乳頭腫ウィルス）、腺癌、リンパ腫、癌、メラノーマ、白血病、骨髓腫、肉腫、奇形癌、化学物質誘発がん、転移がん、及び血管形成の治療又は予防方法がある。実施形態には、例えば、制御性T細胞及び／又はCD8+T細胞の活性を調節することで、腫瘍細胞又はがん細胞抗原に対する耐性を低下させることが含まれる（例えば、Ramirez-Montagut, et al. (2003) Oncogene 22:3180-87；及び Sawaya, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:1501-09を参照）。一部の実施形態において、その腫瘍又はがんは、結腸がん、卵巣がん、乳がん、メラノーマ、肺がん、神経膠芽腫、又は白血病である。特定の実施形態において、そのがんは胃がんである。がん関連の疾患、障害及び状態という用語の使用は、広く、直接又は間接に、がんに関連する状態を指すものであり、例えば、異形成などの血管新生及び前がん状態を含む。実施形態において、がんは、甲状腺癌、胆管癌、脾臓がん、脾臓腺癌、皮膚メラノーマ、結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平上皮細胞癌である。

【0864】

実施形態において、がんは、転移性であることができるか、転移性となるリスクがあるか、血液若しくは骨髓のがん（例えば、白血病）のように拡散組織で起こり得る。一部のさらなる実施形態において、本発明の化合物を用いて、T細胞耐性を克服することができる。

【0865】

一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物及び少なくとも一つの別の治療剤若しくは診断剤（その例は、本明細書において別段で記載している。）によって、増殖性状態、がん、腫瘍、又は前がん状態を治療する方法がある。

【0866】

1態様において、本明細書に記載の化合物によって増殖性状態、がん、腫瘍、又は前がん性の疾患、障害若しくは状態を治療及び／又は予防する方法が提供される。

【0867】

がん治療方法に関係する実施形態において、治療上有効量の本明細書に記載の化合物を投与することで、いずれかの薬剤単独で投与することで認められるがん生存率より高いがん生存率となる。がん治療方法に関係するさらなる実施形態において、治療上有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4阻害剤）の投与によって、いずれかの薬剤単独の投与後に認められる腫瘍の大きさ又は腫瘍増殖の低下より、腫瘍の大きさの低下又は腫瘍増殖の遅延が大きい。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、

本明細書に記載の化合物（例えば、構造式（I）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IIc-1）、（IIc-2）、（IIc-3）、（IId）、（IId-1）、（IId-2）、（IId-3）、（IId-4）、（IId-5）、（IId-6）、（IId-7）、（IId-8）、（IId-9）、（III）、（III-1）、（IV）、（V）、（VI）若しくは（VII）の化合物）又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて、化学療法薬又は抗がん薬を投与することを含む。実施形態において、前記化学療法剤若しくは抗がん剤は、抗増殖／抗腫瘍薬、抗代謝薬、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体低下剤、抗アンドロゲン薬、LHRH拮抗薬又はLHRH作動薬、プロゲステロン、アロマターゼ阻害薬、5 α -還元酵素の阻害剤、癌細胞浸潤を阻害する薬剤、増殖因子機能の阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；抗血管新生薬、血管損傷剤、アンチセンス療法に使用される薬剤、抗rasアンチセンス、遺伝子療法で使用される薬剤、免疫療法剤、又は抗体である。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、治療上有効量のCCR4阻害剤、PD-L1／PD-1経路の阻害剤、CTLA-4の阻害剤又はCD137の作動性抗体（4-1BB）のうちの少なくとも二つを併用投与することを含む。実施形態において、本明細書に開示のがんの治療方法はさらに、治療上有効量のCCR4阻害剤、免疫調節剤であることができる薬剤又は表1からの薬剤の少なくとも二つを併用投与することを含む。

【0868】

CCR4活性の阻害は、中枢神経系に何らかの関連を有する神経、神経精神医学的、神経変性その他の疾患、障害および状態、例えば認知機能及び／又は運動機能の障害に関連する障害の治療又は予防のための重要な戦略も代表し得る。これらの疾患、障害および状態の多くは、免疫及び／又は炎症成分を含む。実施形態において、その疾患若しくは障害は、パーキンソン病、錐体外路症候群（EPS）、ジストニア、静座不能、遅発性ジスキネジー、むずむず脚症候群、癲癇、睡眠時周期的脚運動、注意力欠如障害、抑鬱、不安、認知症、アルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症、脳虚血、出血性脳卒中、くも膜下出血、又は外傷性脳損傷である。

【0869】

本発明の実施形態は、少なくとも若干のレベルのCCR4調節が有益であり得る他の障害の治療若しくは予防のため、対象者に対して、本明細書に記載の化合物を投与することを想定するものである。そのような疾患、障害および状態には、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、例えば慢性気管支炎及び肺気腫、特発性肺線維症、アトピー性皮膚炎若しくは接触性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ、アレルギー性結膜炎、血栓症、心筋及び脳の再灌流損傷、慢性糸球体腎炎、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、及び疼痛などがあり得る。別の疾患、障害および状態には、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、真菌感作による重度喘息及び侵襲若しくはコロニー形成を含む真菌の病原性役割が関与する疾患（例えば、侵入性アスペルギルス症、アスペルギルス腫又はカンジダ症）などがある。

【0870】

実施形態において、当該疾患若しくは障害には、心血管（例えば、心虚血）、代謝（例えば、膵島炎（insulinitis）糖尿病の進行）、肝臓（例えば、肝線維症、NASH、及びNAFLD）、眼科的（例えば、糖尿病性網膜症）、及び腎臓（例えば、腎不全）の障害などがある。

【0871】

本明細書には、いずれか適切な方法で、本明細書に記載の化合物及びその組成物（例えば、医薬塩、医薬組成物）を投与することが記載されている。好適な投与経路には、経口、非経口（例えば、筋肉、静脈、皮下（例えば、注射又はインプラント）、腹腔内、大槽内、関節内、腹腔内、脳内（実質内）及び脳室内）、経鼻、経膈、舌下、眼内、直腸、局

所（例えば、経皮）、口腔及び吸入などがある。通常は皮下又は筋肉投与されるデポー注射を用いて、規定の期間にわたって本明細書に開示の化合物を放出することもできる。実施形態において、投与は経口投与である。

【0872】

1態様において、本明細書に記載の化合物によって、ある種の心血管関連及び／又は代謝関連の疾患、障害及び状態、並びにそれらに関連する障害を治療及び／又は予防する方法が提供される。

【0873】

本発明の化合物は、例えば投与目標（例えば、所望の解決程度）；製剤の投与を受けている対象者の年齢、体重、性別及び健康状態及び身体状態；及び疾患、障害、状態若しくはそれらの症状によって決まる量で、対象者に投与することができる。投与法は、投与される薬剤関連の有害効果の存在、性質及び程度も考慮することができる。有効な投与量及び投与法は、例えば、安全性及び用量漸増試験、イン・ビボ試験（例えば、動物モデル）、及び当業者に公知の他の方法から容易に決定することができる。

【0874】

概して、投与パラメータは、投与量が、対象者に対して不可逆的に有毒であると考えられる量（最大耐容用量（MTD））未満であり、対象者に対して測定可能な効果を生じるのに必要な量以上であることを示すものである。そのような量は、投与経路及び他の要素を考慮して、例えばADME関連の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータによって決定される。

【0875】

有効用量（ED）は、薬剤を服用する対象者の一部において治療応答又は所望の効果を生じる薬剤の用量又は量である。薬剤の「有効用量中央値」又はED50は、その投与を受ける群の50%において治療応答又は所望の効果を生じる薬剤の用量又は量である。ED50は一般には、薬剤の効果の妥当な予測値の尺度として用いられるが、それが必ずしも、全ての関係する要素を考慮して臨床担当者が適切と考えるであろう用量とは限らない。従って、状況によっては、有効量はED50計算値より大きく、他の状況では、有効量はED50計算値未満であり、さらに他の状況では、有効量はED50計算値と同じである。

【0876】

さらに、本発明の化合物の有効用量は、対象者に対して単回又は複数回投与した場合に、健常対象者と比較して望ましい結果を生じる量であることができる。例えば、特定の障害を経験している対象者については、有効用量は、その障害の診断パラメータ、尺度、マーカーなどを、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%強改善する用量であることができ、100%は正常対象者が示す診断パラメータ、尺度、マーカーなどと定義される。

【0877】

実施形態において、本明細書に記載の化合物は、所望の治療効果を得るために、約0.01mg/kg～約50mg/kg、又は約1mg/kg～約25mg/kg対象者体重／日の用量レベルで、1日1回、2回、3回、4回又はそれ以上の回数で投与（例えば、経口投与）することができる。経口剤の投与の場合、当該組成物は、有効成分0.05～1000ミリグラム、特には有効成分0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、125.0、150.0、175.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0ミリグラムを含む錠剤、カプセルなどの形態で提供することができる。薬学的に許容される担体、希釈剤及び／又は賦形剤が、約0.1g～約2.0gの量で存在していても良い。

【0878】

実施形態において、所望の化合物の用量が、「単位製剤」中に含まれる。「単位製剤」という表現は、物理的に分離した単位を指し、各単位は、所望の効果を生じるだけの所定量の化合物（例えば、CCR4阻害剤）を含む。単位製剤のパラメータが、特定の薬剤及び達成されるべき効果によって決まることは明らかであろう。

【0879】

V. キット

1 態様において、本明細書では、本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4阻害剤）又はその医薬組成物を含むキットが提供される。そのキットは通常、下記に記載の各種成分を収納した物理構造の形態であることができ、例えば上記の方法を実施するのに用いることができる。

【0880】

キットは、本明細書に開示の化合物の1以上を含むことができ（例えば、無菌容器中で提供される）、それは、対象者への投与に好適な医薬組成物の形態であることができる。本明細書に記載の化合物（例えば、CCR4阻害剤）は、即時使用される形態（例えば、錠剤又はカプセル）で、又は、例えば、投与前の再生若しくは希釈を必要とする形態（例えば、粉末）で提供することができる。化合物（例えば、CCR4阻害剤）が、ユーザーによる再生若しくは希釈を必要とする形態のものである場合、そのキットは、その化合物とともに又はそれから分離されて包装された、希釈剤（例えば、無菌水）、緩衝剤、薬学的に許容される賦形剤なども含むことができる。キットの各構成要素は、個々の容器内に同封しても良く、各種容器全てを単一のパッケージ内に入れても良い。本発明のキットは、中に入っている構成要素を適切に維持するのに必要な条件に合わせて設計することができる（例えば、冷蔵又は冷凍）。

【0881】

キットは、中に入っている構成要素についての識別情報を含むラベル若しくは添付書類及び使用説明書（例えば、投与パラメータ、有効成分の臨床薬理、例えば作用機序、薬物動態及び薬力学、有害効果、禁忌など）を含んでいることができる。ラベル又は添付文書は、ロット番号及び有効期限などの製造者情報を含むことができる。ラベル又は添付書類は、例えば、構成要素を収容した物理構造物に組み込まれたり、その物理構造物内で分離して収容されていたり、又はキットの一つの構成要素（例えば、アンプル、管若しくはバイアル）に固定されていても良い。

【0882】

ラベル又は添付文書はさらに、ディスク（例えば、ハードディスク、カード、メモリーディスク）、光学ディスク（例えば、CD-又はDVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁気テープ）、又は電気記憶媒体（例えばRAM及びROM）又はこれらのハイブリッド（例えば、磁気/光学記憶媒体、FLASHメディア若しくはメモリー型カード）などのコンピュータ可読媒体を含むことができるか、それに組み込むことができる。一部の実施形態において、実際の説明書はキット中には存在せず、例えば、インターネットを介して遠隔ソースから説明書を取得する手段が提供される。

【0883】

VI. 実施形態

実施形態1. 下記構造式(I)を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0884】

10

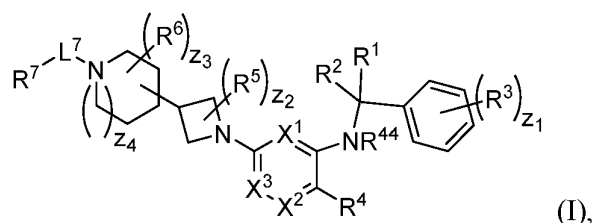
20

30

40

50

【化 170】



式中、

X^1 は、 CR^8 又は N であり；

X^2 は、 CR^9 又は N であり；

X^3 は、 CR^{10} 又は N であり；

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 、及び $n44$ は独立に、 $0 \sim 4$ の整数であり；

$m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m7$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v7$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 、及び $v44$ は独立に、 1 又は 2 であり；

$z1$ は、 $0 \sim 5$ の整数であり；

$z2$ は、 $0 \sim 4$ の整数であり；

$z3$ は、 $0 \sim 11$ の整数であり；

$z4$ は、 $0 \sim 2$ の整数であり；

L^7 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7 \cdot 2B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキレン、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキレン、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレン、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキレン、置換されている若しくは置換されていないアリーレン、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリーレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1_3}$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1_2}$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_m1$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1_3}$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1_2}$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1_3}$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1_2}$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m2$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1_3}$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1_2}$ 、 $-OCH_2X^{2 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^3 は独立に、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1_3}$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1_2}$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$

、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m3$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{3\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

10

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり、又は X^2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

20

R^5 は独立に、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{5\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

30

R^6 は独立に、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{6\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_m6$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{6\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

40

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_m7$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

50

7C 、 $-OR^7A$ 、 $-NR^7BSO_2R^7A$ 、 $-NR^7BC(O)R^7D$ 、 $-NR^7BC(O)OR^7D$ 、 $-NR^7BOR^7D$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^8A$ 、 $-SO_{v8}NR^8BR^8C$ 、 $-NHN R^8BR^8C$ 、 $-ONR^8BR^8C$ 、 $-NHC(O)NHN R^8BR^8C$ 、 $-NHC(O)NR^8BR^8C$ 、 $-N(O)_m8$ 、 $-NR^8BR^8C$ 、 $-C(O)R^8D$ 、 $-C(O)OR^8D$ 、 $-C(O)NR^8BR^8C$ 、 $-OR^8A$ 、 $-NR^8BSO_2R^8A$ 、 $-NR^8BC(O)R^8D$ 、 $-NR^8BC(O)OR^8D$ 、 $-NR^8BOR^8D$ 、 $-OCX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^9A$ 、 $-SO_{v9}NR^9BR^9C$ 、 $-NHN R^9BR^9C$ 、 $-ONR^9BR^9C$ 、 $-NHC(O)NHN R^9BR^9C$ 、 $-NHC(O)NR^9BR^9C$ 、 $-N(O)_m9$ 、 $-NR^9BR^9C$ 、 $-C(O)R^9D$ 、 $-C(O)OR^9D$ 、 $-C(O)NR^9BR^9C$ 、 $-OR^9A$ 、 $-NR^9BSO_2R^9A$ 、 $-NR^9BC(O)R^9D$ 、 $-NR^9BC(O)OR^9D$ 、 $-NR^9BOR^9D$ 、 $-OCX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり、又は X^2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；又は X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10}A$ 、 $-SO_{v10}NR^{10}BR^{10}C$ 、 $-NHN R^{10}BR^{10}C$ 、 $-ONR^{10}BR^{10}C$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10}BR^{10}C$ 、 $-NHC(O)NR^{10}BR^{10}C$ 、 $-N(O)_m10$ 、 $-NR^{10}BR^{10}C$ 、 $-C(O)R^{10}D$ 、 $-C(O)OR^{10}D$ 、 $-C(O)NR^{10}BR^{10}C$ 、 $-OR^{10}A$ 、 $-NR^{10}BSO_2R^{10}A$ 、 $-NR^{10}BC(O)R^{10}D$ 、 $-NR^{10}BC(O)OR^{10}D$ 、 $-NR^{10}BOR^{10}D$ 、 $-OCX^{10\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10\cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；又は X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、又は置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されて

10

20

30

40

50

いないヘテロアリールを形成していても良く；

R^{44} は、水素、 $-CX^{44.1}_3$ 、 $-CHX^{44.1}_2$ 、 $-CH_2X^{44.1}$ 、 $-SO_{n4}$ 、 R^{44A} 、 $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 $R^{7.2B}$ 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{44A} 、 R^{44B} 、 R^{44C} 、及び R^{44D} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；同一の窒素原子に結合した R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{44B} 、及び R^{44C} 置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、及び $X^{44.1}$ は独立に、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ であり；

X^1 、 X^2 及び X^3 のうちの少なくとも一つはNである。

【0885】

実施形態2. z_2 が0である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0886】

実施形態3. z_4 が1である、実施形態1～2の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0887】

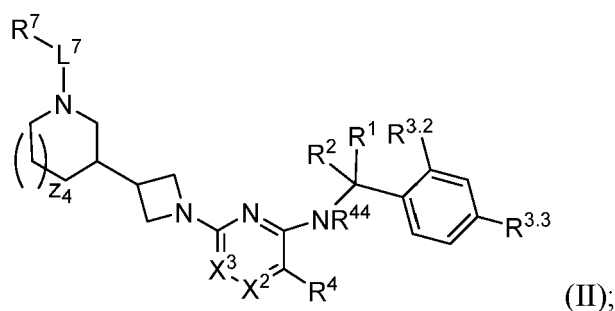
実施形態4. z_1 が2である、実施形態1～3のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0888】

実施形態5. 前記化合物が下記構造式(II)を有する、実施形態1～4のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0889】

【化171】



式中、

R^4 は、水素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、置換されている若

しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

$R^{3 \cdot 2}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 2}R^{3 \cdot 2A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 2}NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHN^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-ONR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 2}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 2D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 2B}R^{3 \cdot 2C}$ 、 $-OR^{3 \cdot 2A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}SO_2R^{3 \cdot 2A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}C(O)R^{3 \cdot 2D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}C(O)OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 2B}OR^{3 \cdot 2D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 2}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 2}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 2}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

10

$R^{3 \cdot 3}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3 \cdot 3}R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-SO_{v3 \cdot 3}NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHN^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-ONR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-N(O)_{m3 \cdot 3}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-C(O)NR^{3 \cdot 3B}R^{3 \cdot 3C}$ 、 $-OR^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}SO_2R^{3 \cdot 3A}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)R^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}C(O)OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-NR^{3 \cdot 3B}OR^{3 \cdot 3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 3}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3 \cdot 3}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；

20

$R^{3 \cdot 2A}$ 、 $R^{3 \cdot 2B}$ 、 $R^{3 \cdot 2C}$ 、 $R^{3 \cdot 2D}$ 、 $R^{3 \cdot 3A}$ 、 $R^{3 \cdot 3B}$ 、 $R^{3 \cdot 3C}$ 及び $R^{3 \cdot 3D}$ は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールであり；同一の窒素原子に結合した $R^{3 \cdot 2B}$ 、 $R^{3 \cdot 2C}$ 、 $R^{3 \cdot 3B}$ 及び $R^{3 \cdot 3C}$ 置換基が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成していても良く；

30

$n_{3 \cdot 2}$ 及び $n_{3 \cdot 3}$ は独立に、0～4の整数であり；

$m_{3 \cdot 2}$ 、 $m_{3 \cdot 3}$ 、 $v_{3 \cdot 2}$ 及び $v_{3 \cdot 3}$ は独立に、1又は2であり；

40

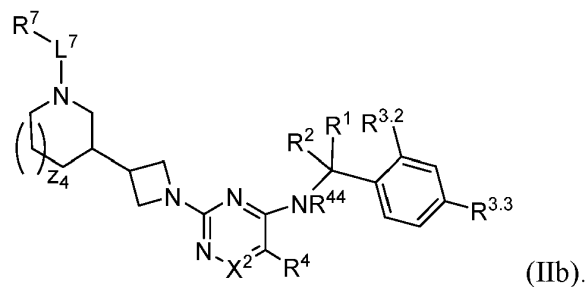
$X^{3 \cdot 2}$ 及び $X^{3 \cdot 3}$ は独立に、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。

【0890】

実施形態6． 前記化合物が、下記構造式(IIb)を有する、実施形態5の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0891】

【化 1 7 2】



10

【 0 8 9 2】

実施形態 7. X^2 が CR^9 であり；

R^9 が、水素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}_1$ 、 $-CN$ 、又は置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである、実施形態 1～6 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 8 9 3】

実施形態 8. R^9 が水素、 $-CF_3$ 、又は置換されていないメチルである、実施形態 7 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

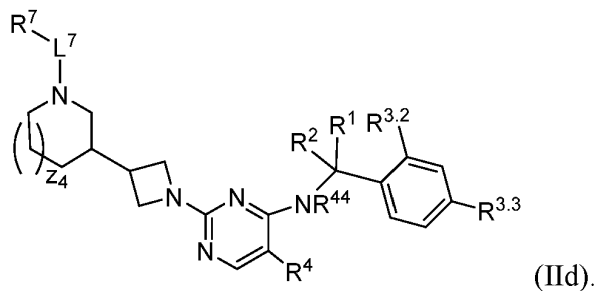
【 0 8 9 4】

実施形態 9. 前記化合物が下記構造式 (II d) を有する、実施形態 6 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【 0 8 9 5】

【化 1 7 3】



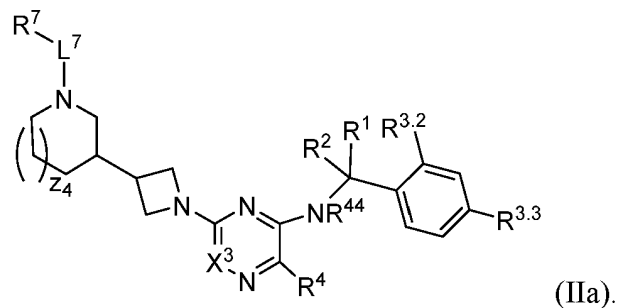
30

【 0 8 9 6】

実施形態 10. 前記化合物が下記構造式 (II a) を有する、実施形態 5 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 8 9 7】

【化 1 7 4】



40

【 0 8 9 8】

実施形態 11.

X^3 が CR^{10} であり；

50

R^{10} が、水素、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、又は置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキルである、実施形態 5～10 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0899】

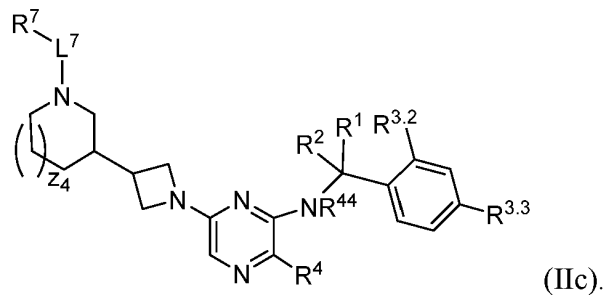
実施形態 12. R^{10} が水素又は $-CN$ である、実施形態 11 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0900】

実施形態 13. 前記化合物が下記構造式 (IIc) を有する、実施形態 10 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0901】

【化175】



【0902】

実施形態 14. R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{4 \cdot 1}$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである、実施形態 1～13 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0903】

実施形態 15. R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_4 アルキル、又は置換されている若しくは置換されていない 2～4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1～13 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0904】

実施形態 16. R^4 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ である、実施形態 1～13 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0905】

実施形態 17.

X^2 が CR^9 であり；

R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール、又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールを形成している、実施形態 1～6 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0906】

実施形態 18. R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されている若しくは置換されていない C_5-C_7 シクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない 5～7 員複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、又は置換されている若しくは置換されていない 5～6 員ヘテロアリールを形成している、実施形態 17 の化合物又

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩。

【0907】

実施形態19. R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5-C_7 シクロアルキル、置換されていない5～7員複素環アルキル、置換されていないフェニル、又は置換されていない5～6員ヘテロアリールを形成している、実施形態17の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0908】

実施形態20. R^4 及び R^9 が一緒になって、置換されていない C_5 シクロアルキル、置換されていないチエニル、又は置換されていないフェニルを形成している、実施形態17の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0909】

実施形態21. R^{44} が水素である、実施形態1～20のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0910】

実施形態22. R^1 及び R^2 が独立に、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキルである、実施形態1～21のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0911】

実施形態23. R^1 が、置換されている若しくは置換されていないアルキルである、実施形態1～22のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0912】

実施形態24. R^1 が $-CH_3$ である、実施形態1～22のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0913】

実施形態25. R^1 が水素である、実施形態1～22のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0914】

実施形態26. R^2 が、置換されている若しくは置換されていないアルキルである、実施形態1～25のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0915】

実施形態27. R^2 が $-CH_3$ である、実施形態1～25のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0916】

実施形態28. R^2 が水素である、実施形態1～25のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0917】

実施形態29. $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ が独立に、ハロゲンである、実施形態5～28のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0918】

実施形態30. $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ が独立に、塩素である、実施形態5～28のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【0919】

実施形態31. L^7 が結合、置換されている若しくは置換されていないアルキレン、又は置換されている若しくは置換されていないシクロアルキレンである、実施形態1～30のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0920】

実施形態32. L^7 が、置換されている若しくは置換されていない C_4-C_6 シクロアルキレンである、実施形態1～30のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0921】

実施形態33. L^7 が、置換されていない C_4-C_6 シクロアルキレンである、実施形

50

態 1～30 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0922】

実施形態 34. L^7 が、置換されている若しくは置換されていないシクロブチレンである、実施形態 1～30 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0923】

実施形態 35. L^7 が、置換されている若しくは置換されていないアルキレンである、実施形態 1～30 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0924】

実施形態 36. L^7 が、置換されている若しくは置換されていない C_1-C_6 アルキレンである、実施形態 1～30 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0925】

実施形態 37. L^7 が結合である、実施形態 1～30 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0926】

実施形態 38. R^7 が、水素、ハロゲン、 $-SO_n R^7 A$ 、 $-SO_v NR^7 B R^7 C$ 、 $-NHC(O)NR^7 B R^7 C$ 、 $-NR^7 B R^7 C$ 、 $-C(O)R^7 D$ 、 $-C(O)OR^7 D$ 、 $-C(O)NR^7 B R^7 C$ 、 $-OR^7 A$ 、 $-NR^7 B SO_2 R^7 A$ 、 $-NR^7 B C(O)R^7 D$ 、 $-NR^7 B C(O)OR^7 D$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである、実施形態 1～37 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0927】

実施形態 39. R^7 が、 $-OR^7 A$ 、 $-C(O)R^7 D$ 、 $-C(O)OR^7 D$ 、 $-C(O)NR^7 B R^7 C$ 、 $-SO_n R^7 A$ 、 $-SO_v NR^7 B R^7 C$ 、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないヘテロアルキル、置換されている若しくは置換されていないシクロアルキル、置換されている若しくは置換されていない複素環アルキル、置換されている若しくは置換されていないアリール又は置換されている若しくは置換されていないヘテロアリールである、実施形態 1～37 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0928】

実施形態 40. R^7 が、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_3NH SO_2CF_3$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NH SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、又は $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である、実施形態 1～37 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

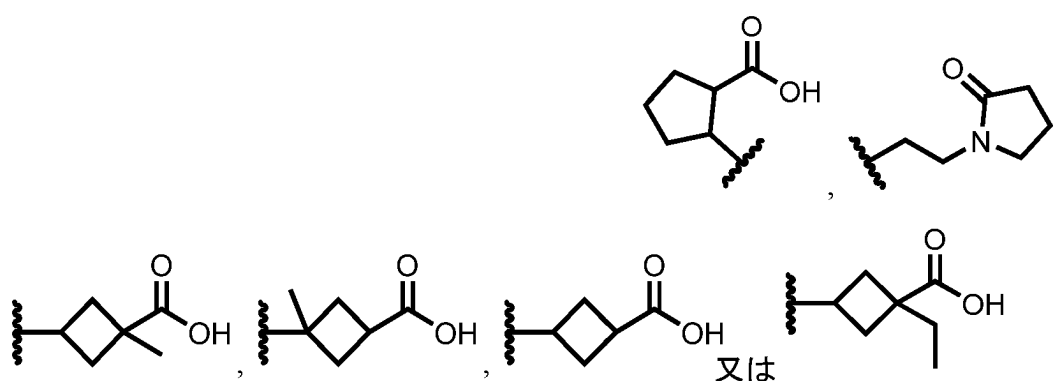
【0929】

実施形態 41. R^7 が、水素、置換されている若しくは置換されていないアルキル、置換されている若しくは置換されていないフェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_3NH SO_2CF_3$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NH SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、又は $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ である、実施形態 1～37 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

O) OCH_3 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{H})\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{Me})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-(\text{N-モルホリニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ (R及びS)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(2\text{-イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-イミダゾイル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3\text{-ピラゾイル})$ 、4-テトラヒドロピラニル、3-オキセタニル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

【0930】

【化176】



である、実施形態1～37のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0931】

実施形態42. $-\text{L}^7-\text{R}^7$ が、カルボン酸置換されているシクロブチル、カルボン酸置換されているシクロペンチル、又はヒドロキシル置換されているエチルであり；全てさらに、置換されている若しくは置換されていないアルキルで置換されていても良い、実施形態1～37のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0932】

実施形態43. 前記化合物が下記構造を有する、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0933】

10

20

30

40

50

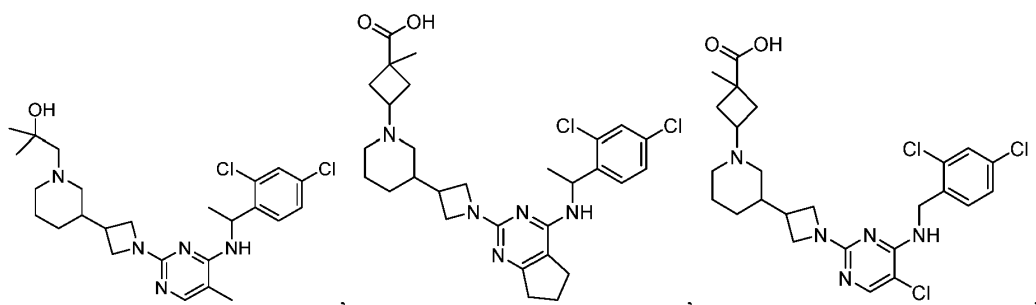
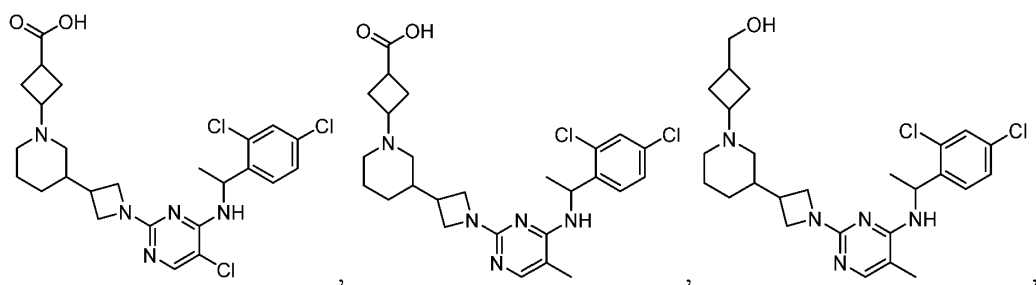
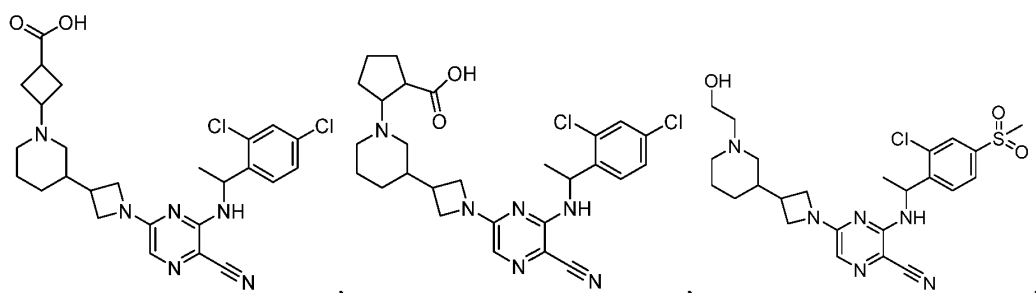
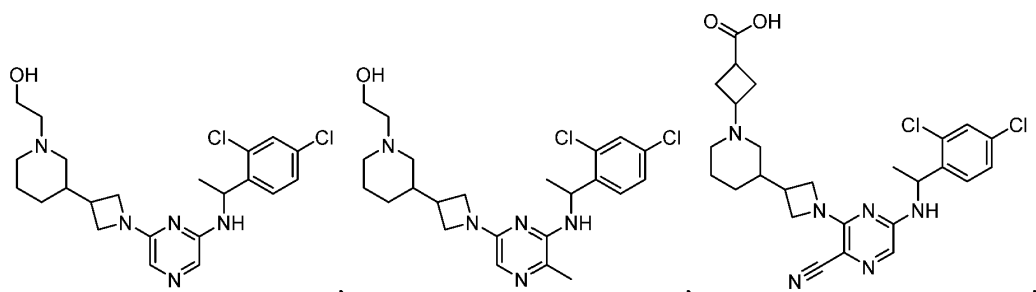
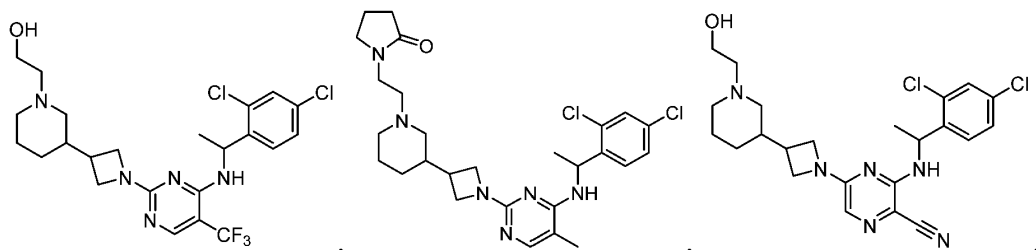
[illegible]

20

30

40

50



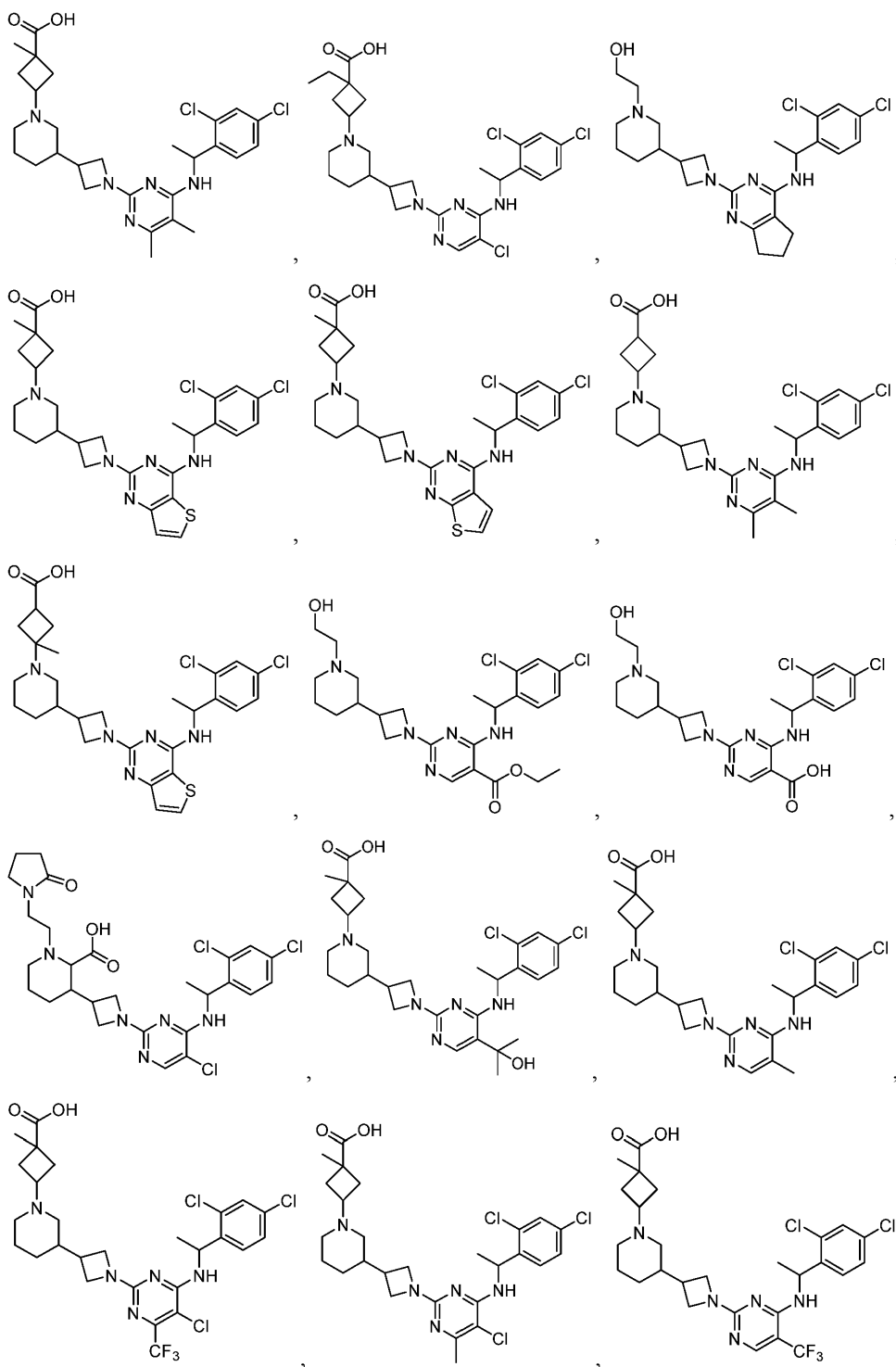
10

20

30

40

50



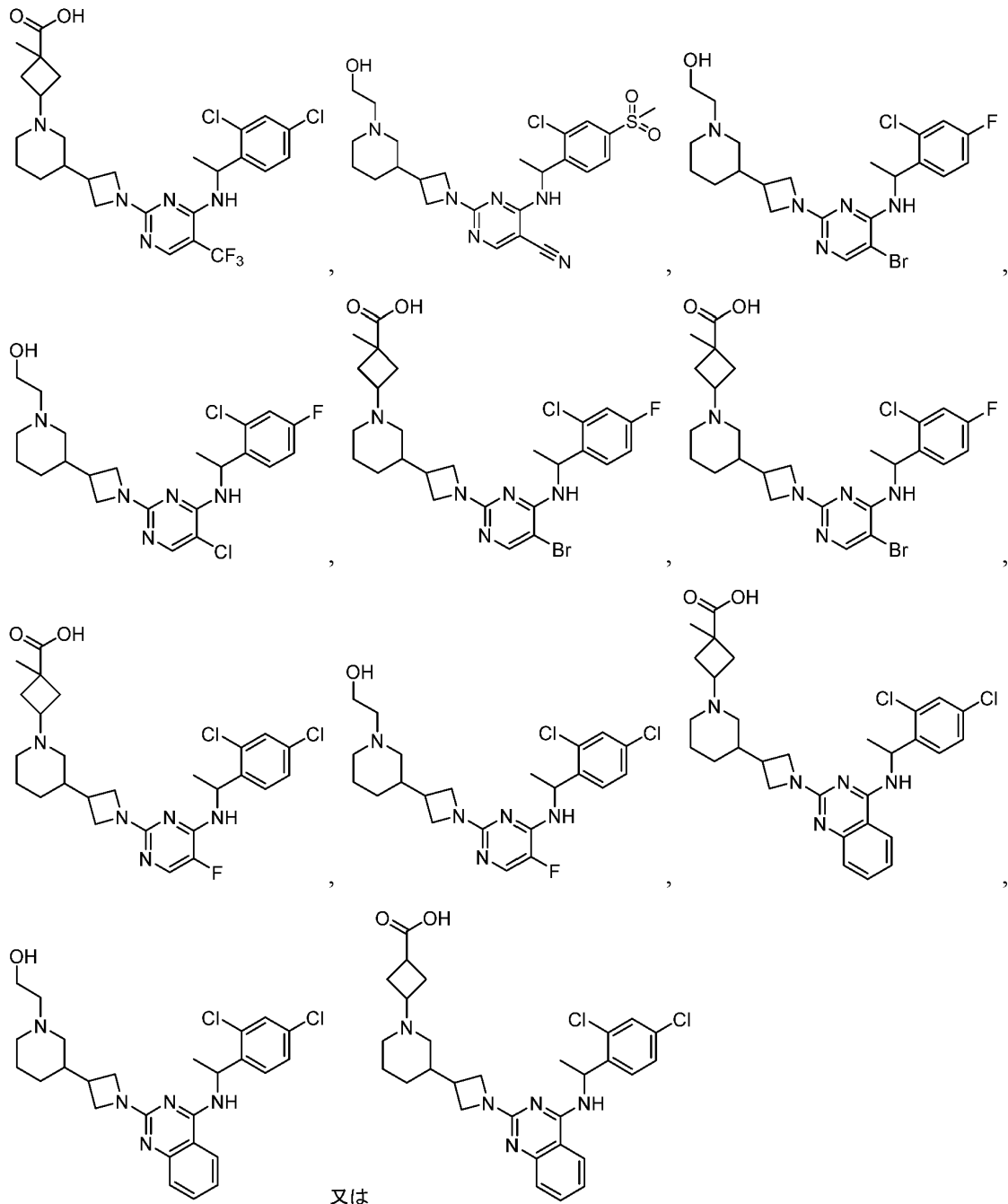
10

20

30

40

50



【0934】

実施形態44. 薬学的に許容される賦形剤及び実施形態1～43のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【0935】

実施形態45. CCR4が媒介する疾患若しくは障害の治療又は予防方法であって、治療若しくは予防を必要とする対象者に対して、治療上有効量の実施形態1～43のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0936】

実施形態46. CCR4が媒介する疾患若しくは障害の治療又は予防方法であって、治療若しくは予防を必要とする対象者に対して、治療上有効量の実施形態44の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0937】

実施形態 47. C-C ケモカイン受容体 4 型 (CCR4) の阻害方法であって、CCR4 を実施形態 1 ~ 43 のうちの一つの化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法。

【0938】

実施形態 48. 前記疾患若しくは障害が免疫若しくは炎症性の疾患若しくは障害である、実施形態 45 又は 46 のうちの一つの方法。

【0939】

実施形態 49. 対象者に対して抗炎症薬を併用投与することをさらに含む、実施形態 48 の方法。

【0940】

実施形態 50. 前記抗炎症薬が、サリドマイド若しくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール、カルシポトリオール、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与剤 (CINOD)、グルココルチコステロイド、メトトレキセート、レフルノミド (leflunomide)、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィン、鎮痛薬、ジアセレイン、ヒアルロン酸誘導体又は栄養補給剤である、実施形態 49 の方法。

【0941】

実施形態 51. 前記疾患若しくは障害が、心血管若しくは代謝性の疾患若しくは障害である、実施形態 45 又は 46 のうちの一つの方法。

【0942】

実施形態 52. 対象者に対して心血管薬又は代謝障害薬を併用投与することを更に含む、実施形態 51 の方法。

【0943】

実施形態 53. 前記心疾患薬が、カルシウムチャンネル遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、アンギオテンシン-2 受容体拮抗薬、脂質低下剤、血球形態の調節剤、血栓溶解薬又は抗凝血剤である、実施形態 52 の方法。

【0944】

実施形態 54. 前記疾患若しくは障害ががんである、実施形態 45 又は 46 のうちの一つの方法。

【0945】

実施形態 55. 対象者に化学療法剤又は抗がん剤を併用投与することをさらに含む、実施形態 54 の方法。

【0946】

実施形態 56. 前記化学療法剤又は抗がん剤が、抗増殖/抗腫瘍薬、抗代謝薬、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体低下剤、抗アンドロゲン薬、LHRH 拮抗薬若しくは LHRH 作動薬、プロゲステロン、アロマターゼ阻害薬、 5α -還元酵素の阻害剤、がん細胞浸潤を阻害する薬剤、増殖因子機能の阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；抗血管新生薬、血管損傷剤、アンチセンス療法に使用される薬剤、抗 ras アンチセンス剤、遺伝子療法で使用される薬剤、免疫療法剤、又は抗体である、実施形態 55 の方法。

【0947】

実施形態 57. 治療上有効量の CCR4 阻害剤、PD-L1/PD-1 経路の阻害剤、CTLA-4 の阻害剤又は CD137 の作動性抗体 (4-1BB) のうちの少なくとも二つを併用投与することをさらに含む、実施形態 56 の方法。

【0948】

実施形態 58. 治療上有効量の CCR4 阻害剤、免疫調節剤若しくは表 1 からの薬剤、又はこれらのいずれかの組み合わせの少なくとも二つを併用投与することをさらに含む

10

20

30

40

50

、実施形態 56 の方法。

【0949】

実施形態 59. 前記がんが結腸がん又は膵臓がんである、実施形態 54～58 のうちの一つの方法。

【0950】

実施形態 60. 前記疾患又は障害がアレルギー関連である、実施形態 45 又は 46 の方法。

【0951】

実施形態 61. 前記疾患又は障害が炎症である、実施形態 45 又は 46 の方法。

【0952】

実施形態 62. 前記疾患又は障害が喘息又は皮膚炎である、実施形態 45 又は 46 の方法。

【0953】

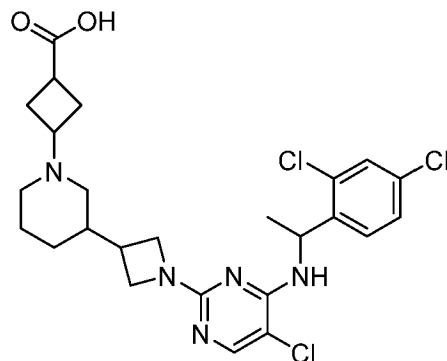
実施形態 63. 前記疾患又は障害がアレルギー性喘息又は接触皮膚炎である、実施形態 62 の方法。

【0954】

実施形態 64. 下記式を有する化合物：

【0955】

【化178】



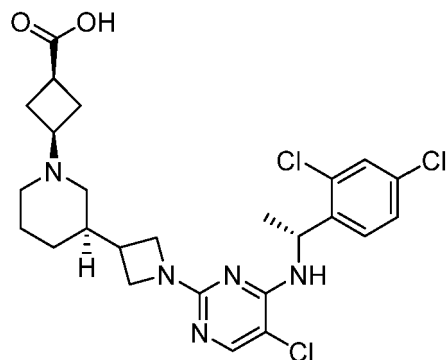
、又はその薬学的に許容される塩。

【0956】

実施形態 65. 下記式を有する化合物：

【0957】

【化179】



、又はその薬学的に許容される塩。

【0958】

実施形態 66. 下記式を有する化合物：

【0959】

10

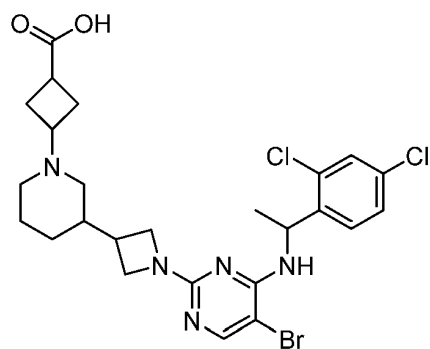
20

30

40

50

【化 1 8 0】



10

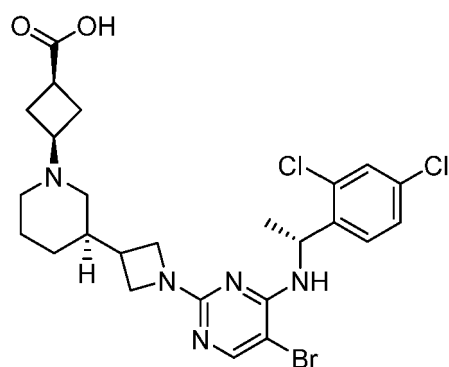
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 6 0】

実施形態 6 7 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 6 1】

【化 1 8 1】



20

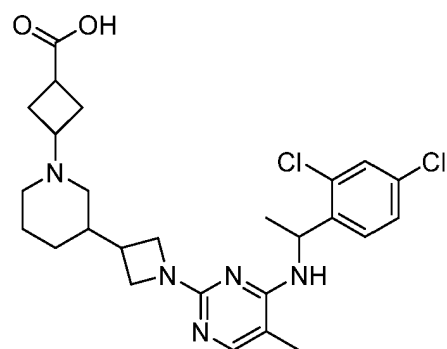
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 6 2】

実施形態 6 8 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 6 3】

【化 1 8 2】



40

、又はその薬学的に許容される塩。

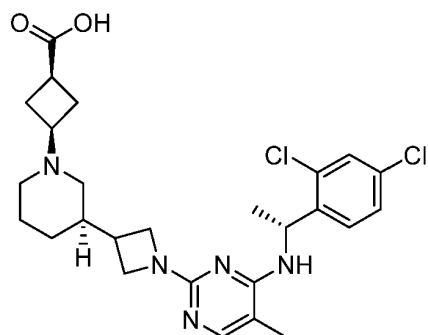
【 0 9 6 4】

実施形態 6 9 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 6 5】

50

【化 1 8 3】



10

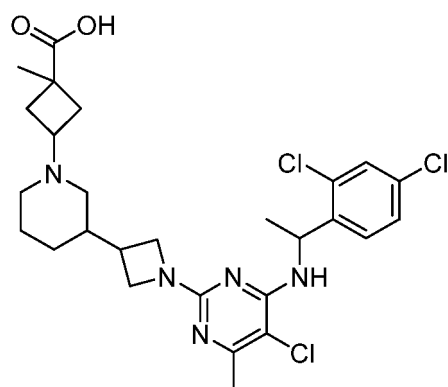
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 6 6】

実施形態 7 0 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 6 7】

【化 1 8 4】



20

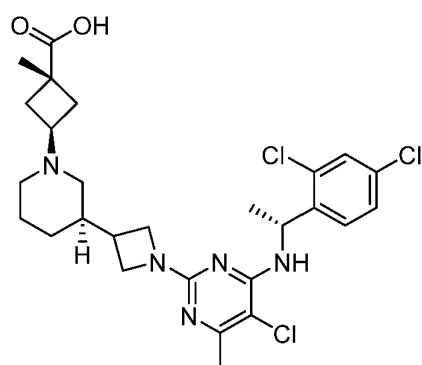
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 6 8】

実施形態 7 1 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 6 9】

【化 1 8 5】



40

、又はその薬学的に許容される塩。

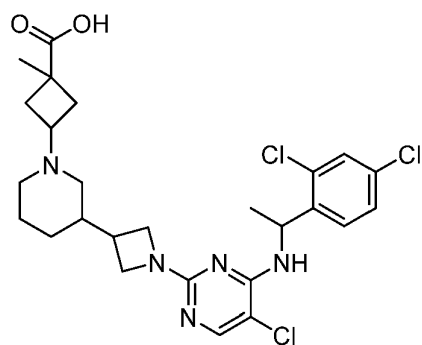
【 0 9 7 0】

実施形態 7 2 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 7 1】

50

【化 1 8 6】



10

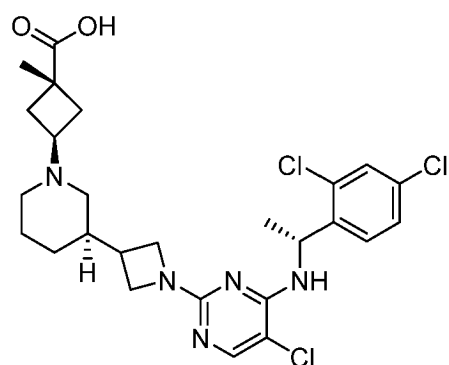
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 7 2】

実施形態 7 3 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 7 3】

【化 1 8 7】



20

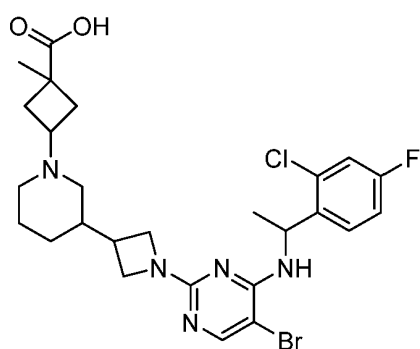
、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 9 7 4】

実施形態 7 4 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 7 5】

【化 1 8 8】



40

、又はその薬学的に許容される塩。

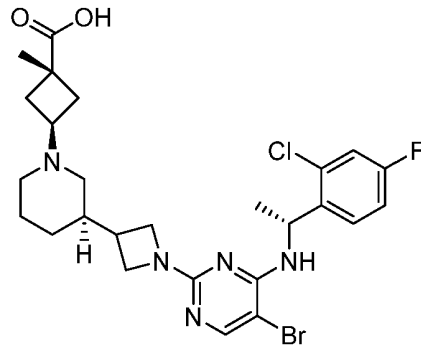
【 0 9 7 6】

実施形態 7 5 . 下記式を有する化合物：

【 0 9 7 7】

50

【化 1 8 9】



、又はその薬学的に許容される塩。

【0978】

本明細書に記載の実施例及び実施形態が、単に説明を目的とするものであること、そして、それを考慮した各種の改変若しくは変更が当業者に対して示唆され、本願の精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきものであることは明らかである。本明細書で引用の全ての刊行物、特許及び特許出願は、参照によって、全ての点に関して全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0979】

本明細書に記載の実施例及び実施形態が、単に説明を目的とするものであること、そして、それを考慮した各種の改変若しくは変更が当業者に対して示唆され、本願の精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきものであることは明らかである。本明細書で引用の全ての刊行物、特許及び特許出願は、参照によって、全ての点に関して全体が本明細書に組み込まれる。

【0980】

宿主防御系が良好に働くのは、一緒に作用して異物病原体を排除するいくつかのプロセスの結果である。調整された先天性及び後天性免疫応答が必要であり、多くの分泌及び細胞関連因子が、宿主防御のこれら二つの手段を調整および制御する重要なメディエータとして確認されている（例えば、Ness, T. et al. (2006) J Immunol 177: 7531-39 参照）。

【0981】

ケモカイン類は、白血球移動を導く化学誘引物質として作用するサイトカインのファミリーである。それらは、非常に多様な細胞によって分泌され、機能的に止血性ケモカイン類及び炎症性ケモカイン類という二つの群に分けることができる。止血性ケモカイン類は、ある種の組織で構成的に産生され、免疫学的監視のプロセス時に免疫系の細胞を制御し、例えばリンパ球をリンパ節に指向させて、それらが病原体の侵入についてのスクリーニングを行うことができるようにする。炎症性ケモカイン類は、病理的事象（例えば、IL-1 若しくはウイルスなどの炎症誘発刺激）に応じて細胞から放出される。これらは、主として炎症応答の一部としての化学誘引物質として機能し、先天性及び適応性の両方の免疫系の細胞を炎症部位に導く働きをする [例えば、Le, Y. et al. (2004) Cellular & Molec Immunol 1(2): 95-104 参照]。

【0982】

構造的には、ケモカインの四つの下位群があり、それらは最初の二つのシステイン残基の間隔に従って分類され、i) 隣接するシステインを有する CC ケモカイン (β-ケモカイン)；ii) 最初の二つのシステイン間に 1 個のアミノ酸残基を有する CXC ケモカイン (α-ケモカイン)；iii) 1 個のみの N 末端システイン残基を有する C ケモカイン (γ-ケモカイン)；及び iv) 最初の二つのシステイン間に 3 個のアミノ酸残基を有する CX3C ケモカイン (δ-ケモカイン) である。CC ケモカイン（その例には、単球走

化性タンパク質-1 (MCP-1又はCCL2)及びCCL5 (RANTES)などがある。)は、単球及び他の細胞型の移動を誘発し;少なくとも27の構成員が確認されている。CXCケモカイン類(数の上ではほぼ17種類)は、二つの群に細分することができ、両者とも、固有の構造的及び機能的特徴を有し;CXCケモカイン類はCXCケモカイン受容体に結合し、その受容体のうち7種類は既知である(CXCR1~7と称される)。Cケモカイン下位群の構成員で確認されているのは、XCL1及びXCL2(それぞれ、リンホタクチン- α 及び- β)の2種類のみである。最後に、CX3Cケモカイン下位群が有する構成員はCX₃CL1のみであり、それは、それを発現する細胞の表面で分泌され、それに関連もすることで、化学走化性特性及び接着特性の両方が生じる[Sokol, C. and Luster, A. (2015) Cold Spring Harb Prospect Biol doi: 10.1101/cshperspect.a016303. 参照]。

【0983】

ケモカイン類は、特異的Gタンパク質共役受容体(「ケモカイン受容体」)に結合し、その受容体は、白血球表面上で認められる7つの膜貫通領域を含むことを特徴とする(Horuk (1994) Trends Pharm. Sci. 15:159-165 参照)。約20のヒトケモカイン受容体が確認されており、それらは、結合するケモカインの種類に応じて四つの下位群に分けられる。即ち、CXCRはCXCケモカインに結合し;CCRはCCケモカインに結合し;CX3CR1は唯一のCX3CケモカインであるCX3CL1に結合し;XCR1は二つのXCケモカインであるXCL1及びXCL2に結合する。ケモカインリガンドのその同種受容体への結合は、受容体を動作させて、細胞内ヘテロ三量体G-タンパク質複合体のG α 及びG $\beta\gamma$ サブユニットへの解離を生じる。これらの第2のメッセンジャーは、いくつかのシグナル伝達カスケード(例えば、MAPキナーゼ経路)の活性化において必須の役割を果たし、走化作用、炎症メディエータ放出、脱顆粒、及び細胞形状の変化などの応答を生じる。ケモカイン受容体は、喘息及びアレルギー疾患などの炎症性および免疫調節性の障害および疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病態の重要なメディエータであることが示唆されている[例えば、Comerford, I. and McColl, S. (2011) Immunol Cell Biol 89:183-84. 参照]。

【0984】

C-Cケモカイン受容体4型(CCR4)は、最初にPowerら(J. Biol. Chem. 270:19495-500 (1995))によって確認されたものであり、多くの炎症関連及び他の障害の進行において重要な役割を果たす(Gadhe, CG (Feb 2015) Mol Biosyst 11(2):618-34)。CCR4は、C-C型ケモカイン類CCL2(MCP-1)、CCL4(MIP-1)、CCL5(RANTES)、CCL17(TARC)、及びCCL22(MDC)の高アフィニティ受容体である。CCR4及びそのリガンドの発現上昇は、多様な数々の疾患、例えば肺線維症、肝炎、肉芽腫発生、ある種のがん及び糖尿病(これらはそれぞれ、冒された部位へのCCR4⁺T細胞の浸潤を特徴とする。)の病因に関連している。TCCR4機能を調節する化合物を確認することで、CCR4活性化に関連する多様な数々の疾患及び障害の治療のための治療薬開発の機会が提供される。

【0985】

本発明は、C-Cケモカイン受容体4型(CCR4)活性を阻害する化合物、及びその化合物を含む組成物(例えば、医薬組成物)に関するものである。そのような化合物(それらの合成方法を含めて)及び組成物については、本明細書で説明する。本発明はまた、全体で又は部分的にCCR4が媒介する疾患、障害及び状態の治療及び/又は予防のための、そのような化合物および組成物の使用に関するものである。

【0986】

多くの対象者が、喘息及び関節リウマチなどの炎症性及び/又は免疫関連障害の衰弱効果に苦しんでいる。最近得られたデータは、治療上有益な形でそのような炎症及び/又は

10

20

30

40

50

免疫関連活性を調節するためのCCR4機能阻害剤の役割を裏付けるものである。さらに、がんが診断される対象者及びがんが帰因する死亡数が、米国及び外国の両方で上昇が続いている。化学療法及び放射線療法を含む従来の治療アプローチは、通常、患者が耐容するのが困難であり、がん（例えば、腫瘍）がそのような処置を回避するように進化することから、有効性が低下する。

【0987】

CCR4阻害剤の確認

実施形態において、本明細書に記載の化合物は、治療的関連性のある少なくとも一つの特性若しくは特徴を有する。候補阻害剤は、例えば、当業界で許容されるアッセイ若しくはモデルを用いることで確認することができる。実施例の部で、本明細書に記載の化合物のCCR4阻害活性を確認するのに使用したアッセイ、並びにその化合物の1以上の特徴を評価するのに用いることができたアッセイを記載しているが、当業者であれば、本明細書に記載のCCR4阻害剤を評価する上で有用なデータ及び情報を得るのに用いることが可能な他の手順、アッセイ様式などはわかるものである。

【0988】

確認したら、阻害剤の特徴に関するデータ（例えば、薬物動態パラメータ）を提供する技術を用いることで、候補阻害剤をさらに評価することができる。候補阻害剤の基準標準（現行の阻害剤の「クラス最高」であり得る）との比較は、そのような候補剤の実現可能性の指標となる。基準又はベンチマーク化合物として役立ち得るCCR4阻害剤には、例えば米国特許公開第2012/0015932号及びPCT公開第2013/082490号に記載の所望の活性及び特徴を示すことが明らかになっているものなどがある。候補阻害剤を分析する他の手段については、当業者には明らかであろう。

【0989】

合成の詳細

下記の一般的図式は、本明細書に記載の化合物、並びにそれらの製造で得られる共通の化学中間体の製造で用いることができる合成方法を代表するものである。これらの図式が単に代表的なものであって、多くの場合で、別途合成手段を用いることが可能であることは、当業者であれば理解するであろう。

【0990】

下記の実施例は、本発明の構成及び使用方法についての完全の開示及び説明を当業者に提供することを目的として出されたものであり、発明者らが彼らの発明と見なすものの範囲を限定することを意図したものではなく、下記の実験が行われたこと、及びそれらが実施可能な実験の全てであることを表すものでもない。理解すべき点として、本文（*present tense*）に記載の例示的記述は必ずしも行われたとは限らず、むしろ、それらの記述を行って、そこに記載の性質のデータなどを得ることが可能であるということである。使用される数字（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するよう努めたが、一部の実験誤差や逸脱があることは把握されるべきである。

【0991】

別段の断りがない限り、「部」は重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は摂氏（°C）であり、圧力は大気圧又はその付近である。標準的な略称を用いており、次のもの：wt＝野生型；bp＝塩基対；kb＝キロベース；nt＝ヌクレオチド；aa＝アミノ酸；s又はsec＝秒；min＝分；h又はhr＝時間；ng＝ナノグラム；μg＝マイクログラム；mg＝ミリグラム；g＝グラムkg＝キログラム；dL又はdL＝デシリットル；μL又はμL＝マイクオリットル；mL又はmL＝ミリリットル；L又はL＝リットル；μM＝マイクロモル濃度；mM＝ミリモル濃度；M＝モル濃度；kDa＝キロダルトン；i.m.＝筋肉（的に）；i.p.＝腹腔内（的に）；SC又はSQ＝皮下（的に）；QD＝1日1回；BID＝1日2回；QW＝週1回；QM＝月1回；psi＝ポンド・平方インチ；HPLC＝高速液体クロマトグラフィー；BW＝体重；U＝単位；ns＝統計的に有意差なし；HATU＝（1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3－オキサイド・ヘキサフルホ

10

20

30

40

50

ロホスフェート) ; T F A = トリフルオロ酢酸 ; M B T E = メチルtertブチルエーテル ; D C M = ジクロロメタン ; P B S = リン酸緩衝生理食塩水 ; I H C = 免疫組織化学 ; D M S O = ジメチルスルホキシド ; E t O A c = 酢酸エチル ; E t O H = エタノール ; D M E M = ダルベッコの調整イーグル培地 ; E D T A = エチレンジアミン四酢酸 ; M e = メチル ; E t = エチル ; S — 一重線 ; D — 二重線 ; d d — 二重線の二重線 ; m — 多重線などがある。

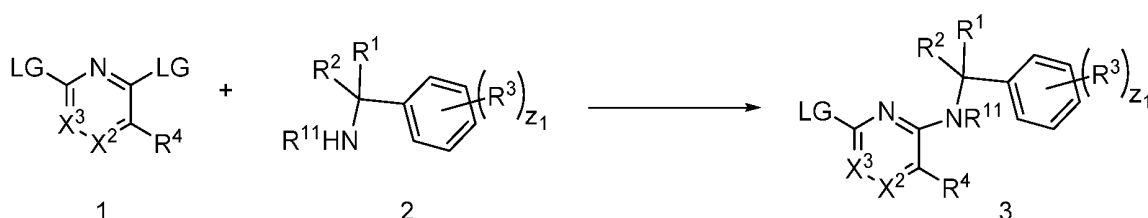
【0992】

一般合成図式

アミノピリミジン ($X^2 = C$ 、 $X^3 = N$) 又はアミノピラジン ($X^2 = N$ 、 $X^3 = C$) の一般的製造

【0993】

【化190】



LG = 脱離基

Cl 又は Br 又は SO_2Me

【0994】

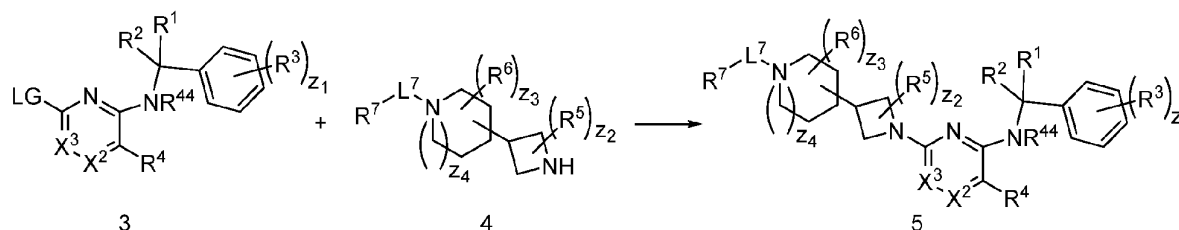
一般構造1の複素環の及びベンジルアミン2の化合物のアセトニトリル又はDMFなどの溶液中の溶液に、トリエチルアミンなどの塩基を加え、反応液を室温～120℃の温度で12～36時間攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、ヘキサン、酢酸エチル又はジクロロメタンなどが可能である有機溶媒の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物3を得る。

【0995】

ジアミノピリミジン ($X^2 = CR^9$ 、 $X^3 = N$) 又はジアミノピラジン ($X^2 = N$ 、 $X^3 = CR^{10}$) の一般合成

【0996】

【化191】



LG = 脱離基

Cl 又は Br 又は SO_2Me

【0997】

一般構造3のアミノ複素環化合物及び一般構造4のアゼチジンのDMSOなどの有機溶媒中溶液に、ジイソプロピルエチルアミンフッ化セシウムなどの塩基を加える。反応混合物を、封管中、約100℃で4～24時間加熱する。反応混合物を水と酢酸エチルなどの有機溶媒の間で分配し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。得られた残留物を、ヘキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン若しくはメタノールなどがあり得る溶媒の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、又は逆相HPLC

法を用いることによって精製することができる。

【0998】

或いは、一般構造3のアミノ複素環化合物及び一般構造4のアゼチジンの1, 2-ジメトキシエタン及びtert-ブタノールの混合物などの有機溶媒中溶液にアルゴンを吹き込み(sarged)、Pd₂dba₃などの有機金属触媒、BINAPなどの配位子及びカリウムtert-ブトキシドなどの塩基で処理し、加熱して約100℃の温度として4～24時間経過させる。次に、混合物を冷却して室温とし、砂の層をEtOAcで通し、次に20% MeOH/ジクロロメタンで通して濾過し、全ての揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を、ヘキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン又はメタノールなどがあり得る溶媒の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、又は逆相HPLC法を用いることで精製することができる。

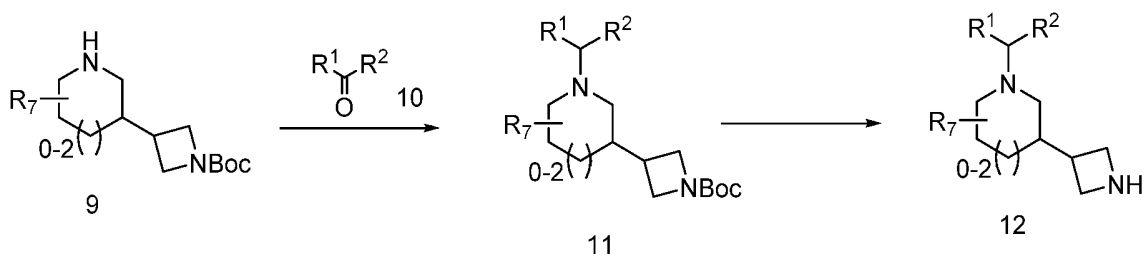
10

【0999】

アゼチジン誘導体の一般的合成

【1000】

【化192】



20

【1001】

保護された一般構造10のケトンのジクロロエタンなどの有機溶媒中溶液に、アミン9及び水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなどのイミン還元剤を加え、混合物を4～18時間攪拌する。反応液を炭酸ナトリウム水溶液などの弱塩基水溶液で処理し、混合物を酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出する。有機溶媒を分離し、硫酸ナトリウムなどの脱水剤で処理し、脱水溶液を溶媒留去して、一般構造11のアミンを得る。一般構造11の化合物上の保護基を、酸性有機溶液、例えばHCl/ジオキサン又はトリフルオロ酢酸/DCMに曝露することができるか、触媒Pdを用いて除去することができる。混合物を、室温で1時間～16時間にわたり攪拌する。反応混合物を濃縮するか、セライト層で濾過し、次に減圧下に濃縮することで、一般構造12のアミン塩を得ることができ、それをそれ以上精製せずに次の反応で用いることができる。

30

【1002】

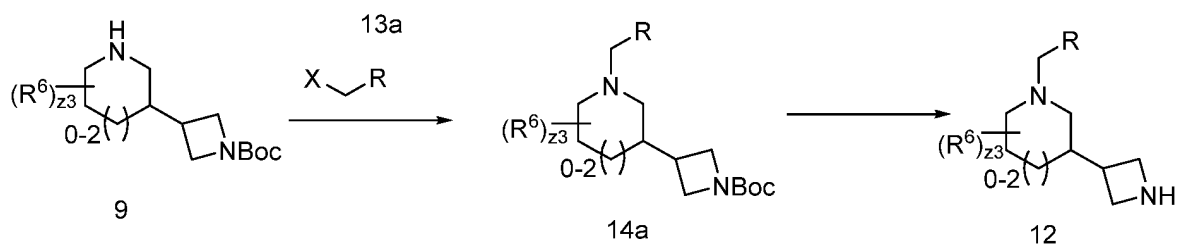
或いは、ピペリジン9を、DMFなどの溶媒中、任意にヨウ化ナトリウムの存在下に、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下に、アルキルハライドと反応させることができる。4～18時間攪拌後、反応液を水で希釈し、混合物を、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出する。有機溶媒を分液し、硫酸ナトリウムなどの脱水剤で処理し、脱水した溶液を溶媒留去して、一般構造11のアミンを得る。一般構造11の化合物上の保護基を、酸性有機溶液、例えばHCl/ジオキサン又はトリフルオロ酢酸/DCMに曝露することができるか、触媒Pdを用いて除去することができる。混合物を、室温で1時間～16時間にわたり攪拌する。反応混合物を濃縮するか、セライト層で濾過し、次に減圧下に濃縮することで、一般構造12のアミン塩を得ることができ、それをそれ以上精製せずに次の反応で用いることができる。

40

【1003】

50

【化 1 9 3】



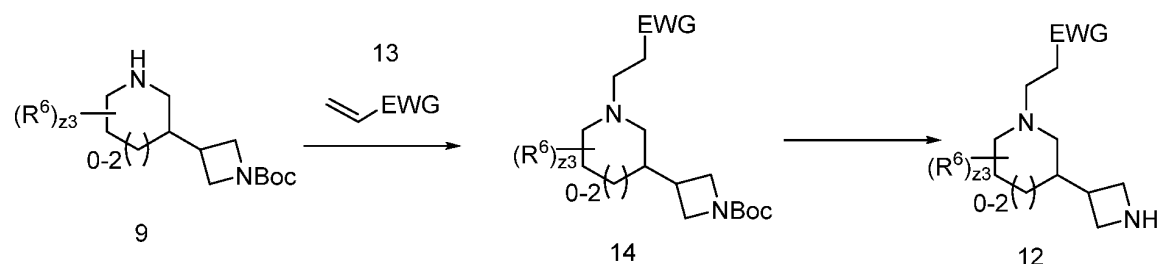
10

【1 0 0 4】

電子吸引基 (EWG) を含む場合：

【1 0 0 5】

【化 1 9 4】



20

【1 0 0 6】

一般構造 9 のアミンの D C M などの脱水有機溶媒中溶液に、マイケルアクセプター 1 3 を加える。T L C 若しくは L C M S を用いてモニタリング可能な変換が完了するまで、反応混合物を室温又は 5 0 °C で攪拌する。完了したら、溶媒を除去する。得られた残留物を、有機溶媒の混合物、例えば M e O H 及び D C M の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、一般式 1 4 の化合物を得ることができる。一般構造 1 4 の化合物上の保護基を、酸性有機溶液、例えば H C l / ジオキサン又はトリフルオロ酢酸 / D C M に曝露することができるか、触媒 P d を用いて除去することができる。混合物を、室温で 1 時間～1 6 時間にわたり攪拌する。反応混合物を濃縮するか、セライト層で濾過し、次に減圧下に濃縮することで、一般構造 1 2 のアミン塩を得ることができ、それをそれ以上精製せずに次の反応で用いることができる。

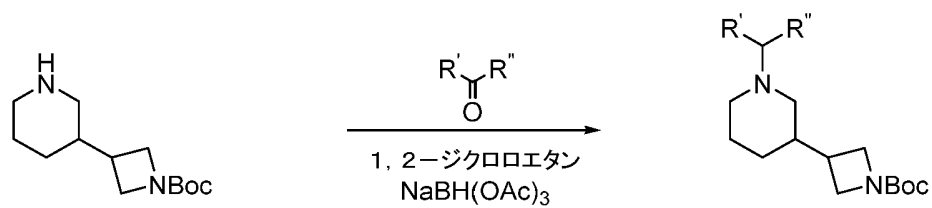
30

【1 0 0 7】

一般手順 A：還元的アミノ化による t e r t -ブチル 3 - (ピペリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートのアルキル化

【1 0 0 8】

【化 1 9 5】



40

式中、R' 及び R'' は、本明細書に記載の置換基である(例えば、L⁷-R⁷)

【1 0 0 9】

市販の t e r t -ブチル 3 - (ピペリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレ

50

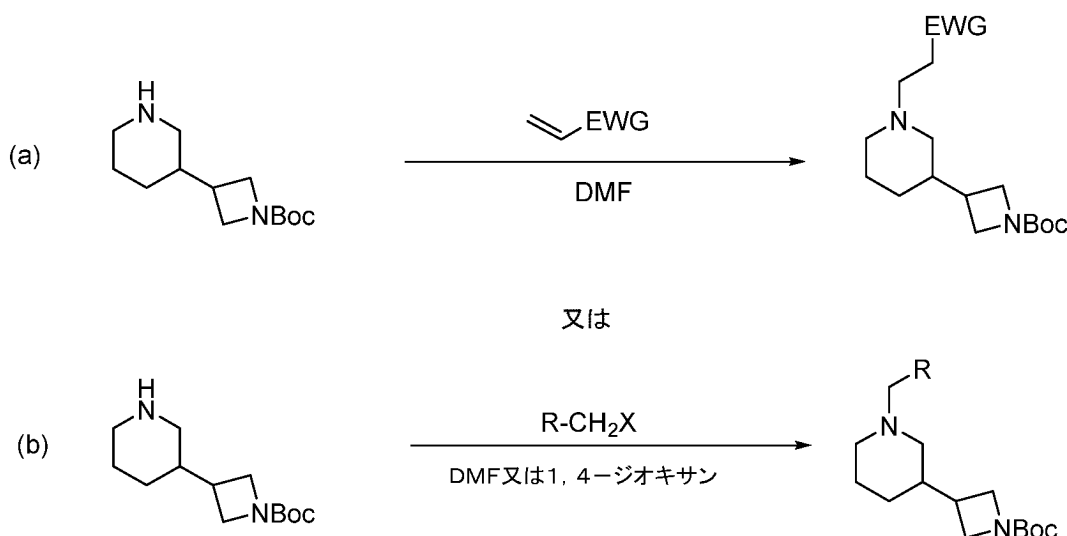
ート (240 mg、1 mmol) を脱水 1, 2-ジクロロメタン 6 mL に溶かし、カルボニル化合物 (1 mmol) を一気に加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1~18 時間攪拌した。変換を LCMS によってモニタリングした。反応完了したら、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で脱水し、濾過し、残留物を、溶離液としてメタノール及びジクロロメタンを用いてシリカで精製した。

【1010】

一般手順 B: tert-ブチル 3-(ピペリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートのアルキル化

【1011】

【化196】



【1012】

tert-ブチル 3-(ピペリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (240 mg、1 mmol) を脱水溶媒 5 mL に溶かし、(a) マイケル受容体 (1 mmol) をその溶液に一気に加え、反応混合物を、変換が完結するまで室温又は 50 °C で攪拌し (次に LCMS) ; 完了したら、溶媒を減圧下に除去し、溶離液としてメタノール及びジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって生成物を精製したか、又は (b) アルキルハライド 1 mmol、10 mol % のヨウ化ナトリウム、及び炭酸ナトリウム (2 mmol) をその溶液に一気に加え、反応混合物を窒素雰囲気下に加熱して 75 °C とし、LCMS によってモニタリングし; 反応完了したら、反応混合物を水 20 mL で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し; 残留物を、溶離液としてメタノール及びジクロロメタンを用いてシリカで精製した。

【1013】

一般手順 C: 1-アルキル tert-ブチル 3-(ピペリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの脱保護

【1014】

10

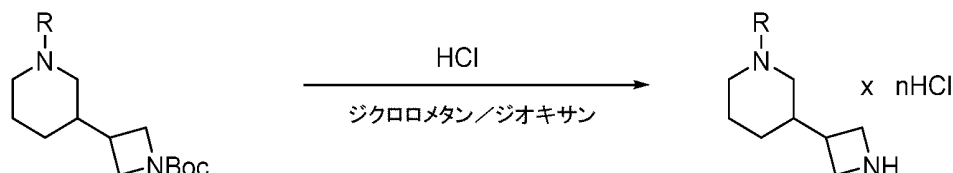
20

30

40

50

【化 1 9 7】



【1 0 1 5】

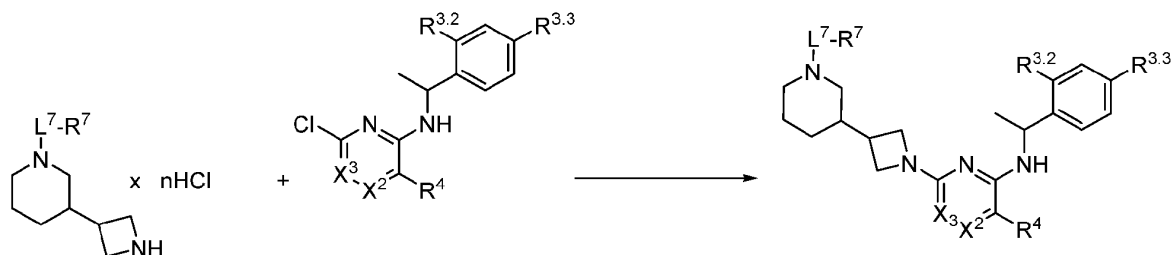
1-アルキル tert-ブチル 3-(ピペリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.7 mmol) をジクロロメタン 3 mL に溶かし、4 M HCl / 1, 4-ジオキサン溶液 2 mL をそれに加えた。得られた混合物を、変換完了に達するまで (1 ~ 3 時間) 室温で攪拌した。その後、溶媒を減圧下に除去し、残留物を 12 時間にわたり高真空乾燥した。生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

【1 0 1 6】

一般手順 D : 1-アルキル 3-(アゼチジン-3-イル)ピペリジンによる求核芳香族置換

【1 0 1 7】

【化 1 9 8】



【1 0 1 8】

アミノクロロ複素環化合物及びアゼチジンの DMSO などの有機溶媒中溶液に、ジイソプロピルエチルアミンフッ化セシウムなどの塩基を加える。反応混合物を、封管中、約 100 °C で 4 ~ 24 時間加熱する。反応混合物を水と酢酸エチルなどの有機溶媒との間で分配し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。得られた残留物は、ヘキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン又はメタノールなどがあり得る溶媒の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、又は逆相 HPLC 法を用いることで精製して、所望の標的化合物を得ることができる。

【1 0 1 9】

或いは、アミノクロロ複素環化合物及びアゼチジンの 1, 2-ジメトキシエタン及び tert-ブタノールの混合物などの有機溶媒中溶液にアルゴンを吹き込み (sarged)、Pd₂dba₃ などの有機金属触媒、BINAP などの配位子及びカリウム tert-ブトキシドなどの塩基で処理し、加熱して約 100 °C の温度として 4 ~ 24 時間経過させる。混合物を冷却して室温とし、砂の層を EtOAc で通し、次に 20 % MeOH / ジクロロメタンで通して濾過し、全ての揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を、ヘキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン又はメタノールなどがあり得る溶媒の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、又は逆相 HPLC 法を用いることで精製することができる。

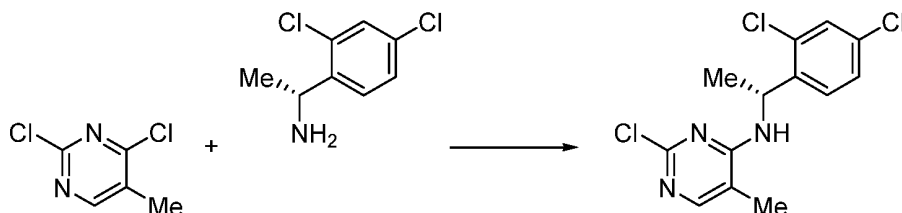
【1 0 2 0】

合成例

方法 A : (R) - 2-クロロ-N-(1-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル)-5-メチルピリミジン-4-アミンの製造

【1 0 2 1】

【化199】



【1022】

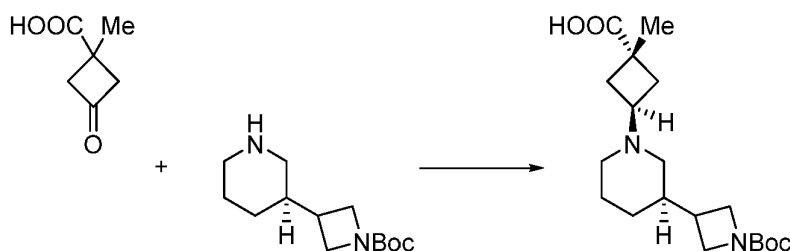
2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (2.00 g、12.3 mmol) を、(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミン (2.33 g、12.3 mmol) 及びトリエチルアミン (2.57 mL、18.4 mmol) のアセトニトリル (40.0 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を溶媒留去し、ジクロロメタン 5 mL を用いてシリカゲルに乗せ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% から 60% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(R)-2-クロロ-N-(1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-5-メチルピリミジン-4-アミンを得た (1.20 g、収率 31%)。[M+H] = 315.9。

【1023】

方法 B: (1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸の製造

【1024】

【化200】



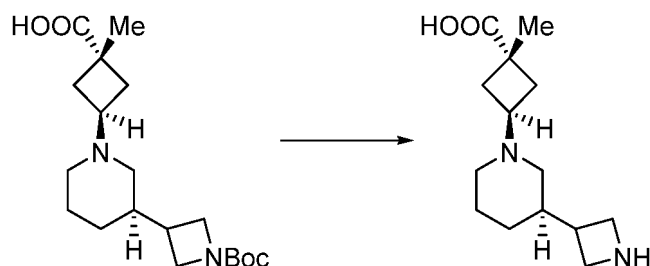
= 353.2。

【1026】

方法C：(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸の製造

【1027】

【化201】



10

【1028】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸 (500mg、1.42mmol) のジクロロメタン (10mL) 中溶液に、4N HCl / ジオキサン (1.77mL、7.1mmol) を加えた。溶液を、残留原料がLCMSによって全く認められなくなるまで室温で攪拌した。次に、混合物をロータリーエボレータによって留去して、全ての揮発分を除去し、20% MeOH / DCMで希釈し、Amberlyst A26 (ヒドロキシド型) で処理し、濾過し、全ての揮発分を留去して遊離塩基を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

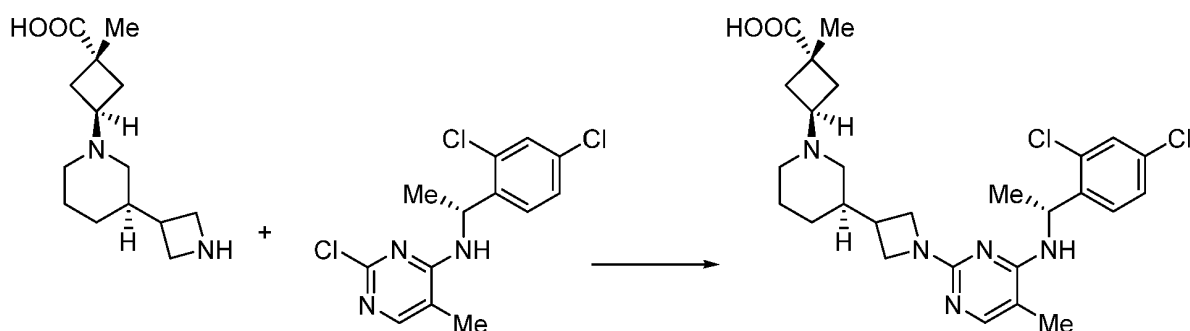
20

【1029】

方法D：(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸実施例36の製造

【1030】

【化202】



40

【1031】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸 (35.0mg、0.14mmol) 及び (R) - 2 - クロロ - N - (1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 5 - メチルピリミジン - 4 - アミン (53.2mg、0.17mmol) の1, 2 - ジメトキシエタン : tert - ブタノール (1mL : 1mL) 中溶液に、アルゴンガス風船による吹き込みを行った。この溶液に室温で、カリウムtert - ブトキシド (24.0mg (0.21mmol)、BINAP (17.4mg、0.028mmol)、及びPd₂dba₃ (12.8mg、0.014mmol) を加えた。混合物にさらにアルゴンガスを10分間

50

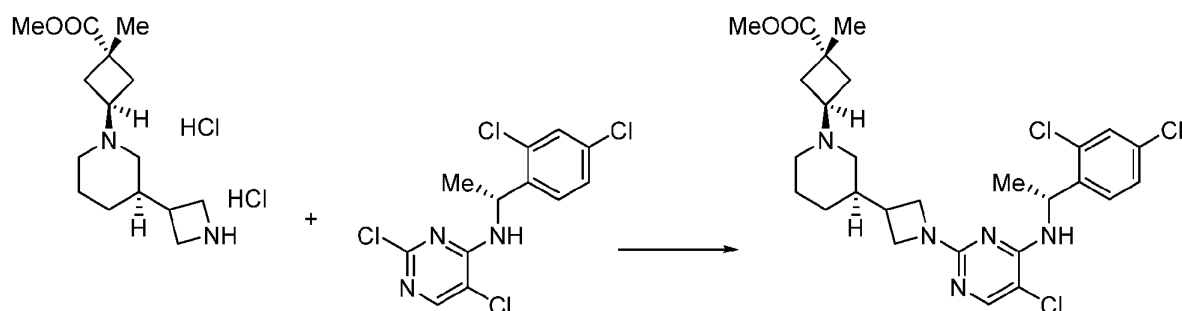
吹き込んだ。風船を外し、容器を密閉し、100℃で終夜加熱した。次に、混合物を冷却して室温とし、砂の層をEtOAcで通し、次に20% MeOH / ジクロロメタンで通して濾過し、全ての揮発分を減圧下に除去した。混合物を水：アセトニトリル（2 mL：2 mL）及びトリフルオロ酢酸5滴で希釈し、シリンジフィルター0.45 µmで濾過し、逆相分取HPLC（0%から100%アセトニトリル（0.1% TFA含有） / 水）によって精製して、所望の生成物（1R, 3r）-3-（（R）-3-（1-（4-（（R）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）アミノ）-5-メチルピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸をトリフルオロ酢酸塩として得た（10 mg、収率13%）。

【1032】

方法E：メチル（1R, 3r）-3-（（R）-3-（1-（5-クロロ-4-（（R）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボキシレートの製造

【1033】

【化203】



【1034】

メチル（1R, 3r）-3-（（R）-3-（アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボキシレート・2塩酸塩（65.0 mg、0.19 mmol）（方法B及びCと同様の方法を用いて製造）及び（R）-2, 5-ジクロロ-N-（1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）ピリミジン-4-アミン（70.7 mg、0.19 mmol）のDMSO（1.26 mL）中溶液の入ったバイアルに、室温で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.17 mL、0.964 mmol）及びフッ化セシウム（29.3 mg、0.19 mmol）を加えた。バイアルを密閉し、加熱して100℃として4時間経過させ、冷却して室温とし、水で希釈し、EtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物をシリカゲル上で吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0%から10% MeOH / DCM）によって精製して、ジアステレオマーの若干の混合物を得て、それを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0%から20% MeOH / DCM）によって再度精製して、所望の化合物メチル（1R, 3r）-3-（（R）-3-（1-（5-クロロ-4-（（R）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボキシレートを得た（37.0 mg、収率34%）。[M+H] = 566。

【1035】

方法F：（1R, 3r）-3-（（R）-3-（1-（5-クロロ-4-（（R）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸実施例12

【1036】

10

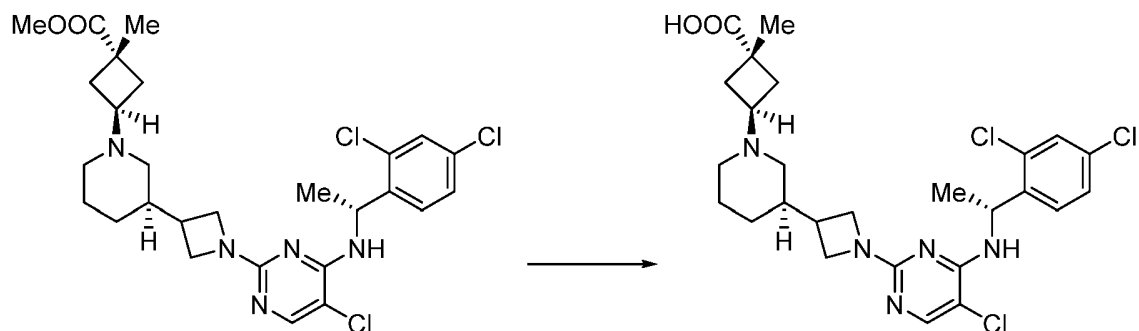
20

30

40

50

【化 2 0 4】



10

【1 0 3 7】

メチル (1 R, 3 r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシレート (35.0 mg、0.0617 mmol) の水 : THF (1 mL : 1 mL) 中溶液に室温で、水酸化リチウム (7.1 mg、0.309 mmol) を加え、混合物を 4 時間攪拌状態のままとした。次に、混合物を濃縮し、逆相 HPLC (Phenomenex、Gemini-NX、10 μm、250 × 30 mm、C18 カラム ; 20 % から 100 % MeCN / 水 (0.1 % TFA 含有)) によって精製して、所望の生成物 (1 R, 3 r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸をトリフルオロ酢酸塩として得た (29.0 mg、収率 70 %)。

20

【1 0 3 8】

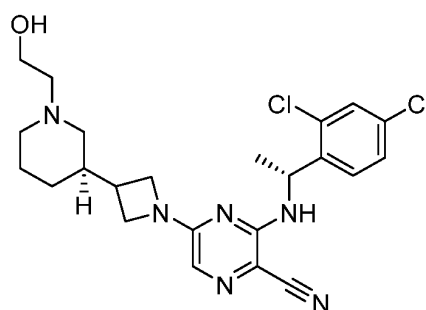
方法 A ~ F を用いて合成された化合物

【1 0 3 9】

【実施例 1】

【1 0 4 0】

【化 2 0 5】



40

【1 0 4 1】

3 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 5 - (3 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃ ; ベンゼンスルホン酸塩) δ 8.85 - 9.15 (bs、1H)、7.76 - 7.72 (m、2H)、7.51 - 7.44 (m、2H)、7.32 - 7.20 (m、5H)、7.00 (s、1H)、6.06 - 6.00 (m、1H)、5.44 - 5.34 (m、1H)、4.48 - 4.38 (bm、1H)、4.04 - 3.97 (m、1H)、3.94 - 3.80 (m、3H)、3.65 - 3.53 (m、2H)、3.47 - 3.37 (m、1H)、3.19 -

50

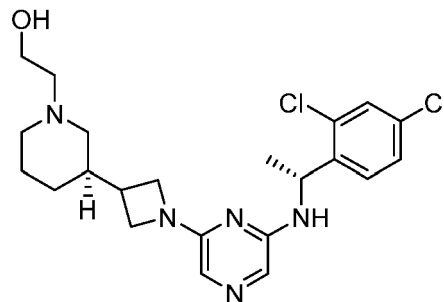
3.12 (m、2H)、2.84–2.72 (m、1H)、2.50–2.30 (m、2H)、1.91–1.83 (m、2H)、1.73–1.65 (m、1H)、1.49 (m、J=7.1Hz、3H)、1.06–0.92 (m、1H)。[M+H] 475.0。

【1042】

【実施例2】

【1043】

【化206】



10

【1044】

2-((R)-3-(1-(6-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400MHz、CD₃OD；トリフルオロ酢酸塩) δ 7.45 (d、J=2.1Hz、1H)、7.37 (d、J=8.4Hz、1H)、7.27 (dd、J=8.4、2.1Hz、1H)、7.13 (s、1H)、6.89 (s、1H)、5.41–5.20 (m、1H)、4.10 (dd、J=8.6Hz、1H)、4.00 (dd、J=8.6Hz、1H)、3.94–3.82 (m、2H)、3.78 (dd、J=9.1、5.7Hz、1H)、3.70–3.55 (m、2H)、3.52 (d、J=12.3Hz、1H)、3.17–2.98 (m、2H)、2.95–2.82 (m、1H)、2.74–2.40 (m、2H)、2.15–1.93 (m、2H)、1.96–1.81 (m、1H)、1.74–1.57 (m、2H)、1.53–1.36 (m、5H)、1.06–0.94 (m、3H)。[M+H] 450.0。

20

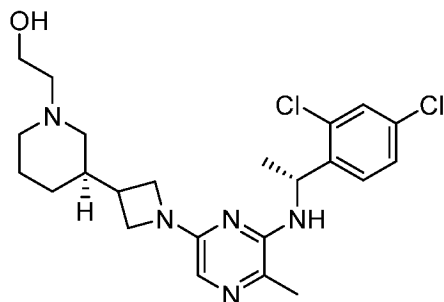
30

【1045】

【実施例3】

【1046】

【化207】



40

【1047】

2-((R)-3-(1-(6-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400MHz、CD₃OD；遊離塩基) δ 7.42–7.34 (m、2H)、7.21 (dd、J=8.4、2.1Hz、1H)、7.12 (s、1H)、5.23–5.14 (m、1H)、3.98–3.84 (m、2H)

50

)、3.75–3.61 (m、3H)、3.46–3.40 (m、1H)、2.95 (d、 $J=11.5\text{ Hz}$ 、1H)、2.85 (d、 $J=11.0\text{ Hz}$ 、1H)、2.54 (t、 $J=6.1\text{ Hz}$ 、2H)、2.33 (dd、 $J=17.8、9.3\text{ Hz}$ 、1H)、2.16 (s、3H)、2.09–1.98 (m、1H)、1.79–1.51 (m、5H)、1.43 (d、 $J=6.9\text{ Hz}$ 、3H)、1.28 (s、1H)、1.06–0.73 (m、1H)。[M+H] 464.1。

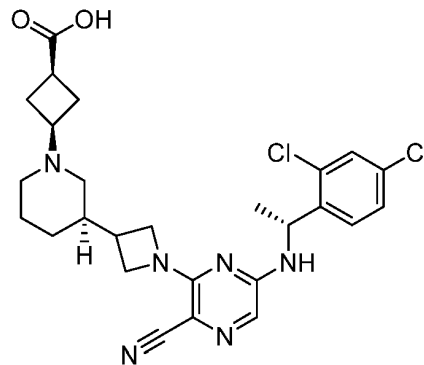
【1048】

【実施例4】

【1049】

【化208】

10



20

【1050】

(1S, 3s)–3–((R)–3–(1–(3–シアノ–6–((R)–1–(2, 4–ジクロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン–2–イル)アゼチジン–3–イル)ピペリジン–1–イル)シクロブタン–1–カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.44 (d、 $J=2.1\text{ Hz}$ 、1H)、7.34 (d、 $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.32 (s、1H)、7.27 (dd、 $J=8.4、2.1\text{ Hz}$ 、1H)、5.33 (q、 $J=6.9\text{ Hz}$ 、1H)、4.18 (q、 $J=9.0\text{ Hz}$ 、2H)、3.93 (dd、 $J=9.2、5.8\text{ Hz}$ 、1H)、3.73–3.56 (m、2H)、3.55–3.42 (m、1H)、3.03–2.87 (m、1H)、2.76–2.56 (m、4H)、2.57–2.33 (m、4H)、2.06 (d、 $J=14.5\text{ Hz}$ 、1H)、1.85 (d、 $J=12.0\text{ Hz}$ 、2H)、1.72 (dd、 $J=27.0、13.3\text{ Hz}$ 、1H)、1.48 (d、 $J=7.0\text{ Hz}$ 、3H)、1.15 (q、 $J=13.6\text{ Hz}$ 、1H)。[M+H] 529.2。

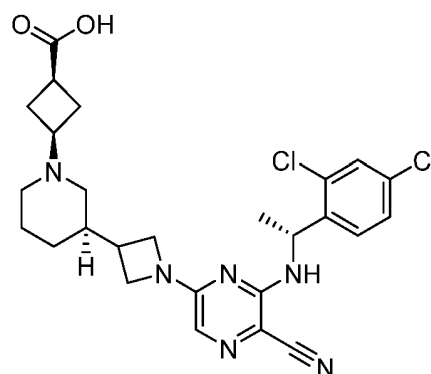
30

【1051】

【実施例5】

【1052】

【化209】



40

50

【1053】

(1S, 3s) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - シアノ - 6 - (((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H)、7.25 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.03 (s, 1H)、5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H)、4.14 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、4.09 - 3.93 (m, 1H)、3.90 - 3.80 (m, 1H)、3.65 - 3.52 (m, 1H)、3.54 - 3.45 (m, 1H)、2.95 (p, J = 9.1 Hz, 1H)、2.75 - 2.52 (m, 5H)、2.51 - 2.35 (m, 3H)、2.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H)、1.98 - 1.81 (m, 3H)、1.72 (q, J = 14.7, 13.8 Hz, 1H)、1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.14 (q, J = 12.5, 12.1 Hz, 1H)。[M+H] 529.2。

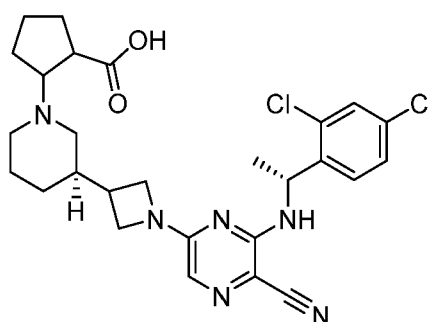
10

【1054】

[実施例6]

【1055】

【化210】



20

【1056】

2 - ((R) - 3 - (1 - (5 - シアノ - 6 - (((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) シクロペンタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.45 - 7.37 (m, 2H)、7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.04 (s, 1H)、5.43 (bs, 1H)、4.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、4.10 - 3.92 (m, 2H)、3.88 - 3.52 (m, 3H)、3.20 - 2.43 (m, 4H)、2.33 - 2.12 (m, 3H)、2.12 - 1.56 (m, 8H)、1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、1.15 (bs, 1H)。[M+H] 543.2。

30

【1057】

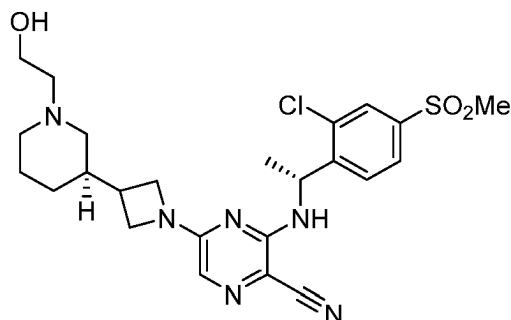
[実施例7]

【1058】

40

50

【化 2 1 1】



10

【1 0 5 9】

3-((R)-1-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)アミノ)-5-(3-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル。¹H NMR (CD₃OD; 遊離塩基) δ: 7.97 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.82 (dd、J=8.2、1.8 Hz、1H)、7.62 (d、J=8.3 Hz、1H)、7.32 (s、1H)、5.43 (q、J=7.0 Hz、1H)、4.19 (t、J=8.6 Hz、1H)、4.00 (t、J=8.8 Hz、1H)、3.91-3.84 (m、1H)、3.74-3.62 (m、3H)、3.15 (s、3H)、2.92 (d、J=11.3 Hz、1H)、2.84 (d、J=7.4 Hz、1H)、2.60-2.47 (m、2H)、2.41 (dd、J=14.1、6.7 Hz、1H)、2.04 (t、J=11.5 Hz、1H)、1.77-1.66 (m、4H)、1.66-1.54 (m、1H)、1.51 (d、J=7.1 Hz、3H)、0.88 (q、J=10.6 Hz、1H)。[M+H] 519.0。

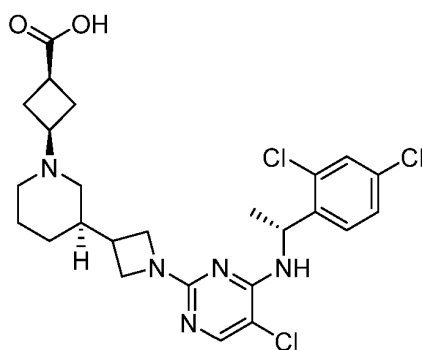
20

【1 0 6 0】

【実施例 8】

【1 0 6 1】

【化 2 1 2】



30

【1 0 6 2】

(1S, 3s)-3-((R)-3-(1-(5-クロロ-4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.95 (s、1H)、7.47 (d、J=2.1 Hz、1H)、7.40 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.31 (dd、J=8.4、2.1 Hz、1H)、5.64 (s、1H)、4.26 (t、J=8.8 Hz、1H)、4.20-3.94 (m、3H)、3.59 (p、J=8.4 Hz、1H)、3.49 (d、J=12.1 Hz、1H)、3.37-3.16 (m、1H)、3.14-2.87 (m、1H)、2.79-2.54 (m、3H)、2.54-2.36 (m、4H)、2.14-1.94 (m、2H)、1.92-1.66 (m、2H)、1.58 (d、

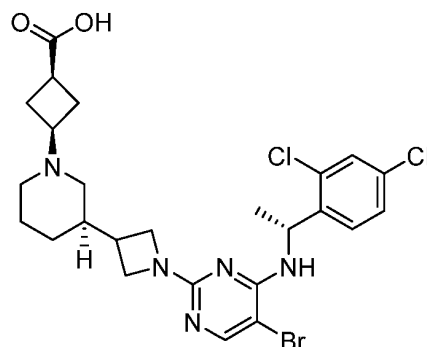
40

50

【 1 0 6 3 】

【 1 0 6 4 】

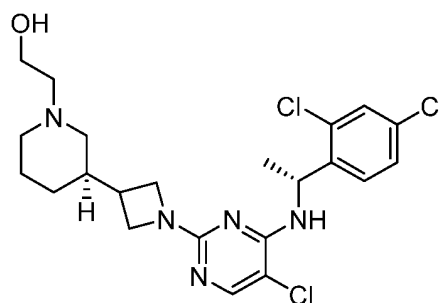
【化 2 1 3】



(1S, 3s) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - ブロモ - 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.03 (s, 1H)、7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、5.69 - 5.58 (m, 1H)、4.30 - 4.21 (m, 1H)、4.20 - 3.86 (m, 3H)、3.59 (p, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H)、3.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、3.39 - 3.22 (m, 1H)、2.95 (p, J = 8.8 Hz, 1H)、2.75 - 2.56 (m, 4H)、2.53 - 2.37 (m, 3H)、2.11 - 1.96 (m, 2H)、1.93 - 1.67 (m, 2H)、1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.15 (q, J = 11.3 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 582.1。

[实施例 10]

【化 2 1 4】



2-((R)-3-(1-(5-chloro-4-((R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)piperidin-1-yl)ethan-1-ol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; trifluoroacetate salt) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.

6.4 (q、J=6.9、6.3 Hz、1H)、4.27 (t、J=9.0 Hz、1H)、4.22-3.80 (m、4H)、3.65 (d、J=12.5 Hz、1H)、3.52 (d、J=12.2 Hz、1H)、3.37-3.20 (m、3H)、2.92 (t、J=12.7 Hz、1H)、2.75-2.54 (m、2H)、2.19-1.95 (m、2H)、1.95-1.75 (m、2H)、1.58 (d、J=7.0 Hz、3H)、1.16 (q、J=14.0、13.2 Hz、1H)。[M+H]⁺ 484.1。

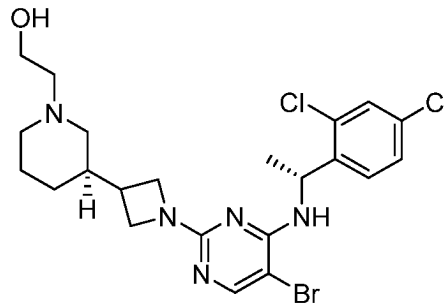
【1069】

【実施例11】

【1070】

【化215】

10



20

【1071】

2-((R)-3-(1-(5-bromo-4-((R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)pyrimidin-2-yl)azetidine-1-yl)ethanol trifluoroacetate. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; trifluoroacetate salt) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.63 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.18-3.94 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.65 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.38-3.22 (m, 3H), 2.92 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.15 (q, J=12.9 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 528.1。

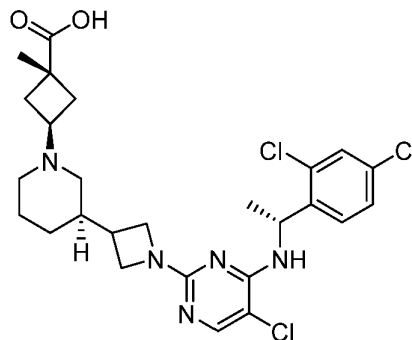
30

【1072】

【実施例12】

【1073】

【化216】



40

【1074】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(5-chloro-4-((R)-1-(2

50

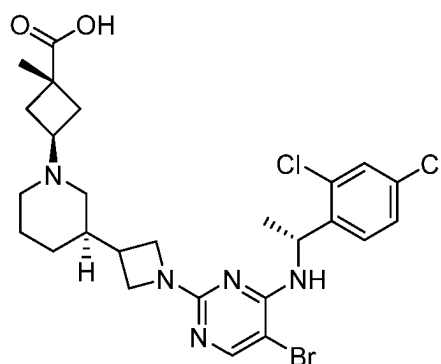
， 4-ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.80 (d, J=6.7 Hz, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.48 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H)、5.65 (s, 1H)、4.25 (t, J=8.8 Hz, 1H)、4.21-3.93 (m, 3H)、3.73 (p, J=8.1 Hz, 1H)、3.49 (d, J=12.1 Hz, 1H)、3.39-3.23 (m, 1H)、2.80 (t, J=10.1 Hz, 2H)、2.68 (t, J=12.6 Hz, 1H)、2.60 (dd, J=15.1, 7.2 Hz, 1H)、2.44 (t, J=12.1 Hz, 1H)、2.28 (t, J=10.3 Hz, 2H)、2.17-1.95 (m, 2H)、1.92-1.68 (m, 2H)、1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.40 (s, 3H)、1.13 (q, J=12.5 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 552.2。

【1075】

【実施例13】

【1076】

【化217】



【1077】

(1R, 3r) -3-((R)-3-(1-(5-ブromo-4-((R)-1-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.03 (s, 1H)、7.48 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H)、5.63 (s, 1H)、4.24 (t, J=9.1 Hz, 1H)、4.20-3.91 (m, 3H)、3.73 (p, J=8.6 Hz, 1H)、3.49 (d, J=12.1 Hz, 1H)、3.39-3.23 (m, 1H)、2.80 (t, J=10.1 Hz, 2H)、2.68 (t, J=12.8 Hz, 1H)、2.59 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H)、2.44 (t, J=12.1 Hz, 1H)、2.27 (t, J=9.2 Hz, 2H)、2.13-1.96 (m, 2H)、1.93-1.68 (m, 2H)、1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.40 (s, 3H)、1.13 (q, J=11.7 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 596.1。

【1078】

【実施例14】

【1079】

10

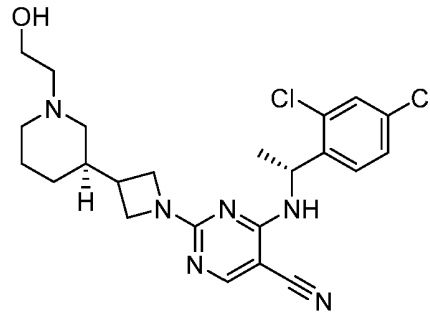
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

【1 0 8 0】

4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-2-(3-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN; ベンゼンスルホン酸塩) δ 9.00–8.80 (bs、1H)、8.15 (s、1H)、7.74–7.71 (m、2H)、7.50–7.50 (m、2H)、7.33–7.20 (m、4H)、6.45–6.40 (bm、1H)、5.55–5.43 (m、1H)、4.05–3.95 (m、1H)、3.93–3.83 (m、2H)、3.75–3.65 (m、1H)、3.63–3.53 (m、1H)、3.50–3.37 (m、1H)、3.28–3.10 (m、3H)、2.84–2.71 (m、1H)、2.50–2.00 (bm、4H)、1.93–1.63 (bm、4H)、1.49 (d、J=7.1 Hz、3H)、1.08–0.90 (m、1H)。[M+H]⁺ 475.1。

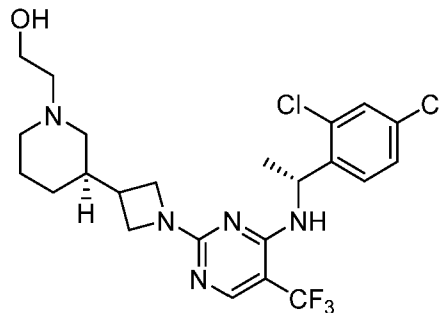
20

【1 0 8 1】

【実施例 15】

【1 0 8 2】

【化 2 1 9】



30

【1 0 8 3】

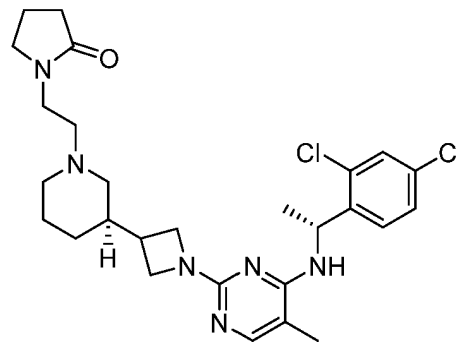
2-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN; ベンゼンスルホン酸塩) δ 8.08 (s、1H)、7.76–7.72 (m、2H)、7.49–7.46 (m、1H)、7.43–7.40 (m、1H)、7.30–7.21 (m、4H)、5.39–5.29 (m、1H)、4.18–4.08 (m、1H)、4.00–3.84 (m、3H)、3.80–3.70 (m、1H)、3.65–3.35 (m、3H)、3.20–3.13 (m、2H)、2.87–2.72 (m、1H)、2.60–2.14 (m、6H)、1.96–1.86 (m、2H)、1.75–1.65 (m、1H)、1.44 (d、J=7.0 Hz、3H)、1.14–0.94 (m、1H)。[M+H]⁺ 518.1。

40

【1 0 8 4】

50

【実施例 16】
 【1085】
 【化220】



10

【1086】

1-((2-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピロリジン-2-オン。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.31 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.72-5.56 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.88-3.43 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.19-1.92 (m, 6H), 1.92-1.66 (m, 2H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.42-1.21 (m, 1H), 1.22-1.08 (m, 1H)。[M+H]⁺ 531.3。

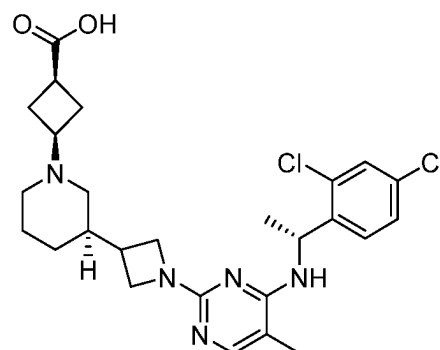
20

【1087】

【実施例 17】

【1088】

【化221】



40

【1089】

(1S, 3s)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.59-5.43 (m, 1H), 3.98-3.86 (m,

50

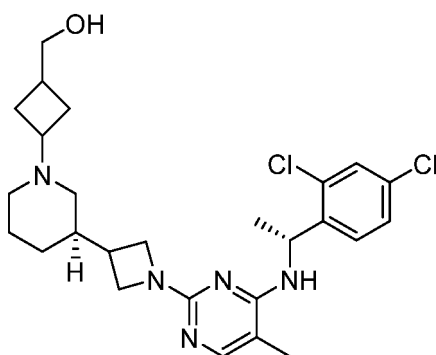
1 H)、3.85-3.73 (m、1 H)、3.58 (dd、J=8.5、5.9 Hz、1 H)、2.95-2.77 (m、2 H)、2.44-2.22 (m、4 H)、2.02 (s、3 H)、1.76-1.51 (m、3 H)、1.48 (d、J=7.1 Hz、3 H)、1.38-1.21 (m、1 H)、0.96-0.72 (m、1 H)。[M+H] 518.1。

【1090】

【実施例18】

【1091】

【化222】



【1092】

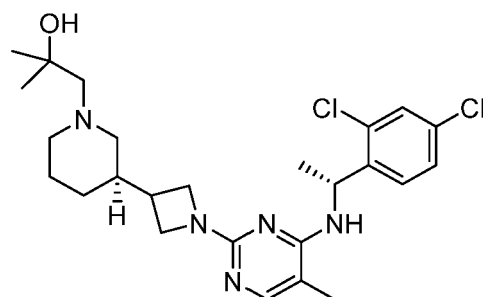
(3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)シクロブチル)メタノール。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD;遊離塩基) δ 7.51 (s、1 H)、7.41 (d、J=2.2 Hz、1 H)、7.34 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.24 (dd、J=8.4、2.1 Hz、1 H)、4.05-3.93 (m、1 H)、3.95-3.76 (m、1 H)、3.69-3.58 (m、2 H)、3.52 (d、J=5.4 Hz、1 H)、3.45-3.37 (m、1 H)、3.11 (dd、J=31.6、13.6 Hz、1 H)、2.68 (s、1 H)、2.46-2.05 (m、1 H)、2.04 (s、3 H)、1.96-1.58 (m、3 H)、1.50 (d、J=7.1 Hz、3 H)、1.13-0.93 (m、1 H)。[M+H] 504.2。

【1093】

【実施例19】

【1094】

【化223】



【1095】

1-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD

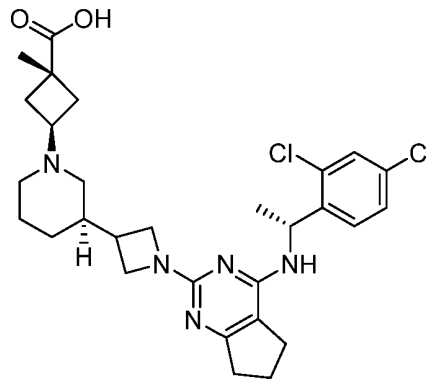
；遊離塩基） δ 7.49 (s、1H)、7.39 (d、 $J=2.1$ Hz、1H)、7.33 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.22 (dd、 $J=8.4$ 、 2.1 Hz、1H)、5.52–5.43 (m、1H)、3.96–3.86 (m、1H)、3.85–3.73 (m、1H)、3.58 (dd、 $J=8.5$ 、 5.9 Hz、1H)、2.93–2.79 (m、2H)、2.42–2.22 (m、4H)、2.02 (s、3H)、1.73–1.53 (m、5H)、1.48 (d、 $J=7.1$ Hz、3H)、1.36–1.22 (m、1H)、1.17 (s、6H)、0.95–0.74 (m、1H)。[M+H]⁺ 492.2。

【1096】

【実施例20】

【1097】

【化224】



【1098】

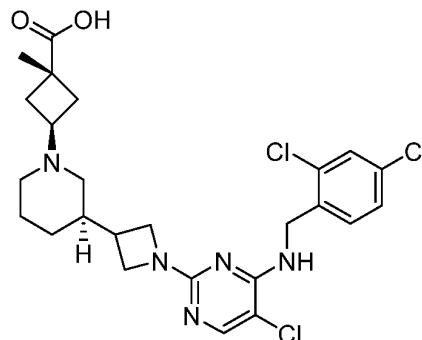
(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD；トリフルオロ酢酸塩) δ 7.91 (s、1H)、7.47 (d、 $J=2.1$ Hz、1H)、7.36 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.30 (dd、 $J=8.5$ 、 2.1 Hz、1H)、6.49–6.34 (m、1H)、4.40–4.18 (m、2H)、4.15–4.02 (m、1H)、3.99–3.84 (m、1H)、3.83–3.68 (m、1H)、3.65–3.44 (m、3H)、2.60–2.22 (m、2H)、2.16–1.98 (m、2H)、1.90 (d、 $J=7.0$ Hz、3H)、1.80–1.43 (m、4H)。[M+H]⁺ 558.1。

【1099】

【実施例21】

【1100】

【化225】



【1101】

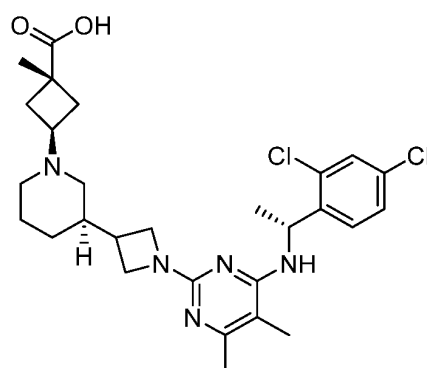
(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((2, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、4.55 - 4.49 (m, 3H)、4.04 - 3.90 (m, 3H)、3.82 - 3.66 (m, 3H)、3.53 - 3.42 (m, 1H)、3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、2.61 - 2.52 (m, 3H)、2.51 - 2.32 (m, 3H)、2.26 - 2.13 (m, 1H)、2.07 - 1.94 (m, 2H)、1.91 - 1.72 (m, 2H)、1.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H)、1.17 (d, J = 5.4 Hz, 3H)、0.98 - 0.85 (m, 1H)。[M+H] 538.1。

【1102】

【実施例22】

【1103】

【化226】



【1104】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 5, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.49 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、5.45 - 5.26 (m, 1H)、4.69 (s, 1H)、4.50 - 3.84 (m, 3H)、3.80 - 3.64 (m, 1H)、3.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、2.90 - 2.76 (m, 2H)、2.74 - 2.62 (m, 1H)、2.55 - 2.34 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.23 - 2.18 (m, 1H)、2.03 (s, 3H)、1.94 - 1.60 (m, 2H)、1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、1.45 - 1.34 (m, 3H)、1.21 - 1.01 (m, 1H)。[M+H] 546.3。

【1105】

【実施例23】

【1106】

10

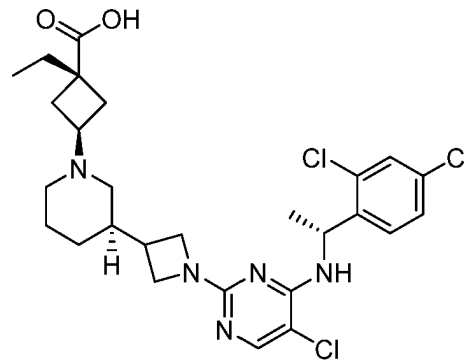
20

30

40

50

【化 2 2 7】



10

【1 1 0 7】

(1R, 3s) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - エチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.78 (d、J = 6.7 Hz、1H)、7.96 (d、J = 1.4 Hz、1H)、7.49 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.41 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.32 (dd、J = 8.4、2.1 Hz、1H)、5.70 - 5.58 (m、1H)、4.32 - 3.80 (m、3H)、3.73 - 3.57 (m、1H)、3.50 (d、J = 12.8 Hz、1H)、2.83 - 2.52 (m、1H)、2.50 - 2.31 (m、2H)、2.27 - 2.14 (m、1H)、2.08 - 1.93 (m、2H)、1.91 - 1.64 (m、2H)、1.59 (d、J = 7.1 Hz、3H)、1.23 - 1.07 (m、1H)、1.00 - 0.75 (m、3H)。[M+H] 566.0。

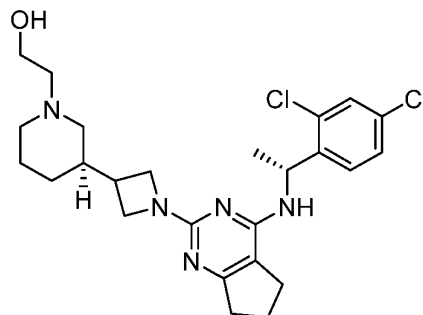
20

【1 1 0 8】

【実施例 2 4】

【1 1 0 9】

【化 2 2 8】



30

【1 1 1 0】

2 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.47 (dd、J = 15.8、2.1 Hz、1H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.31 (dt、J = 8.4、2.0 Hz、1H)、5.47 - 5.34 (m、1H)、4.61 - 4.42 (m、1H)、4.35 - 4.25 (m、1H)、4.23 - 4.16 (m、1H)、4.00 (d、J = 7.0 Hz、1H)、3.93 - 3.81 (m、2H)、3.65 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.60 - 3.42 (m、1H)、3.28 - 3.19 (m、1H)

40

50

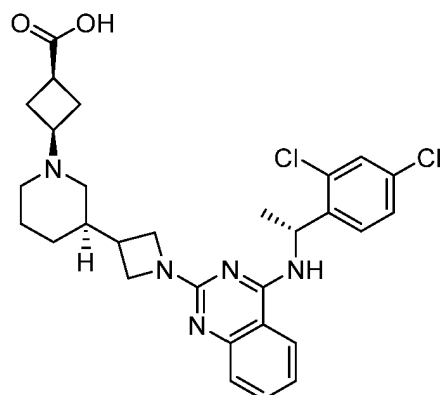
、 3.01–2.76 (m、5H)、2.74–2.45 (m、2H)、2.23–1.72 (m、6H)、1.55–1.43 (m、3H)、1.37 (dd、J=6.7、3.4 Hz、1H)、1.23–1.05 (m、1H)。[M+H] 490.2。

【1111】

【実施例25】

【1112】

【化229】



10

【1113】

(1S, 3s)–3–((R)–3–(1–(4–((R)–1–(2,4–ジクロロフェニル)エチル)アミノ)キナゾリン–2–イル)アゼチジン–3–イル)ピペリジン–1–イル)シクロブタン–1–カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD；トリフルオロ酢酸塩) δ 9.42 (d、J=6.2 Hz、1H)、8.36 (dd、J=8.3、1.2 Hz、1H)、7.80 (ddd、J=8.5、7.2、1.3 Hz、1H)、7.56–7.38 (m、4H)、7.29 (dd、J=8.4、2.1 Hz、1H)、5.90–5.60 (m、1H)、4.36 (t、J=9.1 Hz、1H)、4.27–3.93 (m、2H)、3.78–3.54 (m、1H)、3.56–3.44 (m、1H)、3.44–3.33 (m、1H)、3.03–2.89 (m、1H)、2.77–2.57 (m、5H)、2.57–2.38 (m、3H)、2.19–1.96 (m、1H)、1.95–1.71 (m、3H)、1.65 (d、J=7.1 Hz、3H)、1.26–1.01 (m、1H)。[M+H] 554.0。

20

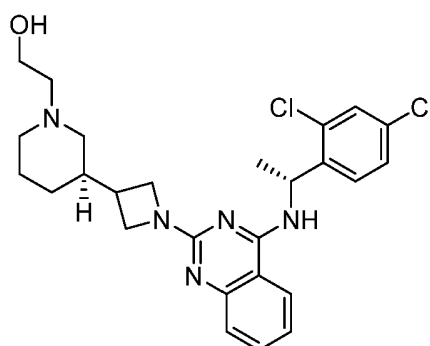
30

【1114】

【実施例26】

【1115】

【化230】



40

【1116】

2–((R)–3–(1–(4–((R)–1–(2,4–ジクロロフェニル)エチル)アミノ)キナゾリン–2–イル)アゼチジン–3–イル)ピペリジン–1–イル)エ

50

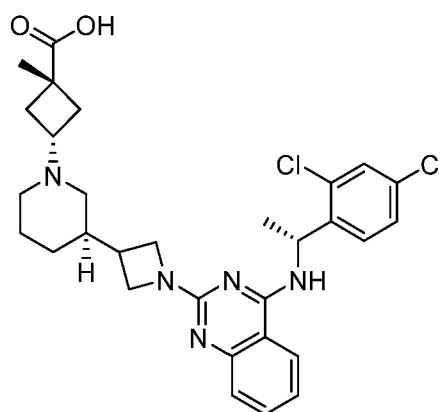
タン-1-オール。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.43 (d、J=6.2 Hz、1H)、8.36 (dd、J=8.2、1.1 Hz、1H)、7.81 ((ddd、J=8.4、7.2、1.2 Hz、1H)、7.53-7.39 (m、4H)、7.30 (dd、J=8.4、2.1 Hz、1H)、5.88-5.66 (m、1H)、4.38 (t、J=9.1 Hz、1H)、4.23-4.01 (m、2H)、3.90 (d、J=5.3 Hz、2H)、3.77-3.43 (m、3H)、3.29-3.18 (m、2H)、3.02-2.86 (m、1H)、2.82-2.56 (m、2H)、2.31-1.97 (m、2H)、1.86 (d、J=15.1 Hz、2H)、1.65 (d、J=7.0 Hz、3H)、1.26-1.10 (m、1H)。[M+H] 500.0。

【1117】

【実施例27】

【1118】

【化231】



【1119】

(1S, 3s)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.41 (d、J=6.1 Hz、1H)、8.36 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.87-7.74 (m、1H)、7.57-7.37 (m、4H)、7.30 (dd、J=8.4、2.1 Hz、1H)、5.91-5.61 (m、1H)、4.36 (t、J=9.1 Hz、1H)、4.25-3.91 (m、2H)、3.83-3.56 (m、2H)、3.55-3.44 (m、1H)、3.43-3.20 (m、2H)、2.88-2.75 (m、2H)、2.75-2.56 (m、2H)、2.53-2.39 (m、1H)、2.37-2.22 (m、2H)、2.10-1.97 (m、1H)、1.96-1.71 (m、2H)、1.65 (d、J=6.9 Hz、3H)、1.40 (s、3H)、1.25-1.03 (m、1H)。[M+H] 568.0。

【1120】

【実施例28】

【1121】

10

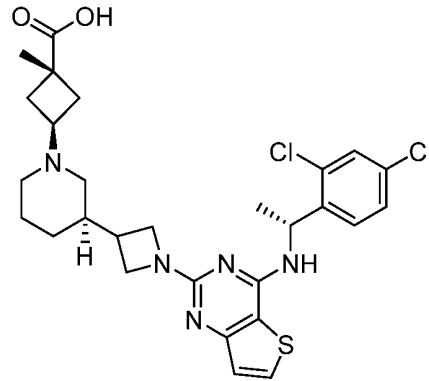
20

30

40

50

【化 2 3 2】



10

【1 1 2 2】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(4-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)amino)thieno[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.48 (d, J=6.2 Hz, 1H)、8.14 (d, J=5.4 Hz, 1H)、7.50 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.31 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.18 (d, J=5.4 Hz, 1H)、5.79-5.64 (m, 1H)、4.35-4.24 (m, 1H)、4.25-4.12 (m, 1H)、4.11-3.98 (m, 1H)、3.82-3.63 (m, 1H)、3.50 (d, J=12.2 Hz, 1H)、2.89-2.76 (m, 2H)、2.75-2.57 (m, 1H)、2.51-2.41 (m, 1H)、2.31-2.20 (m, 2H)、2.10-1.96 (m, 2H)、1.96-1.70 (m, 1H)、1.60 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.41 (s, 3H)、1.24-1.05 (m, 1H)。[M+H] 574.2。

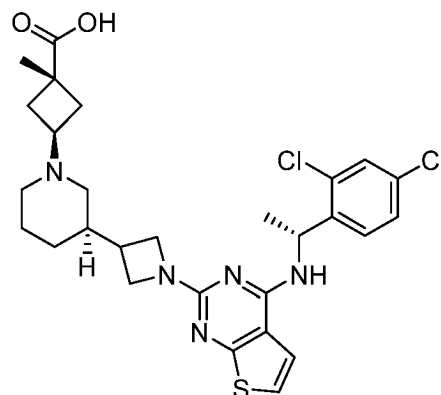
20

【1 1 2 3】

【実施例 29】

【1 1 2 4】

【化 2 3 3】



40

【1 1 2 5】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(4-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)amino)thieno[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.64 (d, J=5.8 Hz, 1H)、7.50 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.36-7.27 (m, 2H)、5.78-5.63 (m, 1H)、4.3

50

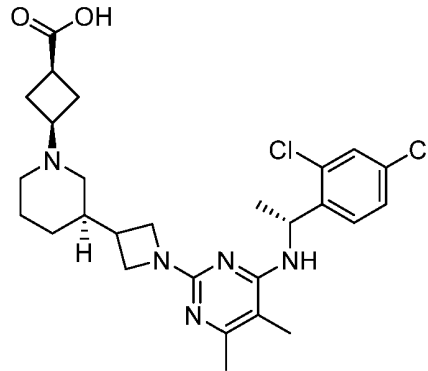
6-4.22 (m、1H)、4.24-4.13 (m、1H)、4.10-4.00 (m、1H)、3.94-3.62 (m、1H)、3.55-3.43 (m、1H)、2.88-2.76 (m、2H)、2.75-2.56 (m、2H)、2.51-2.40 (m、1H)、2.31-2.18 (m、2H)、2.11-1.97 (m、2H)、1.95-1.68 (m、2H)、1.61 (d、 $J=7.0$ Hz、3H)、1.41 (s、3H)、1.22-1.07 (m、1H)。[M+H] 574.2。

【1126】

【実施例30】

【1127】

【化234】



【1128】

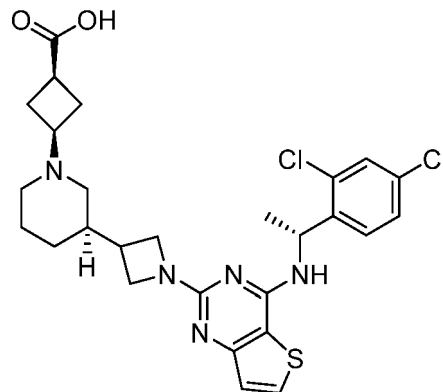
(1S, 3s)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD；トリフルオロ酢酸塩) δ 7.48 (s、1H)、7.40 (d、 $J=8.3$ Hz、1H)、7.31 (dd、 $J=8.4$ 、2.1 Hz、1H)、5.44-5.29 (m、1H)、4.76-4.62 (m、1H)、4.55-4.17 (m、2H)、3.98 (d、 $J=46.2$ Hz、1H)、3.69-3.55 (m、1H)、3.51 (d、 $J=13.7$ Hz、1H)、3.06-2.83 (m、1H)、2.77-2.54 (m、3H)、2.55-2.32 (m、4H)、2.08-1.95 (m、4H)、1.93-1.64 (m、2H)、1.50 (d、 $J=7.0$ Hz、3H)、1.21-1.01 (m、1H)。[M+H] 532.3。

【1129】

【実施例31】

【1130】

【化235】



【1131】

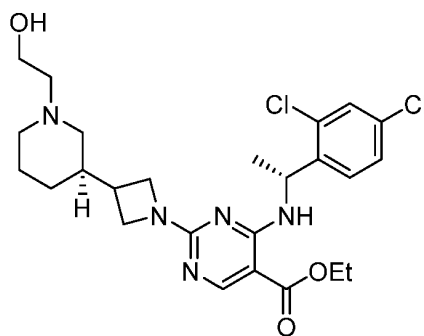
(1S, 3s) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) チエノ [3, 2-d] ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.78 - 5.68 (m, 1H)、4.36 - 4.28 (m, 1H)、4.25 - 4.10 (m, 1H)、4.05 (s, 1H)、3.67 - 3.56 (m, 1H)、3.56 - 3.45 (m, 1H)、3.03 - 2.88 (m, 1H)、2.77 - 2.58 (m, 4H)、2.56 - 2.37 (m, 3H)、2.10 - 1.66 (m, 3H)、1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.35 - 1.06 (m, 1H)。[M+H] 560.2。

【1132】

【実施例32】

【1133】

【化236】



【1134】

エチル 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - (3 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.39 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、5.68 - 5.54 (m, 1H)、4.46 - 4.26 (m, 4H)、4.15 - 3.95 (m, 2H)、3.93 - 3.83 (m, 2H)、3.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、3.59 - 3.43 (m, 1H)、2.99 - 2.80 (m, 1H)、2.65 (s, 1H)、2.20 - 1.96 (m, 2H)、1.94 - 1.75 (m, 2H)、1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.16 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。[M+H] 522.2。

【1135】

【実施例33】

【1136】

10

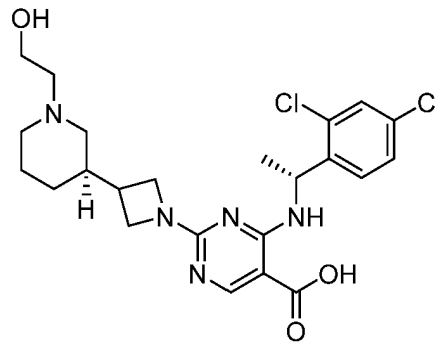
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

【1 1 3 7】

4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-2-(3-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.67-5.47 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.65 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.76-2.52 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J=13.2 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 494.2。

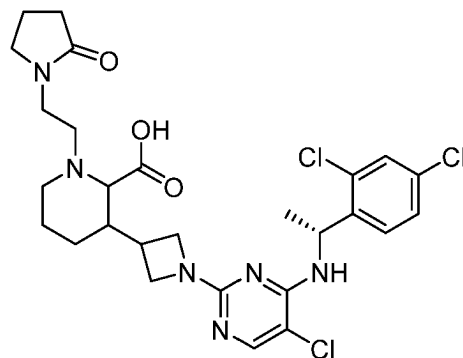
20

【1 1 3 8】

【実施例 3 4】

【1 1 3 9】

【化 2 3 8】



30

【1 1 4 0】

3-(1-(5-クロロ-4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-1-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.78 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, J=8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.73-5.59 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 4.34-3.79 (m, 4H), 3.79-3.57 (m, 1H), 3.57-3.37 (m, 4H), 2.98-2.73 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H)

40

50

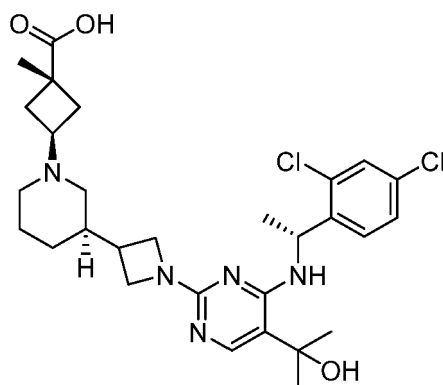
、2.01-1.92 (m、0H)、1.91-1.79 (m、0H)、1.76-1.61 (m、1H)、1.59 (d、J=7.0 Hz、3H)、1.53-1.22 (m、1H)。[M+H] 595.2。

【1141】

【実施例35】

【1142】

【化239】



10

【1143】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 7.57-7.44 (m、2H)、7.41-7.27 (m、2H)、5.65-5.53 (m、1H)、4.34-4.19 (m、1H)、4.19-4.05 (m、1H)、4.03-3.92 (m、1H)、3.82-3.69 (m、1H)、3.50 (d、J=13.0 Hz、1H)、2.87-2.76 (m、2H)、2.77-2.51 (m、1H)、2.54-2.37 (m、1H)、2.30-2.15 (m、2H)、2.12-1.96 (m、1H)、1.82 (dd、J=46.9、14.3 Hz、1H)、1.66-1.52 (m、8H)、1.42 (s、3H)、1.22-1.08 (m、1H)。

20

30

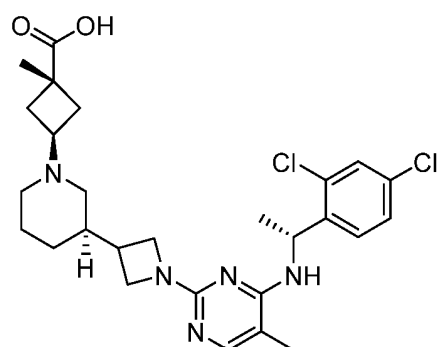
[M+H] 576.2。

【1144】

【実施例36】

【1145】

【化240】



40

【1146】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イ

50

ル) ピペリジン-1-イル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) 7.48 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.43-7.37 (m, 2H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.07 (d, J=6.3 Hz, 1H)、5.56-5.48 (m, 1H)、4.17-4.11 (m, 1H)、3.91-3.85 (m, 1H)、3.60-3.49 (m, 1H)、3.42-3.35 (m, 1H)、3.30-3.22 (m, 2H)、2.74-2.64 (m, 2H)、2.55-2.30 (m, 4H)、2.25-2.17 (m, 1H)、2.15-2.06 (m, 1H)、2.03 (s, 3H)、1.90-1.86 (m, 1H)、1.83-1.69 (m, 2H)、1.55 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.39-1.27 (m, 4H)、1.08-0.96 (m, 1H)。
 [M+H]⁺ 532.1。

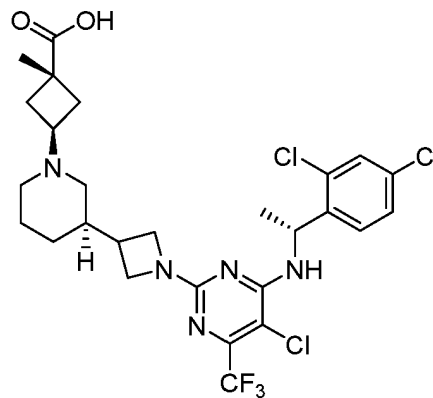
10

【1147】

【実施例37】

【1148】

【化241】



20

【1149】

(1R, 3r) -3-((R)-3-(1-(5-クロロ-4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.83 (s, 1H)、7.50-7.47 (m, 1H)、7.42-7.38 (m, 1H)、7.33-7.28 (m, 1H)、6.64 (d, J=6.3 Hz, 1H)、5.53-5.42 (m, 1H)、4.01 (t, J=8.8 Hz, 1H)、3.89 (s, 1H)、3.78-3.68 (m, 1H)、3.67-3.54 (m, 1H)、3.44-3.36 (m, 1H)、3.31-3.26 (m, 1H)、2.79-2.65 (m, 3H)、2.61-2.48 (m, 1H)、2.44-2.20 (m, 4H)、1.94-1.90 (m, 1H)、1.86-1.69 (m, 2H)、1.54 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.46-1.40 (m, 1H)、1.37 (s, 3H)、1.10-0.97 (m, 1H)。
 [M+H]⁺ 620.0。

30

40

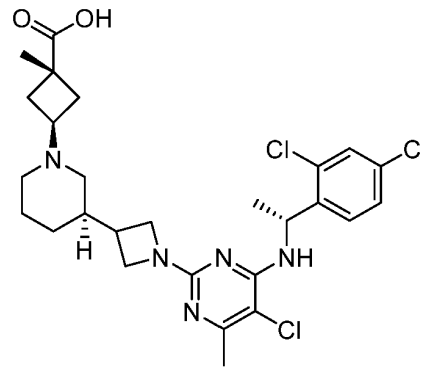
【1150】

【実施例38】

【1151】

50

【化 2 4 2】



10

【1152】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 11.58 (s, 1H)、7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、5.58 - 5.48 (m, 1H)、4.26 - 4.17 (m, 1H)、4.01 - 3.95 (m, 1H)、3.62 - 3.53 (m, 1H)、3.45 - 3.37 (m, 1H)、3.33 - 3.26 (m, 1H)、2.77 - 2.65 (m, 2H)、2.59 - 2.42 (m, 3H)、2.39 (s, 3H)、2.28 - 2.06 (m, 2H)、1.95 - 1.91 (m, 2H)、1.84 - 1.73 (m, 3H)、1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.40 - 1.36 (m, 1H)、1.35 (s, 3H)、1.11 - 0.96 (m, 1H)。[M+H]⁺ 566.0。

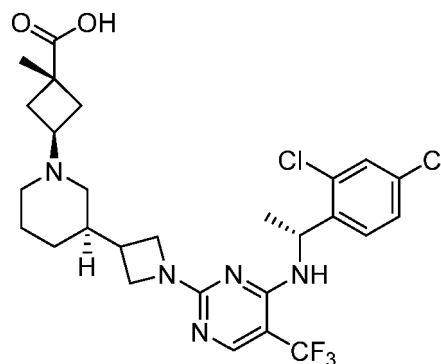
20

【1153】

【実施例 39】

【1154】

【化 2 4 3】



40

【1155】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 10.51 (s, 1H)、8.22 - 8.17 (m, 1H)、7.53 - 7.49 (m, 1H)、7.54 - 7.32 (m, 2H)、7.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、5.70 - 5.55 (m, 1H)、4.31 - 4.17 (m, 2H)、4.11 - 3.93 (m, 2H)、3

50

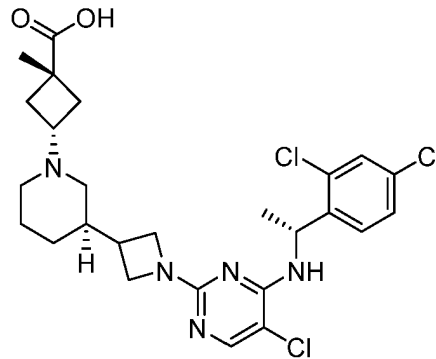
． 69－3． 49 (m、 2 H)、 3． 46－3． 35 (m、 1 H)、 3． 34－3． 21 (m、 1 H)、 2． 81－2． 65 (m、 2 H)、 2． 62－2． 48 (m、 2 H)、 2． 48－2． 19 (m、 4 H)、 1． 87－1． 67 (m、 2 H)、 1． 59 (d、 J＝7． 1 Hz、 3 H)、 1． 40 (s、 3 H)、 1． 15－0． 97 (m、 1 H)。 [M＋H] 586． 0。

【1156】

【実施例40】

【1157】

【化244】



【1158】

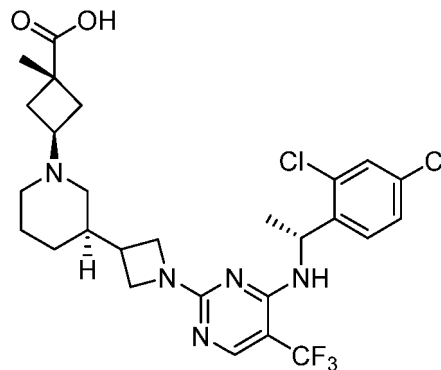
(1S, 3s)－3－((R)－3－(1－(5－クロロ－4－((R)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)ピペリジン－1－イル)－1－メチルシクロブタン－1－カルボン酸。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD；トリフルオロ酢酸塩) δ 8． 78 (d、 J＝6． 7 Hz、 1 H)、 7． 96 (s、 1 H)、 7． 48 (t、 J＝1． 9 Hz、 1 H)、 7． 41 (dd、 J＝8． 4、 1． 7 Hz、 1 H)、 7． 32 (dt、 J＝8． 5、 1． 9 Hz、 1 H)、 5． 72－5． 56 (m、 1 H)、 4． 33－4． 21 (m、 1 H)、 4． 20－3． 85 (m、 3 H)、 3． 78－3． 64 (m、 1 H)、 3． 54－3． 43 (m、 1 H)、 2． 77－2． 55 (m、 5 H)、 2． 45 (t、 J＝12． 2 Hz、 1 H)、 2． 36－2． 22 (m、 2 H)、 2． 12－1． 94 (m、 2 H)、 1． 93－1． 68 (m、 2 H)、 1． 59 (d、 J＝7． 1 Hz、 3 H)、 1． 45 (s、 3 H)、 1． 23－1． 06 (m、 1 H)。 [M＋H] 552． 0。

【1159】

【実施例41】

【1160】

【化245】



【1161】

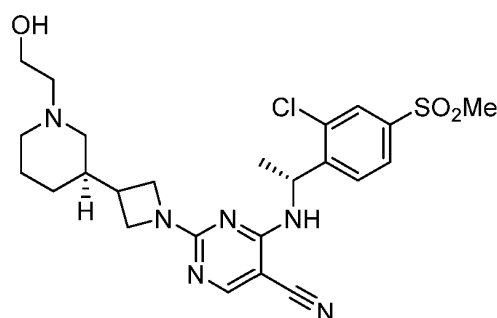
(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - シクロプロピル - 4 - (((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 11.50 (s, 1H)、7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.44 - 7.38 (m, 2H)、7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、5.60 - 5.49 (m, 1H)、4.21 - 4.09 (m, 2H)、3.97 - 3.87 (m, 2H)、3.62 - 3.48 (m, 2H)、3.45 - 3.23 (m, 2H)、2.75 - 2.65 (m, 2H)、2.55 - 2.32 (m, 4H)、2.27 - 2.04 (m, 2H)、1.93 - 1.84 (m, 1H)、1.85 - 1.72 (m, 2H)、1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.32 (s, 3H)、1.08 - 0.94 (m, 3H)、0.61 - 0.50 (m, 2H)。[M+H] 558.1。

【1162】

【実施例42】

【1163】

【化246】



【1164】

4 - (((R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - (3 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 8.25 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.85 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.68 - 5.49 (m, 1H)、4.13 (t, J = 9.1 Hz, 2H)、3.88 (d, J = 18.8 Hz, 4H)、3.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、3.27 - 3.21 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、2.91 (td, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H)、2.70 - 2.56 (m, 1H)、2.11 - 1.69 (m, 4H)、1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.23 - 1.03 (m, 1H) [M+H] 519.0。

【1165】

【実施例43】

【1166】

10

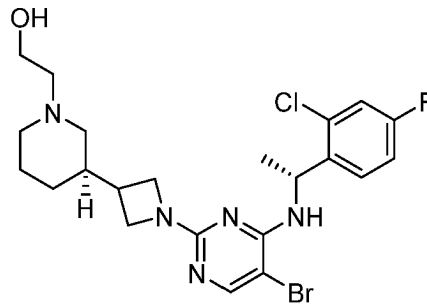
20

30

40

50

【化 2 4 7】



10

【1 1 6 7】

2-((R)-3-(1-(5-ブromo-4-((R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ: 7.90 (s, 1H)、7.43 (dd, J=8.7、6.1 Hz、1H)、7.21 (dd, J=8.6、2.6 Hz、1H)、7.05 ((td, J=8.4、2.6 Hz、1H)、5.58 (q, J=7.1 Hz、1H)、4.12 (t, J=8.7 Hz、1H)、4.00 (t, J=9.3 Hz、1H)、3.89 (t, J=5.1 Hz、2H)、3.84-3.74 (m, 1H)、3.65 (d, J=12.1 Hz、2H)、3.51 (d, J=12.3 Hz、1H)、3.24 (q, J=4.8 Hz、2H)、2.91 ((td, J=14.3、13.4、3.0 Hz、1H)、2.66 (t, J=12.1 Hz、1H)、2.48 (h, J=8.0 Hz、1H)、2.03 (d, J=14.2 Hz、2H)、1.97-1.65 (m, 3H)、1.54 (d, J=7.1 Hz、3H)、1.23-1.05 (m, 1H)。[M+H]⁺ 512.1。

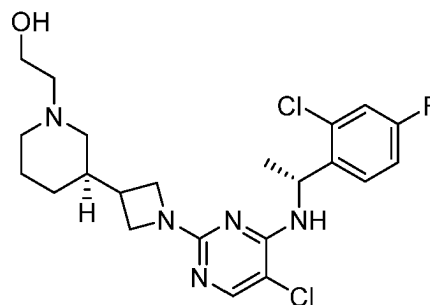
20

【1 1 6 8】

【実施例 4 4】

【1 1 6 9】

【化 2 4 8】



30

【1 1 7 0】

2-((R)-3-(1-(5-クロロ-4-((R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ: 7.96 (s, 1H)、7.46 (dd, J=8.8、5.9 Hz、1H)、7.25 (dd, J=8.7、2.6 Hz、1H)、7.09 ((td, J=8.4、2.7 Hz、1H)、5.68 (q, J=7.1 Hz、1H)、4.37-4.25 (m, 1H)、4.22-4.12 (m, 1H)、3.99 (s, 1H)、3.90 (t, J=5.1 Hz、3H)、3.66 (d, J=12.4 Hz、1H)、3.53 (d, J=12.5 Hz、1H)、3.28-3.22 (m, 2H)、2.92 ((td, J=12.8、3.1 Hz、1H)、2.74-2.55 (m, 2H)、2.11 (dd

40

50

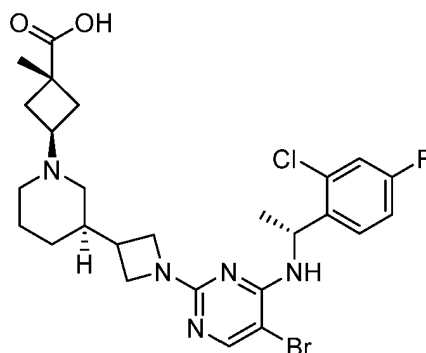
、 $J=15.7$ 、 8.2 Hz、 1 H)、 2.03 (d、 $J=15.5$ Hz、 1 H)、 1.86 (t、 $J=14.7$ Hz、 2 H)、 1.59 (d、 $J=7.1$ Hz、 3 H)、 $1.25-1.08$ (m、 1 H)。[M+H] 468.0。

【1171】

【実施例45】

【1172】

【化249】



10

【1173】

(1R, 3r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - ブロモ - 4 - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD ; トリフルオロ酢酸塩) δ : 8.02 (s、 1 H)、7.47 (dd、 $J=8.7$ 、 5.9 Hz、 1 H)、7.25 (dd、 $J=8.6$ 、 2.7 Hz、 1 H)、7.13-7.04 (m、 1 H)、5.67 (q、 $J=7.0$ Hz、 1 H)、4.25 (t、 $J=8.9$ Hz、 1 H)、4.14 (s、 1 H)、4.00 (s、 1 H)、3.75 (q、 $J=8.4$ Hz、 1 H)、3.56-3.44 (m、 1 H)、2.92-2.76 (m、 2 H)、2.71 (d、 $J=12.7$ Hz、 1 H)、2.60 (dd、 $J=15.5$ 、 7.5 Hz、 1 H)、2.45 (t、 $J=12.1$ Hz、 1 H)、2.34-2.17 (m、 2 H)、2.04 (d、 $J=14.9$ Hz、 2 H)、1.82 (dd、 $J=39.0$ 、 13.6 Hz、 2 H)、1.59 (d、 $J=7.1$ Hz、 3 H)、1.42 (s、 3 H)、1.15 (q、 $J=12.4$ Hz、 1 H)。[M+H] 580.0。

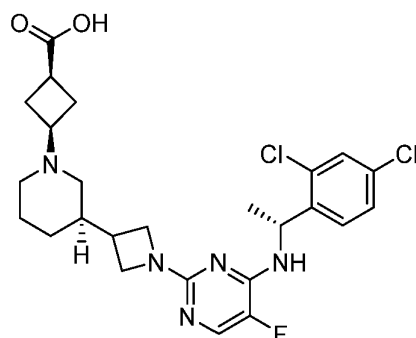
20

【1174】

【実施例46】

【1175】

【化250】



40

【1176】

(1S, 3s) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 -

50

イル) ピペリジン-1-イル) シクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD; トリフルオロ酢酸塩) δ 10.83–10.57 (br s, 1H)、7.96 (br s, 1H)、7.79 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.35 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H)、5.59–5.50 (m, 1H)、4.18 (t, J=8.9 Hz, 1H)、4.12–4.00 (m, 1H)、3.94 (d, J=5.5 Hz, 1H)、3.81–3.62 (m, 1H)、3.43 (d, J=9.4 Hz, 2H)、3.32 (d, J=11.9 Hz, 1H)、2.95–2.82 (m, 1H)、2.62–2.46 (m, 6H)、2.26 (t, J=11.7 Hz, 1H)、2.13 (d, J=9.5 Hz, 1H)、1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H)、1.12–0.99 (m, 1H)。[M+H]⁺ 522.0。

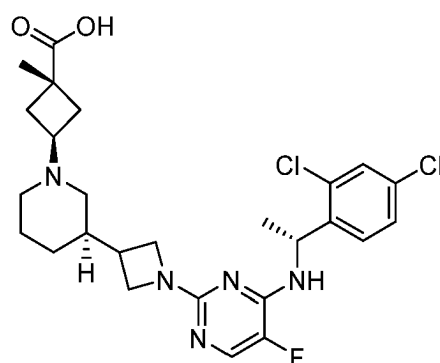
10

【1177】

【実施例47】

【1178】

【化251】



20

【1179】

(1R, 3r)-3-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 11.30 (s, 1H)、7.79 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.58–5.49 (m, 1H)、4.17 (t, J=9.1 Hz, 1H)、4.11–4.00 (m, 1H)、3.92 (s, 1H)、3.87–3.67 (m, 1H)、3.57 (d, J=7.6 Hz, 1H)、3.41 (d, J=12.8 Hz, 1H)、3.29 (d, J=10.7 Hz, 1H)、2.72 (d, J=11.4 Hz, 2H)、2.58–2.46 (m, 2H)、2.45–2.31 (m, 2H)、2.28–2.08 (m, 2H)、1.92 (s, 1H)、1.84–1.71 (m, J=12.3 Hz, 2H)、1.57 (d, J=7.1 Hz, 3H)、1.35 (s, 3H)、1.04 (q, J=13.2 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 536.0。

30

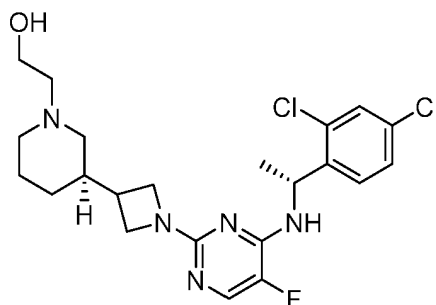
【1180】

【実施例48】

【1181】

40

【化 2 5 2】



10

【1182】

2-((R)-3-(1-(4-((R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; トリフルオロ酢酸塩) δ 9.26 (br s, 1H), 7.78 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.20 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.90 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.81 (t, J=13.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.15-1.02 (m, J=16.3 Hz, 1H)。[M+H]⁺ 468.0。

20

【1183】

カルシウム流出アッセイ。実質的に下記のように行われるカルシウム流出アッセイで化合物を評価した。Chem5-hCCR4細胞 (EMD Millipore, Hayward, CA; HTS009C) を、標準的な条件下で培養し、 10×10^6 細胞/mL の小分けサンプルで凍結させた。化合物試験の前日、バイアルを急速解凍し、培地 20 mL (DMEM+10% FBS+1% Pen-Strep+1% L-グルタミン) にピペットで入れた。細胞を遠心によって回収し、新鮮な培地に再懸濁させた。細胞懸濁液 25 μL を、384 ウェルプレート (Corning, Tewksbury, MA; 黒色壁/透明底の CellBind) に播種した。プレートを 300 g で 10 秒間遠心し、37 °C 及び 5% CO₂ で終夜インキュベートした。化合物試験当日、培地をプレートから除去し、無血清培地 25 μL を各ウェルに加えた。プレートをインキュベータに戻して 2 時間経過させた。FLIPR カルシウム 6 色素 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA; #R8191) 及びプロベネシド (2.5 mM) を含むアッセイ緩衝液 (ハanks 液+20 mM HEPES pH 7.4) 25 μL を各ウェルに加え、37 °C 及び 5% CO₂ で 2 時間インキュベートした。DMSO 中の化合物を、HPD300e デジタルディスペンサーを用いてプレートに加え、全てのウェルを正規化して、0.25 μL (0.5%) DMSO を含むようにした。プレートを 37 °C 及び 5% CO₂ で 1 時間インキュベートした。CCL22 (Peprotech; Rocky Hill, NJ) を、0.1% BSA を含むアッセイ緩衝液で希釈して 7.5 nM とした (1.5 nM の $5 \times EC_{80}$ に相当)。

30

40

【1184】

アッセイプレート及び CCL22 の作業溶液を、FlexStation プレート読取装置 (Molecular Devices) に移し、37 °C で 5 分間の平衡化時間を設けた。485 励起/525 発光での蛍光記録を、2.5 秒間隔で行った。t=16 秒で、CCL22 溶液 12.5 μL を各ウェルに加え、2.5 秒間隔で 30 秒間読み取りを続け

50

た。リガンド添加前の読取値を平均することで最小蛍光 (F_{min}) を計算し、リガンド添加後の読取値の平均から F_{min} を減算することで、蛍光変化 (ΔF) を計算した。応答 $\Delta F / F_{min}$ を、化合物濃度の関数としてプロットし、PRISMソフトウェア (GraphPad; La Jolla, CA) 又はDotmatics Browserのいずれかで4パラメータ適合を用いる非線形回帰分析によって、 IC_{50} 値を求めた。

【1185】

本明細書に記載のカルシウム流出アッセイを用いて、本明細書に記載の化合物についての活性を求めた。

【1186】

抗力レベルを表3に示してあり、表中において、 $IC_{50} : A < 0.1 \mu M ; B = 0.1 \sim 0.5 \mu M ;$ 及び $C > 0.5 \mu M$ である。

【1187】

10

20

30

40

50

【表 3】

表3

実施例番号	効力
1	A
2	B
3	C
4	C
5	B
6	B
7	C
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	C
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	C
22	A
23	B
24	B
25	A
26	A

10

20

30

40

50

実施例番号	効力
27	A
28	A
29	A
30	B
31	A
32	A
33	C
34	B
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	C
43	A
44	B
45	A
46	C
47	B
48	B

10

20

30

【1188】

実施例49～53を表4に示してある。

40

【1189】

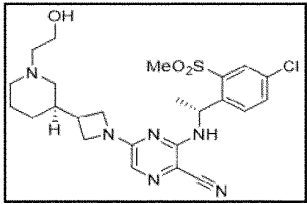
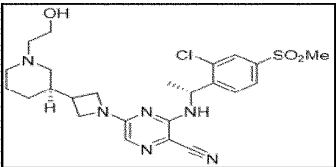
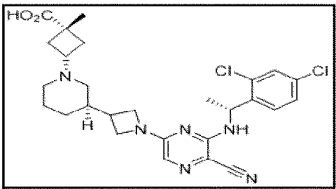
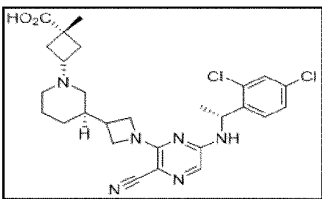
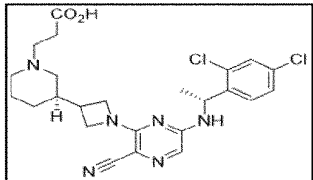
下記の表4に開示の化合物は、本明細書で既に説明した方法、特には本明細書における実施例1～7の化合物の合成で使用された方法を用いて合成した。これら化合物についてのIC₅₀効力も、本明細書において以前に説明した方法に従って測定した。

【1190】

50

【表 4】

表 4

実施 例番 号	化学構造	化学名	効力
49		3-[[(1R)-1-(4-クロロ-2-メチルスルホニルフェニル) エチル] アミノ]-5-[3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-イル]ピラジン-2-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	C
50		5-[[(1R)-1-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル) エチル] アミノ]-3-[3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-イル]ピラジン-2-カルボニトリル	C
51		3-[(1S, 3R)-3-[1-[5-シアノ-6-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピラジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	C
52		3-[(1S, 3R)-3-[1-[3-シアノ-6-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピラジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	C
53		3-(3-(1-(3-シアノ-6-((R)-1-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル) アミノ)ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸	C

【1191】

実施例 54～95 を表 5 に示してある。

【1192】

下記の表 5 に開示の化合物は、本明細書で既に説明した方法、特には本明細書における実施例 8～48 の化合物の合成で使用された方法を用いて合成した。これら化合物についての IC₅₀ 効力も、本明細書において以前に説明した方法に従って測定した。

【1193】

10

20

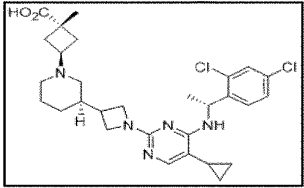
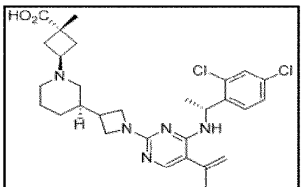
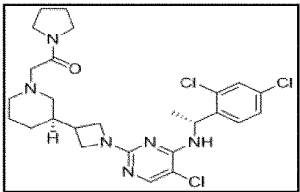
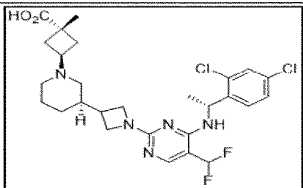
30

40

50

【表 5】

表 5

実施 例番 号	化学構造	化学名	効力
54		3-[(3R)-3-[1-[5-シクロプロピル -4-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル] アミ ノ] ピリミジン-2-イル] アゼチジン-3-イル]-1-ピ ペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸	A
55		3-[(3R)-3-[1-[7-[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェニ ル) エチル]-5-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-d] ピリミジン-2-イル] アゼチジン-3-イル]-1-ピペリ ジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2- トリフルオロ酢酸	A
56		2-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロ ロフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン-2-イル] ア ゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-ピロリジン -1-イル-エタノン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	B
57		3-[(3R)-3-[1-[2-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェニ ル) エチル] アミノ]-5-(ジフルオロメチル) ピリミ ジン-4-イル] アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジ ル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2-ト リフルオロ酢酸	A

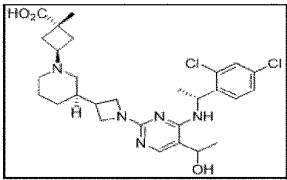
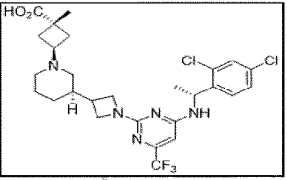
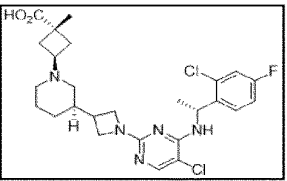
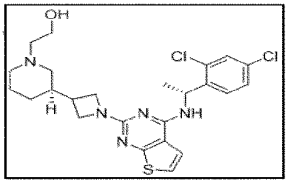
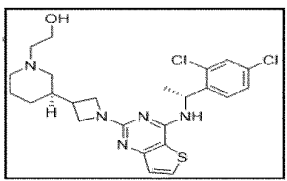
10

20

30

40

50

58		3-[(3R)-3-[1-[4-[[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
59		3-[(1R)-3-[1-[4-[[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸	B
60		3-[(3R)-3-[3-[5-クロロ-4-[[[(1R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ピリミジン-2-イル]シクロブチル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
61		2-[(3R)-3-[1-[4-[[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]エタノール; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
62		2-[(3R)-3-[1-[4-[[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]エタノール; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

10

20

30

40

50

63		2-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[1-(4-クロロ-2-フル オロ-フェニル) エチルアミノ]ピリミジン-2-イル] アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]エタノール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	A
64		3-[(3R)-3-[3-[5-クロロ-4-[1-(4-クロロ-2-フル オロ-フェニル) エチルアミノ]ピリミジン-2-イル] シクロブチル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブ タンカルボン酸; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	A
65		3-[(1R, 3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェ ニル) エチル]アミノ]-6-フルオロ-キナゾリン-2- イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチ ル-シクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2-トリフルオロ 酢酸	A
66		3-[(1S, 3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェ ニル) エチル]アミノ]-6-フルオロ-キナゾリン-2- イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]シクロブ タンカルボン酸; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	A
67		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2, 4-ジクロロフェ ニル) エチル]アミノ]-6-メチル-チエノ [2, 3-d] ピリ ミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジ ル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2, 2, 2-ト リフルオロ酢酸	A

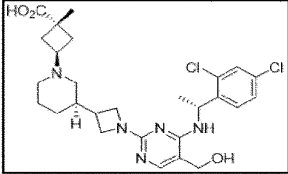
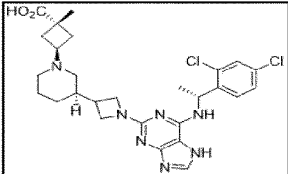
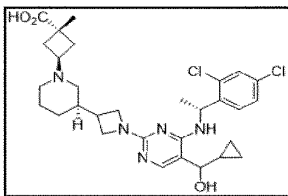
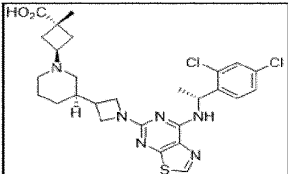
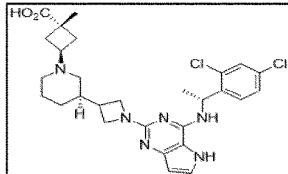
10

20

30

40

50

68		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸	A
69		3-[(3R)-3-[1-[6-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-7H-プリン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	B
70		3-[(3R)-3-[1-[5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
71		3-[(3R)-3-[1-[7-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-5-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
72		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

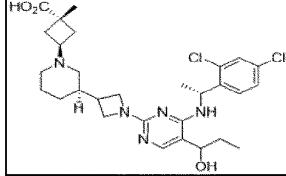
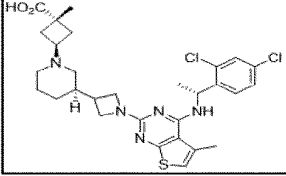
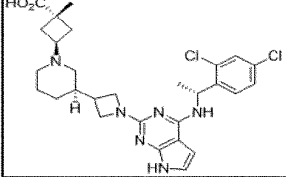
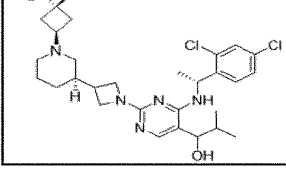
10

20

30

40

50

73		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-(1-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
74		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
75		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
76		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

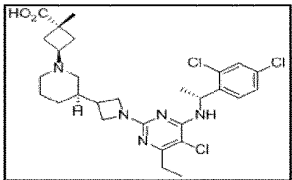
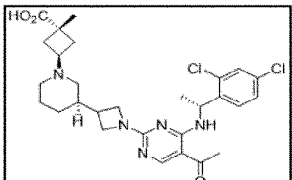
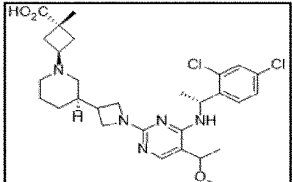
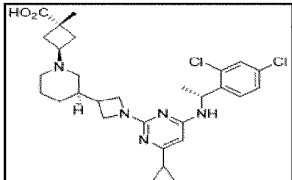
10

20

30

40

50

77		3-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]-6-エチルピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
78		3-[(3R)-3-[1-[5-アセチル-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
79		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]-5-(1-メトキシエチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
80		3-[(3R)-3-[1-[4-シクロプロピル-6-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

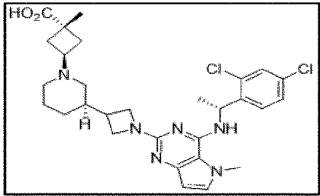
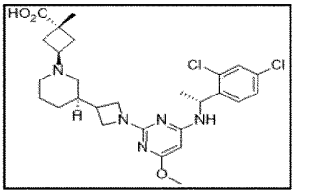
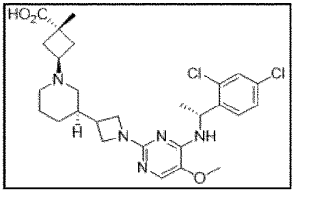
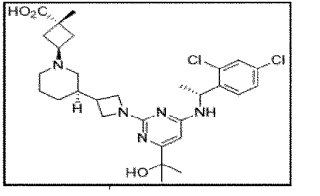
10

20

30

40

50

81		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-メチル-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
82		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-メトキシ-ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	C
83		3-[(3R)-3-[1-[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
84		3-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

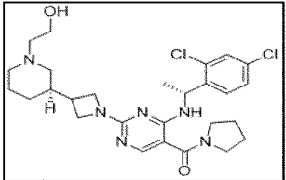
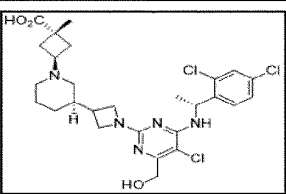
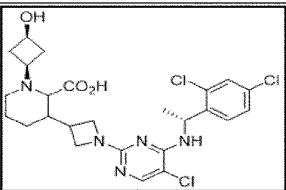
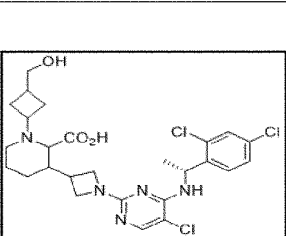
10

20

30

40

50

85		[4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]-2-[3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-イル]ピリミジン-5-イル]-ピロリジン-1-イル-メタノン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	B
86		3-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ヒペリジル]-1-メチル-シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
87		3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-(3-ヒドロキシシクロブチル)ピペリジン e-2-カルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
88		3-[1-[5-クロロ-4-[[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル) エチル] アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-[3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]ピペリジン e-2-カルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

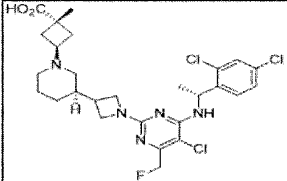
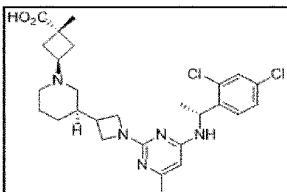
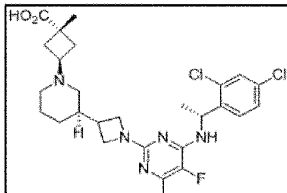
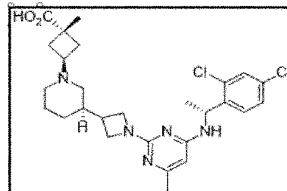
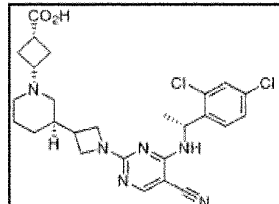
10

20

30

40

50

89		3-[(3R)-3-[1-[5-クロロ-4-[[1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-(フルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
90		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
91		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
92		3-[(3R)-3-[1-[4-[[1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-6-エチルピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
93		3-[(3R)-3-[1-[5-シアノ-4-[[1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]シクロブタンカルボン酸	B

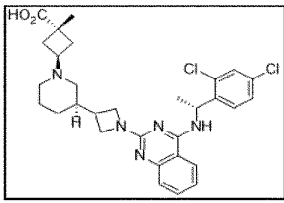
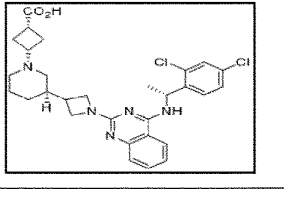
10

20

30

40

50

94		3-[(1R, 3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]キナゾリン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-1-メチルシクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A
95		3-[(1S, 3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]キナゾリン-2-イル]アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]シクロブタンカルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	A

10

【1194】

強力かつ選択的 C-Cモチーフケモカイン受容体 (CCR4) 拮抗薬は、制御性 T 細胞 (T_{reg}) を阻害することで、抗腫瘍免疫応答を強化する。

【1195】

天然抑制性 CD4⁺ Foxp3⁺ T_{reg} は、免疫耐性に必須である。エフェクター細胞の T_{reg} が媒介する抑制は、炎症性応答を制御し、自己免疫疾患を予防するのに重要であるが、腫瘍微小環境 (TME) における T_{reg} の存在が、抗腫瘍免疫応答を弱めることが明らかになっている。ヒト T_{reg} は、ケモカイン CCL17 及び CCL22 の受容体である CCR4 を発現する。これらのケモカインは、腫瘍細胞若しくは腫瘍関連マクロファージ及び樹状細胞によって、並びにエフェクター T 細胞 (T_{eff}) によって産生される。各種がん種における前臨床及び臨床データは、予後の悪さに関連し得る TME における CCR4 が媒介する動員及び T_{reg} の蓄積における役割を裏付けるものである。さらに、IO 剤投与を受ける患者における最近の長期の研究は、至適な抗腫瘍応答を弱め得る、応答患者における T_{reg} の流入を示している。従って、CCR4 は、TME への T_{reg} 動員を選択的に遮断する上での理想的標的である。

20

【1196】

複数の構造的に特有の一連の CCR4 の選択的小分子拮抗薬が開発されている。これらの拮抗薬は、複数アッセイ (100% 血清中の一次ヒト T_{reg} を用いる機能性走化性アッセイなど) で、低 2 桁 nM 範囲の細胞効力を有する。代表的な化合物は、他のケモカイン受容体、GPCR 及び hERG チャンネルなどのイオンチャンネルに対して選択的であり、一般的なヒト CYP450 酵素の阻害を欠いている。さらに、化合物は、優れたイン・ビトロ及びイン・ビボ ADME 特性を有しており、簡便な経口投与に適している。前臨床相乗的腫瘍モデルで、本発明者らの CCR4 拮抗薬は、T_{reg} 移動を遮断し、活性化 T_{eff} の増殖を支援する。抗 CCR4 抗体を枯渇させる非選択的アプローチとは対照的に、本発明者らの化合物は、腫瘍において T_{reg} を低下させるが、血液、脾臓若しくは皮膚などの末梢組織では低下させなかった。前臨床効力試験では、CCR4 拮抗薬は、各種のチェックポイント阻害剤及び免疫刺激剤、例えば抗 PD-L1 及び抗 CD137 抗体の抗腫瘍効果を強化する。これらの薬剤を CCR4 拮抗薬と組み合わせた場合に、ほとんど毒性なしに、腫瘍増殖阻害強化及び腫瘍のないマウスのパーセント上昇が認められた。

30

40

【1197】

走化性アッセイ。一般的に言えば、走化性アッセイは、下側チャンバに化学誘引物質 (MDC、TARC、又は SDF) を入れ、上側チャンバに 100,000 CEM 細胞の細胞懸濁液を入れて、5 µm 濾板 (Neuroprobe) を用いて行うことができる。これらのアッセイ物を、37°C で 1~2 時間インキュベートすることができ、下側チャンバ中の細胞数を、CyQUANT アッセイ (Molecular Probes) によって定量した。

50

【1198】

下記の血清走化性アッセイを用いて、本発明の化合物が、CCR4が媒介する細胞移動を遮断する程度を決定した。そのアッセイを、5 μ m孔径ポリカーボネートtracheetch (PCTE) 膜を用いるChemoTX (Gaithersburg, MD) 移動系を用いて行った。CCR4を発現するCCRF-CEM細胞を、400 $\times$ gで室温で遠心することで回収し、ヒト血清に細胞200万個/mLで懸濁させた。次に、化合物（又は、等体積の溶媒（DMSO））を、最終DMSO濃度0.25%（体積比）で細胞/血清混合物に加え、次に、化合物を30分間前インキュベートした。別個に、組換えヒトMDCを0.1%BSAを含む1 $\times$ HBSSで、0.9nMに希釈し、希釈MDC 29 μ LをChemoTXプレートの下側ウェルに入れた。ポリカーボネート（又はPCTE）膜（孔径5 μ m）をプレートに乗せ、細胞/化合物混合物50 μ Lを、膜の各ウェルに移した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで60分間インキュベートし、その後、ポリカーボネート膜を除去し、DNA挿入剤CyQUANT 10 μ Lを下側ウェルに加えた。移動した細胞数に相当する蛍光の量を、Envisionプレート読取装置（PerkinElmer; Waltham, MA）を用いて測定した。

10

【1199】

CCR4に結合する放射性標識TARC及び/又はMDCの検出ープロトコルA。化学ライブラリのソースプレートは、商業供給業者から得ることができ、DMSO中5mg/mLで個々の化合物を含むことができる。これらから、各ウェルに10種類の化合物を含む複数の化合物プレートを作り、20%DMSOで希釈して濃度50 μ g/mLとすることができる。各混合物20 μ Lの小分けサンプルを、試験プレートに入れ、用時まで冷凍保存することができる。

20

【1200】

CCR4を発現する安定なトランスフェクタント細胞系を、現行の標準的分子生物学的方法を用いて調製することができる。CCR4トランスフェクタントをIMDM-5%FBS中で培養し、濃度が0.5~1.0 $\times$ 10⁶細胞/mLとなって時点で回収することができる。細胞を遠心し、アッセイ緩衝液（20mM HEPES、pH7.1、140mM NaCl、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂（0.2%BSA含有））に再懸濁させて、濃度5.6 $\times$ 10⁶細胞/mLとした。スクリーニングアッセイを確立するため、細胞0.09mLを、化合物を含むアッセイプレートに加え（それぞれ最終化合物濃度1~5 μ g/mL（約2~10 μ M）とする）、次に、アッセイ緩衝液に希釈した¹²⁵I-TARC又は¹²⁵I-MDC（最終濃度約50pM、約30,000cpm/ウェル）0.09mLを加えることができる。次に、プレートを密閉し、振盪機台上で4 $^{\circ}$ Cで約2時間インキュベートすることができる。アッセイプレートを、Packardフィルタープレートを用いて回収し、Packard真空細胞ハーベスタ上で0.3%PEI（ポリエチレンジアミン）溶液に予浸することができる。シンチレーション液（50 μ L）をウェルに加え、プレートを密閉し、Top Countシンチレーションカウンターでカウントすることができる。希釈剤のみ（総カウントのため）又は過剰MDC若しくはTARC（1 μ g/mL、非特異的結合のため）を含む対照ウェルを用いて、各化合物セットについての総阻害パーセントを計算することができる。IC₅₀値は、標識MDC若しくはTARCの受容体への結合を50%低下させるのに必要な濃度である。

30

40

【1201】

CCR4への放射性標識TARC及び/又はMDC結合の検出ープロトコルB。¹²⁵I標識TARC及びMDCは、商業的供給先（例えば、Perkin Elmer Life Sciences）から入手可能である。全ての緩衝液及び材料は、商業的供給先から入手可能である（例えば、Sigma）。

【1202】

CCR4を発現する細胞（例えば、CEM細胞（例えば、ATCC HB-12624））への¹²⁵I-TARC又は¹²⁵I-MDCの結合を測定するため、¹²⁵I-TARC又は¹²⁵I-MDCを、緩衝生理食塩水溶液（例えば、0.5%BSAを補充したR

50

PMI)で希釈して濃度約200 pMとし、等体積の細胞懸濁液に加える(例えば、 5×10^6 細胞/mLのCEM細胞)。得られた混合物を、ある期間(例えば、2時間)インキュベートし、未結合の ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDCを、濾過によって、例えば、Packard Filtermate 96 (Packard Biosciences)を用いて0.3%ポリエチレンイミン(Sigma)で前処理したGF/B濾板(Packard Biosciences)に通すことで細胞から分離する。濾板上の細胞に保持された ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDCの量を、少量のシンチレーション液(例えば、Microscint-20 50 μL 、Packard Biosciences)を加え、適切な検出装置、例えば、Packard TopCount 383 (Packard Biosciences)でシンチレーションを読み取ることで測定する。

10

【1203】

大過剰の未標識TARC若しくはMDCの存在下にアッセイを行う場合に、濾板上の細胞に保持された ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDCの量を測定することで、 ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDCの非特異的結合を推算することができる。CCR4への ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDC結合の阻害は、濾板上の細胞への ^{125}I -TARC又は ^{125}I -MDCの保持低下として定義される。

【1204】

カルシウム動員アッセイ。カルシウム動員実験は、ヒトT細胞系CEMをNDO-1色素で標識し(室温で45分)、PBSで洗浄し、フラックス緩衝液(1%FBSを含むHBSS)に再懸濁させることで行うことができる。各実験について、 1×10^6 細胞をPTIスペクトル計のキュベットで37°Cでインキュベートすることができ、化合物を5秒で加え、次にMDC、TARCその他のケモカインを加えて、410/490 nm発光の比を経時的にプロットした(代表的には2~3分)。

20

【1205】

TNF α の産生。本発明は、LPS刺激によるTNF α 産生のマウスモデルの使用を想定する。CCR4拮抗薬化合物を、培地に懸濁させ、マウス(雄、C57BL/6)に経口投与し、0.5時間後、LPS(055:B5、Sigma)を60 mg/kgの用量でマウスに腹腔内投与することができる。対照群には、培地のみを投与することができる。LPS処置から60分後、ヘパリン添加血液の採血を、エーテル麻酔下に腹部大静脈から行い、4°Cで3分間遠心して(12,000 rpm)、血漿を得ることができる(それを使用前に-80°Cで保存することができる)。血漿中のTNF α を、ELISAキット(R&D systems; Minneapolis, MN)を用いて定量することができる。

30

【1206】

治療適応症におけるCCR4拮抗薬の効力。敗血症ショック。敗血症ショックの治療におけるCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順について、本明細書で記載する。内毒素性ショックの動物モデルは、マウスにLPSを注射することで誘発することができる。三つの群(群当たりマウス15匹)を、マウスで死亡率90%を生じるLPS用量の腹腔内注射で処理することができる。マウスの1群には、LPS投与の30分前に、PBS及びTween 0.5%を腹腔内投与することもできる。第2のマウス群にも、LPS投与の30分前又は同時に、異なる用量のCCR4拮抗薬を、腹腔内、IV、SC、IM、POで、又はいずれか他の投与形態によって投与することができる。第3のマウス群は、陽性対照として使うことができ、LPS投与の30分前に、腹腔内マウスIL-10又は腹腔内抗TNF抗体で処理したマウスからなる。LPS注射後に72時間にわたり、マウスを死亡についてモニタリングする。

40

【1207】

喘息。喘息治療についてのCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。手順A:標準的な免疫化技術によって実験抗原(例えば、OVA)に対してマウスを感作し、次に、その同じ抗原をエアロゾル化によってマウスの肺に導入す

50

ることで、喘息の動物モデルを誘発することができる。三つのマウス群（群当たりマウス10匹）を、IgE選択的アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）とともに100 μ g OVA/PBSを単回腹腔内注射することで、第0日に能動的に感作することができる。感作11日後、IgE応答のピークで、マウスをPlexiglasチャンバに入れ、超音波噴霧器（例えば、De Vilbiss; Ingersoll Rand; Dublin, IE）を用いて、エアロゾル化OVA（1%）を30分間付与することができる。一つのマウス群には、さらに、初回感作時、及びその後、エアロゾル化OVA付与まで異なる投与スケジュールで、PBS及びTween 0.5%を腹腔内投与することができる。第2のマウス群には、初回感作時、及びその後、エアロゾル化OVA付与まで異なる投与スケジュールで、腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれかの投与形態によってCCR4拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第3のマウス群は、初回感作時、及びその後、エアロゾル化OVA付与まで異なる投与スケジュールで、マウスIL-10を腹腔内で、抗IL-4抗体を腹腔内で、又は抗IL5抗体を腹腔内で処理することができる。

【1208】

エアロゾル化OVA付与後、マウスを、異なる時間点で、肺機能、気管支肺胞洗浄（BAL）での細胞浸潤物、肺の組織学的検査、及び血清OVA特異的IgE力価の測定について分析することができる。

【1209】

手順B．生理食塩水中で調製した卵白アルブミン（OVA、0.2mg/mL）及びミョウバン（8mg/mL）を、第1日（試験開始日）及び第8日（1週間後）に、マウス（雄、C57BL/6）に腹腔内投与（500 μ L）して、マウスを感作することができる。第15日～第21日に、マウスを吸入チャンバ（W：240mm×L：240mm×H：120mm）に入れることができ、2%OVA溶液を、超音波型噴霧器（NE-U12; Omron, San Ramon, CA）によって20分間噴霧して、誘発を行うことができる。CCR4拮抗薬を培地に懸濁させ、第1日はOVA感作の30分前に、第15日～第21日はOVA誘発の30分前に経口投与することができる。対照群においては、培地のみを投与することができる。第21日にはOVA吸入の3時間後に、マウスを放血によって殺し、カテーテル管を気管に挿入し、肺を、ヘパリン含有生理食塩水（10U/mL）で洗浄して、気管支肺胞洗浄液（BALF）を得ることができる。BALF中の白血球数を、血球カウンター（SF-3000; Sysmex, Kobe, JP）を用いてカウントすることができる。

【1210】

皮膚炎。皮膚炎治療に関してCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。マウスDTHモデル。マウス（雄、Balb/c）を、毛クリッパーで腹部を剪毛することができ、腹部に7%（重量/体積）2,4,6-トリニトロクロロベンゼン（TNCB）のエタノール溶液（100 μ L）に塗布して、マウスを感作することができる。感作から7日後、1%（重量/体積）TNCBのオリーブオイル中溶液（20 μ L）を、マウスの耳介（右耳の両側）に塗布して、誘発を行うことができる。CCR4拮抗薬を培地に溶かし、TNCB塗布の2時間前に右耳の両側に塗布することができる（20 μ L）。対照群には、培地のみを塗布することができる。化合物投与直後及びTNCB塗布の24時間後に、マウス耳介の厚さを、ダイヤル厚さゲージ（Ozaki Seisakusho, JP）を用いて測定することができ、それはマウスDTHモデルにおける効力の指標として用いることができる。

【1211】

ハプテンを付与する皮膚炎モデル。マウス（雄、Balb/c）の耳介（右耳の両側）に、1%（重量/体積）TNCB溶液（アセトン：オリーブオイル＝4：1）（20 μ L）を塗布して、第1の感作を行うことができる。感作から7日後、1%（重量/体積）TNCB（アセトン：オリーブオイル＝4：1）（20 μ L）をマウスの耳介に塗布して、誘発（第0日）を行うことができ；この手順を、第2、4、6、8、10、12、14及

び16日に繰り返すことができる。CCR4拮抗薬を培地に溶かし、TNCB塗布の2時間前に右耳の両側に塗布することができる(20 μ L)。対照群に対しては、培地のみを塗布することができる。化合物投与直後及びTNCB塗布の24時間後に、マウス耳介の厚さを、ダイヤル厚さゲージを用いて測定することができ、それは、ハプテンを連続的に付与するマウス皮膚炎モデルにおける効力の指標として用いることができる。

【1212】

感染。ウィルス、細菌及び寄生虫に対する保護免疫の増大についてのCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。微生物病原体に対する保護免疫には、Th1制御T細胞が媒介する場合が非常に多い。CCR4拮抗薬はTh2制御細胞の阻害剤であると考えられていることから、それらは、Th1とTh2細胞の間に通常存在する交差制御を変化させ、Th1細胞を強化することで、感染性疾患に対する保護を増大することができる。

【1213】

L. major前鞭毛虫SCをマウスの左足蹠に注射することで、三つのマウス群(群当たりマウス15匹)を細胞内寄生虫リーシュマニア・メジャー(Leishmania major)(L. major)で感染させることができる。感染から4週間後、マウスに対して、対側足蹠に、リーシュマニア凍結-解凍抗原、又は陰性対照としてのPBSを付与することができる。一つのマウス群に対して、初期感作で、及びその後、リーシュマニア抗原付与まで、異なる投与スケジュールで、PBS及びTween0.5%腹腔内投与することもできる。第2のマウス群には、初回感作時、及びその後、リーシュマニア抗原付与まで異なる投与スケジュールで、腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれかの投与形態によってCCR4拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第3のマウス群は、初回感作時、及びその後、リーシュマニア抗原付与まで異なる投与スケジュールで、IL-12、腹腔内で抗IL-4抗体、又は腹腔内で抗IL-5抗体で処理されたマウスからなることができる。

【1214】

次の48時間にわたり、リーシュマニア抗原付与に対する遅延型過敏反応によって引き起こされる足蹠腫脹を、計測キャリパーを用いてモニタリングすることができる。イン・ビトロでのリーシュマニア抗原刺激に対する流入領域リンパ節T細胞の応答も、増殖、サイトカイン産生のレベル、及び他の表現型基準の両方で測定することができる。

【1215】

関節リウマチ。関節リウマチ(RA)は通常は、関節の内膜(滑膜)における慢性炎症を特徴とするものであり、米国人口の約1%、即ち米国で210万人が罹患している。炎症プロセスにおけるTNF- α 及びIL-1などのサイトカインの役割についての理解が深まったことで、新たな種類の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD類)の開発及び導入が可能となった。薬剤(一部は、RAの治療法と重なる)には、ENBRELE(エタネルセプト)、REMICADE(インフリキシマブ)、HUMIRA(アダリムマブ)及びKINERET(アナキンラ)などがある。これらの薬剤の一部は症状を緩和し、構造的損傷の進行を阻害し、特定の患者群における身体機能を改善するが、効力が改善され、補完的作用機序を有し、重大な有害効果を減少/低下させる別の薬剤が現在もなお必要とされている。

【1216】

関節リウマチ治療におけるCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。関節リウマチの動物モデルは、特定のアジュバント中のII型コラーゲンを注射することで齧歯類で誘発することができる。遺伝的に感受性の高いマウス若しくはラット15匹からなる三つの齧歯類群に、第0日及び第21日に、完全フロインドアジュバントに乳濁させたII型コラーゲンをSC若しくは皮内注射することができる。一つの齧歯類群にはさらに、初回感作時、及びその後異なる投与スケジュールでPBS及びTween0.5%を腹腔内投与することができる。第2の齧歯類群には、初回感作時、及びその後異なる投与スケジュールで腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれか

10

20

30

40

50

の投与形態によってCCR4拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第3のマウス群は、初回感作時、及びその後異なる投与スケジュールで、マウスIL-10を腹腔内で、又は抗TNF抗体を腹腔内で処理される齧歯類からなることができる。

【1217】

動物は、関節若しくは足の腫脹成長について3～8週間モニタリングし、標準疾患重度スケールで等級分けすることができる。疾患重度は、関節の組織学的分析によって確認することができる。

【1218】

全身性エリテマトーデス。全身性エリテマトーデス（SLE）の治療についてのCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。雌NZB/W F1マウスは、6ヶ月齢で開始するSLE様病態を自然に発症し、それはタンパク尿、血清自己抗体、糸球体腎炎、及び最終的には死亡を特徴とする。

【1219】

それぞれ群当たりマウス20匹を含む三つのNZB/Wマウス群を評価することができる。一つのマウス群には、離乳後間もなく、及びその後各種投与スケジュールでPBS及びTween 0.5%を腹腔内投与することができる。第2のマウス群には、離乳後間もなく、及びその後各種投与スケジュールで、腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれかの投与形態によってCCR4拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第3のマウス群は、離乳後間もなく、及びその後各種投与スケジュールで、抗IL-10抗体で処理されるマウスを含むことができる。疾患の進行は、最終死亡率、腎臓組織学検査、血清自己抗体レベル、及びタンパク尿によってモニタリングすることができる。

【1220】

がん関連悪性腫瘍。がん治療におけるCCR4拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。重症複合型免疫不全自然突然変異Prkdc^{scid}に関して同型のマウス（SCIDマウス）は、機能性T細胞及びB細胞の不在、リンパ減少症、低ガンマグロブリン症、及び正常な造血微小環境を特徴とする。さらなるマウスの遺伝的バックグラウンドによって、ナチュラルキラー細胞の欠如を生じる可能性があり（NOD-SCIDで）；IL2受容体γ鎖における突然変異の付加によって、多くのサイトカインシグナル伝達が失われ、結果的に高度免疫不全マウス（NSG）となる。免疫不全マウス（SCIDマウス、NOD-SCIDマウス、NSGその他）に、PBMC、CD34+造血幹細胞、又は単離免疫エフェクター群の移植後のヒト免疫系を移植することができる。これらのヒト化マウスに、培養された樹立ヒト腫瘍細胞株（異種移植片）又は原発ヒト腫瘍細胞を移植して、患者由来異種移植片（PDX）を作ることができる。さらに、正常マウス系統に、各種の良く特徴付けられたマウス腫瘍系、例えばOVAでトランスフェクションされてOVAによるワクチン接種後の腫瘍特異的抗原応答を簡単に評価できるようにした胸腺腫EL4細胞株を移植することができる。これらの腫瘍モデルのいずれかからの三つのマウス群を、CCR4拮抗薬効力に関して調べるることができる。一つの群には、腫瘍移植から間もなく、及びその後各種投与スケジュールで、PBS及びTween 0.5%を腹腔内投与する。第2の群には、腫瘍移植後、及びその後各種投与スケジュールで、腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれかの投与形態によって、CCR4拮抗薬の異なる用量を投与する。陽性対照として使う第3の群は、腫瘍移植から間もなく、及びその後各種投与スケジュールで、抗IL-4抗体、抗IFNγ抗体、IL-4、又はTNFを腹腔内処理されるマウスを含むことができる。第2の群には、腫瘍移植後、及びその後各種投与スケジュールで、腹腔内、IV、SC、IM、PO又は他のいずれかの投与形態によって、CCR4拮抗薬の異なる用量を投与する。陽性対照として使う第3の群は、腫瘍移植から間もなく、及びその後各種投与スケジュールで、抗IL-4抗体、抗IFNγ抗体、IL-4、又はTNFを腹腔内処理されるマウスを含むことができる。

【1221】

腫瘍増殖対退行によって、効力をモニタリングすることができる。O V A トランスフェクション E L 4 胸腺腫モデルの場合、細胞溶解 O V A 特異的応答は、イン・ビトロで O V A で流入領域リンパ節細胞を刺激し、各種時点、例えば 7 2 時間で抗原特異的細胞毒性を測定することで測定することができる。

【1 2 2 2】

同種移植モデル。同系モデルとも称される同種移植マウス腫瘍系を用いて、本発明の化合物を評価することができる。動物の免疫不全状況のゆえに適切性がない場合が多い従来の異種移植モデルとは対照的に、宿主免疫系は、同系モデルでは正常であり、それは自然の腫瘍微小環境を、より近く代表し得るものである。無傷の免疫系を保持していることから、同系マウスモデルは、免疫系ががん細胞を探し出して破壊する能力を調節する免疫学に基づく標的療法の研究に特に適している。例えば、結腸直腸がんの M C 3 8 モデルを用いて、C C R 4 阻害剤による治療の活性を調べることができる。C C R 4 阻害剤及び／又は他の薬剤による治療は、M C 3 8 がん細胞を、投与を受けるマウスに移植又は注射する前、それと一緒に、又はその後に開始することができる。次に、マウスを分け、治療群に無作為に割り当て（各群が複数のマウスを含む。）、治療の影響を測定することができる。抗腫瘍応答のエンドポイントには、腫瘍の有無、その大きさ、一定の大きさまでの時間（あらゆる検出など）若しくは退行までの時間、又は他の認められているエンドポイントなどがある。活性の別のエンドポイントには、例えば、腫瘍内及び腫瘍周囲若しくは全身での免疫細胞群の特性決定又は免疫細胞応答（例えばサイトカインレベル）のマーカーなどがある。

【1 2 2 3】

同系モデルは、所定のマウス系統と同じ遺伝的バックグラウンド由来の腫瘍組織からなる。がん性細胞若しくは固形腫瘍を、宿主マウスに移植することができる。がん組織及び被移植者は祖先を共有することから、移植片は、宿主の免疫系によって拒絶されない。次に、組織について、増殖若しくは収縮、転移及び生存率などの変化をモニタリングすることができる。治療的介入を行い、結果を評価して、治療の可能性を理解することができる。

【1 2 2 4】

効力決定についての同系モデル及び他の腫瘍モデルの考察が、Teicher, B A, (Oct 2006) Mol Cancer Ther 5:2435に記載されている。既知の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗 P D L - 1、抗 P D - 1 及び抗 C T L A - 4）に対する良く特徴付けられた応答を有する複数の同系腫瘍モデルが市販されている（例えば、GenScript (Piscataway, NH) 及び Charles River Labs (Wilmington, MA)）。

【1 2 2 5】

乾癬。各種の一般的な免疫媒介性慢性皮膚疾患である乾癬は、米国で 4 5 0 万人を超える人が罹患しており、そのうちの 1 5 0 万人が中等度ないし重度の形態の当該疾患を有すると考えられる。さらに、乾癬患者の 1 0 % 強が乾癬性関節炎を発症し、それは関節周囲の骨及び結合組織に損傷を与える。乾癬の基礎生理学についての理解が深まったことで、例えば、当該疾患の炎症性に関係する T リンパ球及びサイトカイン類の活性を標的とする薬剤が導入されるようになった。そのような薬剤には、T N F - α 阻害剤（関節リウマチ（R A）の治療でも使用される）などがあり、例えば E N B R E L（エタネルセプト）、R E M I C A D E（インフリキシマブ）及び H U M I R A（アダリムマブ）、及び T 細胞阻害剤、例えば A M E V I V E（アレファセプト）及び R A P T I V A（エファリズマブ）である。これら薬剤のうちのいくつかは、ある種の患者群においてある程度有効であるが、全ての患者を効果的に治療することがわかっているものは全くない。

【1 2 2 6】

乾癬治療についての C C R 4 拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、本明細書に記載の通りである。乾癬の齧歯類モデルは、B A L B / c マウスの脾臓から得た精製 T 細胞群（例えば、C D 4 5 R b h i T 細胞）を免疫不全の受容者 C B 1 7 s c i d / s c i d マウスに静脈移入することで発生させることができる。マウスは、移入から 8 週間後に、耳

、足及び尾に、ヒト乾癬の兆候と似た発赤、腫脹及び皮膚病変の兆候を生じる。それぞれ C B . 1 7 s c i d / s c i d マウス 10 ～ 15 匹を含む三つのマウス群に、精製 C D 4 5 R b h i T 細胞を注射することができる。一つのマウス群には、さらに、初回細胞移入時、及びその後の異なる投与スケジュール時に、P B S 及び T w e e n 0 . 5 % を腹腔内投与することができる。第 2 のマウス群には、初回細胞移入時、及びその後の異なる投与スケジュール時に、腹腔内、I V 、S C 、I M 、P O 又はいずれか他の投与形態で C C R 4 拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第 3 のマウス群は、初回細胞移入時、及びその後の異なる投与スケジュール時に、I L - 1 2 、I L - 4 、I F N γ 若しくは T N F に対する抗体で、又はサイトカイン I L - 1 0 で処理されるマウスからなることができる。動物は、細胞移入から 3 ヶ月間にわたり、乾癬様病変の進行についてモニタリングすることができる。

10

【1227】

炎症性腸疾患。I B D (例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)のいくつかのマウスモデルが開発されている。それらのモデルのうちの一部は、相同的組み換えにより、ある種のサイトカイン遺伝子(例えば、I L - 1 0 又は I L - 2)が欠乏している遺伝子操作トランスジェニックマウスで生じるものである。I B D のある特定のマウスモデルが、表面マーカー表現型 c d 4 5 r b h i を有する高度に精製された C D 4 + T リンパ球群を S C I D マウスに移入することで得られる。

【1228】

炎症性腸疾患の治療についての C C R 4 拮抗薬の効力を評価する代表的手順は、上記モデルのいずれかからの三つのマウス群を含む。一つのマウス群には、トランスジェニックマウスにおける自然発生モデルの場合には離乳後間もなく、又は細胞移入モデルの場合は S C I D マウスへの細胞移入の時点で、その後用量を変えて、P B S 及び T w e e n 0 . 5 % を腹腔内投与することができる。第 2 のマウス群には、トランスジェニックマウスにおける自然発生モデルの場合には離乳後間もなく、又は細胞移入モデルの場合は S C I D マウスへの細胞移入の時点で、その後用量を変えて、腹腔内、I V 、S C 、I M 、P O 又はいずれか他の投与形態で C C R 4 拮抗薬の異なる用量を投与することができる。陽性対照として使う第 3 のマウス群は、トランスジェニックマウスにおける自然発生モデルの場合には離乳後間もなく、又は細胞移入モデルの場合は S C I D マウスへの細胞移入の時点で、その後用量を変えて、I F N γ 若しくは T N F に対する抗体で、又はサイトカイン I L - 1 0 で処理されるマウスを含むことができる。マウスは、疾患進行について 6 ～ 8 週間にわたって評価し、最初は体重減少及び／又は直腸脱についてモニタリングし、その後は結腸及び腸管の組織学的評価についてモニタリングすることができる。

20

30

【実施例 9 6】

オボアルブミン誘発肺炎症のマウスモデルにおける肺好酸球増多症のレベルに対する 2 - ((R) - 3 - (1 - (1 - ((R) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 3 - (シアノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール及び (1 R , 3 r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - (((R) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸の効果

40

オボアルブミン誘発肺炎症のマウスモデルにおける肺好酸球増多症のレベルに対する化合物 2 - ((R) - 3 - (1 - (1 - ((R) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 3 - (シアノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール (F L X - A - 1 2) (2 0 1 8 年 3 月 1 5 日 公開の米国特許公開 2 0 1 8 - 0 0 7 2 7 4 0 で開示) 及び化合物 (1 R , 3 r) - 3 - ((R) - 3 - (1 - (5 - クロロ - 4 - (((R) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸 (F L X - B - 1 0) (本明細書の実施例 3 8 で開示) の 1 日 1 回経口投与の効果調べるために、

50

試験を行った。自動血液細胞分析システム (DASIT Sysmex XT-2000iV) を用いて、総血球カウント及び分別血球カウントを行い、オボアルブミン負荷誘発肺好酸球増多症の程度を評価する。FLX-A-12及びFLX-B-10を、それぞれ用量50及び30～100mg/kgで1日1回5日間投与し、最後のオボアルブミン負荷から24時間後に好酸球性炎症を測定した。デキサメタゾンを、陽性基準物質として含めた(1日1回経口3mg/kg)。両端を含む第20日～第23日に、マウスに、オボアルブミン負荷の1時間前に、経口経路で媒体(30%PG水溶液)、基準化合物(デキサメタゾン、3mg/kg)及び被験化合物(FLX-A-12は50mg/kg及びFLX-B-10は30及び100mg/kg)を投与した。さらに、第20日の投与前24時間の第19日に、被験化合物(FLX-A-12及びFLX-B-10)を投与した。

10

【1229】

FLX-A-12を、30%PG水溶液中5mg/mLの濃度(投与容量10mL/kg中50mg/kgの用量に相当)で製剤した。投与容量10mL/kgで30%PG水溶液に、それぞれ化合物3mg/mL及び10mg/mLを溶解させることによって、FLX-B-10の用量(30及び100mg/kg)を調製した。投与容量10mL/kgで30%PG水溶液に化合物0.3mg/mLを溶解させることで、デキサメタゾンの用量(3mg/kg)を調製した。

【1230】

FLX-A-12及びFLX-B-10の効果を、肺炎症のオボアルブミンマウスモデルで評価した。試験を雌Balb/cマウスで行い、試験には、次の6処置群(n=10/群)：(i)媒体群：生理食塩水を負荷し、負荷の1時間前に化合物媒体を投与；(ii)OVA/媒体群(対照)：オボアルブミンを負荷し、負荷の1時間前に化合物媒体を投与；(iii)OVA/FLX-A-1250mg/kg(経口)：オボアルブミンを負荷し、負荷の1時間前にFLX-A-12を投与；(iv)OVA/FLX-B-1030mg/kg(経口)：オボアルブミンを負荷し、負荷の1時間前にFLX-B-10を投与；(v)OVA/FLX-B-10100mg/kg(経口)：オボアルブミンを負荷し、負荷の1時間前にFLX-B-10を投与；及び(vi)デキサメタゾン3mg/kg(経口)群：オボアルブミンを負荷し、負荷の1時間前にデキサメタゾンを投与を含めた。

20

【1231】

オボアルブミン負荷(経鼻投与)によって誘発された好酸球性炎症を、最後のOVA負荷から24時間後に、自動血液細胞分析システム(DASIT Sysmex XT-2000iV)を用いて気管支肺胞洗浄液(BALF)中の血球数増加として測定した。被験化合物の効果を、OVA群に対して好酸球性炎症を低下させる能力として評価した。

30

【1232】

抗原感作のため、第1日に、マウスに、200μL/マウスの投与容量で、水酸化アルミニウム水和物(Al(OH)₃)2mg中のOVA10μgを皮下(s.c.)投与した。第14日に、全ての動物に、上記と同じ用量のミョウバン/OVAによる第2の(ブースト)皮下注射を行った。

【1233】

両端を含む第20日～第23日に、マウスに、OVA負荷の1時間前に、経口経路で媒体、30%PG水溶液、基準化合物(デキサメタゾン、3mg/kg)及び被験化合物(FLX-A-12は50mg/kg及びFLX-B-10は30及び100mg/kg)を投与した。さらに、第20日の投与前24時間の第19日に、被験化合物(FLX-A-12及びFLX-B-10)を投与した。全ての化合物は、投与容量10mL/kgで投与した。投与容量は、個々の動物の体重に基づいて計算した。両端を含む第20日～第23日に経口処置した後、全ての動物に麻酔を施し、生理食塩水50μL又は生理食塩水50μL中のOVA50μgを鼻腔内投与した。第23日の最終負荷から24時間後、麻酔薬過量投与(4～4.5%イソフルラン/O₂、2L/mの吸入及びチオペンタールNa300mg/kgの腹腔内投与)によって動物を殺した。下行大静脈から採血を

40

50

行い、EDTAコーティングした微量採血管に入れ、4℃で10分間3000gで遠心して血漿を分離した。血漿を-80℃で保存してから分析に供した。

【1234】

全肺を組織学的分析のために摘出した。注射器を用い、10%リン酸緩衝ホルマリン(PBF)0.6mLで肺を膨らませた。その後、肺を10%PBF中、室温で24時間保存した。次に、肺を、PBS溶液0.4mLで3回洗浄した。BALFは短時間氷上に保持した。回収した液を、4℃で5分間400gで遠心した。BALF上清の小分けサンプル(約250μL)を-80℃で保存して、その後のメディエータレベル(IL-4/5/13、CCL17及びCCL22)分析に供した。いくつかの小さい変更を加えたキットで提供された説明書に従ってマウス磁気ビーズに基づくイムノアッセイ(マウスサイトカイン/ケモカイン磁気ビーズパネル及びパネルII)を用いて、IL-4/5/13、CCL17及びCCL22の定量を行った。BALFサンプルは未希釈で用いた。プレート蛍光を、Luminex(Bio-Plex 100 System)を用いて読み取った。細胞ペレットをPBS 0.5mLに懸濁させ、細胞(リンパ球及び好酸球)を、自動血液細胞分析システム(DASIT Sysmex XT-2000iV)によってカウントした。

【1235】

被験化合物がオボアルブミンによって誘発される好酸球性炎症を阻害する能力を、最後のオボアルブミン負荷から24時間後の自動血液細胞分析システム(DASIT Sysmex XT-2000iV)を用いたBALF中の血球数によって測定した。データは、各処置群についての平均±標準誤差として表した。媒体群に対する処置群間の差を、一元配置ANOVAとそれに続くダネットの多重比較検定によって解析した。p<0.05を、統計的に有意であるとして認めた。被験化合物の好酸球性炎症に対する効果を、各処置群についての対照応答の阻害パーセントとして表した。アレルギー性喘息の進行におけるオボアルブミン負荷(50μg/マウス)の効果の結果を、図1及び2に報告している。OVA群では、オボアルブミン負荷から24時間後で、媒体群に対して、細胞数が増加した。デキサメタゾンによる処置(3mg/kg、経口)によって、負荷から24時間後に好酸球数の低下が生じ、それは統計的に有意であった。低下パーセントは92%であった。デキサメタゾンは、このモデルでの抗炎症プロファイルを裏付けるものであった。オボアルブミン誘発喘息モデルにおけるFLX-A-12(50mg/kg、経口)の効果の結果を、図1及び2で報告している。FLX-B-10による処置(30及び100mg/kg)により、OVA群に対して、100mg/kgでのみ好酸球性炎症の統計的に有意な低下が生じた。

【1236】

炎症性メディエータ分析により、IL-5、IL-13、CCL-17及びCCL-22が、被験化合物及び基準化合物の存在下に有意に低下したことが明らかになった。IL-5レベルは、50mg/kgのFLX-A-12、100mg/kgのFLX-B-10及びデキサメタゾンの存在下に有意に低下した(図3)。IL-13は、OVAと比較した場合、全ての条件で有意に低下した。FLX-B-10処置群では、用量依存的低下が認められた(図4)。やはり、CCL-17も全ての条件で有意に低下したが(図5)、CCL-22は、30mg/kgのFLX-B-10を除き全ての条件で有意に低下した。FLX-B-10処置群では、用量依存的低下が認められた(図6)。

【1237】

[実施例97]

遅延型過敏症(DTH)モデルでのCCR4拮抗薬による炎症耳組織へのTreg輸送の阻害

遅延型過敏症(DTH)は、細胞性免疫によって駆動される炎症のイン・ビボモデルである(Th2応答)。組織へのTh2浸潤はケモカイン類及びケモカイン受容体に依存しており、Th2は、高レベルのCCR4ケモカイン受容体を発現する。DTH反応は、感作相(特異的抗原による初期免疫化)及び輸出相若しくは負荷相という二相に分けられる

。CCR4拮抗薬を複数用量（10、30又は100mg/kg）で試験して、このモデルでの表現型パラメータに対する効果を求めた。

【1238】

試験計画：マウスを、剃毛した腹部にオキサゾロン（1%（重量／体積））の純粋エタノール中溶液50μLを塗布することで局所的に感作する。感作から7日後、マウスに、右耳塗布で0.5%オキサゾロン20μLを負荷する。溶媒単独50μLを左耳に塗布する。予防投与のため、複数用量（10、30及び100mg/kg）の媒体（1%HPMC）、10mg/kgデキサメタゾン又は被験CCR4拮抗薬化合物を、1日1回（QD）又は1日2回（BID）、皮下投与又は強制経口投与する。負荷から24時間後、キャリパーを用いて耳の腫脹、及び左耳（媒体対照）と比較した右耳（オキサゾロン処置）の厚さの正味増加を定量する。

10

【1239】

CCR4拮抗薬処置動物における耳腫脹の用量依存的低下が、媒体群との比較して観察される。CCR4拮抗薬化合物100mg/kgを皮下投与した（QD）動物は、100mg/kg（BID）を経口投与した動物と比較した場合に、耳腫脹により強い阻害を示しており、デキサメタゾン（10mg/kg QD）投与群と同等である。

【1240】

オキサゾロン誘発マウスDTHモデルにおいて、CCR4拮抗薬投与によって、耳腫脹が有意に低減される。このデータは、炎症性CCR4+T細胞の動員がCCR4拮抗薬によって有意に遮断されることを示唆している。

20

【1241】

以上、上記実施例を参照しながら、本発明について説明したが、改変及び変更が本発明の精神および範囲に包含されることは理解されるであろう。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるものである。

30

40

50

【図面】

【図 1】

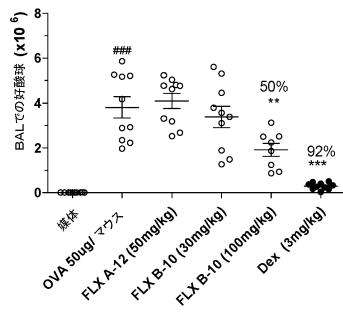


FIG. 1

【図 2】

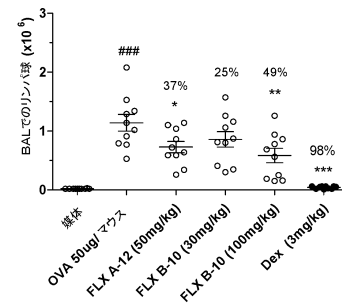


FIG. 2

【図 3】

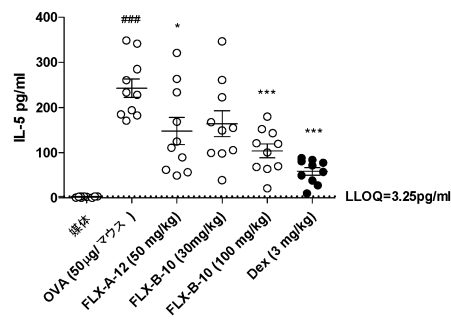


FIG. 3

【図 4】

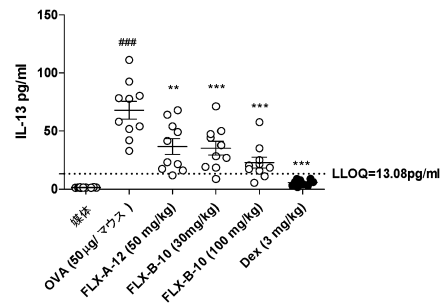


FIG. 4

【図 5】

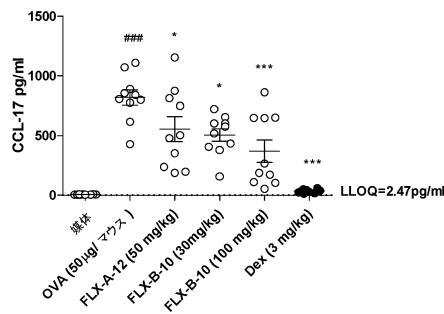


FIG. 5

【図 6】

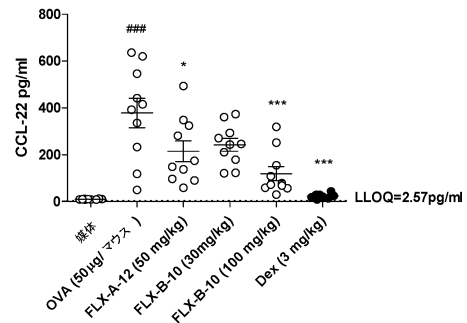


FIG. 6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/07 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/07	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
C 0 7 D	473/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	473/16	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 0 1
		C 0 7 D	487/04	1 4 0

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/622,771

(32)優先日 平成30年1月26日(2018.1.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ルト・ストリート・817、アパートメント・211

(72)発明者 岡野 晃典

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、エストレラ・ウェイ・208

(72)発明者 ライリー, モーリーン・ケイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94110、サン・フランシスコ、リッチランド・アベニュー・85、ユニット・5

(72)発明者 ロブレスーレセンディス, オマール

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94065、レッドウッド・シティ、アボセット・ドライブ・1、アパートメント・206

(72)発明者 シュワルツ, ジェイコブ・ブラッドリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94582、サン・ラモン、バイモラル・ウェイ・7211

(72)発明者 ティビットマハイスーン, パーチャリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94158、サン・フランシスコ、サード・ストリート・1560、ナンバー・801

(72)発明者 ブストロ, デイビッド・ユルゲン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・95032、ロス・ガトンス、バレチートス・ウェイ・116

(72)発明者 ユーナイ, アシュカーン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94015、デーリー・シティ、インペリアル・ウェイ・397、アパートメント・143

(72)発明者 ジビンスキー, ミハイル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94061、レッドウッド・シティ、ハドソン・ストリート・1582

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2018/022992 (WO, A1)

特開2010-208945 (JP, A)

特開2009-007341 (JP, A)

国際公開第2007/111227 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
C 0 7 D 4 9 5 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
A 6 1 K 3 1 / 0 7
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 8
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 0 0
C 0 7 D 4 7 3 / 1 6
C 0 7 D 5 1 3 / 0 4
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)