(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-546107
(P2024-546107A)
(43)公表日　令和6年12月17日(2024.12.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/64 (2006.01)		C07D	213/64	4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	ZNA
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	
C07D 403/04 (2006.01)		C07D	403/04	CSP

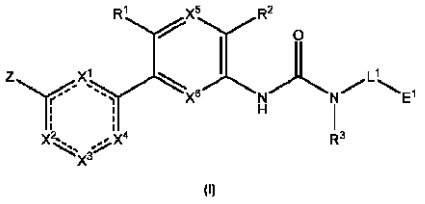
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全431頁）　最終頁に続く

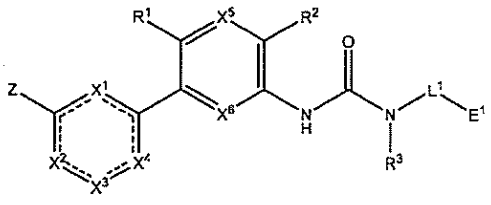
(21)出願番号　特願2024-534260(P2024-534260)
(86)(22)出願日　令和4年12月9日(2022.12.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月10日(2024.7.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/081236
(87)国際公開番号　WO2023/108103
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　63/287,866
(32)優先日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/393,440
(32)優先日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519425235
デシフェラ・ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100106080
弁理士　山口 晶子
(72)発明者　フリン，ダニエル・エル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＲＡＦキナーゼ阻害剤及びその使用方法

(57)【要約】
ＲＡＦ阻害剤である化合物（Ｉ）、及びがんなどの障害の治療におけるその使用が、本明細書に記載される。

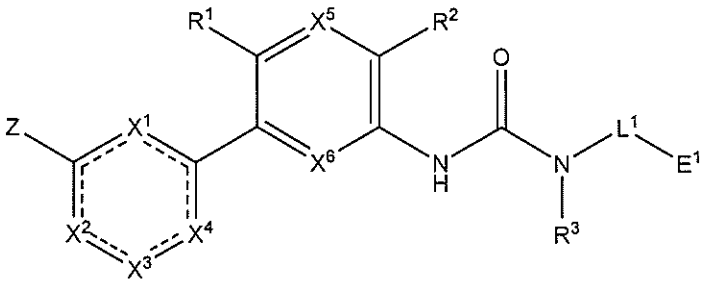

(I)


(I)

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉによって表される化合物：
【化１】



式Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
X^1及びX^4は各々独立して、CR^5又はＮであり、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又は$N-L^2-E^2$であり、
X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又は$N-L^3-E^3$であり、
ただし、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、
ただし、X^2が、Ｎである場合、X^3が、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、
ただし、X^3が、Ｎである場合、X^2が、Ｎ、ＣＨ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、又は$C-N(R^4)-L^2-E^2$であることを条件とし、
ただし、X^2が、Ｃ＝Ｏである場合、X^3が、$N-L^3-E^3$であることを条件とし、
ただし、X^3が、Ｃ＝Ｏである場合、X^2が、$N-L^2-E^2$であることを条件とし、
L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^2は、直接結合又は$(E^{21})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
L^3は、直接結合又は$(E^{31})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^1は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{2}は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換された

シクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{2}及びX^{4}が、両方ともNであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}及びX^{4}が、両方ともNであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、CHであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Nであり、かつX^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$である場合、$L^{3}-E^{3}$は、任意選択的に置換された$C_{1}-C_{8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、
X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、CHであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Nであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、L^{3}は、直接結合であり、かつE^{3}は、モルホリニルである場合、E^{7}は、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}が、CHであり、X^{2}が、Nであり、X^{3}が、$C-O-L^{3}-E^{3}$であり、X^{4}が、CHであり、X^{6}が、CH、CD、又はCFであり、かつR^{3}が、Hである場合、$L^{1}-E^{1}$は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置

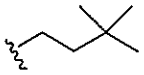
換されたヘテロシクリルアルキルではなく、E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2であり、X^3が、Ｎであり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつR^3が、Ｈである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、

E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、かつX^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

E^7がモルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2であり、X^3が、Ｎであり、X^4が、ＣＨであり、かつX^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

L^1－E^1が、

【化２】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2－E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2－E^2、

（ｉｉ）Ｏ－L^2－E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2－E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

X^3は、

（ｉ）L^3－E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3－E^3、

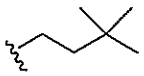
（ｉｉ）Ｏ－L^3－E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3－E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、

L^1－E^1が、

【化３】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－L^3－E^3であり、L^3が、直接結合であり、E^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2－E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2－E^2、

（ｉｉ）Ｏ－L^2－E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、

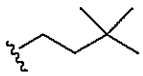
（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2－E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

L^1－E^1が、

【化４】



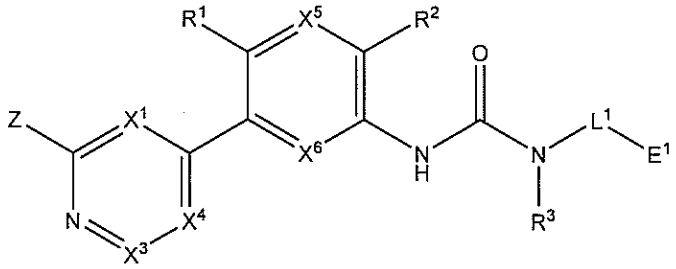
であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、X^2が、Ｃ＝Ｏであり、かつX^3が、Ｎ－L^3－E^3である場合、L^3－E^3は、Ｈ、メチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、及び２，３－ジヒドロキシプロピルからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、X^1及びX^4が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、X^2が、Ｎであり、かつX^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3又はＣ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3である場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２】

式Ｉ－Ａによって表される化合物：

【化５】



式Ｉ－Ａ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}は各々独立して、ＣＨ、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、ＣＨ、又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

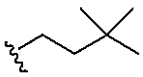
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立

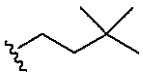
して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択さ

れ、
ただし、
E^7が、モルホリニルであり、X^4が、Ｎであり、X^3が、Ｃ－L^3－E^3であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、ヘテロアリールではなく、
E^7が、モルホリニルであり、X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、－CH_3であり、かつX_3が、Ｃ－L^3－E^3である場合、L^3－E^3は、任意選択的に置換されたC_1－C_8アルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_8シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6ヘテロシクリル、任意選択的に置換されたC_4－C_8ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、－CH_3であり、X^3が、Ｃ－L^3－E^3であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、モルホリニルである場合、E^7は、任意選択的に置換されたC_3－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ又はＣＦであり、かつR^3が、Ｈである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
L^1－E^1が、
【化６】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、
X^3は、
（ｉ）L^3－E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3－E^3、
（ｉｉ）Ｏ－L^3－E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、
（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3－E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、
（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、
L^1－E^1が、

【化７】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－Ｌ^3－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}が、直接結合であり、かつＥ^{3}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される場合、

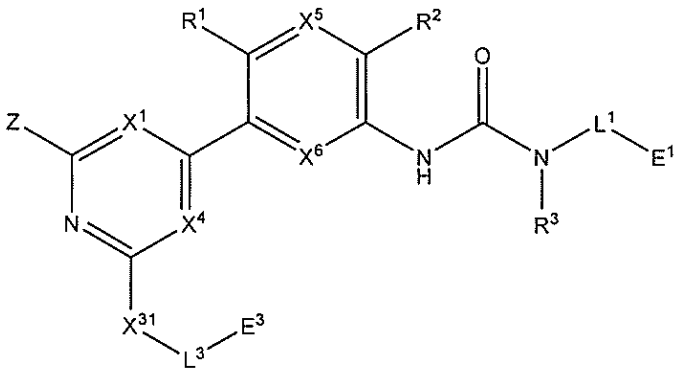
Ｅ^{7}は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、X^1及びX^4が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、X^2が、Ｎであり、かつX^3が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^3－Ｅ^{3}又はＣ－Ｎ（R^4）－Ｌ^3－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{1}は、R^3、並びにＬ^{1}及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項３】

式Ｉ－Ｂによって表される化合物：

【化８】



式Ｉ－Ｂ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^1及びX^4はそれぞれ独立して、ＣＨ、ＣR^5、又はＮであり、

ただし、X^1、及びX^4のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^{31}は、Ｏ又はＮ（R^4）であり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにＬ^{1}及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシ

ル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

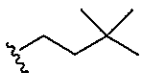
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる

群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}が、ＣＨであり、X^{31}が、Ｏであり、X^{4}が、ＣＨであり、X^{6}が、ＣＨ又はＣＦであり、かつR^{3}が、Ｈである場合、$L^{1}-E^{1}$が、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}が、ＣＨであり、X^{31}が、Ｏであり、X^{4}が、ＣＨであり、かつX^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^{1}は、R^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
$L^{1}-E^{1}$が、
【化９】



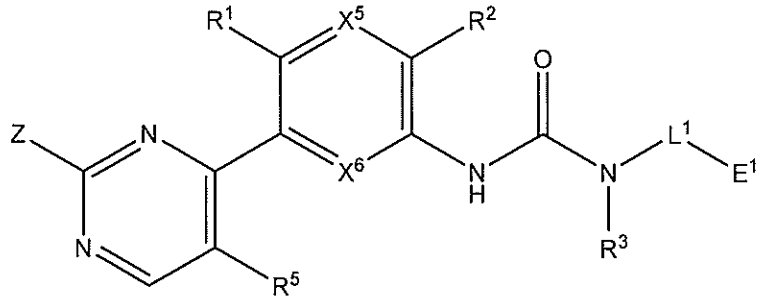
であり、R^{1}がメチルであり、R^{2}が、Ｈであり、R^{3}が、Ｈであり、X^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、X^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、X^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、X^{6}が、ＣＨであり、かつE^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、
$X^{31}-L^{3}-E^{3}$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されず、

Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、Ｘ^{1}及びＸ^{4}が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、Ｘ^{5}が、ＣＨであり、かつＸ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}と、Ｌ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項４】

式Ｉ－ＣＡによって表される化合物：

【化１０】



式Ｉ－ＣＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

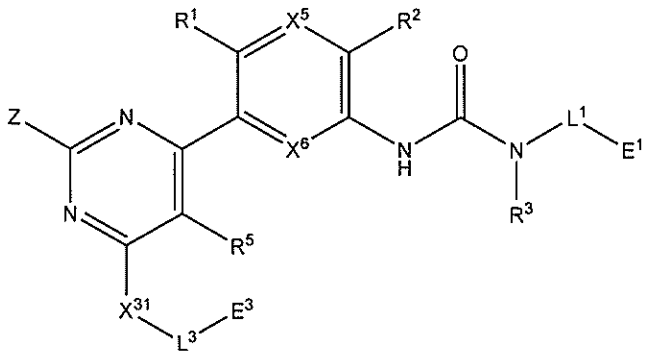
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意

選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノである、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項５】
式Ｉ－ＤＡによって表される化合物：
【化１１】



式Ｉ－ＤＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
X^{31}は、Ｏ又はＮ（R^{4}）であり、
X^{5}及びX^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
L^{1}は、直接結合及び（E^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換された$C_{1}-C_{6}$アルキルから選択されるか、又はX^{5}がＮである場合、L^{1}は、R^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された

複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、ハロアルコキシ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

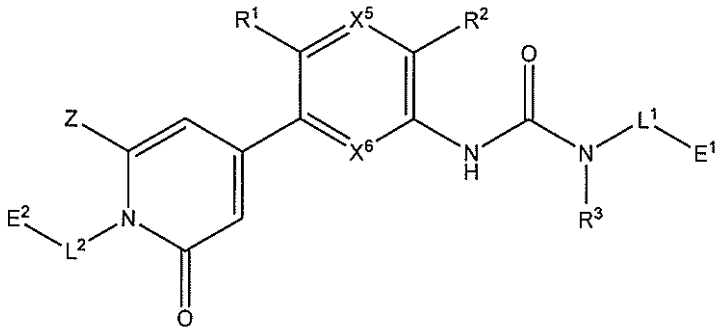
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

Ｅ^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はＥ^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}は、直接結合であり、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項６】
式Ｉ－ＥＡの化合物：
【化１２】



式Ｉ－ＥＡ

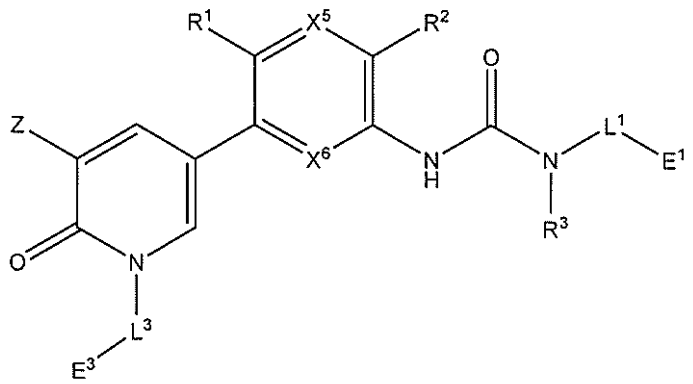
又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{2}は、直接結合であり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、H、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、アルキルであり、
Ｚは、L^7-E^7であり、
L^7は、直接結合であり、
E^7は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項７】

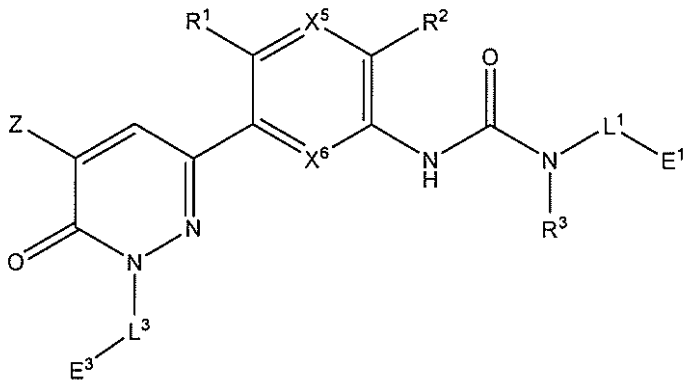
式Ｉ－ＦＡ若しくは式Ｉ－ＦＢによって表される化合物：

【化１３】



式Ｉ－ＦＡ

【化１４】



式Ｉ－ＦＢ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合であり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基

が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、アルキルであり、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

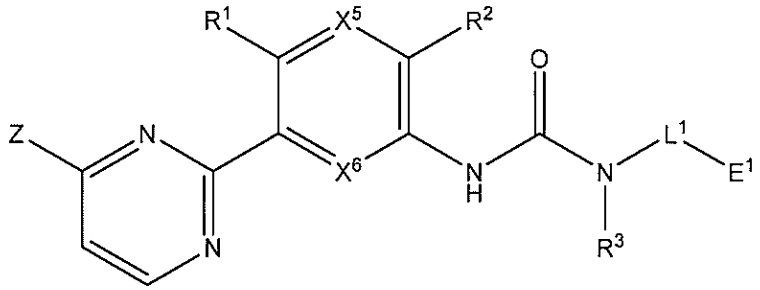
ただし、

E^{7}は、オキセタニル、テトラヒドロフラン、又はテトラヒドロピラニルではない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項８】

式Ｉ－ＧＡによって表される化合物：

【化１５】



式Ｉ－ＧＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、L^7-E^7であり、

L^7は、直接結合であり、

E^7は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

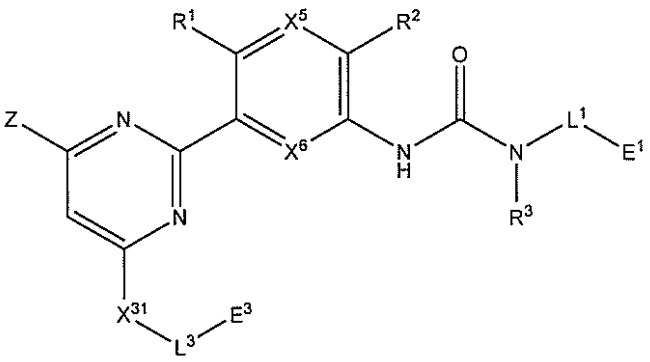
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項９】

式Ｉ－ＨＡによって表される化合物：

【化１６】



式Ｉ－ＨＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^{31}は、O又はN（R^4）であり、

X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

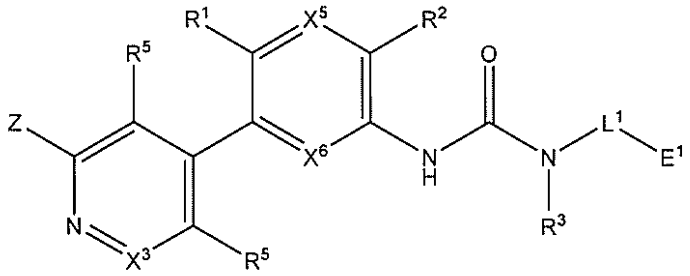
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロア

ルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、H、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１０】
式Ｉ－ＪＡによって表される化合物：
【化１７】



式Ｉ－ＪＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣＨであり、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{3}は、直接結合であり、
Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、アルキル並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合からなる群から選択され、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

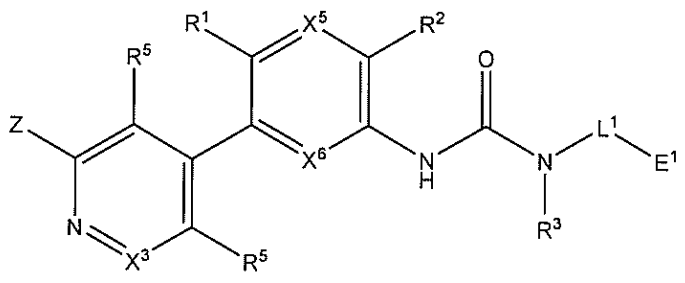
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１１】

式Ｉ－ＪＢによって表される化合物：

【化１８】

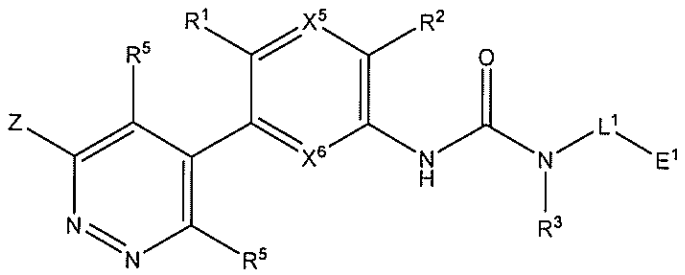


式Ｉ－ＪＢ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体で

あって、式中、
X^3は、C－O－L^3－E^3、C－L^3－E^3、C－N（R^4）－L^3－E^3、又はCHであり、
X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、
L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に4～8個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
E^1は、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の2回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に3～6個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の2回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に3～6個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、L^7－E^7であり、
L^7は、直接結合からなる群から選択され、
E^7は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスル

ホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
　ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
　ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
　Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
　Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
　Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
　Ｒ^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
　Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項１２】
　式Ｉ－ＪＣによって表される化合物：
【化１９】



式Ｉ－ＪＣ

　又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
　Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
　Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
　Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
　任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
　任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
　任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基

が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合からなる群から選択され、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

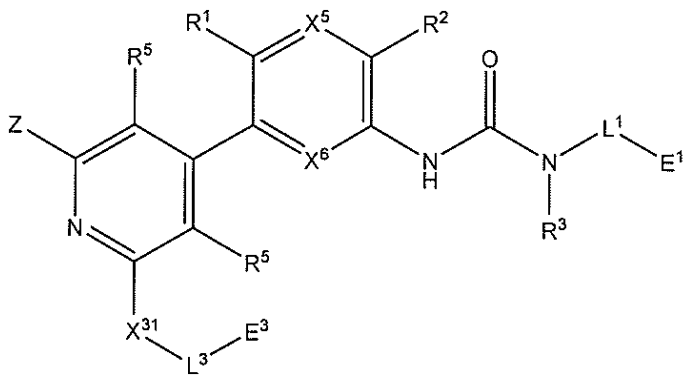
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１３】

式Ｉ－ＫＡによって表される化合物：

【化２０】



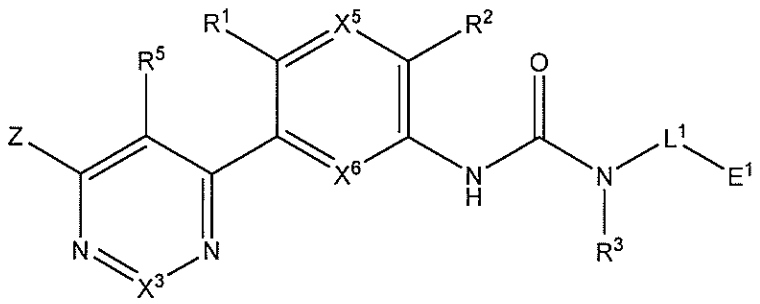
式Ｉ－ＫＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^{5}及びX^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^{31}は、O又はN（R^{4}）であり、
L^{1}は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はX^{5}がNである場合、L^{1}は、R^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているN原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^{3}は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、部位が、H又は前記任意選択的に置換された置換基に共有結合している、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選

択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項１４】
式Ｉ－ＬＡによって表される化合物：
【化２１】



式Ｉ－ＬＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
X^{3}は、C－L^{3}－E^{3}又はCHであり、
X^{5}及びX^{6}は各々独立して、CH、CF、又はNであり、
L^{1}は、直接結合及び（E^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換された$C_{1}-C_{6}$アルキルから選択されるか、又はR^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているN原子と一緒になる場合、

環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、アルキル並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

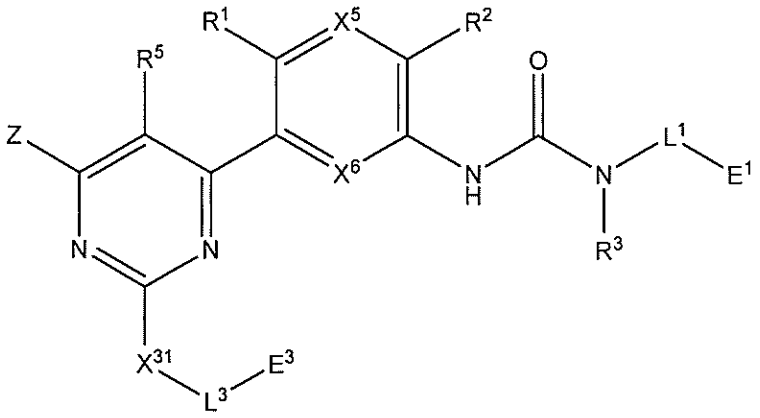
Ｚは、L^7-E^7であり、

L^7は直接結合であり、

E^7は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^3は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^5は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１５】
式Ｉ－ＭＡによって表される化合物：
【化２２】



式Ｉ－ＭＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
X^{31}は、Ｏ又はＮ（R^4）であり、
L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はX^5がＮである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して

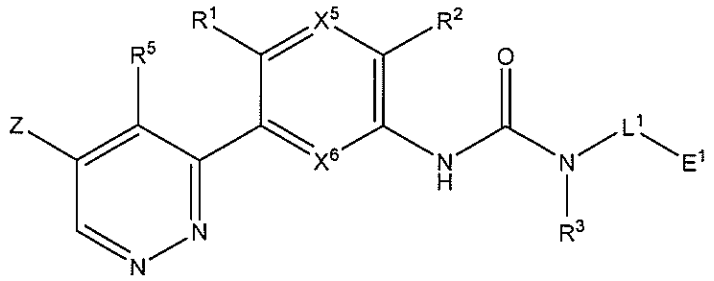
選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１６】

式Ｉ－ＮＡによって表される化合物：

【化２３】



式Ｉ－ＮＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

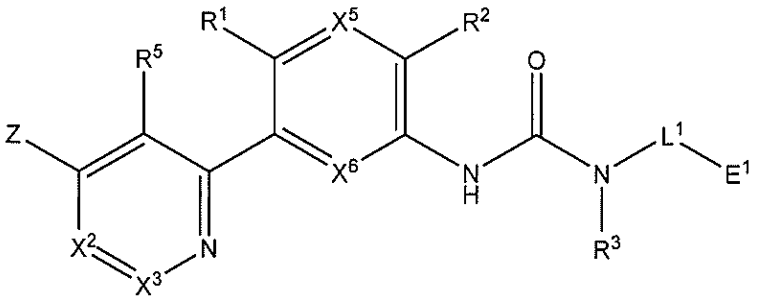
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１７】

式Ｉ－ＯＡによって表される化合物：

【化２４】



式Ｉ－ＯＡ

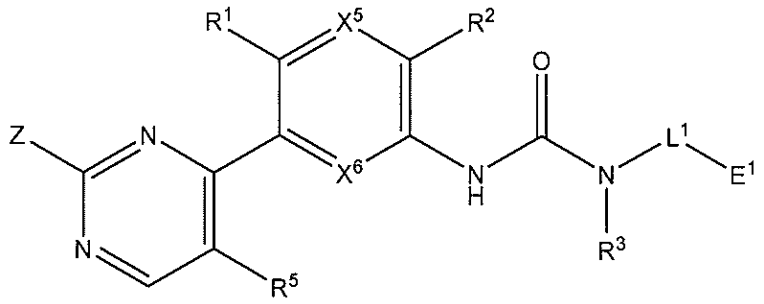
又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^{2}は、$C-O-L^{2}-E^{2}$、$C-L^{2}-E^{2}$、$C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2}$、CH、又はNであり、

X^3は、CH、C－O－L^3－E^3、C－L^3－E^3、C－N（R^4）－L^3－E^3、又はNであり、
ただし、X^2、及びX^3のうちの１つ以下が、Nであることを条件とし、
X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、
L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる

群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項１８】
式Ｉ－ＰＡによって表される化合物：

【化２５】



式Ｉ－ＰＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

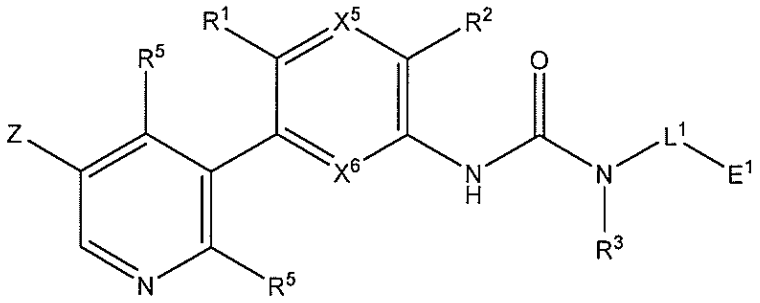
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}は、直接結合であり、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

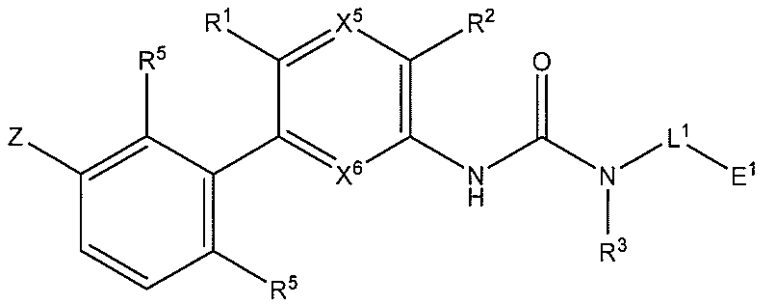
【請求項１９】
式Ｉ－ＱＡによって表される化合物：
【化２６】



式Ｉ－ＱＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、
Ｘ^{1}は各々独立して、ＣＲ^{5}又はＮであり、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して

選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}、直接結合、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項２０】
式Ｉ－ＲＡによって表される化合物：
【化２７】



式Ｉ－ＲＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に4～8個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の2回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に3～6個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Zは、L^7-E^7であり、

L^7、直接結合、

E^7は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択さ

れる、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２１】

E^1が、ヒドロキシ、C_1-C_6アルコキシ、シアノ、C_1-C_6ハロアルコキシ、C_1-C_6ハロアルキル、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミン、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミン、アミド、アシル、C_1-C_6アルコキシアルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

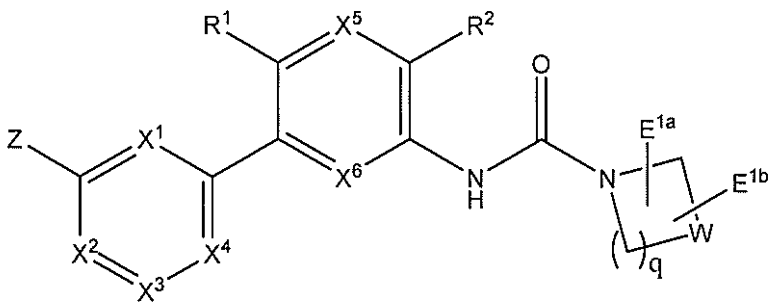
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミド、アミン、C_1-C_6アシル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1-C_6ヒドロキシアルキル、C_1-C_6アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、C_1-C_6シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミド、アミン、C_1-C_6アシル、C_1-C_6アルコキシアルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

式Ｉ－ＳＡによって表される化合物：

【化２８】



式Ｉ－ＳＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

X^1及びX^4は各々独立して、CR^5、又はＮであり、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、又はＮ－L^2－E^2であり、
X^3は、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、Ｃ－L^3－E^3、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又はＮ－L^3－E^3であり、
ただし、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、
ただし、X^2が、Ｎである場合、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、Ｃ－L^3－E^3、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、
ただし、X^3が、Ｎである場合、X^2が、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、又はＣ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2であることを条件とし、
ただし、X^2が、Ｃ＝Ｏである場合、X^3が、Ｎ－L^3－E^3であることを条件とし、
ただし、X^3が、Ｃ＝Ｏである場合、X^2が、Ｎ－L^2－E^2であることを条件とし、
L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
E^{1a}及びE^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環、若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{1a}及びE^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、E^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、
E^2は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｗは、CH_2、Ｏ、又は$N-R^{10}$からなる群から選択され、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、

R^{3}は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、

R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

R^{10}は、各出現において、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、及びC_1-C_6アシルからなる群から独立して選択され、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

ｑの各出現は、独立して、１、２、又は３であり、

ただし、

X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が、$-CH_3$であり、X^{2}が、Ｎであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、モルホリニルではなく、

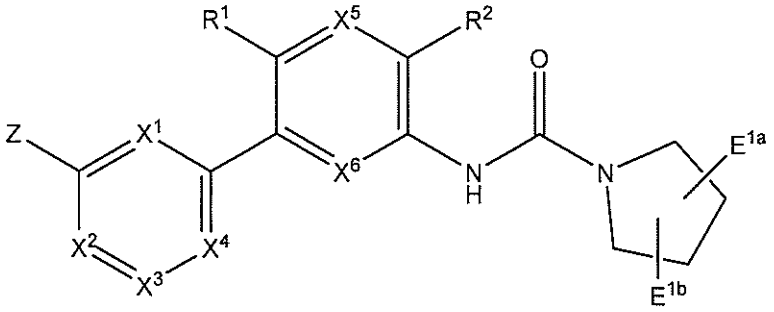
X^{1}及びX^{4}が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^{5}がＣＨであり、かつＸ

^{6}がＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、Ｅ^{7}は、任意選択的に置換された５員又は６員のヘテロアリールではない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２３】

式Ｉ－ＴＡによって表される化合物：

【化２９】



式Ｉ－ＴＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}は各々独立して、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＮ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又はＮ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、

ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｎである場合、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｎである場合、Ｘ^{2}が、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{3}が、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{2}が、Ｎ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1a}及びＥ^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環、若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、E^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、

E^{2}は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

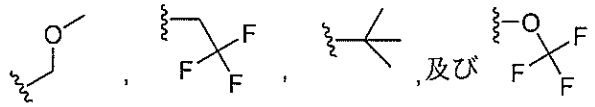
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

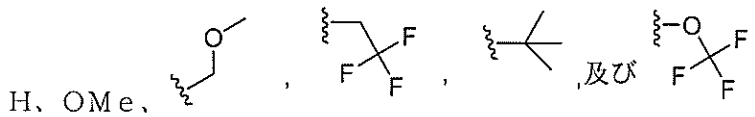
L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジ

ン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^3は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、$-CH_3$であり、X^2が、Ｎであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、モルホリニルではなく、
X^1及びX^4が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^5がＣＨであり、かつX^6がＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、E^7は、任意選択的に置換された５員又は６員のヘテロアリールではない、ことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項２４】
E^{1a}が、Ｈ及びＯＭｅからなる群から選択される、請求項２２又は２３に記載の化合物。
【請求項２５】
E^{1a}が、Ｈ、ＯＭｅ、
【化３０】

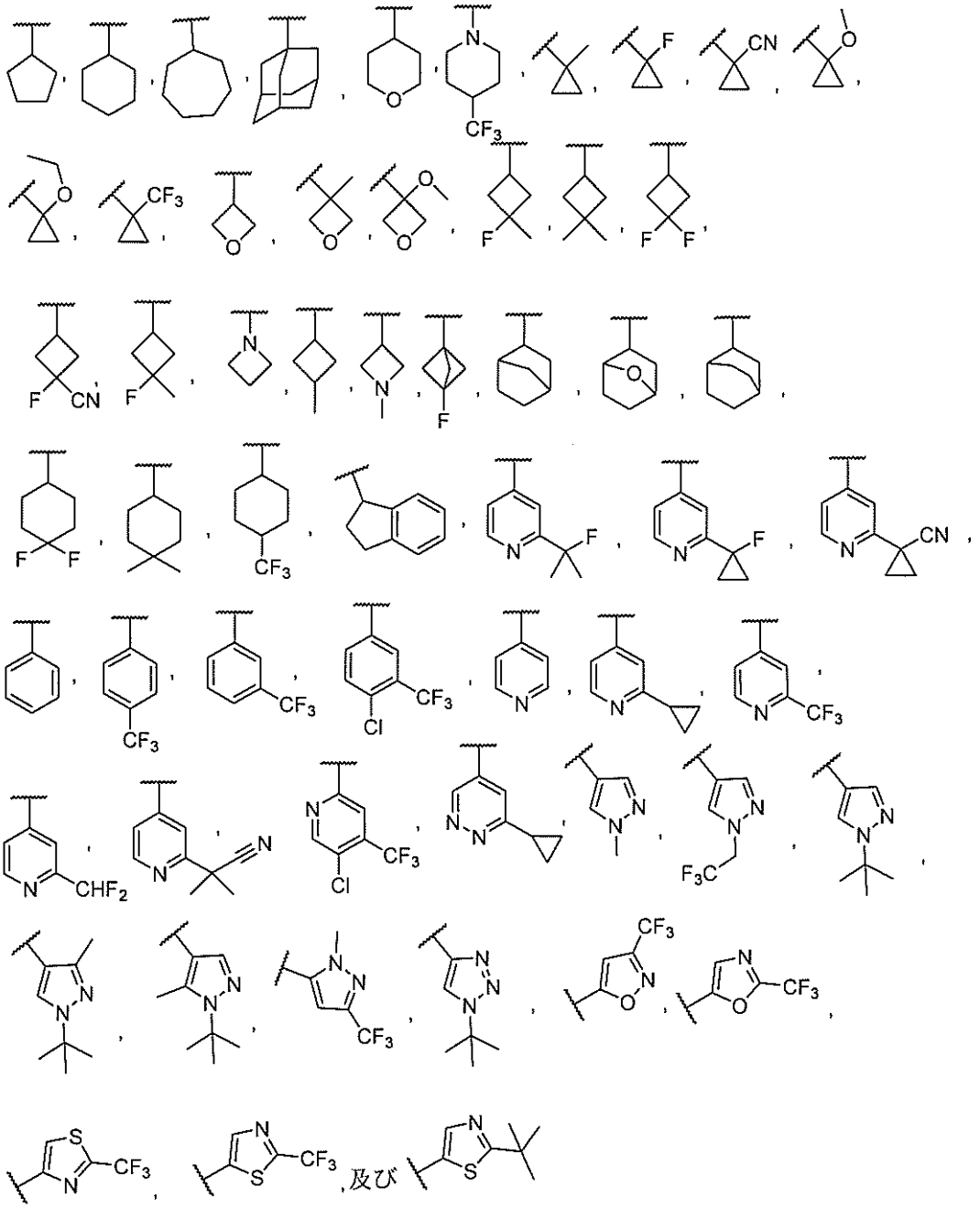


からなる群から選択される、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２６】
E^{1b}が、Ｈ及びＯＭｅからなる群から選択される、請求項２２～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
E^{1b}が、
【化３１】



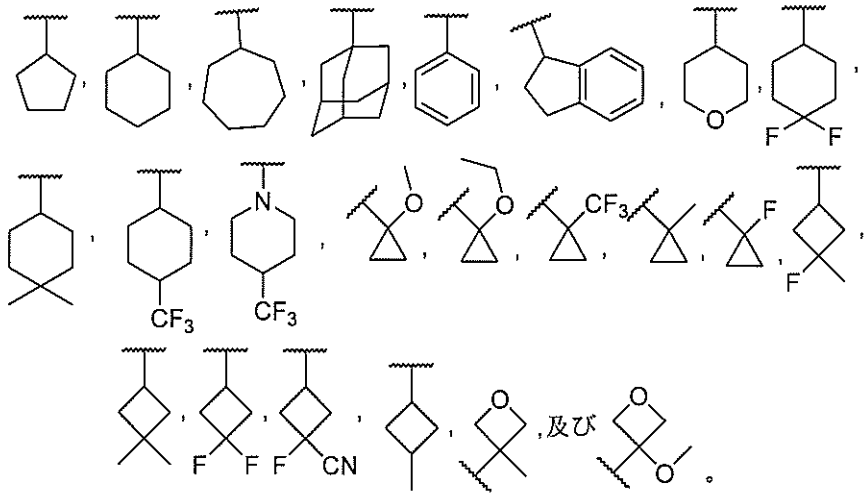
からなる群から選択される、請求項２２～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｗが、CH_2又はＯである、請求項２２、及び２４～２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】
Ｗが、ＣＨ$_2$である、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｅ^{1}が、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＯＭｅ、ＯＥｔ、ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、Ｆ、ＣＮ、
【化３２】



からなる群から選択される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｅ^{1}が、以下からなる群から選択される、請求項１～２１及び３０のいずれか一項に記載の化合物

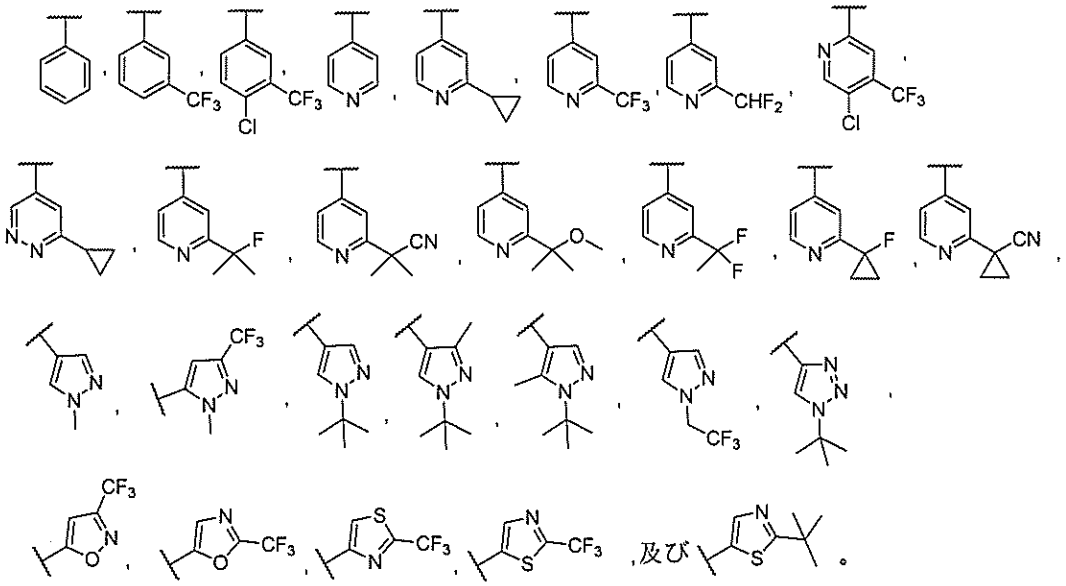
【化３３】



【請求項３２】

Ｅ^{1}が、以下からなる群から選択される、請求項１～２１及び３０のいずれか一項に記載の化合物

【化３４】



【請求項３３】

Ｅ^{11}が、各出現において、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、オキセタニル、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

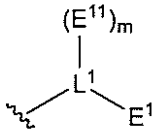
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル環を形成する、請求項１～２１及び３０～３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

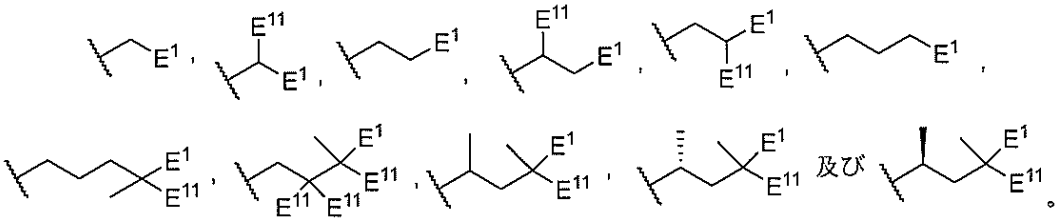
Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$、ＯＨ、ＯＭｅ、ＯＥｔ、オキセタニル、ＯＣＦ$_{3}$、Ｆ、及びＣＮからなる群から独立して選択されるか、

又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピル環を形成する、請求項１～２１及び３０～３３のいずれか一項に記載の化合物。

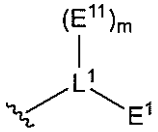
【請求項３５】
【化３５】



が、以下からなる群から選択される、請求項１～２１又は３０～３４のいずれか一項に記載の化合物
【化３６】

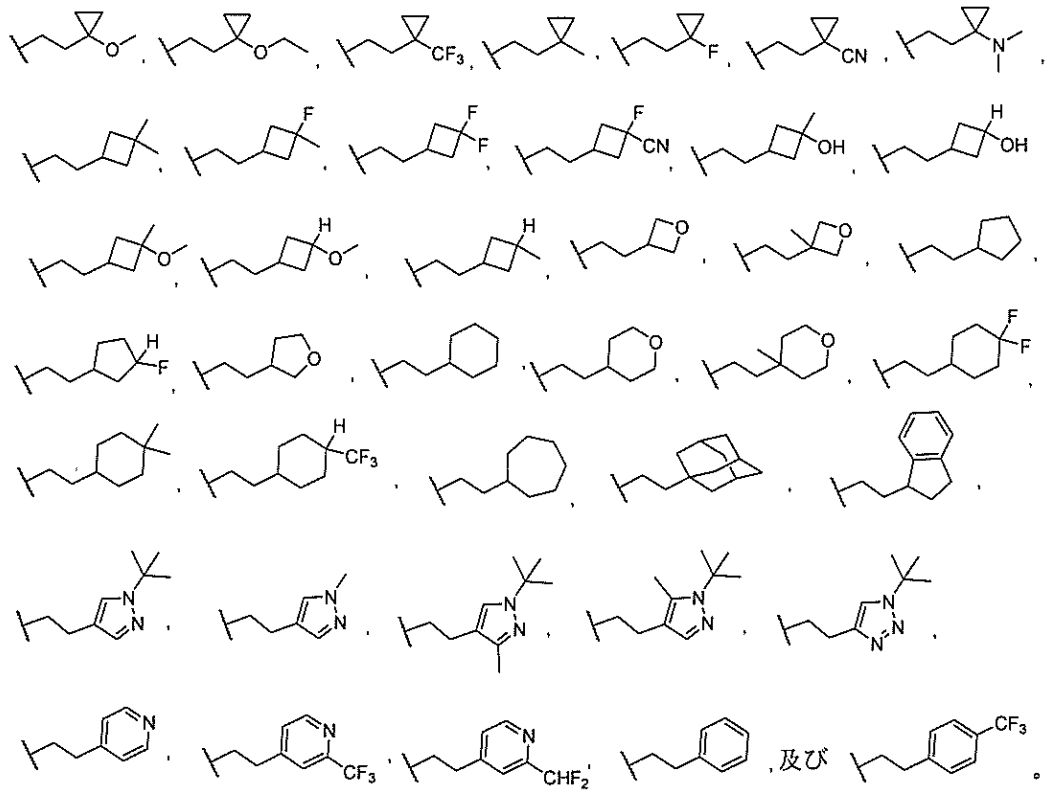


【請求項３６】
【化３７】

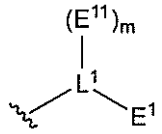


が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物

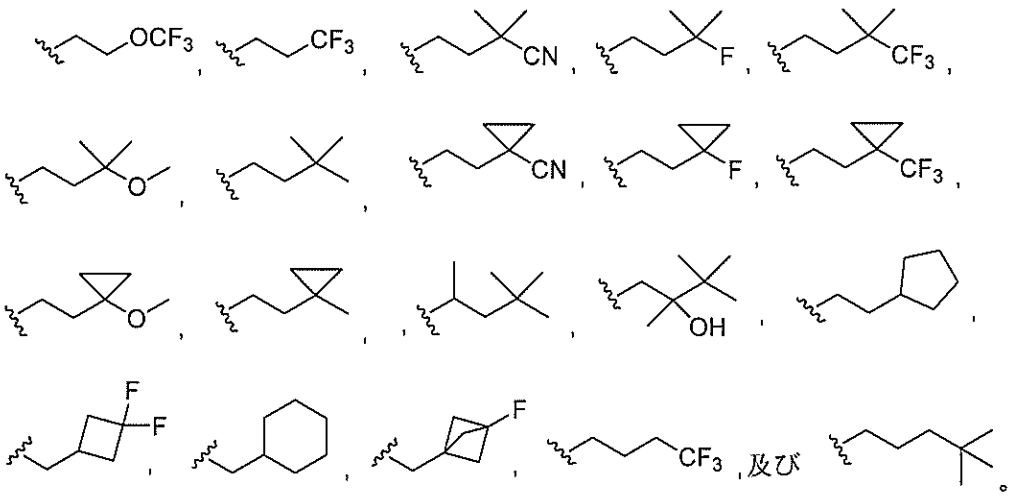
【化３８】



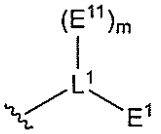
【請求項３７】
【化３９】



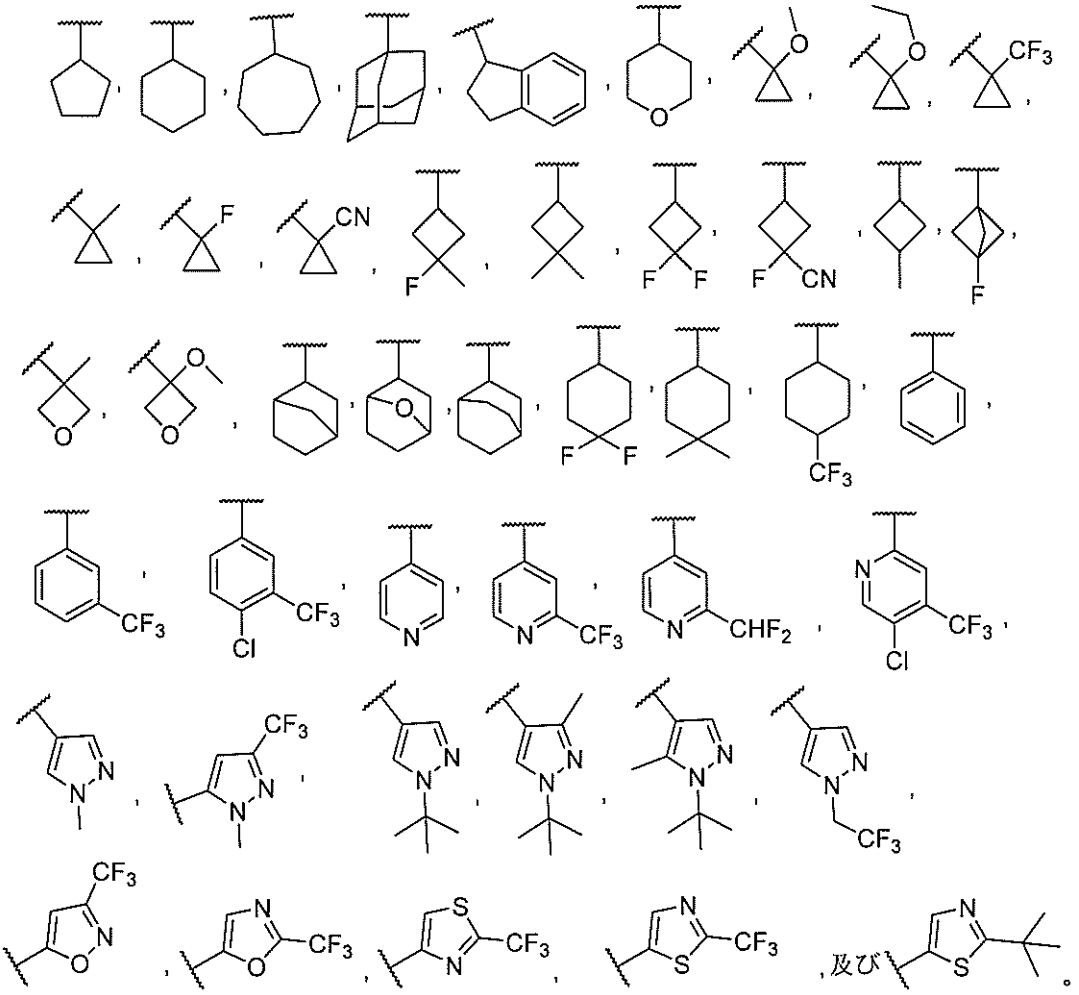
が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物：
【化４０】



【請求項３８】
Ｌ^{1}が、直接結合である場合、
【化４１】

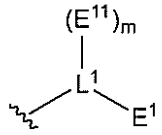


が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物
【化４２】



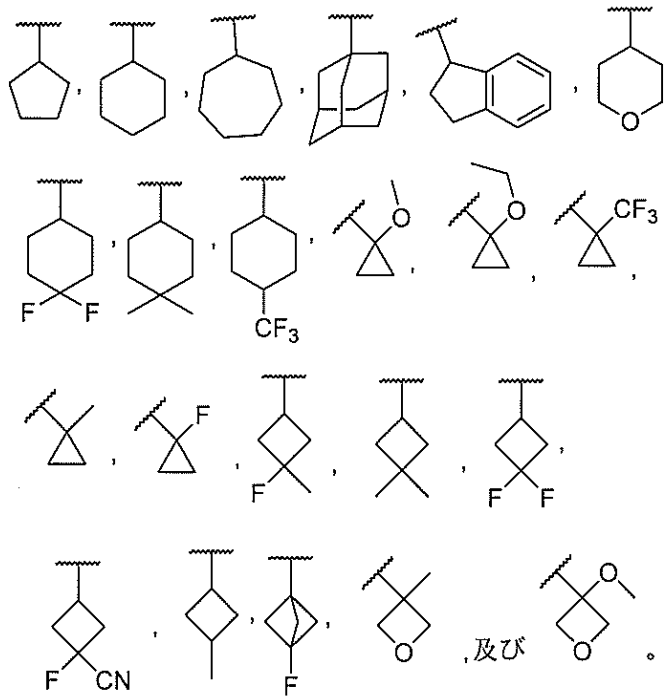
【請求項３９】
Ｌ^{1}が、直接結合である場合、

【化４３】



が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物

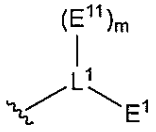
【化４４】



【請求項４０】

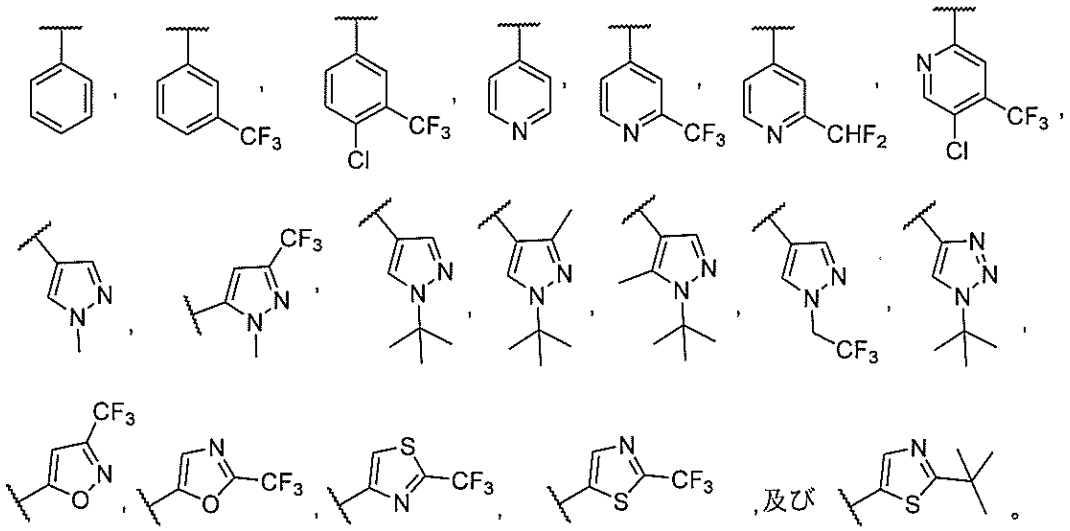
Ｌ^{1}が、直接結合である場合、

【化４５】

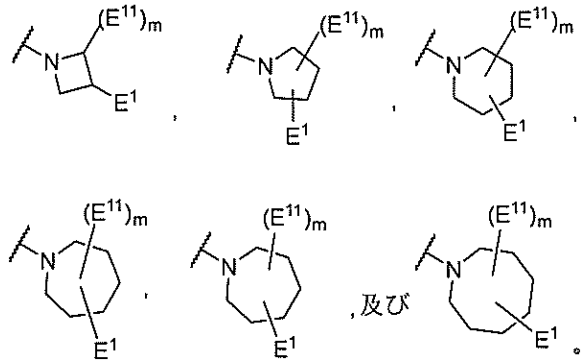


が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物

【化４６】

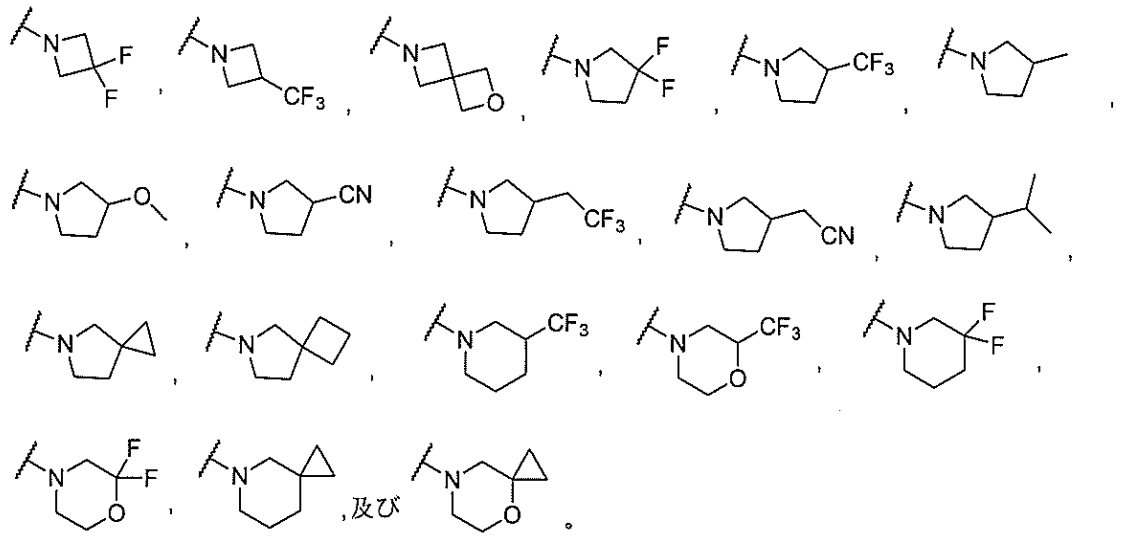


【請求項４１】
Ｌ[1]及びＲ[3]が、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する複素環を形成し、前記環構造が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物
【化４７】



【請求項４２】
Ｌ[1]及びＲ[3]が、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する複素環を形成し、前記環構造が、以下からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物

【化４８】



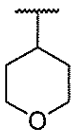
【請求項４３】

Ｅ^{2}が、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、アミン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、スルホン、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アミド、アミン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアル、オキソ、シアノ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シアノアルキルからなる群から独立して選択される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４４】

Ｅ^{2}が、Ｈ、Ｍｅ、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＣＮ、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及び

【化４９】

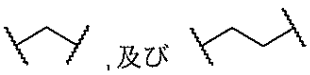


からなる群から選択される、請求項４３に記載の化合物。

【請求項４５】

Ｌ^{2}が、直接結合、

【化５０】

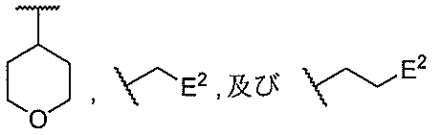


からなる群から選択される、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物。

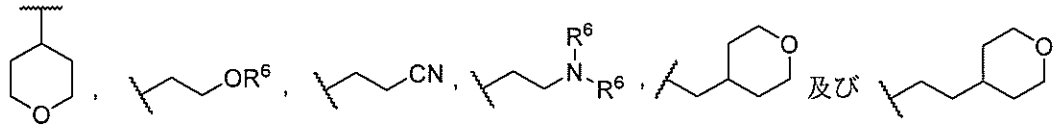
【請求項４６】

Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、

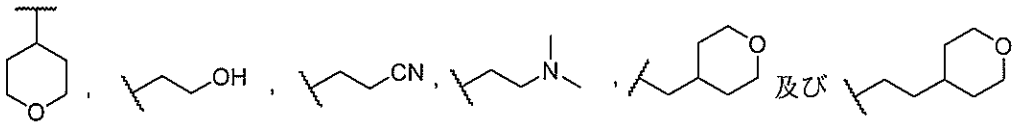
【化５１】



からなる群から選択される、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、
【化５２】

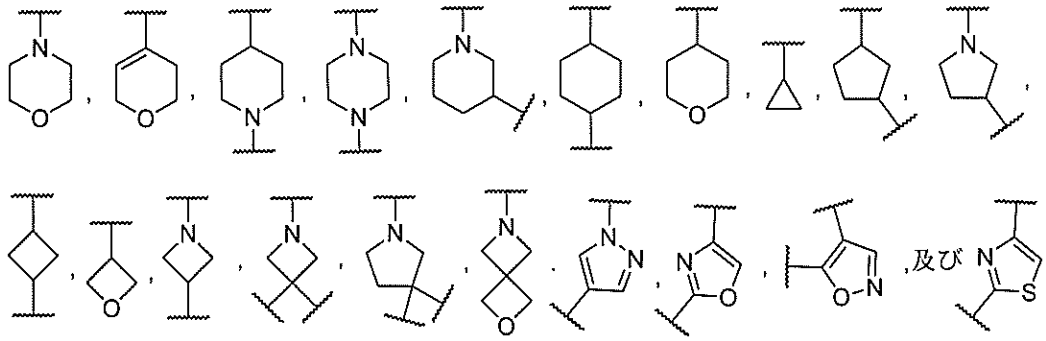


からなる群から選択され、式中、Ｒ^{6}が、各出現において、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシルからなる群から独立して選択される、請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、
【化５３】

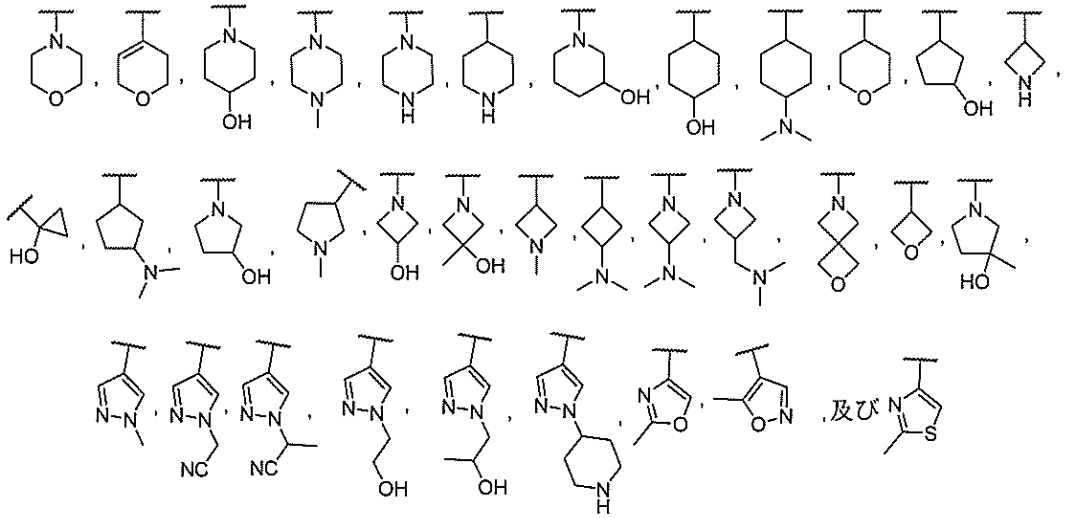


からなる群から選択される、請求項１～４７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
Ｅ^{3}が、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル、アミン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、アミド、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシアルキル、アミド、アミン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アミド、アミン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択される、

請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
E^3が、Ｈ、Ｍｅ、Ｎ（R^6）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、SO_2Me、OR^6、ＣＮ、
【化５４】



からなる群から選択され、R^6は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５１】
E^3が、Ｈ、Ｍｅ、NMe_2、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、SO_2Me、ＯＨ、ＣＮ、
【化５５】



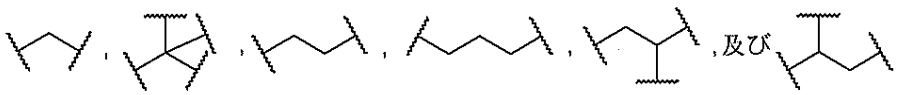
からなる群から選択される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５２】
E^{31}が、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキセタニル、C_1－C_6アルコキシルアルキル、シアノ、C_1－C_6シアノアルキル、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_1－C_6ハロアルキル、ヒドロキシ、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、C_3－C_6シクロアルキル環を形成する、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５３】
E^{31}が、各出現において、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、ＯＨ、ＯＭｅ、ＯＥｔ、オキセタニル、OCF_3、CH_2OH、Ｆ、及びＣＮからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピル環を形成する、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５４】

L^{3}が、直接結合、

【化５６】

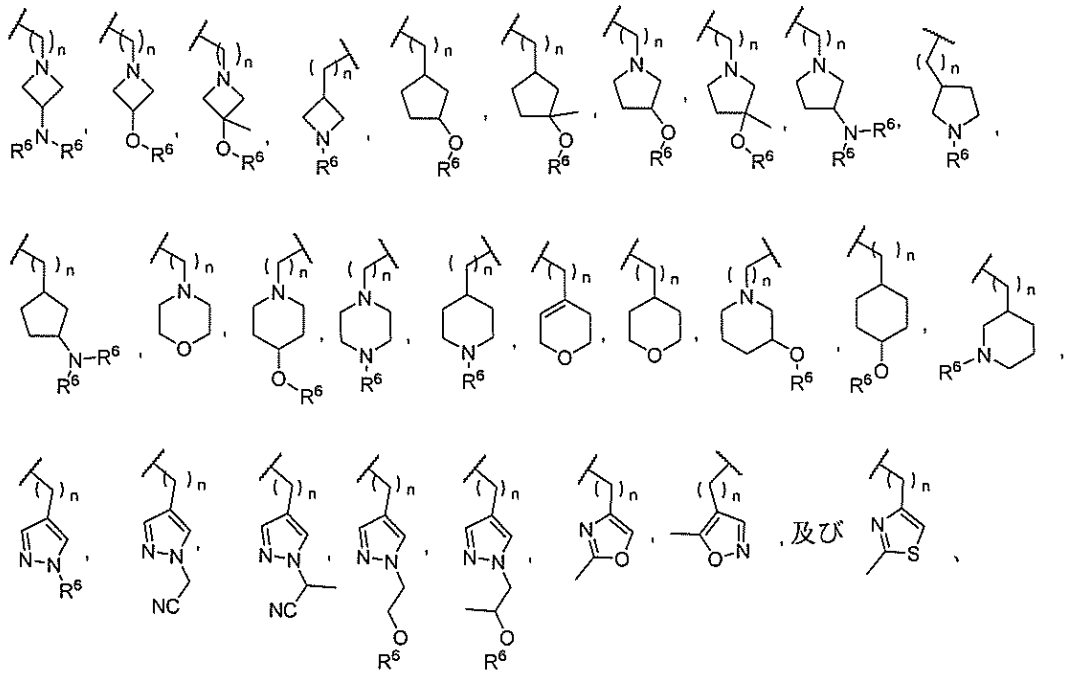


からなる群から選択される、請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５５】

L^{3}（E^{3}）（E^{31}）$_{p}$が、以下からなる群から選択され、

【化５７】

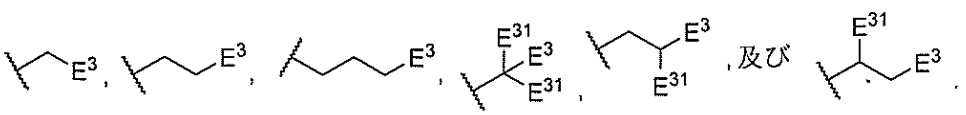


式中、R^{6}は、各出現において、H、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{3}$～C$_{5}$シクロアルキル、及びC$_{1}$～C$_{6}$アシルからなる群から独立して選択される、請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５６】

L^{3}（E^{3}）（E^{31}）$_{p}$が、以下からなる群から選択される、請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物。

【化５８】



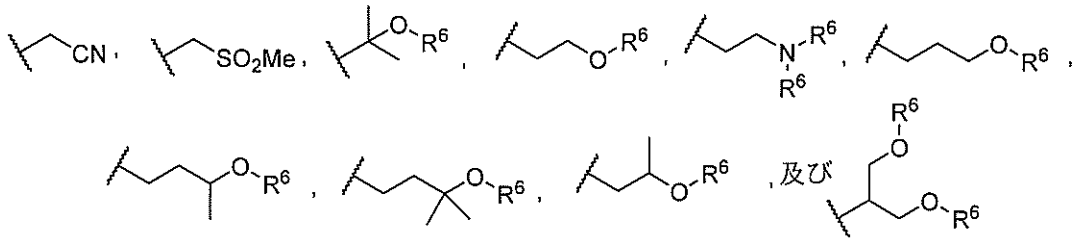
【請求項５７】

L^{3}（E^{3}）（E^{31}）$_{p}$が、以下からなる群から選択され、

式中、R^{6}は、各出現において、H、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{3}$～C$_{5}$シクロアルキル、

及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アシルからなる群から独立して選択される、請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物。

【化５９】



【請求項５８】

Ｅ^{7}が、Ｈ、アミド、尿素、アミン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、

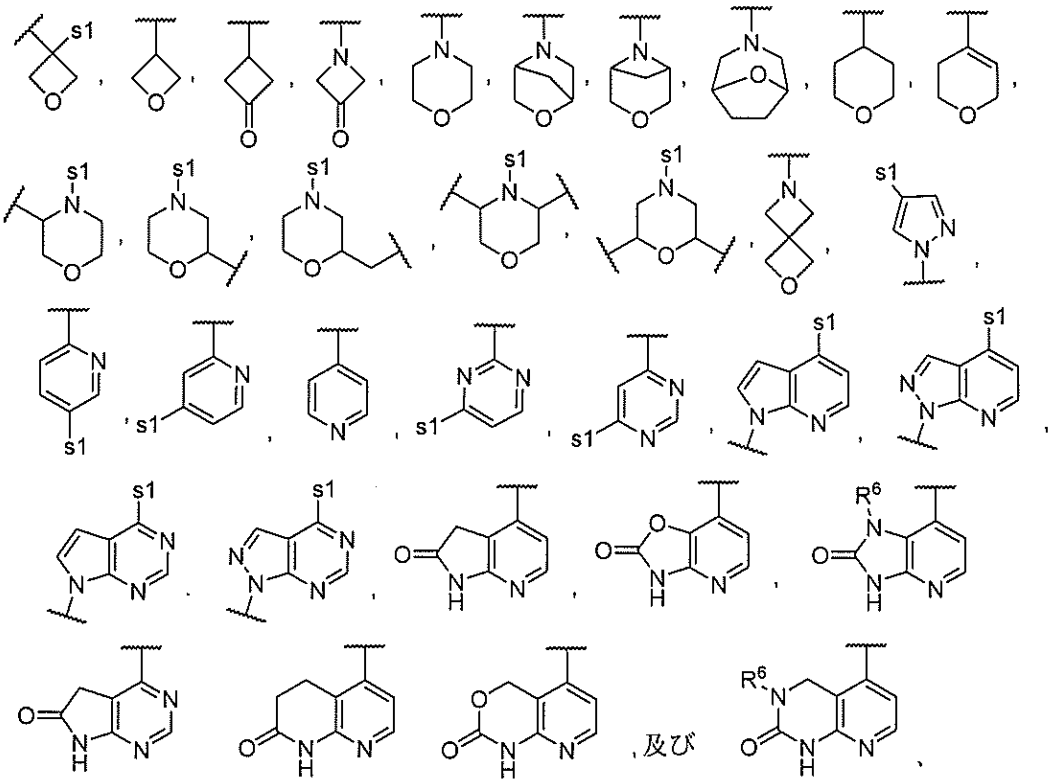
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、前記任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、からなる群から選択される、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】

Ｅ^{7}が、以下からなる群から選択され、

【化６０】



式中、R^6は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択され、ｓ１は、環への結合部位を示し、ｓ１が存在する場合には、

【化６１】



は、任意選択の置換基の部位を示すか、又はｓ１が存在しない場合には、

【化６２】

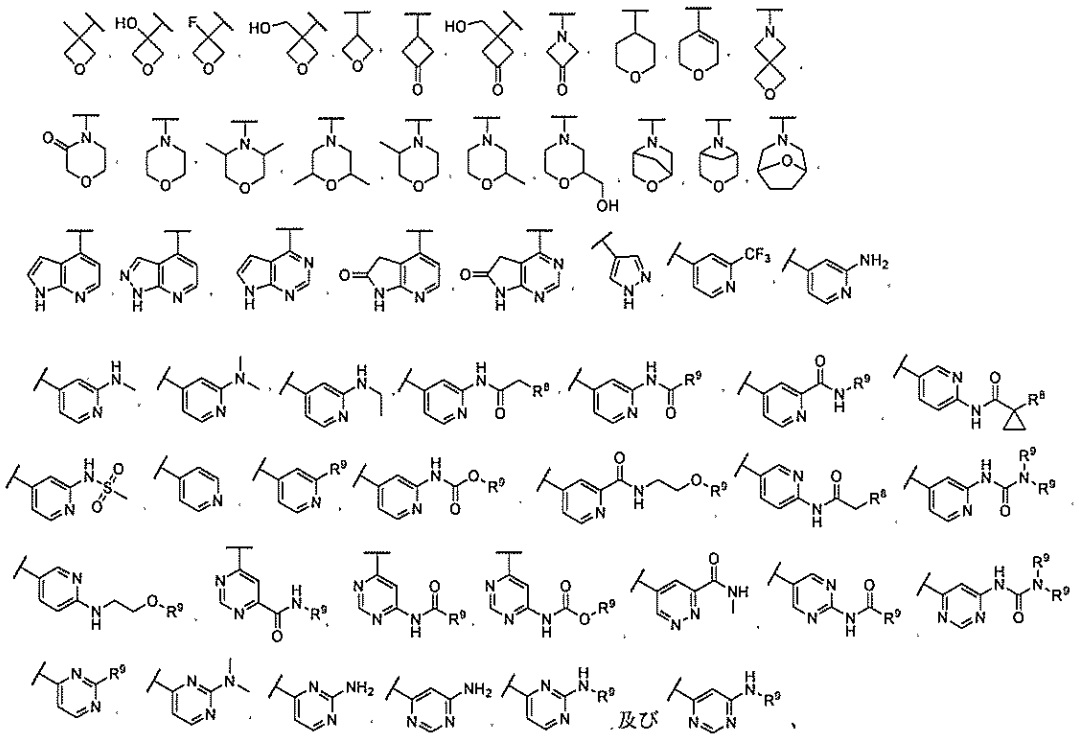


は、環への結合部位を示す、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６０】

E^7が、以下からなる群から選択され、

【化６３】

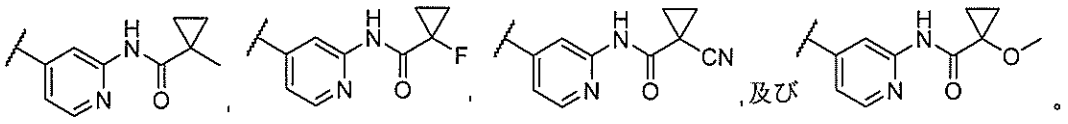


式中、R^9は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択され、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６１】

E^7が、各出現において、以下からなる群から独立して選択される、請求項６０に記載の化合物

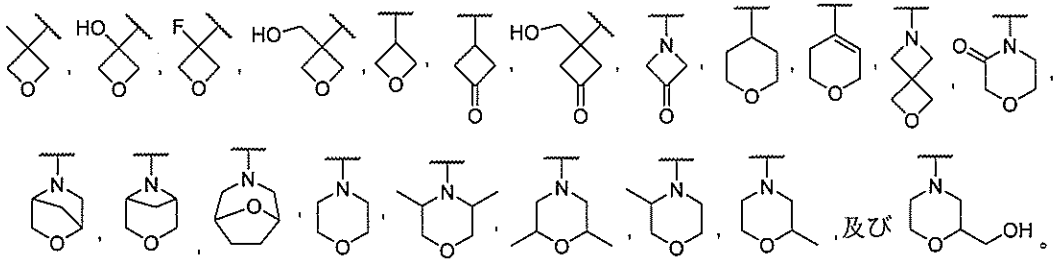
【化６４】



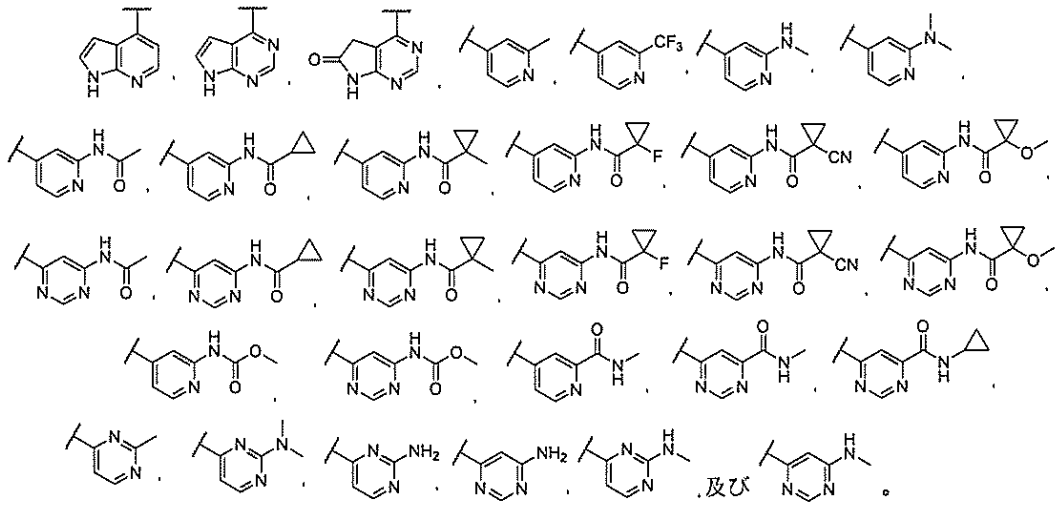
【請求項６２】

E^7が、以下からなる群から選択される、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物

【化６５】



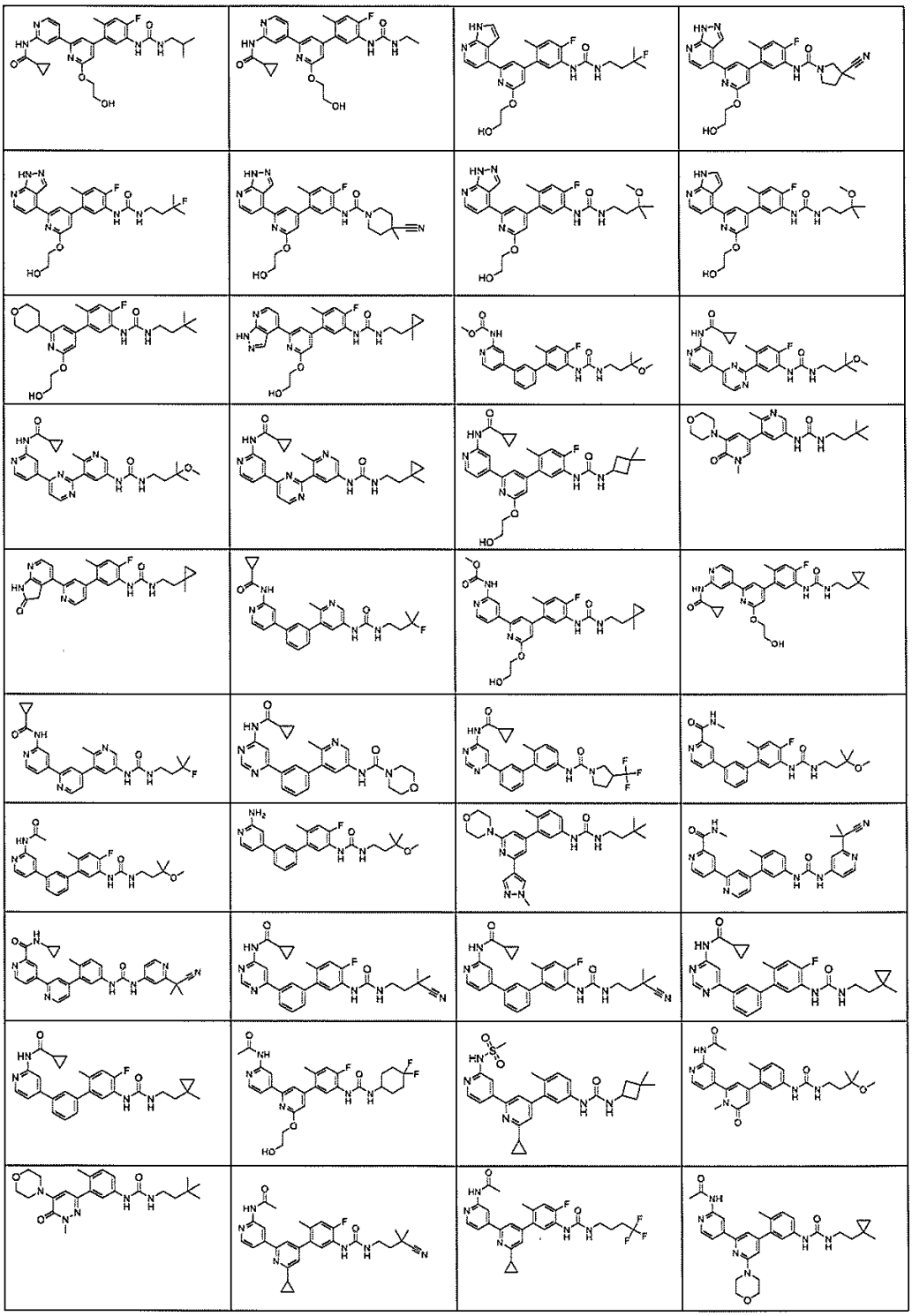
【請求項６３】
Ｅ^{7}が、以下からなる群から選択される、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物
【化６６】



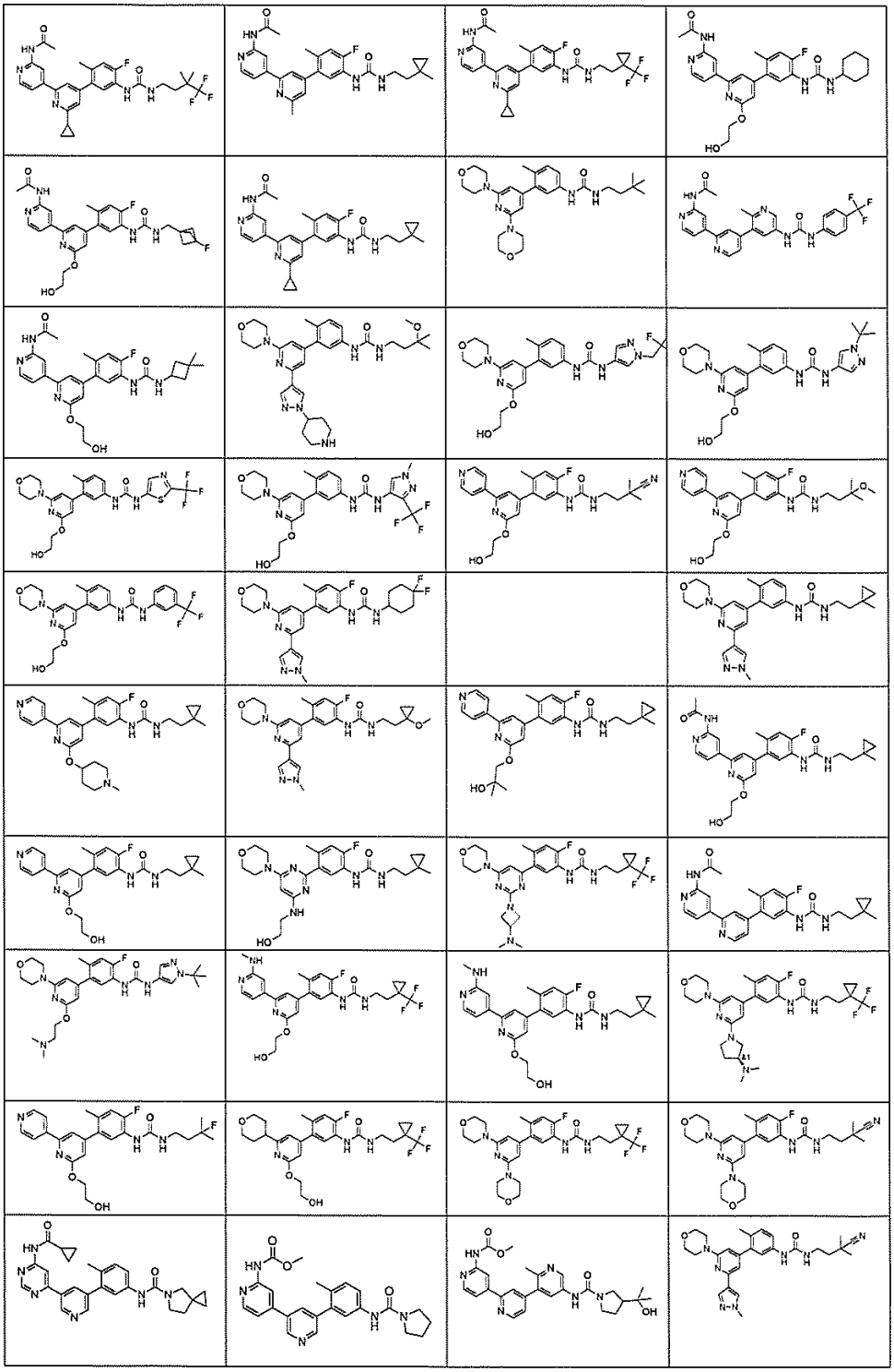
【請求項６４】
Ｘ^{5}が、Ｎであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ又はＣＦである、請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６５】
Ｘ^{5}が、ＣＨ又はＣＦであり、Ｘ^{6}が、Ｎである、請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】
Ｘ^{5}及びＸ^{6}が、ＣＨ又はＣＦである、請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６７】
Ｘ^{5}及びＸ^{6}が、ＣＨである、請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６８】
Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ＣＮ及びハロゲンからなる群から選択される、請求項１～６７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６９】
Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｆ、Ｂｒ、及びＣｌからなる群から選択される、請求項１～６８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７０】
Ｒ^{1}が、Ｍｅ及びＦからなる群から選択される、請求項１～６９のいずれか一項に記載

の化合物。
【請求項７１】
R^2が、Ｈ及びＦからなる群から選択される、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７２】
R^2が、Ｈである、請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７３】
R^2が、Ｆである、請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】
R^3が、Ｈ又はＭｅである、請求項１～７３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７５】
R^3が、Ｈである、請求項１～７４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
R^4が、Ｈ又はC_1－C_6アルキルである、請求項１～７５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７７】
R^4が、Ｈ又はＭｅである、請求項１～７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７８】
R^5が、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又はハロゲンである、請求項１～７７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７９】
R^5が、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｆ、及びＣｌからなる群から選択される、請求項１～７８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８０】
R^5が、Ｈである、請求項１～７９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８１】
以下からなる群：

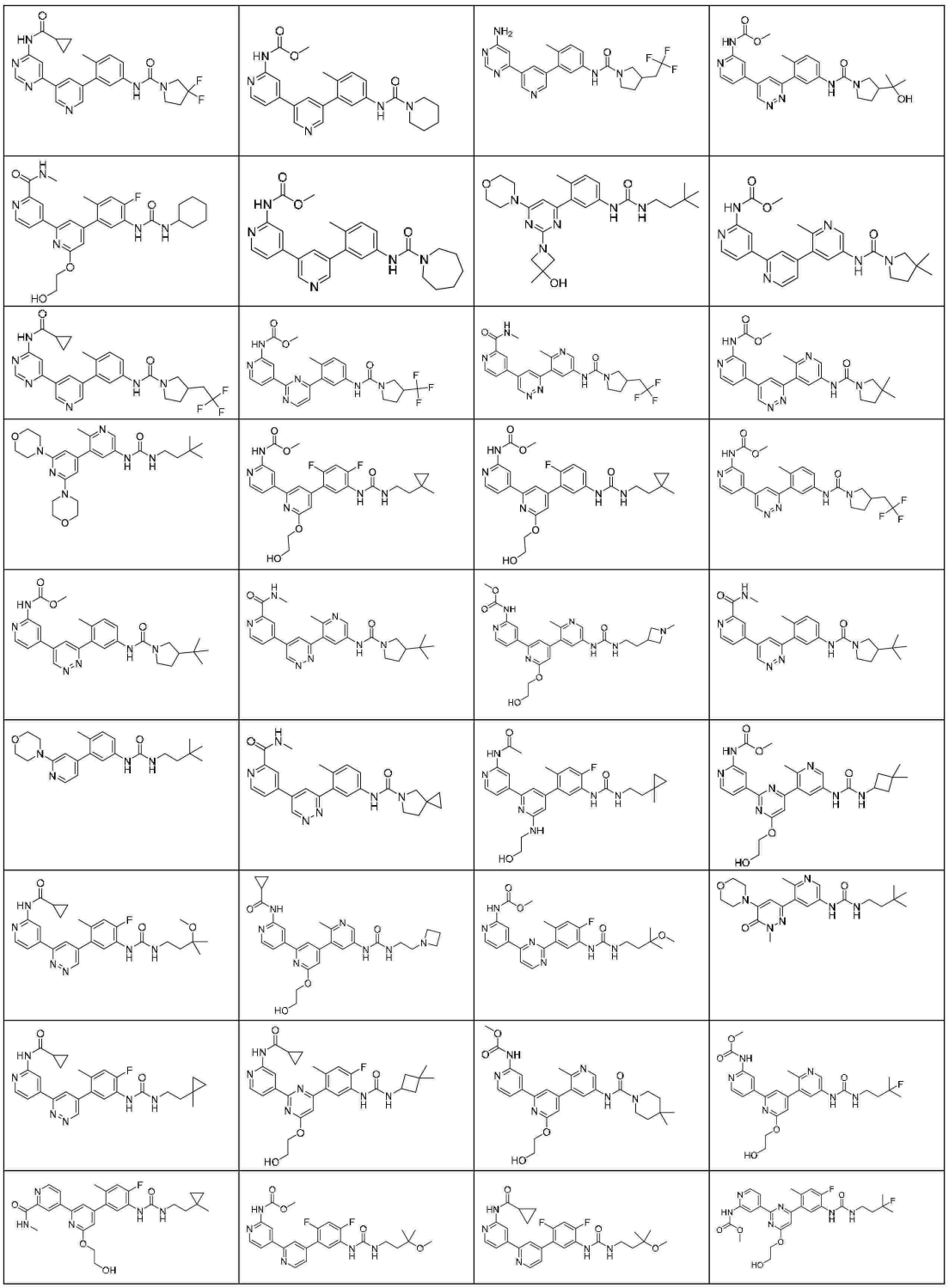
【化６７－１】



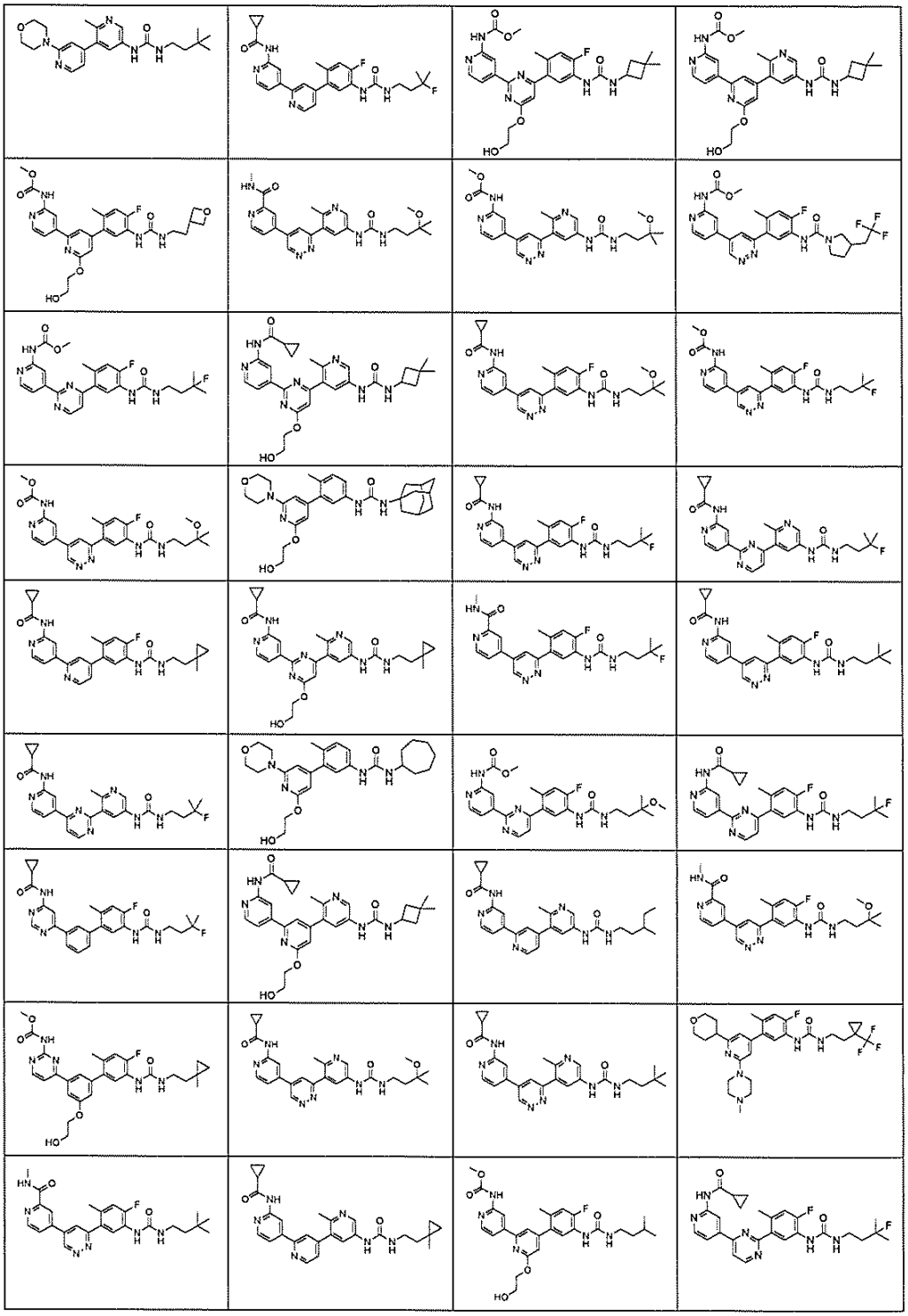
【化６７－２】



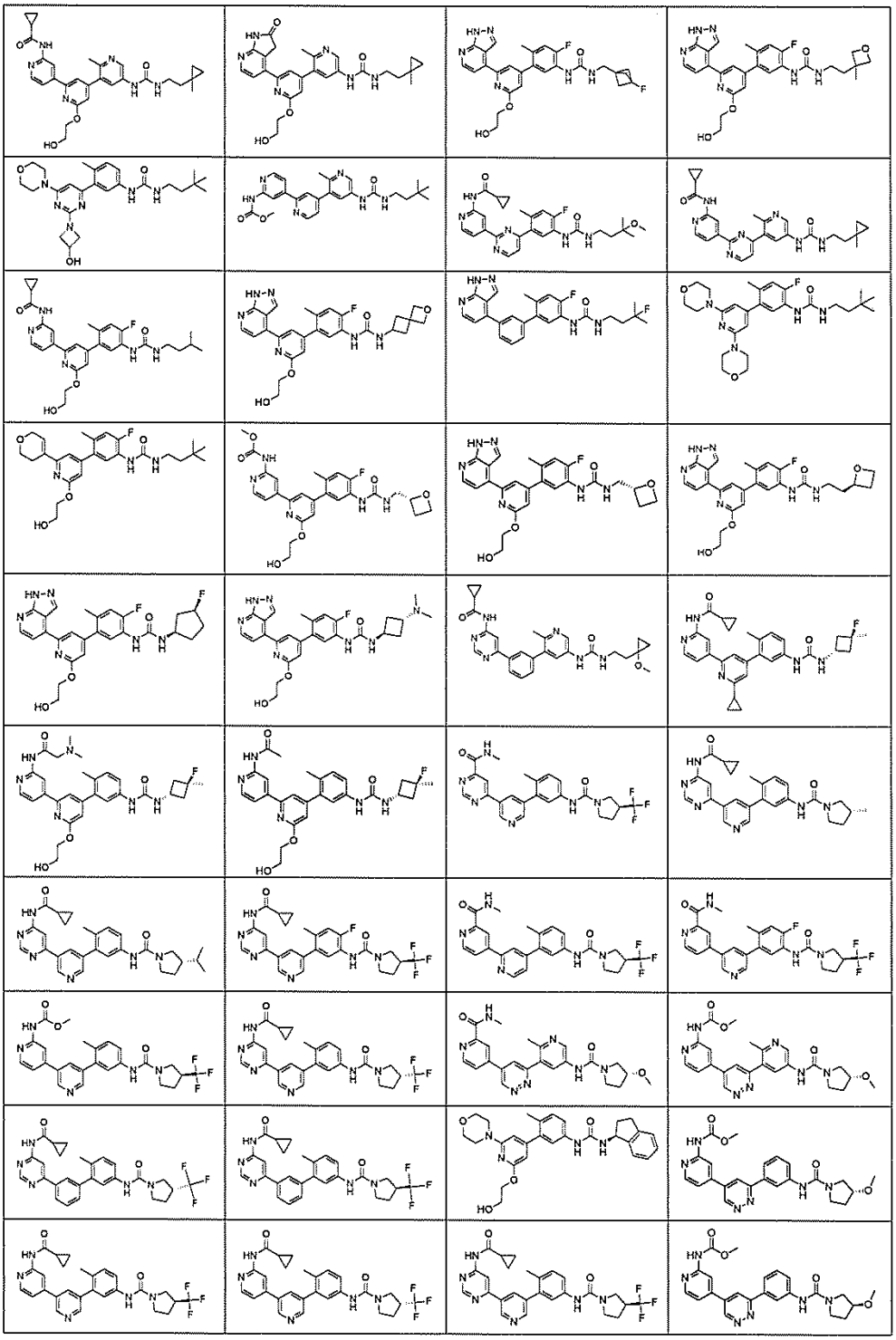
【化６７－３】



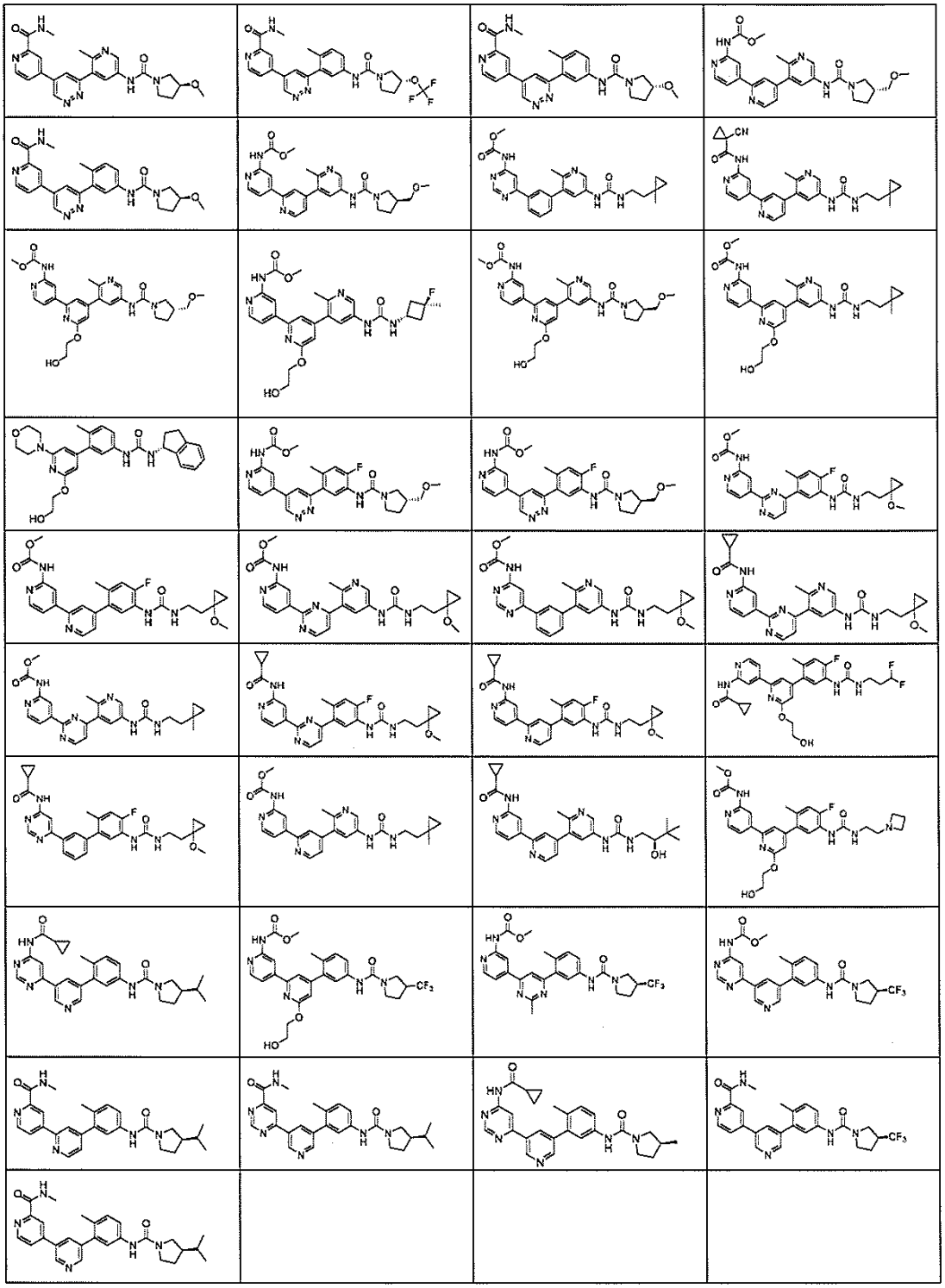
【化６７－４】



【化６７－５】



【化６７－６】



から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項８２】

請求項１～８１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項８３】

がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、治療有効量の請求項１～８１のいずれか一項に記載の化合物又は請求項８２に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項８４】
前記がんが、黒色腫、多発性骨髄腫、甲状腺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、結腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、固形腫瘍、脳がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、血液由来のがん、有毛細胞白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、又はＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫシグナル伝達経路の活性化によって引き起こされた他のがんからなる群から選択される、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
前記がんが、ＢＲＡＦ発がん性変異を有する、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
前記がんが、ＲＡＳ発がん性変異を有する、請求項８４又は８５に記載の方法。
【請求項８７】
前記ＲＡＳ発がん性変異が、ＲＡＳ　Ｑ６１Ｒ又はＱ６１Ｋ変異である、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
前記がんが、ＮＦ１発がん性変異を有する、請求項８４に記載の方法。
【請求項８９】
黒色腫、多発性骨髄腫、甲状腺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、結腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、固形腫瘍、脳がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、血液由来のがん、有毛細胞白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、又はＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫシグナル伝達経路の活性化によって引き起こされた他のがんからなる群から選択される障害の治療を必要とする患者において、それらを治療する方法であって、治療有効量の請求項１～８１のいずれか一項に記載の化合物又は請求項８２に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２１年１２月９日に出願された米国仮特許出願第６３／２８７，８６６号及び２０２２年７月２９日に出願された米国仮特許出願第６３／３９３，４４０号に対する優先権を主張するものであり、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ＢＲＡＦのＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｘ（すなわち、Ｖ６００Ｅ）変異体型は、発がん性であることが知られており、黒色腫及び他のがんにおける発がん性ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅのシグナル伝達を阻害するための現在市販されているＢＲＡＦ阻害剤が、複数存在する。ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅは、単量体としてシグナルを伝達し、ＲＡＳによる上流制御とは無関係に構成的に活性である。市販されているＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ阻害剤としては、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブが挙げられる。
【０００３】
ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｘ変異体を除いて、ＢＲＡＦシグナルの他のほとんど全ての発がん型が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブなどのＢＲＡＦ阻害剤に対して不応性であるホモ二量体（ＢＲＡＦ－ＢＲＡＦ二量体）又はヘテロ二量体（例えば、ＢＲＡＦ－ＣＲＡＦ二量体）の形成を通して、シグナルを伝達する。こうした二量体は、ＢＲＡＦ融合、非定型ＢＲＡＦ変異、又はＲＡＳ変異体がんによって駆動されるがんにおいて形成される。
【０００４】
発がん性ＢＲＡＦ融合は、キナーゼドメインをコードするＢＲＡＦ遺伝子の３プライム部分を５プライム位置の別の遺伝子の後ろに配置するゲノム再編成から生じる。再編成は、ゲノム再編成に起因するＢＲＡＦのＮ末端自己阻害ドメインの損失による構成的キナー

ゼ活性を発現する腫瘍タンパク質の発現をもたらす。これらのＢＲＡＦ融合は、自発的二量体化による構成的キナーゼ活性を示し、したがって、上流エフェクター又は調節機構とは無関係に、がん細胞における異常なシグナル伝達が可能である。加えて、いくつかの５プライム転座再配列遺伝子は、Ｎ末端ドメインに寄与して、二量体化を更に誘導することができ、それによって、ＢＲＡＦ融合タンパク質キナーゼドメインの二量体化の活性化を強化する。これらのゲノム再配列の発現は、５プライムパートナーのプロモーターによって制御されるため、多くの場合、効率な又は過剰なプロモーター活性によるＢＲＡＦ融合転写産物の過剰発現が存在する。ＢＲＡＦ融合は、固形腫瘍において最も一般的なキナーゼ転座のうちの１つである。２００５年に甲状腺乳頭がんのがん遺伝子として最初に記載されて以来、ＢＲＡＦキナーゼドメインが１１０個を超える異なる５プライムパートナー遺伝子のうちの１つに融合している数百個の腫瘍が、少なくとも１５個の異なる腫瘍型にわたって特定されている。ＢＲＡＦ融合は、甲状腺乳頭がん、星状細胞腫、黒色腫において見出され、薬物耐性ＥＧＦＲ変異体肺がんにおいても特定されている。ＢＲＡＦ融合タンパク質は、ＲＡＳ非依存的に二量体化によってシグナルを伝達し、シグナル伝達ホモ二量体ＢＲＡＦ融合の両方のプロトマーを阻害することができないベムラフェニブ及びダブラフェニブなどの多くのＢＲＡＦ阻害剤に対して耐性である。希少なＣＲＡＦ融合タンパク質もまた、腫瘍駆動因子であることが実証されている。こうしたＣＲＡＦ融合タンパク質は、ＣＲＡＦ－ＣＲＡＦホモ二量体としてシグナルを伝達する。

【０００５】

他のいわゆる非定型ＢＲＡＦ変異はまた、ＲＡＳ対照とは無関係に、自発的二量体化及びシグナル伝達をもたらす。ＢＲＡＦ融合のように、これらの非定型ＢＲＡＦ変異体は、異常なホモ二量体としてシグナルを伝達する。

【０００６】

ＲＡＳ変異体がんは、全てのヒトがんのおよそ２６～３０％を占める。ＲＡＳ変異体がんは、ＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫシグナル伝達経路を通してシグナルを伝達する。このシグナル伝達カスケードにおいて、キナーゼ不活性ＲＡＦ単量体（ＡＲＡＦ、ＢＲＡＦ、ＣＲＡＦアイソフォームを含む）は、発がん性ＲＡＳに動員され、ＲＡＳは、キナーゼ活性シグナル伝達ＲＡＦ二量体の形成を誘導する。変異体ＲＡＳに動員される優勢なＲＡＦヘテロ二量体は、ＢＲＡＦ／ＣＲＡＦヘテロ二量体である。

【０００７】

組み合わせｓｉＲＮＡスクリーニングアプローチは、ＲＡＳ変異体がんにおける優勢なノードとしてＲＡＦを特定し、ＢＲＡＦ及びＣＲＡＦの両方のその共枯渇は、オートファジー遺伝子ＡＴＧ７の枯渇と一緒に、ＲＡＳ変異体シグナル伝達の最良の合成致死的阻害をもたらし、加えて、正常なＲＡＳ野生型細胞と比較して、ＲＡＳ変異体細胞におけるシグナル伝達を阻害するための最良の治療可能時間域をもたらした。加えて、オートファジー阻害剤と組み合わせたＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫ経路の阻害は、インビトロ及びインビボでＲＡＳ変異体がん成長を効果的に遮断したことが報告されている。

【０００８】

ＫＲＡＳ変異体膵臓がん細胞、オルガノイド研究、並びにＫＲＡＳ変異体膵臓がんのマウスモデルにおいて、ＭＡＰＫ経路シグナル伝達を遮断することにおいて異常に高い相乗効果を引き出すことが示されている場合の、ＲＡＦ（具体的には、ＢＲＡＦ＋ＣＲＡＦ）及びＥＲＫキナーゼ活性の汎阻害を通したＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫ経路の垂直阻害。ＲＡＦ（ＢＲＡＦ＋ＣＲＡＦ）及びＭＥＫキナーゼ活性の垂直阻害はまた、ＫＲＡＳ変異体腫瘍においても相乗的であることが示された。

【０００９】

ＢＲＡＦ及びＣＲＡＦアイソフォームの両方を阻害することの重要性、並びにシグナル伝達ＲＡＦ二量体の両方のプロトマーにうまく結合し、それらを阻害する阻害剤の必要性は、十分に実証されている。ＲＡＦ阻害剤、特にＢＲＡＦ阻害剤が、ＲＡＳ変異体がんにおけるシグナル伝達ＲＡＦ二量体の両方のプロトマーにうまく結合し、それらを阻害することに失敗すると、所望の経路阻害ではなく、逆説的な経路刺激がもたらされる。こうし

たＢＲＡＦ阻害剤は、ＲＡＳ変異体がんの治療に禁忌である。

【００１０】

複数のＲＡＦアイソフォームを阻害することができる、具体的にはＢＲＡＦ及びＣＲＡＦアイソフォームの両方を阻害し、特にシグナル伝達ＢＲＡＦ／ＢＲＡＦホモ二量体及びＢＲＡＦ／ＣＲＡＦヘテロ二量体に存在する両方のＲＡＦプロトマーを阻害する、ＲＡＦ阻害剤を特定する必要がある。こうした汎ＲＡＦ阻害剤は、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｘ駆動がん、非定型ＢＲＡＦ変異がん、ＢＲＡＦ融合がん、ＣＲＡＦ融合がん、及びＲＡＳ変異体がんの治療における有用性を見出す。

【発明の概要】

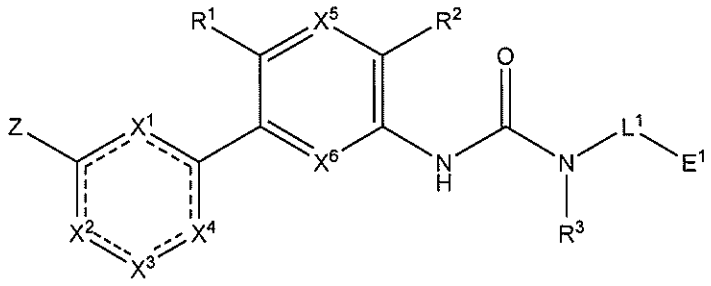
【００１１】

本明細書には、部分的に、ＲＡＦ阻害剤、例えば、ＢＲＡＦ又はＣＲＡＦ阻害剤である化合物、及びその使用方法、例えば、ＲＡＳ又はＢＲＡＦの発がん性形態によって駆動されるがんの治療が記載される。一実施形態では、本開示の化合物は、ＢＲＡＦ及びＣＲＡＦアイソフォームの両方を阻害する。別の実施形態では、本開示の化合物は、シグナル伝達ＢＲＡＦ／ＢＲＡＦホモ二量体及びＢＲＡＦ／ＣＲＡＦヘテロ二量体に存在する両方のＲＡＦプロトマーを阻害する。

【００１２】

一実施形態では、式Ｉによって表される化合物：

【化１】



式Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体が、本明細書に記載され、式中、

X^1及びX^4は各々独立して、CR^5又はＮであり、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又は$N-L^2-E^2$であり、

X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又は$N-L^3-E^3$であり、

ただし、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、

ただし、X^2が、Ｎである場合、X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｎである場合、X^2は、Ｎ、ＣＨ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、又は$C-N(R^4)-L^2-E^2$であることを条件とし、

ただし、X^2が、Ｃ＝Ｏである場合、X^3は、$N-L^3-E^3$であることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｃ＝Ｏである場合、X^2は、$N-L^2-E^2$であることを条件とし、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから

選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^2は、直接結合又は$(E^{21})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

L^3は、直接結合又は$(E^{31})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^2は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、

シアノ、スルホン、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{2}及びX^{4}が、両方ともNであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}及びX^{4}が、両方ともNであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Ｎであり、かつX^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$である場合、$L^{3}-E^{3}$

は、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{4}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{4}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、

Ｘ^{1}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、及びＸ^{6}が、ＣＨであり、Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{3}$であり、Ｘ^{2}が、Ｎであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}は、直接結合であり、かつＥ^{3}は、モルホリニルである場合、Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、

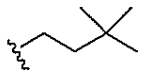
Ｅ^{7}が、モルホリニルであり、Ｘ^{1}が、ＣＨであり、Ｘ^{2}が、Ｎであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｘ^{4}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつＲ^{3}が、Ｈである場合、Ｌ^{1}－Ｅ^{1}は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{4}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、Ｅ^{7}が、モルホリニルであり、Ｘ^{1}が、ＣＨであり、Ｘ^{2}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、Ｘ^{3}が、Ｎであり、Ｘ^{4}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつＲ^{3}が、Ｈである場合、Ｌ^{1}－Ｅ^{1}は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{4}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、

Ｅ^{7}が、モルホリニルであり、Ｘ^{1}が、ＣＨであり、Ｘ^{2}が、Ｎであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｘ^{4}が、ＣＨであり、かつＸ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

Ｅ^{7}がモルホリニルであり、Ｘ^{1}が、ＣＨであり、Ｘ^{2}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、Ｘ^{3}が、Ｎであり、Ｘ^{4}が、ＣＨであり、かつＸ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、

【化２】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｘ^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｅ^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ

Ｘ^{2}が、

（ｉ）Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、Ｈから選択される、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、

（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、

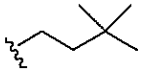
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

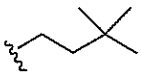
Ｘ^{3}は、

（ｉ）Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロ

キシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、
（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、並びに
（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、
Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、
【化３】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｘ^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}が、直接結合であり、Ｅ^{3}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ、
Ｘ^{2}が、
（ｉ）Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、Ｈから選択される、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、
（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、並びに
（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、
Ｅ^{7}は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、
Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、
【化４】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｘ^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｅ^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏであり、かつＸ^{3}が、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{3}－Ｅ^{3}は、Ｈ、メチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、及び２，３－ジヒドロキシプロピルからなる群から選択されず、
Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、Ｘ^{1}及びＸ^{4}が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、Ｘ^{5}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、Ｘ^{2}が、Ｎであり、かつＸ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００１３】
別の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される本開示の化合物）と、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に記載される。
【００１４】
別の実施形態では、がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される本開示の化合物）を患者に投与することを含む、方法が本明細書に記載される。
【００１５】
別の実施形態では、組織球増殖症、黒色腫、多発性骨髄腫、甲状腺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、結腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、固形腫瘍、脳がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、血液由来のがん、有毛細胞白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、又はＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫシグナル伝達経路の活性化によって引き起こされた他のがんからなる群から選択される障害の治療を必要とする患者において、それらを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される本開示の化合物）を患者に投与することを含む、方法が本明細書に記載される。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
本開示の特徴及び他の詳細を、ここでより具体的に記載する。明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲に採用される特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読み取られるべきである。別段に定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。
【００１７】
定義
本出願に記載される定義は、本出願全体を通して使用される用語を明確にすることを意図している。
【００１８】
別段に定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本明細書の主題が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、そうでないことが明記されない限り、以下の用語は、本開示の理解を容易にするために示された意味を有する。
【００１９】
置換基との結合が環中の２つの原子を接続する結合を横断することが示されている場合、こうした置換基は環上の任意の原子に結合され得る。置換基が、こうした置換基が、それを介して所与の式の化合物の残りの部分に結合される原子を示すことなく列挙される場合、こうした置換基は、こうした置換基中の任意の原子を介して結合され得る。置換基の組み合わせ、置換基の位置、及び／又は変数は、こうした組み合わせが安定した化合物をもたらす場合のみ許容される。
【００２０】
本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈によってそうでないことが明確に示されない限り、複数の参照を包含する。
【００２１】
本明細書で使用される場合、「本明細書に」という用語は、本出願全体を意味する。
【００２２】
本明細書で使用される場合、「重水素化」は、少なくとも１つの水素原子が重水素によって置換されることを意味する。重水素化化合物の任意の試料において、化合物の一部の個別分子は、指定された位置に、重水素ではなく水素を有する可能性が高い。しかしながら、指定された位置に重水素を有する重水素化化合物の分子のパーセントは、天然に発生

するものよりもはるかに大きいであろう。重水素化位置での重水素は濃縮されている。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「任意選択」又は「任意選択的に」という用語は、その後に記載される事象又は状況が発生する場合がある、又は発生しない場合があることを意味し、また、その記載は、事象又は状況が発生する場合、並びに発生しない場合を含む。例えば、「任意選択的に置換されるアルキル」は、アルキルが置換されていてもよく、アルキルが置換されていない場合も指す。

【００２４】

当然のことながら、本開示の化合物上の置換基及び置換パターンは、当業者によって選択され、容易に利用可能な出発材料から、当該技術分野で公知の技術、並びに以下に記載される方法によって容易に合成され得る化学的に安定な化合物をもたらすことができる。置換基自体が複数の基で置換される場合、これらの複数の基は、安定した構造が得られる限り、同じ炭素又は異なる炭素上にあってもよいことが理解される。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」という用語は、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－ＯＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－Ｏアルキルを含むがこれらに限定されない、特定の置換基のラジカルを有する、所与の構造中の１～６個の水素原子の置き換えを指す。「任意選択的に置換された」とは、所与の構造中の１～４個の水素原子を、上述の置換基で置換することを指すことが好ましい。１～３個の水素原子が、上述の置換基によって置換されることがより好ましい。置換基は更に置換され得ることが理解される。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、骨格の１つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有する部分を指す。当然のことながら、「置換」又は「～で置換された」は、こうした置換が置換された原子及び置換基の許容原子価に従っていること、並びに置換が、例えば、再構成、環化、除去などによって自発的に形質転換を受けない、安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含む。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基は、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、１つ以上の同一又は異なる置換基であり得る。本出願の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／又は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有してもよい。

【００２７】

置換基は、本明細書に記載される任意の置換基を含むことができ、例えば、こうした置換基は、特記されない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、若しくはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、若しくはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を含み得る。当業者であれば、適切な場合、置換基自体を置換することができることを理解するであろう。例えば、置換アルキルの置換基は、置換及び非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホネートを含む）、及びシリル基、並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、－ＣＦ$_3$、－ＣＮなどを含み得る。「非置換」として具体的に記載されない限り、本明細書の化学的部分への言及は、置換バリアントを含むと理解される。例えば、「アリール」基又

は部分への言及は、置換バリアント及び非置換バリアントの両方を暗黙的に含む。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した直鎖又は分岐非芳香族炭化水素を指す。典型的には、直鎖又は分岐アルキル基は、１～約２０個、好ましくは１～約１０個の炭素原子を有し、例えば、別段の定義がない限り、C_1～C_{10}アルキル又は例えばC_1～C_6アルキルであってもよい。直鎖アルキル基及び分岐アルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、２－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔブチル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、ネオ－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、１－ヘプチル、２－ヘプチル、３－ヘプチル、４－ヘプチル、１－オクチル、２－オクチル、３－オクチル、又は４－オクチルなどが挙げられる。更に、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲全体を通して使用される「アルキル」という用語は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図されており、後者は、炭化水素骨格の１つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。「アルキル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００２９】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシなどの化学部分とともに使用されるとき、「C_x－C_y」という用語は、鎖中にｘ～ｙ個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「C_x－C_y」という用語は、置換又は非置換の飽和炭化水素基を指し、これは、トリフルオロメチル及び２，２，２－トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含む、鎖中にｘ～ｙ個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む。C_0アルキルは、その基が末端位置にある場合は水素、内部にある場合は結合を示す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「ヒドロカルビル」という用語は、＝Ｏ置換基又は＝Ｓ置換基を有さず、かつ典型的には、少なくとも１つの炭素－水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意選択でヘテロ原子を含み得る、炭素原子を介して結合される基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、２－ピリジル、及びトリフルオロメチルなどの基は、本出願の目的のためにヒドロカルビルとみなされるが、アセチル（結合炭素上に＝Ｏ置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して結合される）などの置換基はヒドロカルビルではない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。「ヒドロカルビル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、コア構造に付着している酸素原子に結合された直鎖又は分岐状の飽和脂肪族（アルキル）炭化水素ラジカルを指す。アルコキシ基は、１～６個の炭素原子を有することが好ましい、すなわちC_1～C_6アルコキシであってもよい。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、３－メチルブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルコキシ」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基（上記に定義）を指し、一般式アルキル－Ｏ－アルキルによって表され得る。アルコキシアルキル基の例としては、メチル－Ｏ－エチレン－、エチル－Ｏ－エチレン－が挙げられるが、これらに限定されない。「アルコキシアルキル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、アルキル基（上記に定義

）が１つ以上のハロゲンで置換されていることを指す。モノハロアルキルラジカルは、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、又はフッ素原子を有し得る。ジハロ及びポリハロアルキルラジカルは、２つ以上の同じ又は異なるハロゲン原子を有し得る。ハロアルキルの例としては、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「ハロアルキル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原子のうちの１つ以上が、１つ以上のハロゲンで置換されているラジカルを指す。「ハロアルコキシ」基の代表例には、限定されるものではないが、ジフルオロメトキシ（－ＯＣＨＦ$_2$）、トリフルオロメトキシ（－ＯＣＦ$_3$）、又はトリフルオロエトキシ（－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）が含まれる。「ハロアルキル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である、置換又は非置換の単環芳香族基を含む。環は、５～７員環であることが好ましく、６員環であることがより好ましい。「アリール」という用語はまた、その中の２つ以上の炭素が２つの隣接する環（融合環）に共通している、２つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環の少なくとも１つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリルであり得る。「融合」という用語は、第二の環が、第一の環と共通する２つの隣接する原子を有することによって付属又は形成されることを意味する。「融合」という用語は、「縮合」という用語と同等である。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フェノール、アニリン、又はインダニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、本明細書に記載される全てのアリール基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「ポリシクリル」、「ポリサイクル」、及び「多環式」という用語は、１つ以上の原子が２つ以上の隣接する環に共通である２つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリル）を指す。例えば、環は「融合環」である。ポリサイクルの環の各々は、置換又は非置換とし得る。特定の実施形態では、ポリサイクルの各環は、環中に３～１０個の原子、好ましくは５～７個を含有する。

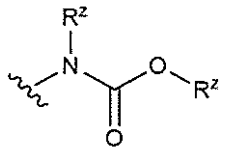
【００３７】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{W}の基を指し、式中、Ｒ^{W}は、任意選択的に置換されたアルキルである。「アシル」の例としては、限定されるものではないが、Ｒ^{W}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アシル）又はＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アシル）である例が挙げられる。一部の実施形態では、任意選択的に置換される置換基の各存在は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から独立して選択される。「アシル」の追加の例としては、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、又は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$が挙げられる。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「カルバモイル」という用語は、以下によって表される基を指し、

【化５】



式中、Ｒ^{z}は、独立して、水素若しくは任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はＲ^{z}基は、それらが結合している－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－部分と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に５～８個の原子を有する複素環を完成する。

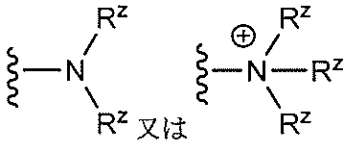
【００３９】

本明細書で使用される場合、「ホルミル」という用語は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「アミン」及び「アミノ」という用語は、両方とも非置換及び置換アミン及びその塩を指し、例えば、以下の式で表される部分であり、

【化６】



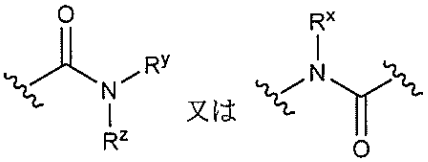
【００４１】

式中、Ｒ^{z}は、独立して、水素若しくは任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はＲ^{z}基は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「アミド（ａｍｉｄｅ）」及び「アミド（ａｍｉｄｏ）」という用語は各々、以下の式によって表される基を指し、

【化７】

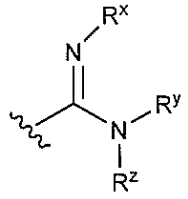


式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、及びＲ^{z}は各々独立して、水素若しくは任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はＲ^{y}、及びＲ^{z}基は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「アミジン」という用語は、以下の式によって表される基を指し、

【化８】

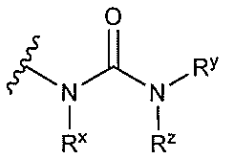


式中、R^x、R^y、及びR^zは各々独立して、水素若しくは任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はR^y、及びR^z基は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「尿素」という用語は、以下の式によって表される基を指し、

【化９】



式中、R^x、R^y、及びR^zは各々独立して、水素若しくは任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はR^y及びR^zは、それらが付着しているＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノ」及び「アルキルアミン」は、上記で定義されるアミノ基が、少なくとも１つのアルキル基で置換されたものを指す。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「アミドアルキル」という用語は、アミド基で置換されたアルキル基を指す。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「シアノアルキル」という用語は、シアノ基で置換されたアルキル基を指す。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「アルコキシチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキル－Ｓ－によって表され得る。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「チオアルキル」という用語は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単独で又は他の用語と組み合わせて、完全に飽和した環状炭化水素を指す。「シクロアルキル」は、単環式環、

二環式環、及び三環式環を含む。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別段の定義がない限り、３個～約１０個の炭素原子を有し、より典型的には、３個～８個の炭素原子（例えば、C_3－C_{10}シクロアルキル、又は例えば、C_3－C_6シクロアルキル）を有する。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。二環式シクロアルキルの第二の環、又は三環式シクロアルキルの第二の環又は第三の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。シクロアルキルは、１つ、２つ、又は３つ以上の原子が２つの環の間で共有される二環式分子及び三環式分子を含む。「縮合シクロアルキル」という用語は、環の各々がもう１つの環と２つの隣接する原子を共有する二環式又は三環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第２の環、又は縮合三環式シクロアルキルの第２の環又は第３の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。「シクロアルケニル」基は、１つ以上の二重結合を含有する環状炭化水素である。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、－CF_3、－ＣＮなどで更に置換され得る。シクロアルキルは、代替的に、３つ以上の環を有する多環式であってもよい。多環式シクロアルキルの例としては、架橋、縮合、及びスピロ環式のカルボシクリルが挙げられる。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキルアルキル」又は「カルボシクリルアルキル」という用語は、シクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。カルボシクリル及び／又はカルボシクリルアルキルのアルキルは、それぞれ、シクロアルキル及びアルキルについて上記で定義されるように、更に置換され得る。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「炭素環」又は「炭素環式」という用語は、１つ、２つ、又は３つ以上の原子が２つの環の間で共有される二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環の各々がもう１つの環と２つの隣接する原子を共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに縮合されてもよい。飽和、不飽和、及び芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許容する限り、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、１，５－シクロオクタジエン、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、ビシクロ［４．２．０］オクト－３－エン、ナフタレン、及びアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、４，５－ナフタレン、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、ビシクロ［４．２．０］オクタン、４，５，６，７－テトラヒドロ－ｌＨ－インデン、及びビシクロ［４．１．０］ヘプト－３－エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することができる任意の１つ以上の位置で置換されてもよい。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、－ＣＮ基を指す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨ基を指す。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で又は他の用語と組み合わせて、クロロ、フルオロ、ブロモ、及びヨードを意味する。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子は、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）、及びケイ素（Ｓｉ）である。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」、「複素

環」、及び「複素環式」という用語は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＮＨ、又はＣ（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子又はヘテロ基を有し、残りの環原子が、炭素、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から独立して選択される、３～１５員の、単環式、多環式（例えば、二環式、三環式）の架橋又は融合されたものを含む、非芳香族、飽和、又は部分飽和の環系を指す。「ヘテロシクリル」の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アゾシニル、クロマニル、キサンテニル、及びそれらのＮ－オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキル置換基の付着は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかを介して起こり得る。ヘテロシクロアルキル基は、１つ以上の前述の基によって、１つ以上の好適な基で任意選択的に置換されてもよい。好ましくは、「ヘテロシクリル」は、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－ジオキサニル、及びそれらのＮ－オキシドからなる群から選択される４員～６員の環を指す。より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、及びピペリジニルを含む。全てのヘテロシクロアルキルは、１つ以上の前述の基によって任意選択的に置換されている。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指す。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、任意選択的に、窒素原子でアルキルラジカルに結合している。ヘテロシクリル及び／又はヘテロシクリルアルキルのアルキルは、それぞれ、ヘテロシクリル及びアルキルについて上記で定義されるように、更に置換され得る。

【００６１】

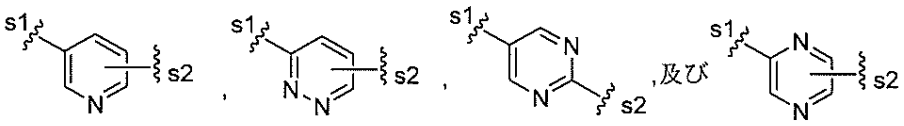
本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、置換又は非置換の芳香族の単一環構造、好ましくは５～７員環、より好ましくは５～６員環を指し、その環構造は、少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは１～４個のヘテロ原子、より好ましくは１個又は２個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」という用語はまた、少なくとも１つのヘテロ原子を含有し、２つ以上の環式環（二環式、三環式、又は多環式）を有し、８～２０個の環原子、好適には５～１０個の環原子を含有する、置換又は非置換の芳香環系又は一部芳香環系を指し、これらは共有結合されるか融合され、２つ以上の原子が２つの隣接する環に共通しており、環の少なくとも１つが複素芳香族であり、例えば、他の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリルであってもよい。環は、Ｎ又はＳ原子を含有してもよく、Ｎ又はＳ原子は任意選択的に酸化され、又はＮ原子は任意選択的に四級化される。全てのヘテロアリールは、任意選択的に置換される。ヘテロアリール部分の任意の好適な環位置は、定義された化学構造に共有結合されてもよい。ヘテロアリールの例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、シンノリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１Ｈ－テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、９Ｈ－カルバゾリル、アルファ－カルボリン、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル

、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、７－アザインドリル、７－アザインダゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、オキサゾロンピリジニル、オキサゾロンピリミジニル、イミダゾロンピリジニル、イミダゾロンピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドールピリミニル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒｉｄｏｌｐｙｒｉｍｉｎｙｌ）、ジヒドロナフチリジノニル、ナフチリジノニル、オキサジナノンピリジニル、オキサジナノンピリミジニル、カルバゾリル、ジベンゾチエニル、アクリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６２】

本明細書に記載されるＥ^{1}に関して、Ｅ^{1}は、

【化１０】

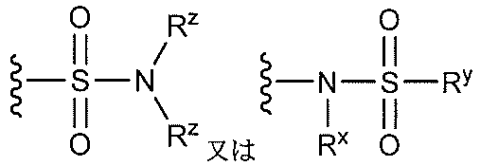


からなる群から選択される環ではなく、式中、ｓ１は、Ｌ^{1}に共有結合した部位であり、ｓ２は、Ｈ又は任意選択的に置換された置換基に共有結合した部位である。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」という用語は、以下のように表され、

【化１１】



式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、及びＲ^{z}は、各出現において、独立して、水素、任意選択的に置換されたヒドロカルビル基を表すか、又はＲ^{z}基は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換され得る環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「スルホン」という用語は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{6}基を指し、式中、Ｒ^{6}は、任意選択的に置換されたヒドロカルビルを表す。

【００６５】

本明細書で使用される場合、Ｚ－Ｈは、ＨがＺ部分内の酸素又は窒素に直接接続されているアルコール又はアミンである。

【００６６】

本明細書で使用される場合、Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$は、ボロン酸又はボロン酸エステルであり、ボロネートは、Ｚ部分内の炭素に直接結合される。

【００６７】

「併用療法」は、２つ以上の治療剤、例えば、本開示の化合物及びＭＡＰＫ経路阻害剤の投与を必要とする患者への投与を含む治療である。

【００６８】

「疾患」、「障害」、及び「状態」は、本明細書では互換的に使用される。

【００６９】

「個体」、「患者」、又は「対象」は、本明細書では互換的に使用され、哺乳動物、好

ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、又は霊長類、最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を含む。本明細書に記載される化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与され得るが、獣医治療を必要とする動物、例えば、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳動物にも投与され得る。

【００７０】

本明細書で使用される場合、ＭＡＰＫ経路は、ＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫを含むシグナル伝達経路である。

【００７１】

「ＭＡＰＫ経路阻害剤」は、ＭＡＰキナーゼシグナル伝達経路の阻害剤である。この経路の阻害剤としては、ＲＡＳ阻害剤（例えば、ＡＭＧ－５１０、ＭＲＴＸ８４９）、ＲＡＦ阻害剤（例えば、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、ＬＹ３００９１２０、エンコラフェニブ）、ＭＥＫ阻害剤（例えば、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ）、及びＥＲＫ阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ、ＳＣＨ７７２９８４、ＬＹ３２１４９９６）が挙げられる。「ＭＡＰＫ経路阻害剤」及び「ＭＡＰＫキナーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【００７２】

「薬学的又は薬理学的に許容可能な」は、必要に応じて、動物又はヒトに投与された場合に有害反応、アレルギー反応、又は他の不都合な反応を生じさせない分子実体及び組成物を含む。ヒトへの投与の場合、製剤は、ＦＤＡ生物製剤局基準（ＦＤＡ　Ｏｆｆｉｃｅ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ　ｓｔａｎｄａｒｄｓ）で要求される無菌性、発熱性、並びに一般的な安全性及び純度の基準を満たさなければならない。

【００７３】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、等張剤、及び吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのかかる媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。本組成物は、補足の、追加の、又は増強された治療機能を提供する他の活性化合物を含む場合もある。

【００７４】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、１つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に開示される少なくとも１つの化合物を含む組成物を指す。

【００７５】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本組成物に使用される化合物中に存在し得る酸性基又は塩基性基の塩を指す。本質的に塩基性である本組成物に含まれる化合物は、様々な無機酸及び有機酸と多種多様な塩を形成することができる。こうした塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩が挙げられるがこれらに限定されない、薬理学的に許容可能なアニオンを含む塩を形成するものである。本質的に酸性である本組成物に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容可能なカチオンを有する塩基塩を形成することができる。かかる塩の例としては、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、具体的には、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、及び鉄塩が挙げられる。塩基性

部分又は酸性部分を含む本組成物に含まれる化合物はまた、様々なアミノ酸とともに薬学的に許容可能な塩を形成し得る。本開示の化合物は、酸性基及び塩基性基の両方、例えば、１つのアミノ基及び１つのカルボン酸基を含有してもよい。このような場合、化合物は、酸付加塩、双性イオン、又は塩基塩として存在し得る。

【００７６】

本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心を含んでもよく、それ故に、立体異性体として存在してもよい。本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、全てのエナンチオマー又はジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体（ｓｔｅｒｅｏｇｅｎｉｃ）炭素原子の周りの置換基の立体配置に応じて、記号「Ｒ」又は「Ｓ」によって指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。これらの化合物はまた、それらの旋光特性に基づき、「（＋）」及び「（－）」によって指定されてもよい。本明細書に記載される化合物は、これらの化合物及びその混合物の様々な立体異性体を包含する。エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物は、命名法で記号「（±）」によって指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。

【００７７】

本明細書において、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床医に求められている組織、系、又は動物（例えば、哺乳動物若しくはヒト）の生物学的応答又は医学的応答を誘発する主題の化合物の量を意味する。本明細書に記載の化合物は、障害を治療するための治療有効量で投与される。

【００７８】

「治療すること」は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、任意の効果、例えば、緩和、軽減、調節、又は除去を含む。

【００７９】

本開示はまた、１つ以上の原子が、通常自然界で見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されることを除いて、本明細書に列挙したものと同一である同位元素標識化合物を包含する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、及び^{36}Ｃｌが挙げられる。例えば、本開示の化合物は、重水素で置換された１つ以上のＨ原子を有してもよい。

【００８０】

開示された化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは、非対称若しくは立体中心を含む市販の出発物質から合成的に調製されてもよく、又はラセミ混合物の調製とその後に当業者に周知の分割方法によって調製されてもよい。これらの分割方法は、（１）キラル補助基へのエナンチオマーの混合物の付着、再結晶若しくはクロマトグラフィーによるジアステレオマーの得られた混合物の分離、及び補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、（２）光学活性分割剤を用いた塩形成、（３）キラル液体クロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、又は（４）立体選択的化学若しくは酵素試薬を使用した速度論的分割によって例示される。ラセミ混合物は、キラル相液体クロマトグラフィー又はキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、それらの成分エナンチオマーに分割することもできる。新しい立体中心の作成中又は既存の立体中心の変換中に単一の反応物が立体異性体の不均等な混合物を形成する化学反応又は酵素反応である立体選択的合成は、当技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオ及びジアステレオ選択的変換の両方を包含し、キラル補助剤の使用を伴い得る。例えば、Ｃａｒｒｅｉｒａ ａｎｄ Ｋｖａｅｒｎｏ，Ｃｌａｓｓｉｃｓ ｉｎ Ｓｔｅｒｅｏｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ：Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，２００９を参照されたい。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「本開示の化合物」は、式Ｉ、式Ｉ－Ａ、式Ｉ－Ｂ、式Ｉ

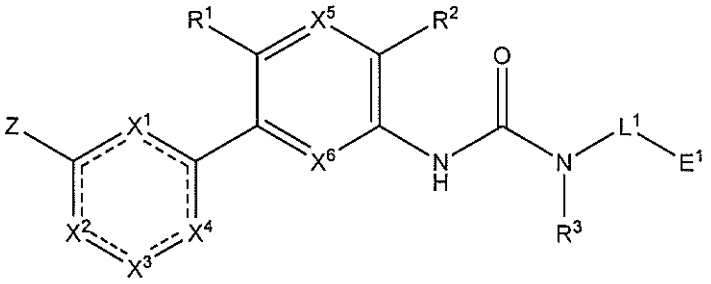
－Ｃ、式Ｉ－ＣＡ、式Ｉ－Ｄ、式Ｉ－ＤＡ、式Ｉ－Ｅ、式Ｉ－ＥＡ、式Ｉ－Ｆ、式Ｉ－ＦＡ、式Ｉ－ＦＢ、式Ｉ－Ｇ、式Ｉ－ＧＡ、式Ｉ－Ｈ、式Ｉ－ＨＡ、式Ｉ－Ｊ、式Ｉ－ＪＡ、式Ｉ－ＪＢ、式Ｉ－ＪＣ、式Ｉ－Ｋ、式Ｉ－ＫＡ、式Ｉ－Ｌ、式Ｉ－ＬＡ、式Ｉ－Ｍ、式Ｉ－ＭＡ、式Ｉ－Ｎ、式Ｉ－ＮＡ、式Ｉ－Ｏ、式Ｉ－ＯＡ、式Ｉ－Ｐ、式Ｉ－ＰＡ、式Ｉ－Ｑ、式Ｉ－ＱＡ、式Ｉ－Ｒ、式Ｉ－ＲＡ、式Ｉ－Ｓ、式Ｉ－ＳＡ、式Ｉ－Ｔ、及び式Ｉ－ＴＡの化合物を含む。

【００８２】

化合物

一実施形態では、式Ｉによって表される化合物：

【化１２】



式Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体が、本明細書に記載され、式中、

X^1及びX^4は各々独立して、CR^5又はＮであり、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又は$N-L^2-E^2$であり、

X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又は$N-L^3-E^3$であり、

ただし、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、

ただし、X^2が、Ｎである場合、X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｎである場合、X^2は、Ｎ、ＣＨ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、又は$C-N(R^4)-L^2-E^2$であることを条件とし、

ただし、X^2が、Ｃ＝Ｏである場合、X^3は、$N-L^3-E^3$であることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｃ＝Ｏである場合、X^2は、$N-L^2-E^2$であることを条件とし、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^2は、直接結合又は$(E^{21})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

L^3は、直接結合又は$(E^{31})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ

、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{2}及びX^{4}が、両方ともＮであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}及びX^{4}が、両方ともＮであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Ｎであり、かつX^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$である場合、$L^{3}-E^{3}$は、任意選択的に置換された$C_{1}-C_{8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、
X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Ｎであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、L^{3}は、直接結合であり、かつE^{3}は、モルホリニルである場合、E^{7}は、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、

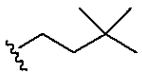
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつR^3が、Ｈである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2であり、X^3が、Ｎであり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつR^3が、Ｈである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、

E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、かつX^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

E^7がモルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2であり、X^3が、Ｎであり、X^4が、ＣＨであり、かつX^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

L^1－E^1が、

【化１３】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2－E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2－E^2、

（ｉｉ）Ｏ－L^2－E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2－E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

X^3は、

（ｉ）L^3－E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3－E^3、

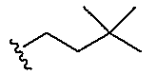
（ｉｉ）Ｏ－L^3－E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3－E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、

Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、

【化１４】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｘ^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}が、直接結合であり、Ｅ^{3}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ、

Ｘ^{2}が、

（ｉ）Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、Ｈから選択される、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、

（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、

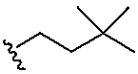
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

Ｅ^{7}は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、

【化１５】



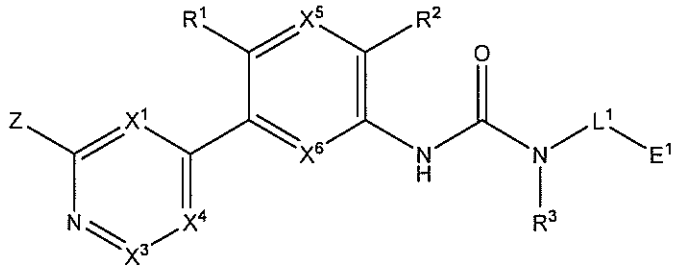
であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｘ^{1}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{4}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｅ^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏであり、かつＸ^{3}が、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{3}－Ｅ^{3}は、Ｈ、メチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、及び２，３－ジヒドロキシプロピルからなる群から選択されず、

Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、Ｘ^{1}及びＸ^{4}が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、Ｘ^{5}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、Ｘ^{2}が、Ｎであり、かつＸ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００８３】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ａ：

【化１６】



式Ｉ－Ａ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}はそれぞれ独立して、ＣＨ、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、ＣＨ、又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、

E^7が、モルホリニルであり、X^4が、Ｎであり、X^3が、Ｃ－L^3－E^3であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、ヘテロアリールではなく、

E^7が、モルホリニルであり、X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、－CH_3であり、かつX_3が、Ｃ－L^3－E^3である場合、L^3－E^3は、任意選択的に置換されたC_1－C_8アルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_8シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6ヘテロシクリル、任意選択的に置換されたC_4－C_8ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、

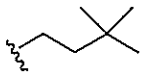
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、－CH_3であり、X^3が、Ｃ－L^3－E^3であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、モルホリニルである場合、E^7は、任意選択的に置換されたC_3－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、

E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ又はＣＦであり、かつR^3が、Ｈである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、

E^7が、モルホリニルであり、X^1が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3であり、X^4が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、

L^1－E^1が、

【化１７】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

X^3は、

（ｉ）L^3－E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3－E^3、

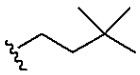
（ｉｉ）Ｏ－L^3－E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3－E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、

L^1－E^1が、

【化１８】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^1が、Ｎ又はＣＨであり、X^4が、Ｎ又はＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであ

り、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される場合、

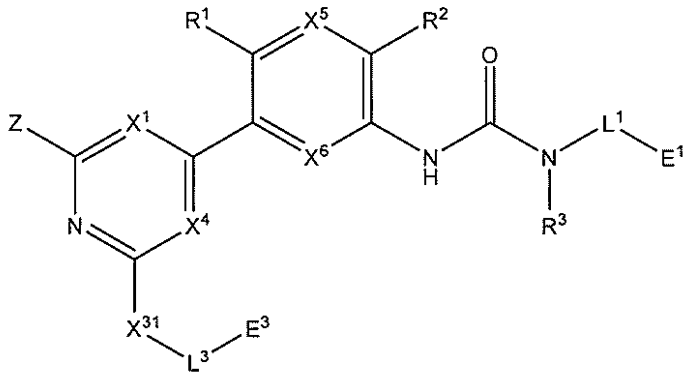
E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、X^1及びX^4が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、X^2が、Ｎであり、かつX^3が、$C-O-L^3-E^3$又は$C-N(R^4)-L^3-E^3$である場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００８４】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｂ：

【化１９】



式Ｉ－Ｂ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^1及びX^4はそれぞれ独立して、ＣＨ、CR^5、又はＮであり、

ただし、X^1、及びX^4のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^{31}は、Ｏ又はＮ（R^4）であり、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は$(E^{31})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

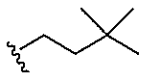
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、

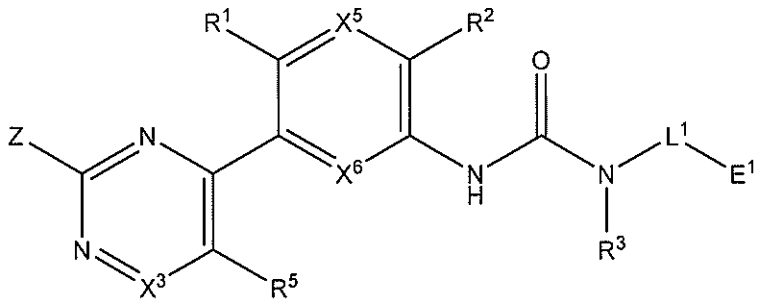
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロ

キシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、CHであり、X^{31}が、Oであり、X^4が、CHであり、X^6が、CH又はCFであり、かつR^3が、Hである場合、L^1-E^1が、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3-C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3-C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4-C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、CHであり、X^{31}が、Oであり、X^4が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
L^1-E^1が、
【化２０】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^1が、N又はCHであり、X^4が、N又はCHであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、
$X^{31}-L^3-E^3$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されず、
E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、X^1及びX^4が、それぞれ独立して、N、CH、又はCFであり、X^5が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。
【００８５】
一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｃ：

【化２１】



式Ｉ－Ｃ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、又はＣＨであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

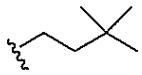
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノである、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンである、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルである、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシシアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、

L^1-E^1が、

【化２２】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^4が、ＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

X^3は、

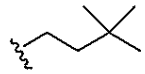
（ｉ）L^3-E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3-E^3、

（ｉｉ）Ｏ－L^3-E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3-E^3、並びに

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3-E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3-E^3からなる群から選択されず、

L^1-E^1が、

【化２３】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、X^4が、ＣＨであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－L^3-E^3であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される場合、

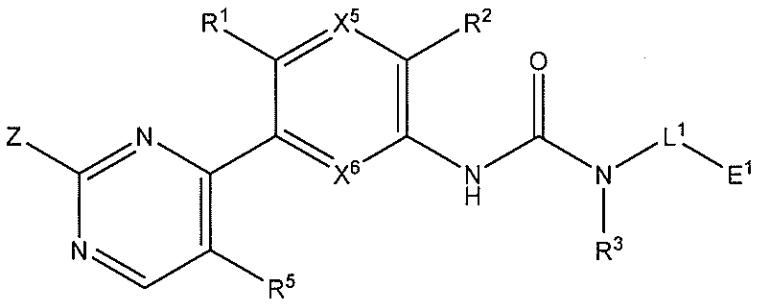
E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^5が、Ｈ又はＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつX^3が、Ｃ－Ｏ－L^3-E^3又はＣ－Ｎ（R^4）－L^3-E^3である場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００８６】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＣＡ：

【化２４】



式Ｉ－ＣＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノである、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

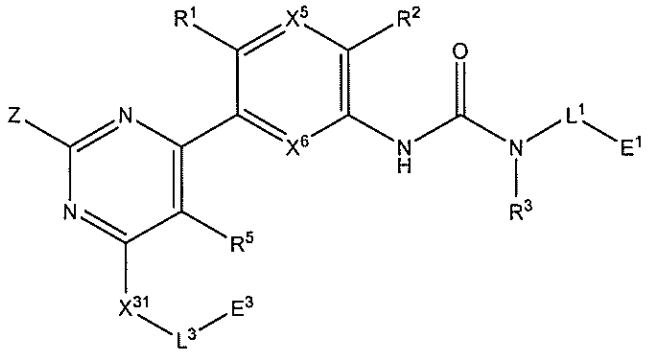
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}は、直接結合であり、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００８７】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｄ：

【化２５】



式Ｉ－Ｄ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
Ｘ^{31}は、Ｏ又はＮ（Ｒ^{4}）であり、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコ

キシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

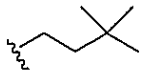
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

ただし、

L^1-E^1が、

【化２６】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^4が、CHであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

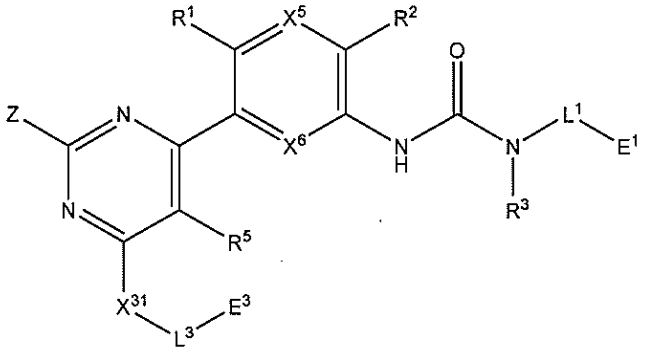
$X^{31}-L^3-E^3$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^5が、H又はFであり、X^5が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００８８】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＤＡ：

【化２７】



式Ｉ－ＤＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{31}は、Ｏ又はＮ（Ｒ^{4}）であり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＸ^{5}がＮである場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

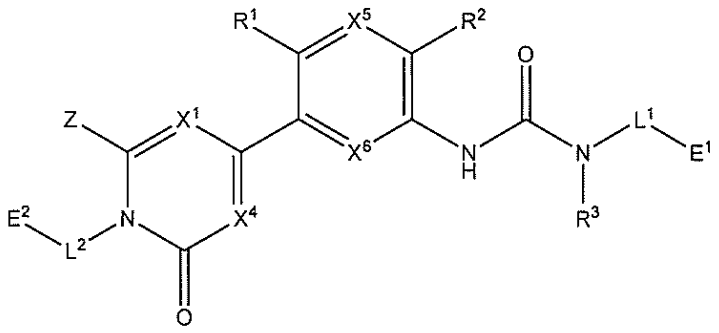
Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００８９】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｅ：

【化２８】



式Ｉ－Ｅ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}はそれぞれ独立して、ＣＨ、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

ただし、Ｘ^{1}、及びＸ^{4}のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

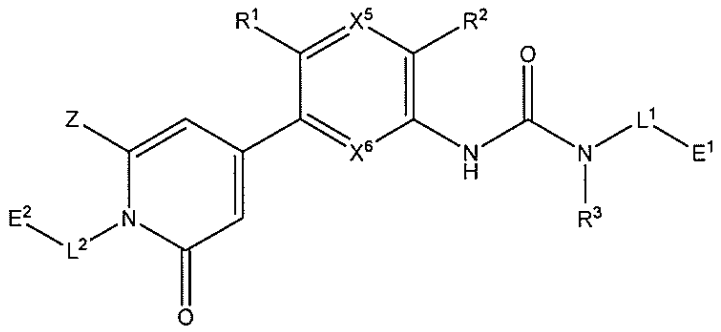
Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{2}は、Ｈ、アルキル、アミン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００９０】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＥＡ：

【化２９】



式Ｉ－ＥＡ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体が、本明細書に記載され、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{2}は、直接結合であり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｈ、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

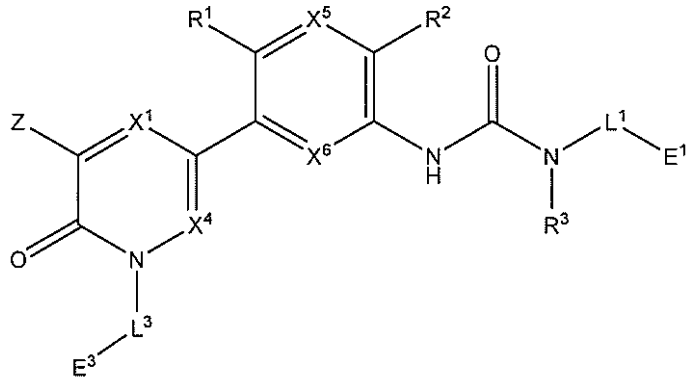
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内

に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
　Ｅ^{2}は、アルキルであり、
　Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
　Ｌ^{7}は、直接結合であり、
　Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
　ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
　Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
　Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
　Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
　Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００９１】

　一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｆ：

【化３０】

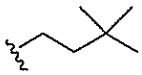


式Ｉ－Ｆ

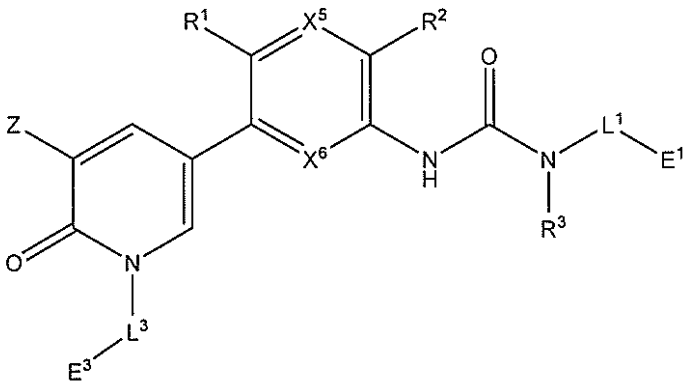
によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
　Ｘ^{1}及びＸ^{4}はそれぞれ独立して、ＣＨ、ＣＲ^{5}、又はＮであり、
　　ただし、Ｘ^{1}、及びＸ^{4}のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、
　Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
　Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
　Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
　任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換さ

れたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン

、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
L^1-E^1が、
【化３１】

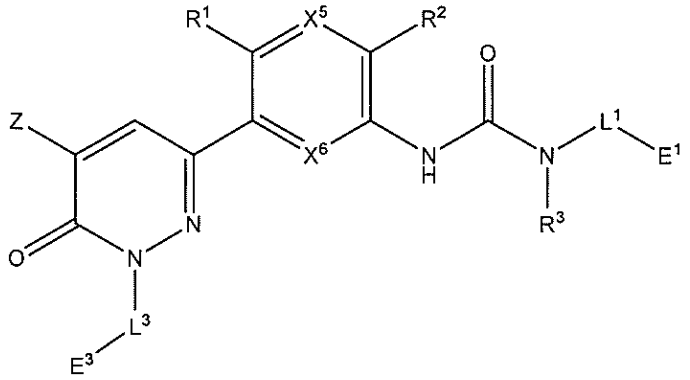


であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^1が、N又はCHであり、X^4が、N又はCHであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、L^3-E^3は、H、メチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、及び２，３－ジヒドロキシプロピルからなる群から選択されない、ことを条件とする。
【００９２】
一部の実施形態では、化合物は、式Ｉ－ＦＡ若しくは式Ｉ－ＦＢ：
【化３２】



式Ｉ－ＦＡ

【化３３】



式Ｉ－ＦＢ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合であり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

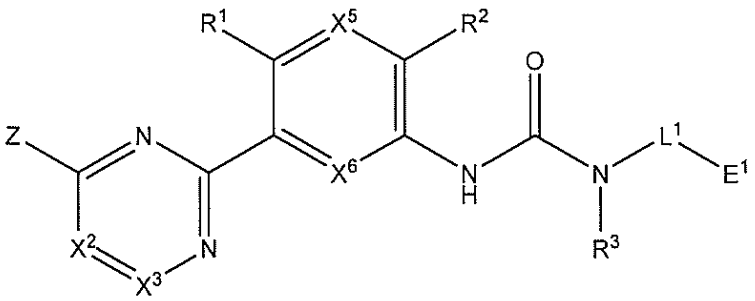
Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる

群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、アルキルであり、
Ｚは、L^7-E^7であり、
L^7は、直接結合であり、
E^7は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^3は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^5は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、E^7がオキセタニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルではないことを条件とする。

【００９３】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｇ：

【化３４】

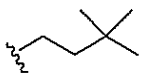


式Ｉ－Ｇ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X^2は、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又はＣＨであり、
X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、又はＣＨであり、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキ

ソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びスルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノ

アルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、ヘテロアリールではなく、
$L^{1}-E^{1}$が、
【化３５】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2-E^2が、Hから選択される、$C-L^2-E^2$、

（ｉｉ）$O-L^2-E^2$が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、$C-O-L^2-E^2$、

（ｉｉｉ）$N(R^4)-L^2-E^2$が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、$C-N(R^4)-L^2-E^2$からなる群から選択される場合、

X^3は、

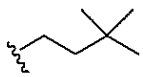
（ｉ）L^3-E^3が、H、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、$C-L^3-E^3$、

（ｉｉ）$O-L^3-E^3$が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、$C-O-L^3-E^3$、並びに

（ｉｉｉ）$N(R^4)-L^3-E^3$が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、$C-N(R^4)-L^3-E^3$からなる群から選択されず、

L^1-E^1が、

【化３６】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2-E^2が、Hから選択される、$C-L^2-E^2$、

（ｉｉ）$O-L^2-E^2$が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、$C-O-L^2-E^2$、

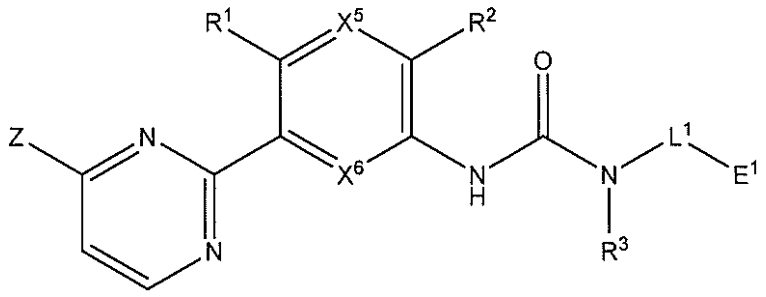
（ｉｉｉ）$N(R^4)-L^2-E^2$が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、$C-N(R^4)-L^2-E^2$からなる群から選択される場合、

E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されない、ことを条件とする。

【００９４】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＧＡ：

【化３７】



式Ｉ－ＧＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

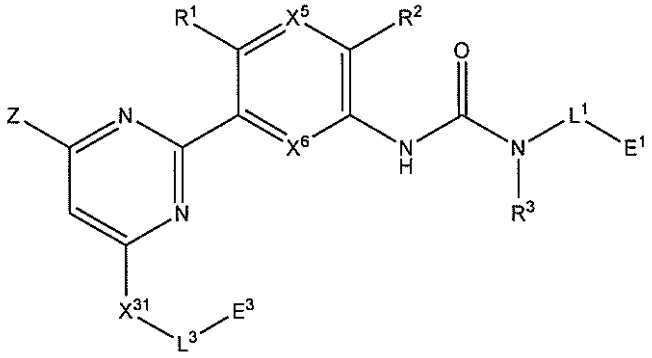
Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、

Ｌ^{7}は、直接結合であり、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００９５】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｈ：

【化３８】



式Ｉ－Ｈ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
Ｘ^{31}は、Ｏ又はＮ（Ｒ^{4}）であり、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコ

キシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、H、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

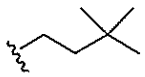
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

ただし、

L^1-E^1が、

【化３９】

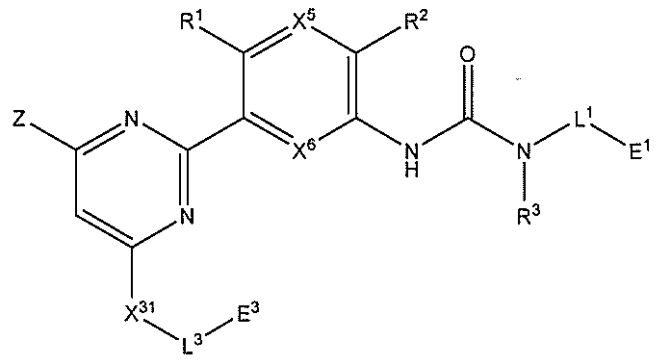


であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、$X^{31}-L^3-E^3$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されないことを条件とする。

【００９６】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＨＡ：

【化４０】



式Ｉ－ＨＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^{31}は、O又はN（R^4）であり、
X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、
L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、

R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

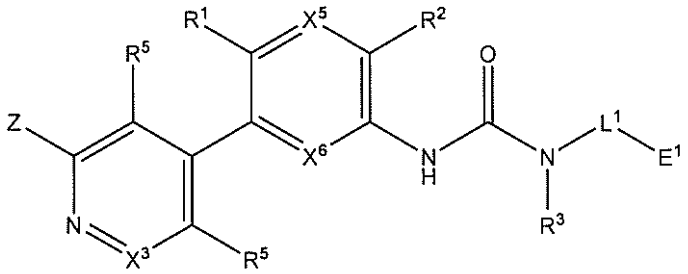
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、

R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００９７】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｊ：

【化４１】



式Ｉ－Ｊ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^{3}は、$C-O-L^{3}-E^{3}$、$C-L^{3}-E^{3}$、$C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3}$、ＣＨ、又はＮであり、

X^{5}及びX^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^{1}は、直接結合及び$(E^{11})_{m}$で任意選択的に置換された$C_{1}-C_{6}$アルキルから選択されるか、又はR^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシ

ル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

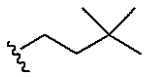
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる

群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合からなる群から選択され、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^{7}が、モルホリニルであり、R^{5}が、Ｈであり、X^{5}及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、かつX_{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$である場合、$L^{3}-E^{3}$は、任意選択的に置換された$C_{1}-C_{8}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{8}$ヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール、又はアミドではなく、
R^{5}が、Ｈであり、X^{5}及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、L^{3}が、直接結合であり、かつE^{3}が、モルホリニルである場合、E^{7}は、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{3}が、$C-O-L^{3}-E^{3}$であり、R^{5}が、Ｈであり、X^{6}が、ＣＨ又はＣＦであり、かつR^{3}が、Ｈである場合、$L^{1}-E^{1}$は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3}-C_{6}$シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換された$C_{4}-C_{6}$ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^{7}が、モルホリニルであり、X^{3}が、$C-O-L^{3}-E^{3}$であり、R^{5}が、Ｈであり、かつX^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、L^{1}は、R^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
$L^{1}-E^{1}$が、

【化４２】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

X^3は、

（ｉ）L^3-E^3が、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3-E^3、

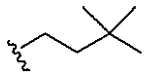
（ｉｉ）Ｏ－L^3-E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3-E^3、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3-E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3-E^3

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、

L^1-E^1が、

【化４３】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－L^3-E^3であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される場合、

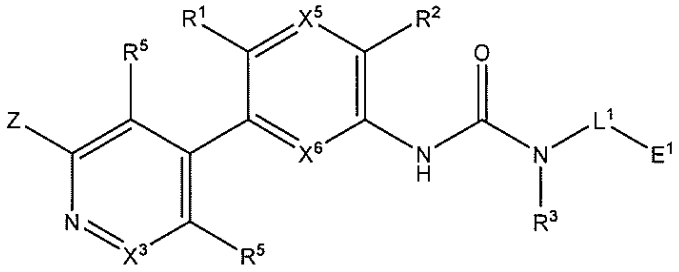
E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^5が、Ｈ又はＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつX^3が、Ｃ－Ｏ－L^3-E^3又はＣ－Ｎ（R^4）－L^3-E^3である場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【００９８】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＪＡ：

【化４４】



式Ｉ－ＪＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣＨであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合であり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｅ^{3}は、アルキル並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、

Ｌ^{7}は、直接結合からなる群から選択され、

Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、

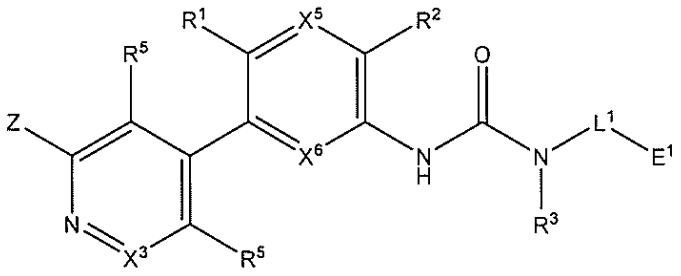
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【００９９】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＪＢ：

【化４５】



式Ｉ－ＪＢ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、又はＣＨであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

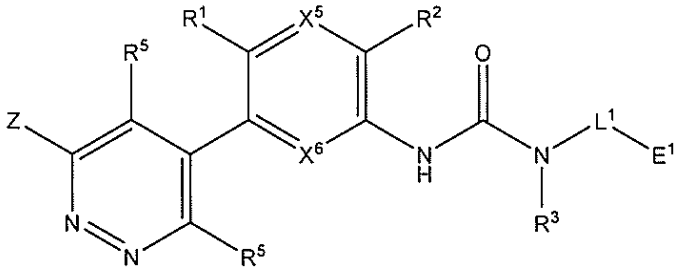
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであ

り、
E^1は、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、L^7-E^7であり、
L^7は、直接結合からなる群から選択され、
E^7は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。
【０１００】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＪＣ：

【化４６】



式Ｉ－ＪＣ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

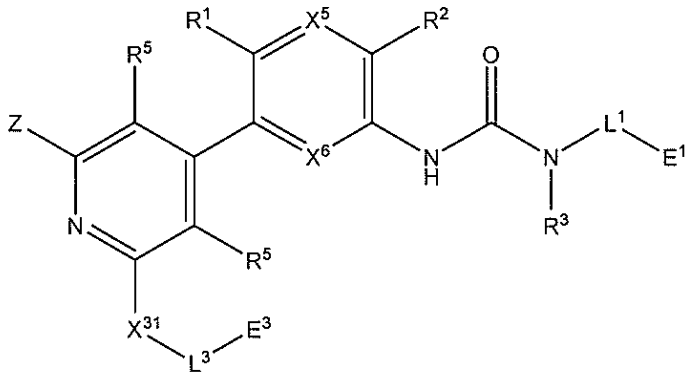
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内

に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}は、直接結合からなる群から選択され、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１０１】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｋ：

【化４７】

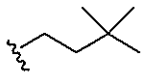


式Ｉ－Ｋ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｘ^{31}は、Ｏ又はＮ（Ｒ^{4}）であり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロ

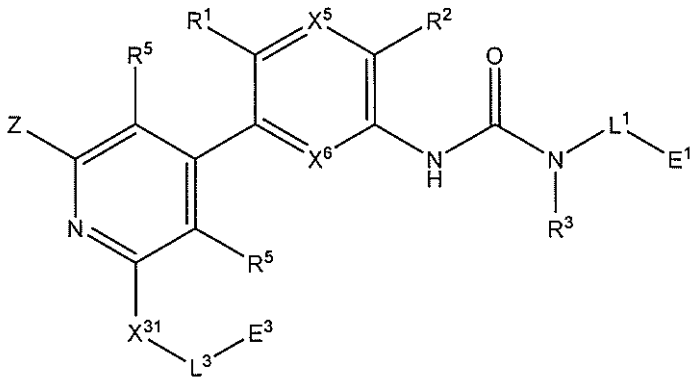
ゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、

各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^7が、モルホリニルであり、R^5が、Hであり、X^6が、CH、CD、又はCFであり、X^{31}がOであり、かつR^3が、Hである場合、L^1-E^1が、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3-C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3-C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4-C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^7が、モルホリニルであり、R^5が、Hであり、X^{31}が、Oであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
L^1-E^1が、
【化４８】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、R^5が、Hであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、
$X^{31}-L^3-E^3$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されず、
E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^5が、H又はFであり、X^5が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。
【０１０２】
一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＫＡ：

【化４９】



式Ｉ－ＫＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｘ^{31}は、Ｏ又はＮ（Ｒ^{4}）であり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＸ^{5}がＮである場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、部位が、Ｈ又は任意選択的に置換された置換基に共有結合している、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現

において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

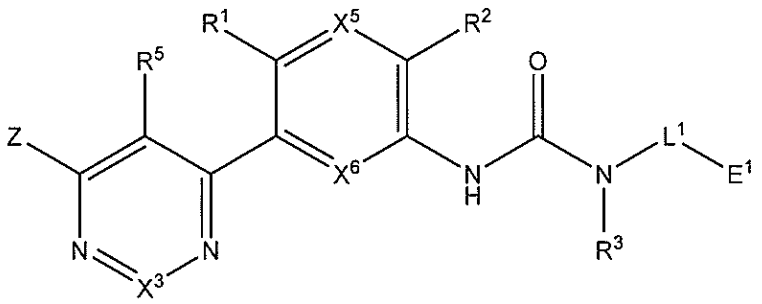
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１０３】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｌ：

【化５０】



式Ｉ－Ｌ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、又はＣＨであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

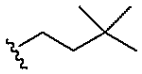
Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、

E^7が、モルホリニルであり、X^3が、C－L^3－E^3であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、ヘテロアリールではなく、

L^1－E^1が、

【化５１】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

X^3は、

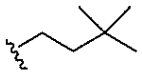
（ｉ）L^3－E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、C－L^3－E^3、

（ｉｉ）O－L^3－E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、C－O－L^3－E^3、並びに

（ｉｉｉ）N（R^4）－L^3－E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、C－N（R^4）－L^3－E^3からなる群から選択されず、

L^1－E^1が、

【化５２】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、C－L^3－E^3であり、L^3が、直接結合であり、かつE^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される場合、

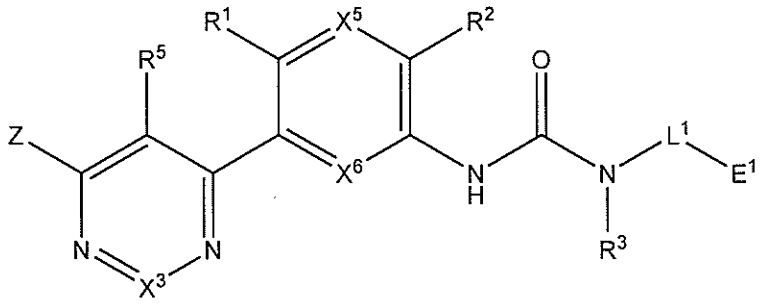
E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

E^7が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^5が、Ｈ又はＦであり、X^5が、ＣＨであり、X^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、かつX^3が、C－O－L^3－E^3又はC－N（R^4）－L^3－E^3である場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【０１０４】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＬＡ：

【化５３】



式Ｉ－ＬＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣＨであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、アルキル並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、

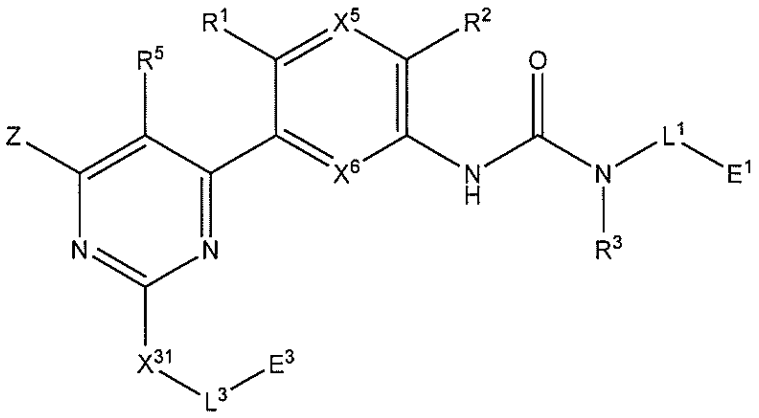
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１０５】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｍ：

【化５４】



式Ｉ－Ｍ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^{5}及びX^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^{31}は、O又はN（R^{4}）であり、

L^{1}は、直接結合及び（E^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたC_{1}－C_{6}アルキルから選択されるか、又はR^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^{3}は、直接結合又は（E^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたC_{1}－C_{6}アルキルであり、

E^{1}は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、

各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

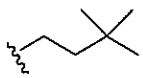
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

ただし、

$L^{1}-E^{1}$が、

【化５５】



であり、R^{1}がメチルであり、R^{2}が、Hであり、R^{3}が、Hであり、R^{5}が、Hであり、X^{5}が、N又はCHであり、X^{6}が、CHであり、かつE^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

$X^{31}-L^{3}-E^{3}$は、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２，３－ジヒドロキシプロポキシ、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ、及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択されず、

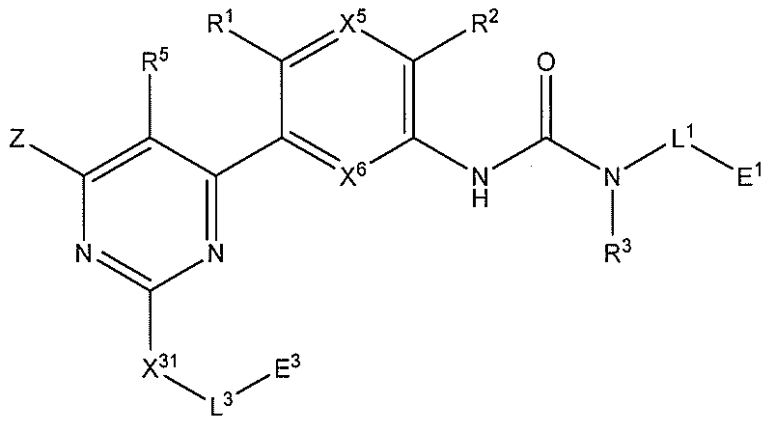
E^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、R^{5}が、H又はFであり、X^{5}が、CHであり、かつX^{6}が、CH、CD、又はCFである場合、L^{1}は、R^{3}、並びにL^{1}及びR^{3}が結合しているN原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意

選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【０１０６】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＭＡ：

【化５６】



式Ｉ－ＭＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

X^{31}は、Ｏ又はＮ（R^4）であり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はX^5がＮである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成してもよく、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

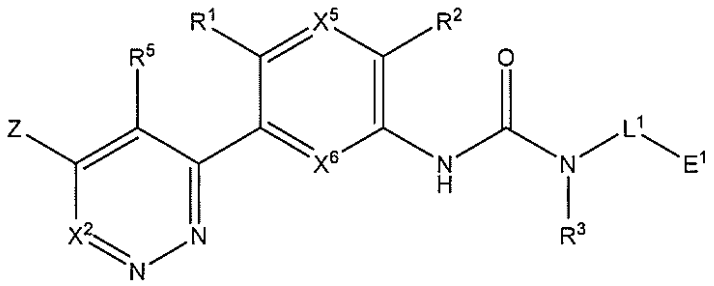
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ

、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

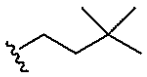
【０１０７】
一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｎ：
【化５７】



式Ｉ－Ｎ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X^2は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、又はＣＨであり、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、
E^1は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して

選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{2}は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
$L^{1}-E^{1}$が、
【化５８】



であり、R^{1}がメチルであり、R^{2}が、Hであり、R^{3}が、Hであり、R^{5}が、Hであり

、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、

X^2は、

（ｉ）L^2-E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2-E^2、

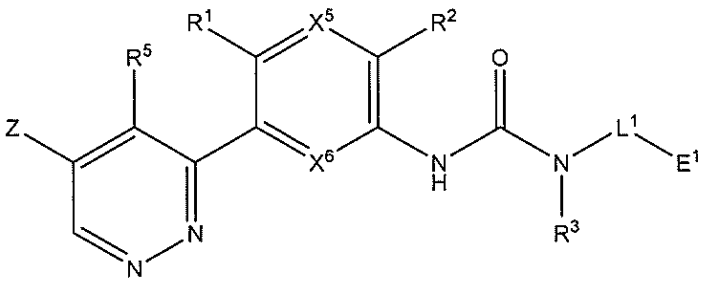
（ｉｉ）Ｏ－L^2-E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2-E^2、並びに

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2-E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2-E^2からなる群から選択されない、ことを条件とする。

【０１０８】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＮＡ：

【化５９】



式Ｉ－ＮＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、

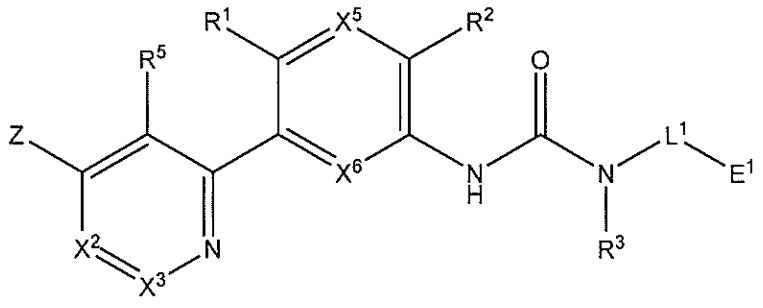
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１０９】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｏ：

【化６０】



式Ｉ－Ｏ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

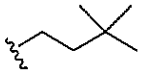
X^{2}は、$C-O-L^{2}-E^{2}$、$C-L^{2}-E^{2}$、$C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2}$、CH、又はNであり、

X^{3}は、CH、$C-O-L^{3}-E^{3}$、$C-L^{3}-E^{3}$、$C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3}$、又はNであり、

ただし、X^2、及びX^3のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
L^1は、直接結合及び$(E^{11})_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
L^2は、直接結合又は$(E^{21})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
L^3は、直接結合又は$(E^{31})_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
E^1は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内

に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、L^7-E^7であり、
L^7は、直接結合であり、
E^7は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^3は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^7が、モルホリニルであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、ヘテロアリールではなく、
L^1-E^1が、

【化６１】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、E^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2-E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2-E^2、

（ｉｉ）Ｏ－L^2-E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2-E^2、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2-E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2-E^2、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

X^3は、

（ｉ）L^3-E^3が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－L^3-E^3、

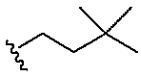
（ｉｉ）Ｏ－L^3-E^3が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^3-E^3、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^3-E^3が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3-E^3、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、

L^1-E^1が、

【化６２】



であり、R^1が、メチルであり、R^2が、Ｈであり、R^3が、Ｈであり、R^5が、Ｈであり、X^5が、Ｎ又はＣＨであり、X^6が、ＣＨであり、X^3が、Ｃ－L^3-E^3であり、L^3が、直接結合であり、E^3が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ

X^2が、

（ｉ）L^2-E^2が、Ｈから選択される、Ｃ－L^2-E^2、

（ｉｉ）Ｏ－L^2-E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－L^2-E^2、

（ｉｉｉ）Ｎ（R^4）－L^2-E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2-E^2、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、

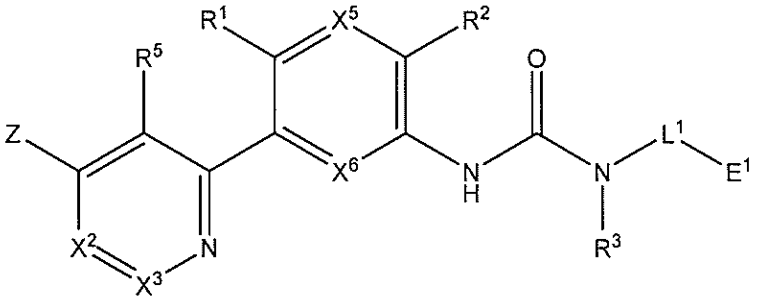
E^7は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－

イルからなる群から選択されない、ことを条件とする。

【０１１０】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＯＡ：

【化６３】



式Ｉ－ＯＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^2は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2、ＣＨ、又はＮであり、

X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^3－E^3、Ｃ－L^3－E^3、Ｃ－Ｎ（R^4）－L^3－E^3、又はＮであり、

ただし、X^2、及びX^3のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、

X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

E^1は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロ

アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{2}は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Zは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、ア

シル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、

mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

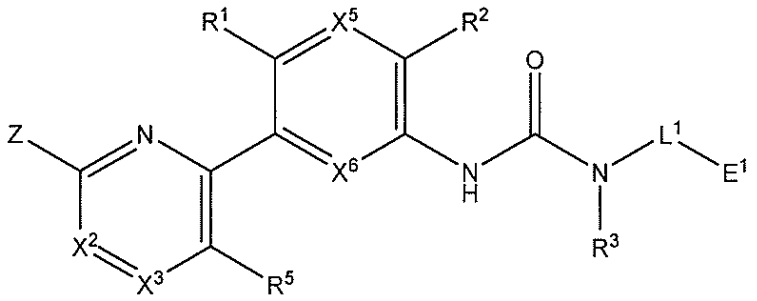
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１１１】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｐ：

【化６４】



式Ｉ－Ｐ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^2は、C－O－L^2－E^2、C－L^2－E^2、C－N（R^4）－L^2－E^2、CH、又はNであり、

X^3は、CH、C－O－L^3－E^3、C－L^3－E^3、C－N（R^4）－L^3－E^3、又はNであり、

ただし、X^2、及びX^3のうちの１つ以下が、Nであることを条件とし、

X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、

L^1は、直接結合及び（E^{11}）$_m$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルから選択されるか、又はR^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

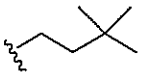
L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換さ

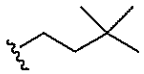
れたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{2}は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^{3}は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒ

ドロキシ、又はシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^{3}は、Ｈ、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
$L^{1}-E^{1}$が、
【化６５】



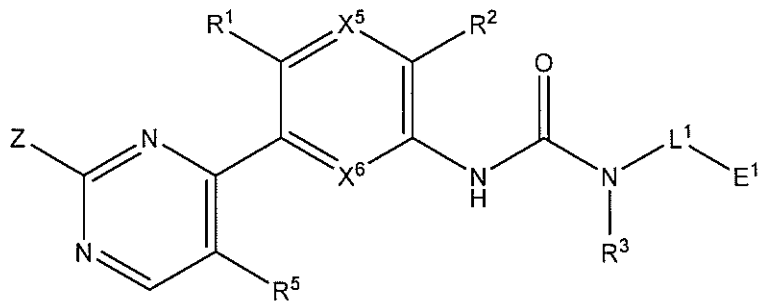
であり、R^{1}がメチルであり、R^{2}が、Ｈであり、R^{3}が、Ｈであり、R^{5}が、Ｈであり、X^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、X^{6}が、ＣＨであり、E^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ
X^{2}が、
（ｉ）$L^{2}-E^{2}$が、Ｈから選択される、Ｃ－$L^{2}-E^{2}$、
（ｉｉ）Ｏ－$L^{2}-E^{2}$が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－$L^{2}-E^{2}$、
（ｉｉｉ）Ｎ（R^{4}）－$L^{2}-E^{2}$が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（R^{4}）－$L^{2}-E^{2}$、並びに

（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、
Ｘ^{3}は、
（ｉ）Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、
（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、並びに
（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択されず、
Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、
【化６６】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｒ^{5}が、Ｈであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}が、直接結合であり、Ｅ^{3}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ
Ｘ^{2}が、
（ｉ）Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、Ｈから選択される、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、
（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、
（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、並びに
（ｉｖ）Ｎ、からなる群から選択される場合、
Ｅ^{7}は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、
Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、Ｒ^{5}が、Ｈ又はＦであり、Ｘ^{5}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、Ｘ^{2}がＮであり、かつＸ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。
【０１１２】
一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＰＡ：

【化６７】



式Ｉ－ＰＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

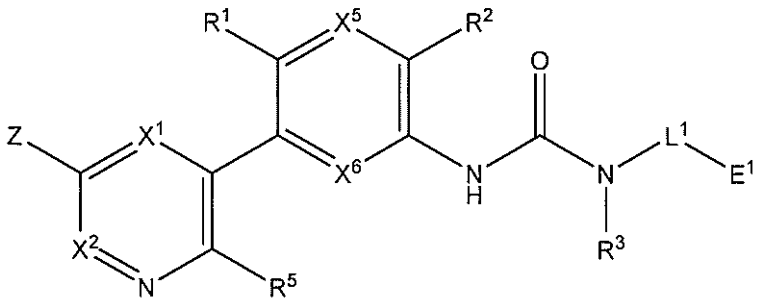
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}は、直接結合であり、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１１３】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｑ：

【化６８】



式Ｉ－Ｑ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
Ｘ^{1}は各々独立して、ＣＲ^{5}又はＮであり、
Ｘ^{2}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、ＣＨ、又はＮであり、
ただし、Ｘ^{1}、及びＸ^{2}のうちの１つ以下が、Ｎであることを条件とし、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{2}は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}、直接結合；

E^{7}は、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

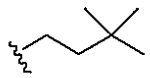
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、

ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、

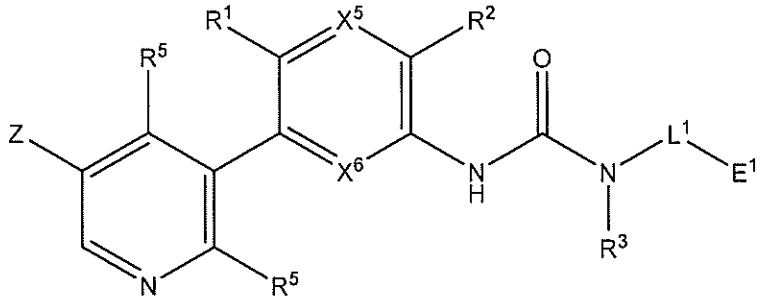
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハ

ロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1－C_5アルキル、及びC_3－C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、CHであり、X^2が、C－O－L^2－E^2であり、R^5がHであり、X^6が、CH、CD又はCFであり、かつR^3が、Hである場合、L^1－E^1は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_3－C_6シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたC_4－C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキルではなく、
E^7が、モルホリニルであり、X^1が、CHであり、X^2が、C－O－L^2－E^2であり、R^5がHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合しているN原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成せず、
L^1－E^1が、
【化６９】



であり、R^1がメチルであり、R^2が、Hであり、R^3が、Hであり、X^1が、N又はCHであり、R^5がHであり、X^5が、N又はCHであり、X^6が、CHであり、かつE^7が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基である場合、
X^2は、
（ｉ）L^2－E^2が、Hから選択される、C－L^2－E^2、
（ｉｉ）O－L^2－E^2が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、C－O－L^2－E^2、
（ｉｉｉ）N（R^4）－L^2－E^2が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、C－N（R^4）－L^2－E^2、並びに
（ｉｖ）N、からなる群から選択されない、ことを条件とする。
【０１１４】
一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＱＡ：

【化７０】



式Ｉ－ＱＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}は各々独立して、ＣＲ^{5}又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

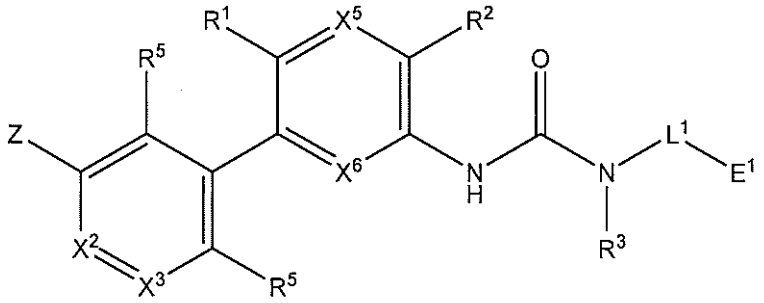
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内

に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}、直接結合、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１１５】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｒ：

【化７１】

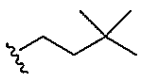


式Ｉ－Ｒ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、
Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、
Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、
Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

E^1は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、
E^{11}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^2は、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
E^{21}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
E^3は、ハロアルコキシ、H、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はシ

アノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}、直接結合、
E^{7}は、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
$L^{1}-E^{1}$が、
【化７２】



であり、R^{1}がメチルであり、R^{2}が、Hであり、R^{3}が、Hであり、R^{5}が、Hであり、X^{5}が、N又はCHであり、X^{6}が、CHであり、E^{7}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される置換基であり、かつ
X^{2}が、
（ｉ）$L^{2}-E^{2}$が、Hから選択される、$C-L^{2}-E^{2}$、
（ｉｉ）$O-L^{2}-E^{2}$が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、$C-O-L^{2}-E^{2}$、並びに

（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択される場合、

Ｘ^{3}は、

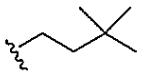
（ｉ）Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、Ｈ、メチル、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択される、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、

（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、メトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、並びに

（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}が、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ及び（２－ヒドロキシエチル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}からなる群から選択されず、

Ｌ^{1}－Ｅ^{1}が、

【化７３】



であり、Ｒ^{1}が、メチルであり、Ｒ^{2}が、Ｈであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｒ^{5}が、Ｈであり、Ｘ^{5}が、Ｎ又はＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨであり、Ｘ^{3}が、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、Ｌ^{3}が、直接結合であり、Ｅ^{3}が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、かつ

Ｘ^{2}が、

（ｉ）Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、Ｈから選択される、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、

（ｉｉ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ、及び（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシからなる群から選択される、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、並びに

（ｉｉｉ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}が、（２－メトキシエチル）アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、及び（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノからなる群から選択される、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択される場合、

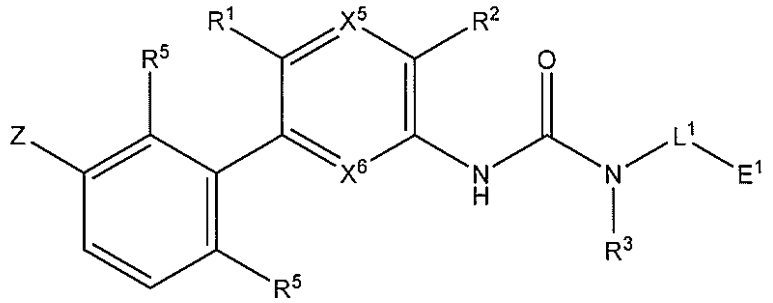
Ｅ^{7}は、３－ヒドロキシオキセタン－３－イル、４－ヒドロキシ－ピペリジン１－イル、４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル、及び２－オキソオキサゾリジン－３－イルからなる群から選択されず、

Ｅ^{7}が、５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリール又は５員若しくは６員の任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、Ｒ^{5}が、Ｈ又はＦであり、Ｘ^{5}が、ＣＨであり、Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦであり、Ｘ^{2}がＮであり、かつＸ^{3}が、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}である場合、Ｌ^{1}は、Ｒ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子一緒になって、環構造内に４～７個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成しない、ことを条件とする。

【０１１６】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＲＡ：

【化７４】



式Ｉ－ＲＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｌ^{1}は、直接結合及び（Ｅ^{11}）$_{m}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、又はＲ^{3}、並びにＬ^{1}及びＲ^{3}が結合しているＮ原子と一緒になる場合、環構造内に４～８個の原子を有する任意選択的に置換された複素環を形成し、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択され、

Ｅ^{1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択され、

Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

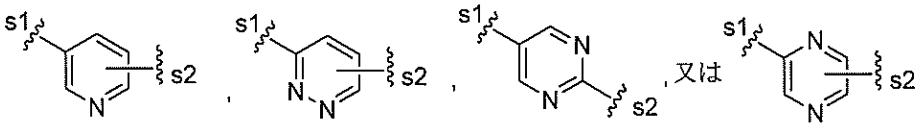
又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内

に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、Ｌ^{7}－Ｅ^{7}であり、
Ｌ^{7}、直接結合、
Ｅ^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択される。

【０１１７】

一部の実施形態では、Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール（当該任意選択的に置換されたヘテロアリールは、

【化７５】



ではなく、式中、ｓ１が、Ｌ^{1}に共有結合した部位であり、ｓ２が、Ｈに共有結合した部位又は任意選択的に置換された置換基である）、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに
任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択される。

【０１１８】

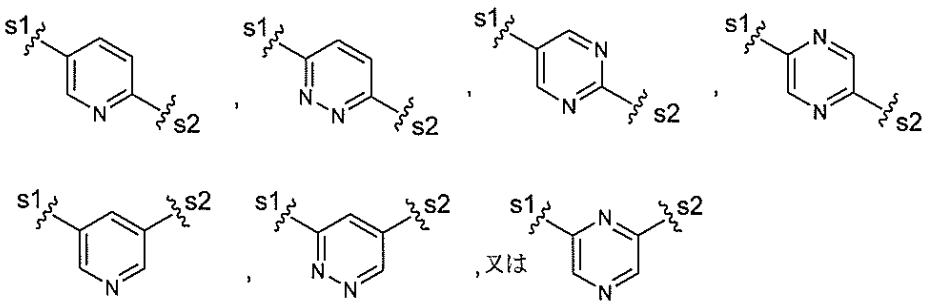
一部の実施形態では、Ｅ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、アルキルアミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アリール、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール（当該任意選択的に置換されたヘテロアリールは、

【化７６】



ではなく、式中、ｓ１が、Ｌ^{1}に共有結合した部位であり、ｓ２が、Ｈに共有結合した部位又は任意選択的に置換された置換基である）、

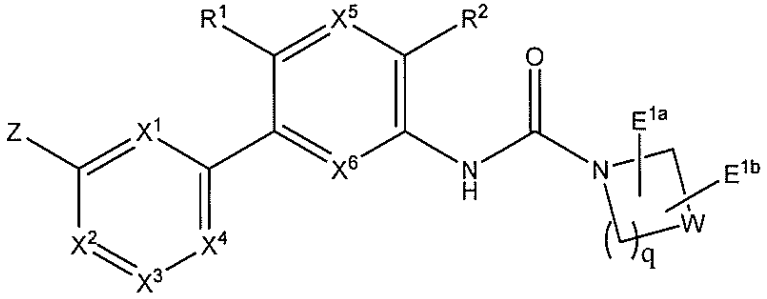
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアリールからなる群から選択される。

【０１１９】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｓ：

【化７７】



式Ｉ－Ｓ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}は各々独立して、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＮ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又はＮ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、

ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｎである場合、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｎである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{3}は、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1a}及びＥ^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、E^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、

E^{2}は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｗは、CH_2、Ｏ、又は$N-R^{10}$からなる群から選択され、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、

R^2は、H及びFからなる群から選択され、

R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、

R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、

R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

R^{10}は、各出現において、H、C_1-C_6アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、及びC_1-C_6アシルからなる群から独立して選択され、

mの各出現は、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

pの各出現は、独立して、0、1、又は2であり、

qの各出現は、独立して、1、2、又は3であり、

ただし、

E^7は、モルホリニルではなく、

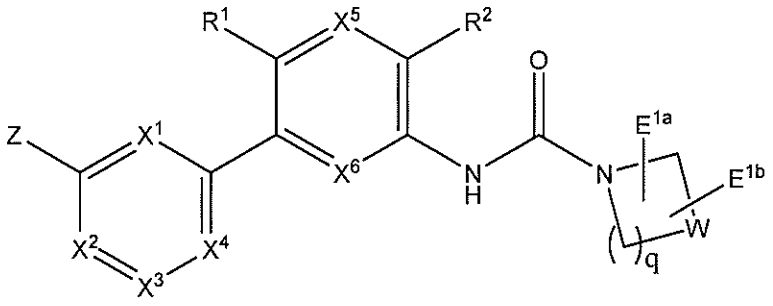
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、CHであり、R^1が、$-CH_3$であり、X^2が、Nであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、L^3は、直接結合であり、かつE^3は、モルホリニルである場合、E^7は、任意選択的に置換されたC_3-C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された5員若しくは6員のヘテロアリールではなく、並びに

X^1及びX^4が各々独立して、N、CH、又はCFであり、X^5が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、E^7は、任意選択的に置換された5員若しくは6員のヘテロアリール又は任意選択的に置換された5員若しくは6員のヘテロシクリルではない、ことを条件とする。

【0120】

一部の実施形態では、化合物は、I－SA：

【化78】



式I－SA

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X^1及びX^4は各々独立して、CR^5、又はNであり、

X^5及びX^6は各々独立して、CH、CF、又はNであり、

X^2は、N、CH、C＝O、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又は$N-L^2-E^2$であり、

X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、CH、C

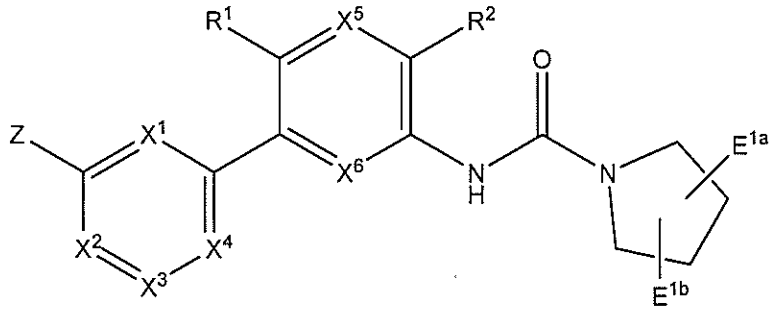
＝Ｏ、Ｎ、又はＮ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、
ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、
ただし、Ｘ^{2}が、Ｎである場合、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、
ただし、Ｘ^{3}が、Ｎである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、
ただし、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{3}は、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であることを条件とし、
ただし、Ｘ^{3}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、
Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｅ^{1a}及びＥ^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、
任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、
又はＥ^{1a}及びＥ^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、
又はＥ^{1a}及びＥ^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、Ｅ^{1a}及びＥ^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、
Ｅ^{2}は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｅ^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はＥ^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｅ^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、

シアノ、スルホン、
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Wは、CH_2、O、又は$N-R^{10}$からなる群から選択され、
Zは、L^7-E^7であり、
L^7は、直接結合であり、
E^7は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
R^1は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、H及びFからなる群から選択され、
R^3は、H、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
R^{10}は、各出現において、H、C_1-C_6アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、及びC_1-C_6アシルからなる群から独立して選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
qの各出現は、独立して、１、２、又は３であり、
ただし、
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、CHであり、R^1が、$-CH_3$であり、X^2が、Nであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、かつL^3が、直接結合である場合、E^3は、モルホリニルではなく、
X^1及びX^4が各々独立して、N、CH、又はCFであり、X^5が、CHであり、かつX^6が、CH、CD、又はCFである場合、E^7は、任意選択的に置換された５員又は６員のヘテロアリールではない、ことを条件とする。

【０１２１】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－Ｔ：

【化７９】



式Ｉ－Ｔ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ^{1}及びＸ^{4}は各々独立して、ＣＲ^{5}、又はＮであり、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＮ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又はＮ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であり、

ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｎである場合、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｎである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、又はＣ－Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{2}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{3}は、Ｎ－Ｌ^{3}－Ｅ^{3}であることを条件とし、

ただし、Ｘ^{3}が、Ｃ＝Ｏである場合、Ｘ^{2}は、Ｎ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であることを条件とし、

Ｌ^{2}は、直接結合又は（Ｅ^{21}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｌ^{3}は、直接結合又は（Ｅ^{31}）$_{p}$で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｅ^{1a}及びＥ^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、

又はＥ^{1a}及びＥ^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に

３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、E^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、

E^{2}は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^{3}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、

E^{31}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、

L^{7}は、直接結合であり、

E^{7}は、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

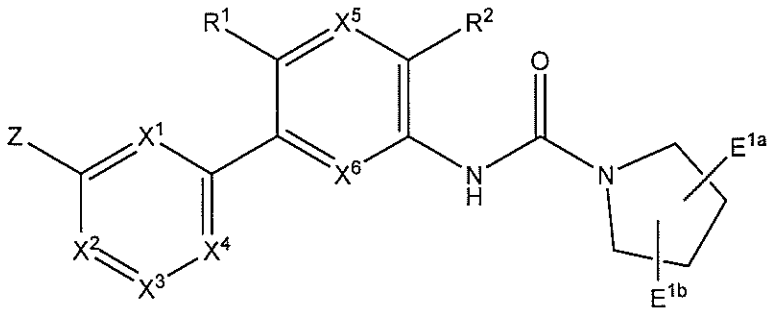
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カ

ルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
mの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
pの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^2は、Ｈ及びＦからなる群から選択され、
R^3は、Ｈ、C_1-C_5アルキル、及びC_3-C_5シクロアルキルからなる群から選択され、
R^4は、各出現において、独立して、Ｈ又はアルキルであり、
R^5は、各出現において、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
E^7は、モルホリニルではなく、
X^1、X^4、X^5、及びX^6が、ＣＨであり、R^1が、$-CH_3$であり、X^2が、Ｎであり、X^3が、$C-L^3-E^3$であり、L^3は、直接結合であり、かつE^3は、モルホリニルである場合、E^7は、任意選択的に置換されたC_3-C_6ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリールではなく、
X^1及びX^4が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^5が、ＣＨであり、かつX^6が、ＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、E^7は、任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロアリール又は任意選択的に置換された５員若しくは６員のヘテロシクリルではない、ことを条件とする。

【０１２２】

一部の実施形態では、化合物は、Ｉ－ＴＡ：

【化８０】



式Ｉ－ＴＡ

によって表されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X^1及びX^4は各々独立して、CR^5、又はＮであり、
X^5及びX^6は各々独立して、ＣＨ、ＣＦ、又はＮであり、
X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、$C-O-L^2-E^2$、$C-L^2-E^2$、$C-N(R^4)-L^2-E^2$、又は$N-L^2-E^2$であり、
X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｎ、又は$N-L^3-E^3$であり、
ただし、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの２つ以下が、Ｎであることを条件とし、
ただし、X^2が、Ｎである場合、X^3は、$C-O-L^3-E^3$、$C-L^3-E^3$、$C-N(R^4)-L^3-E^3$、Ｎ、又はＣＨであることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｎである場合、X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、又はＣ－Ｎ（R^4）－L^2－E^2であることを条件とし、

ただし、X^2が、Ｃ＝Ｏである場合、X^3は、Ｎ－L^3－E^3であることを条件とし、

ただし、X^3が、Ｃ＝Ｏである場合、X^2は、Ｎ－L^2－E^2であることを条件とし、

L^2は、直接結合又は（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

L^3は、直接結合又は（E^{31}）$_p$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

E^{1a}及びE^{1b}の各々は独立して、Ｈ、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、

任意選択的に置換されたアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有する、任意選択的に置換されたシクロアルキル環、若しくは任意選択で置換されたヘテロシクリル環を形成し、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{1a}及びE^{1b}が同じ炭素原子に結合している場合、E^{1a}及びE^{1b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキソを形成し、

E^2は、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、スルホン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

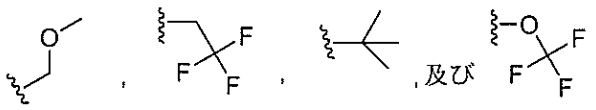
E^{21}は、各出現において、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、

又はE^{21}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、

E^3は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、ハロアルコキシ、Ｈ、アルキル、アシル、アミン、アミノアルキル、アミド、ハロアルキル、シアノ、スルホン、

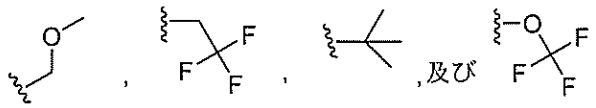
任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、又はスルホンからなる群から独立して選択

される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、並びに
任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され、
E^{31}は、各出現において、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、
又はE^{31}の２回の出現が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環構造内に３～６個の原子を有するシクロアルキル環若しくはヘテロシクリル環を形成し、
Ｚは、$L^{7}-E^{7}$であり、
L^{7}は、直接結合であり、
E^{7}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アミジン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、
ｍの各出現は、独立して、０、１、２、３、又は４であり、
ｐの各出現は、独立して、０、１、又は２であり、
R^{1}は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択され、
R^{2}は、H及びFからなる群から選択され、
R^{3}は、H、$C_{1}-C_{5}$アルキル、及び$C_{3}-C_{5}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{4}は、各出現において、独立して、H又はアルキルであり、
R^{5}は、各出現において、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
ただし、
X^{1}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}が、ＣＨであり、R^{1}が、$-CH_{3}$であり、X^{2}が、Ｎであり、X^{3}が、$C-L^{3}-E^{3}$であり、かつL^{3}が、直接結合である場合、E^{3}は、モルホリニルではなく、
X^{1}及びX^{4}が各々独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣＦであり、X^{5}がＣＨであり、かつX^{6}がＣＨ、ＣＤ、又はＣＦである場合、E^{7}は、任意選択的に置換された５員又は６員のヘテロアリールではない、ことを条件とする。
【０１２３】
一部の実施形態では、E^{1a}は、H及びＯＭｅからなる群から選択され、一部の実施形態では、E^{1a}は、H、ＯＭｅ、
【化８１】



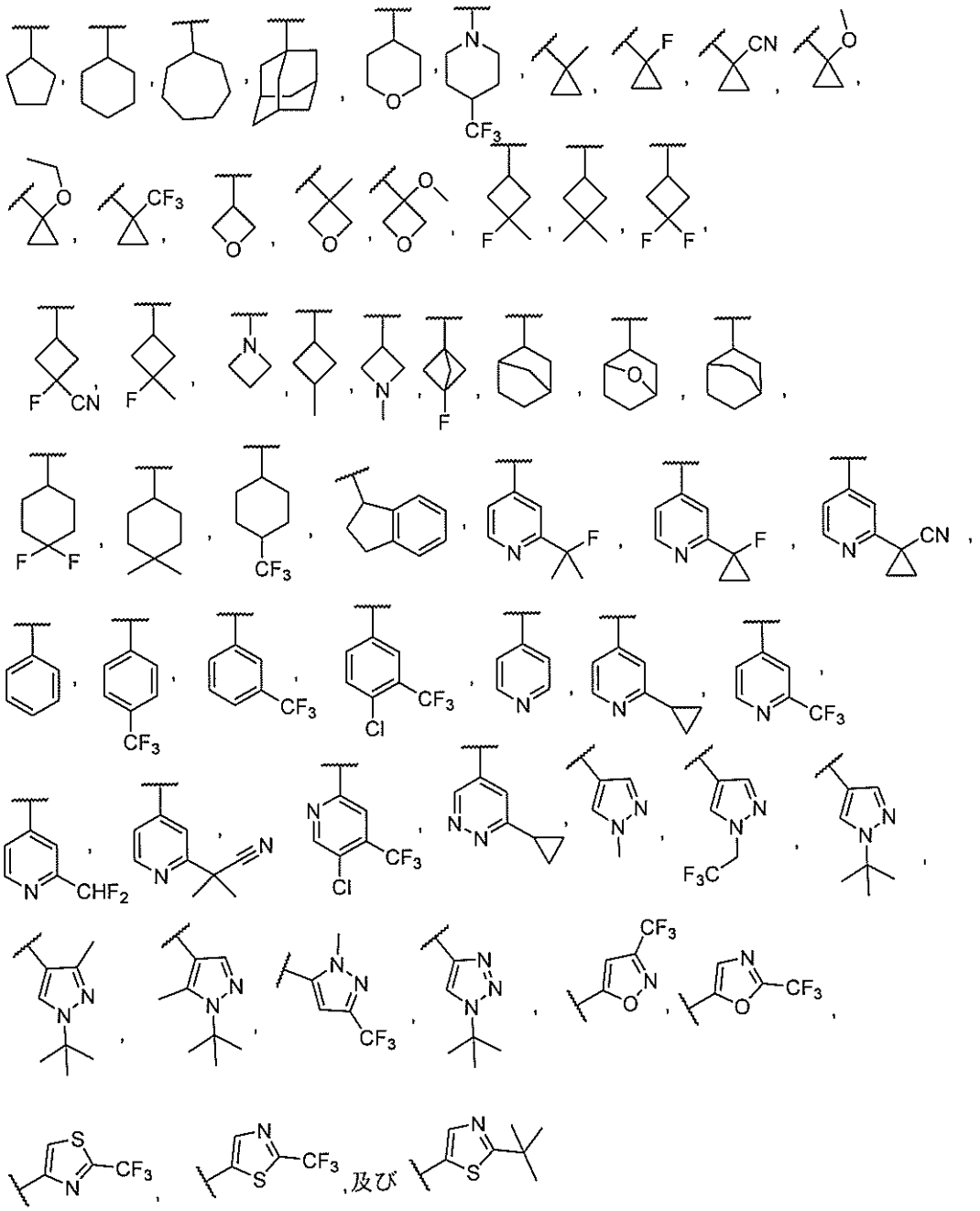
からなる群から選択される。一部の実施形態では、E^{1b}は、H及びＯＭｅからなる群か

ら選択される。一部の実施形態では、Ｈ、ＯＭｅ、
【化８２】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$又はＯである。一部の実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。
【０１２４】
一部の実施形態では、Ｅ^{1}は、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＯＭｅ、ＯＥｔ、ＯＣＦ$_3$、Ｆ、ＣＮ、

【化８３】



からなる群から選択される。

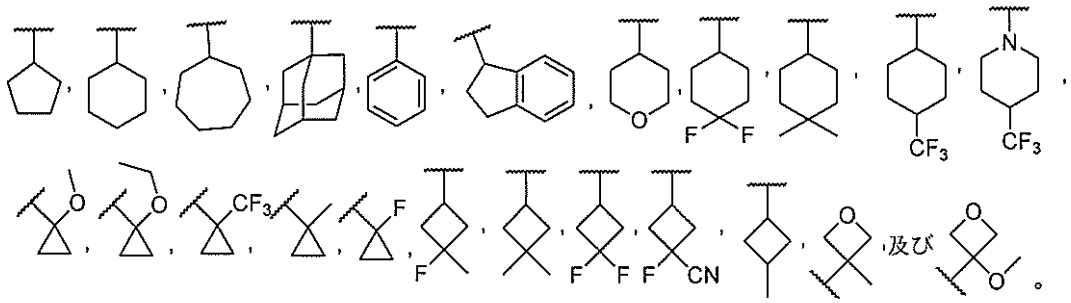
【０１２５】

一部の実施形態では、E^1は、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、CH_2CF_3、ＯＭｅ、ＯＥｔ、OCF_3、Ｆ、及びＣＮからなる群から選択される。

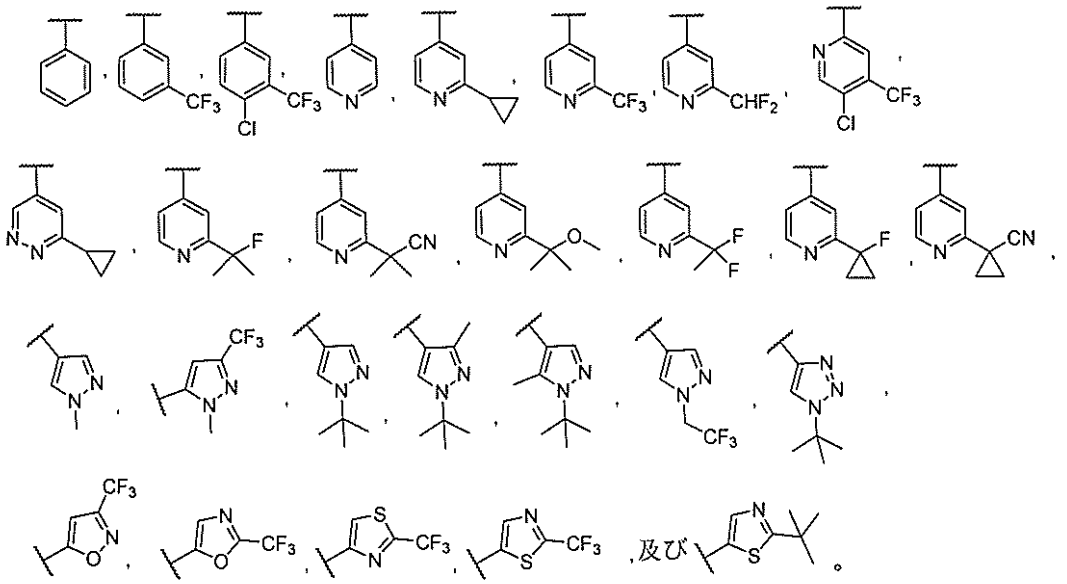
【０１２６】

一部の実施形態では、E^1は、以下からなる群から選択される

【化８４】

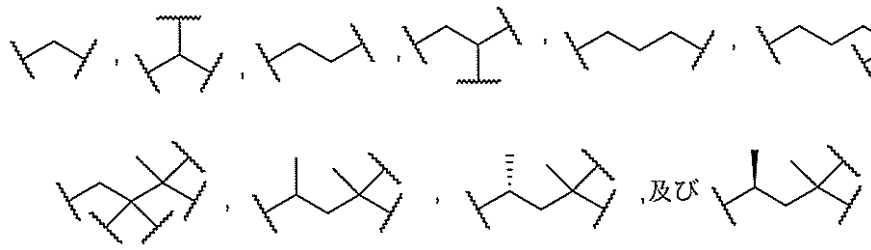


【０１２７】
一部の実施形態では、Ｅ^{1}は、以下からなる群から選択される
【化８５】



【０１２８】
一部の実施形態では、Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、オキセタニル、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル環を形成する。一部の実施形態では、Ｅ^{11}は、各出現において、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$、ＯＨ、ＯＭｅ、ＯＥｔ、オキセタニル、ＯＣＦ$_{3}$、Ｆ、及びＣＮからなる群から独立して選択されるか、又はＥ^{11}の２回の出現が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロピル環を形成する。
【０１２９】
一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、直接結合、

【化８６】



からなる群から選択される。

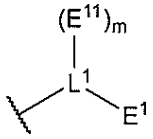
【０１３０】

一部の実施形態では、L^1は、直接結合である。一部の実施形態では、L^1は、（E^{11}）ｍで任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、L^1は、R^3、並びにL^1及びR^3が結合するＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する複素環を形成する。

【０１３１】

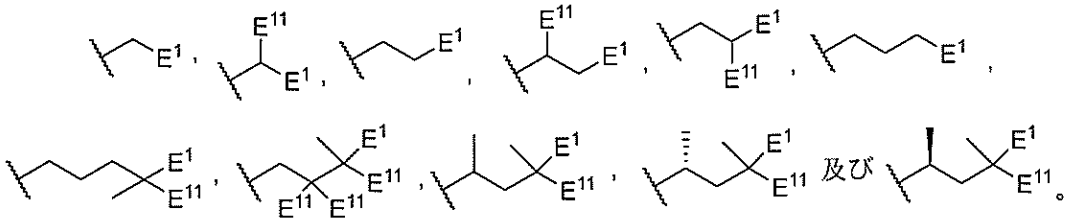
一部の実施形態では、

【化８７】



は、以下からなる群から選択される：

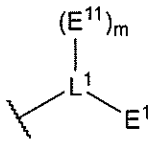
【化８８】



【０１３２】

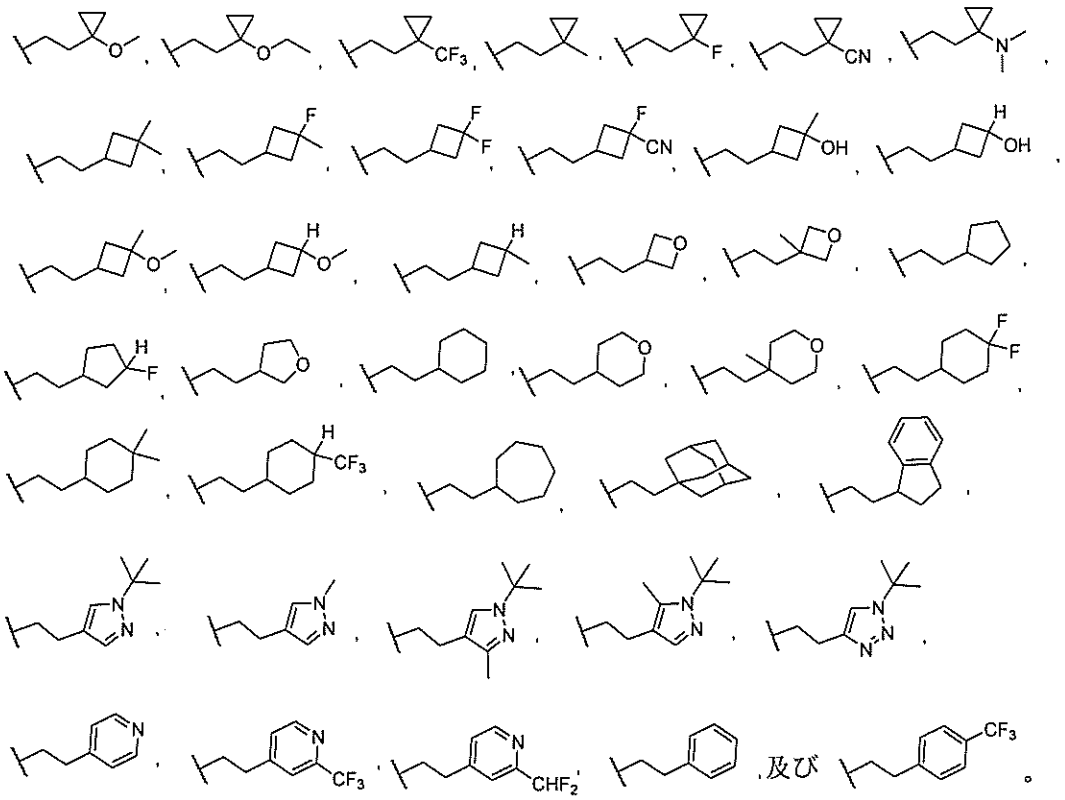
一部の実施形態では、

【化８９】

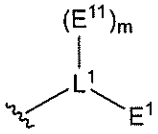


は、以下からなる群から選択される

【化９０】

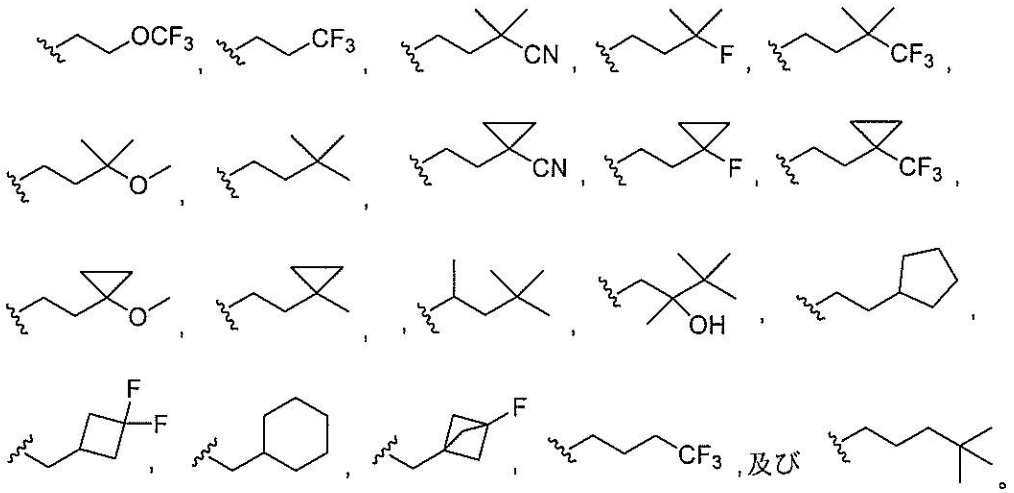


【０１３３】
一部の実施形態では、
【化９１】



は、以下からなる群から選択される：

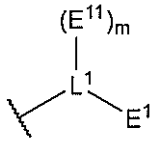
【化９２】



【０１３４】

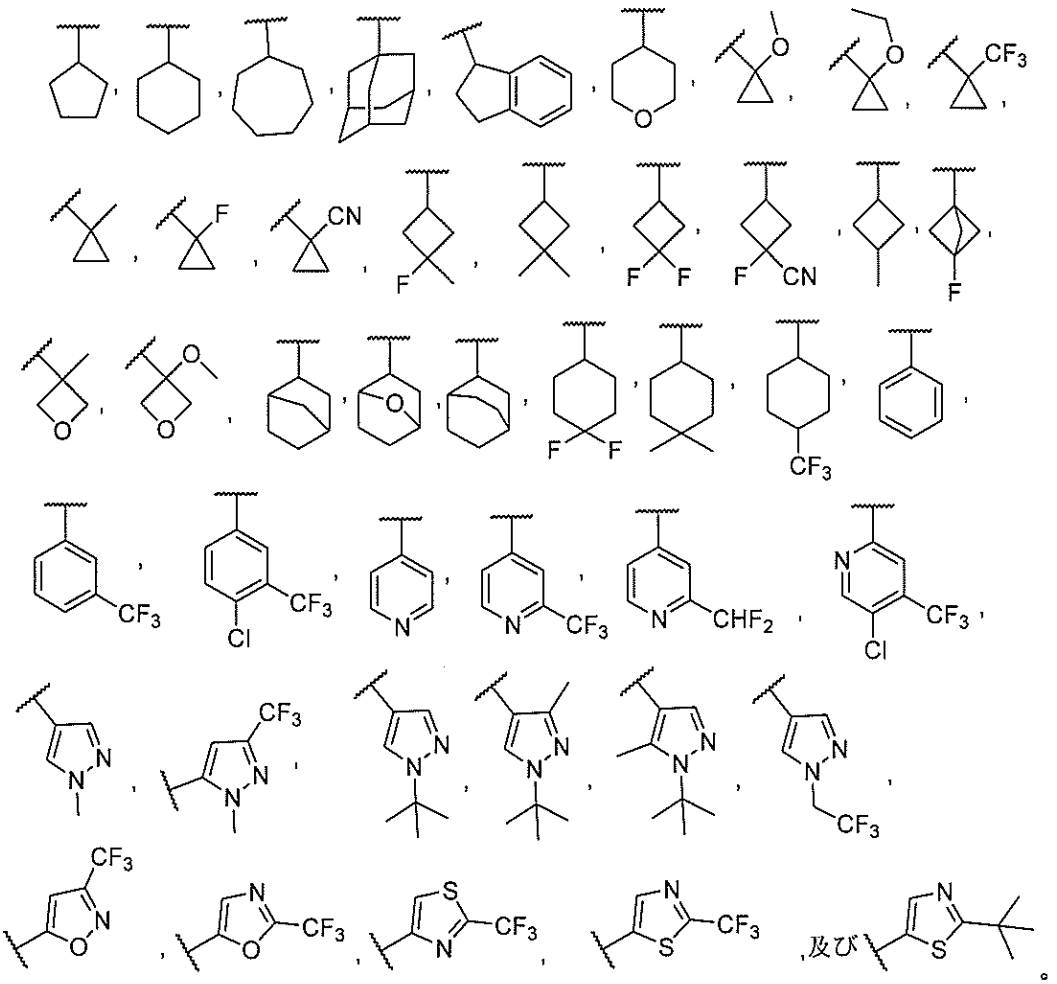
一部の実施形態では、Ｌ^{1}が、直接結合である場合、

【化９３】



は、以下からなる群から選択される

【化９４】

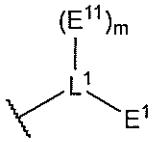


。

【０１３５】

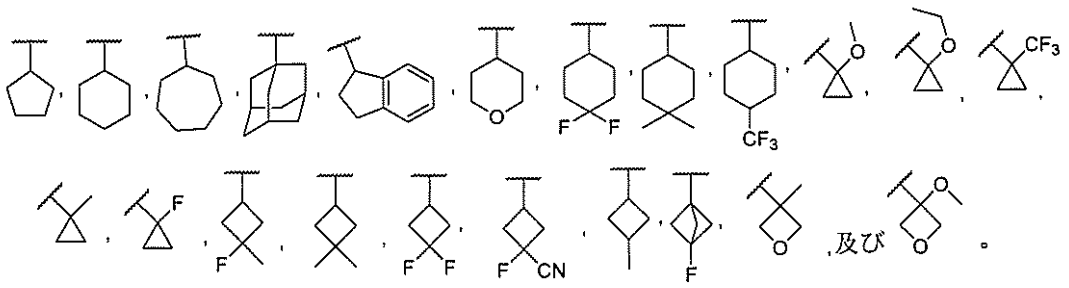
一部の実施形態では、Ｌ^{1}が、直接結合である場合、

【化９５】



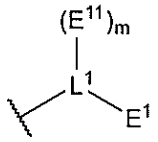
は、以下からなる群から選択される

【化９６】

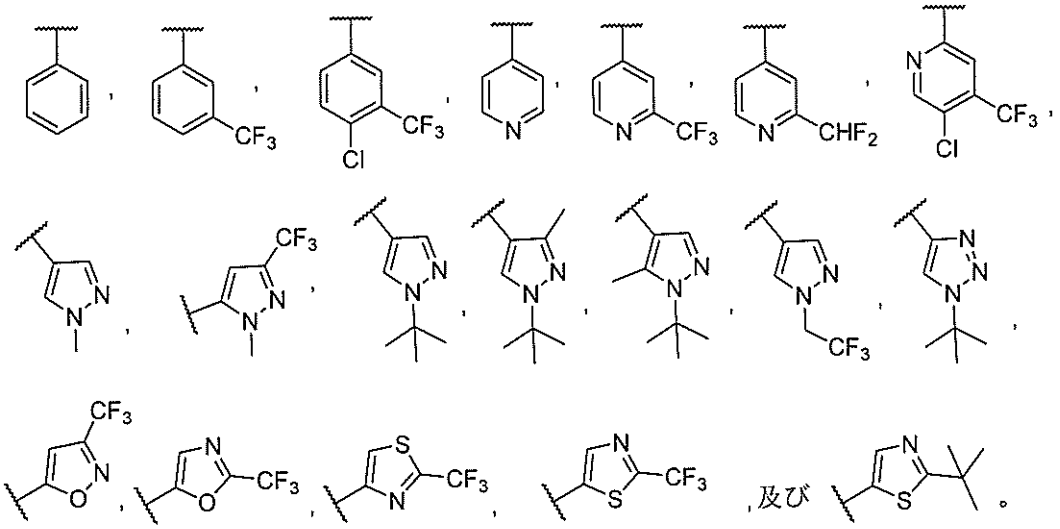


。

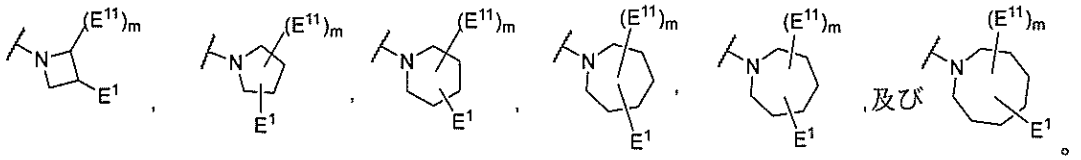
【０１３６】
一部の実施形態では、Ｌ^{1}が、直接結合である場合、
【化９７】



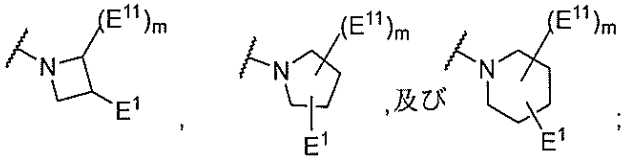
は、以下からなる群から選択される
【化９８】



【０１３７】
一部の実施形態では、Ｌ^{1}及びＲ^{3}は、それらが結合するＮ原子と一緒になって、環構造内に４～８個の原子を有する複素環を形成し、環構造は、以下からなる群から選択される
【化９９】



【０１３８】
一部の実施形態では、環構造は、以下からなる群から選択され、
【化１００】

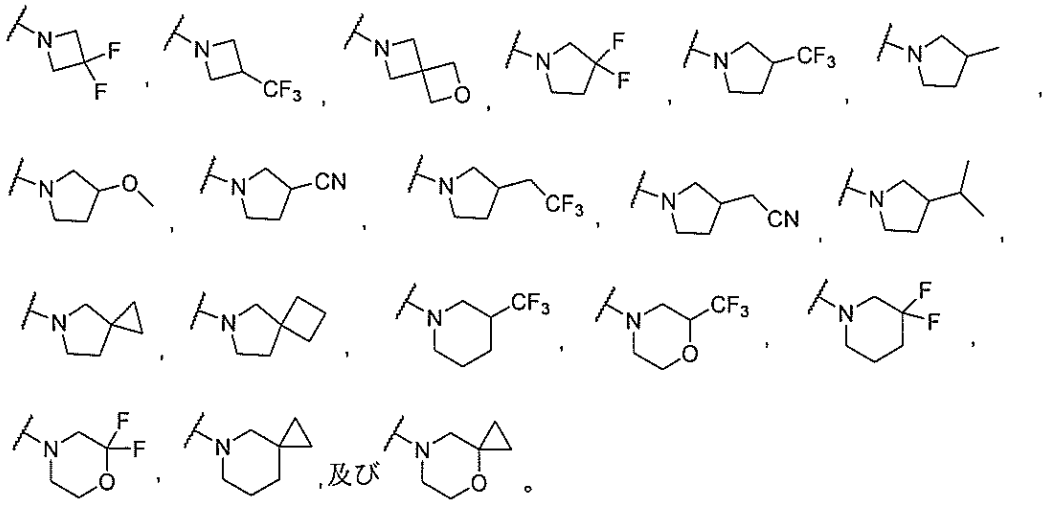


式中、炭素置換基部位は、E^1に結合している。

【０１３９】

一部の実施形態では、環構造は、以下からなる群から選択される：

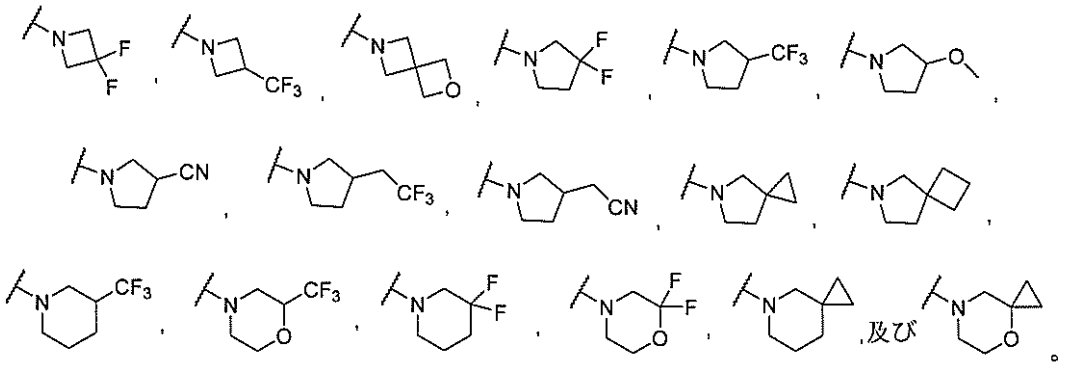
【化１０１】



【０１４０】

一部の実施形態では、環構造は、以下からなる群から選択される：

【化１０２】



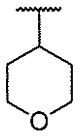
【０１４１】

一部の実施形態では、E^2は、ヒドロキシ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、H、C_1－C_6アルキル、アミン、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_1－C_6ハロアルキル、スルホン、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、アミド、アミン、C_1－C_6アシル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1－C_6ヒドロキシアル、オキソ、シアノ、及びC_1－C_6シアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【０１４２】

一部の実施形態では、E^2は、H、Ｍｅ、NMe_2、ＯＨ、ＯＭｅ、ＣＮ、SO_2Me、及び

【化１０３】



からなる群から選択される。

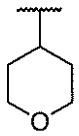
【０１４３】

一部の実施形態では、E^2は、Ｈ、Ｍｅ、NMe_2、ＯＨ、ＯＭｅ、ＣＮ、及びSO_2Meからなる群から選択される。

【０１４４】

一部の実施形態では、E^2は、

【化１０４】

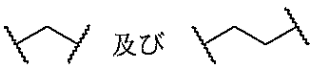


である。

【０１４５】

一部の実施形態では、L^2は、直接結合、

【化１０５】

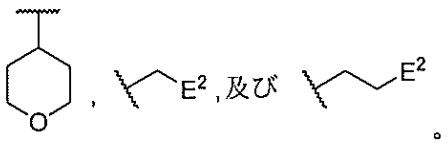


からなる群から選択され、結合部位のうちの１つは、E^2に結合される。

【０１４６】

一部の実施形態では、L^2-E^2は、以下からなる群から選択される：

【化１０６】

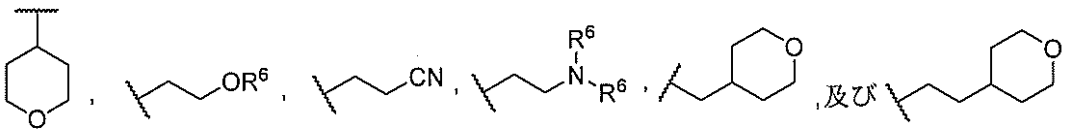


。

【０１４７】

一部の実施形態では、L^2-E^2は、以下からなる群から選択され、

【化１０７】



式中、R^6は、各出現において、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、

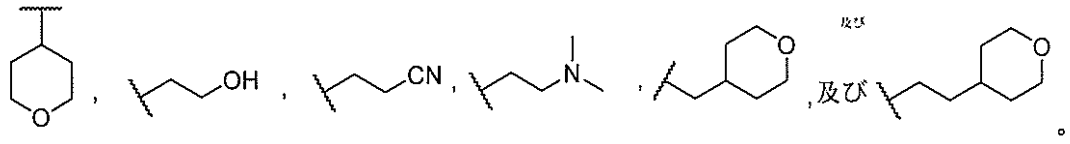
及びＣ１－Ｃ６アシルからなる群から独立して選択される。

【０１４８】

一部の実施形態では、Ｌ２－Ｅ２は、以下からなる群から選択される

【化１０８】

。

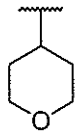


。

【０１４９】

一部の実施形態では、Ｌ２－Ｅ２は、

【化１０９】



である。

【０１５０】

一部の実施形態では、Ｌ２－Ｅ２は、Ｈ、アルキル、又はシクロアルキルである。

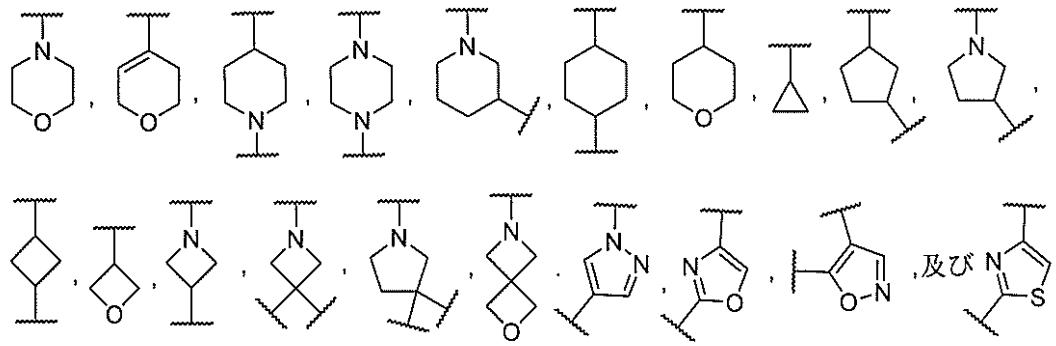
【０１５１】

一部の実施形態では、Ｅ３は、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシルアルキル、シアノ、スルホニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アシル、アミン、Ｃ１－Ｃ６アミノアルキル、アミド、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル；任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基は、各出現において、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシアルキル、アミド、アミン、Ｃ１－Ｃ６アミノアルキル、Ｃ１－Ｃ６アシル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、Ｃ１－Ｃ６シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル；任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、アミド、アミン、Ｃ１－Ｃ６アシル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール；並びに任意選択的に置換されたシクロアルキルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたシクロアルキル、からなる群から選択される。

【０１５２】

一部の実施形態では、Ｅ３は、Ｈ、Ｍｅ、Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、ＳＯ２Ｍｅ、ＯＲ６、ＣＮ、

【化１１０】

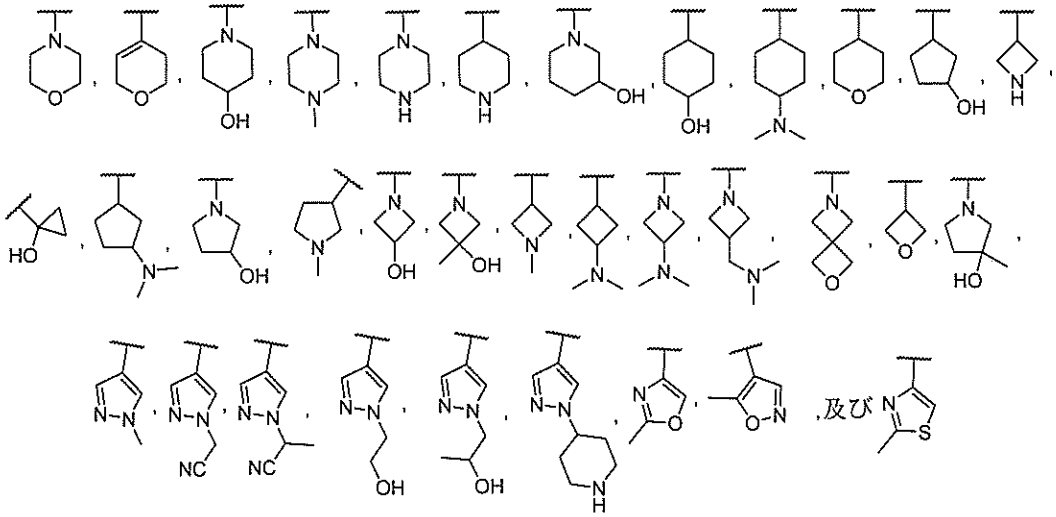


からなる群から選択され、式中、R^6は、各出現において、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、又はC_1－C_6アシルであり、結合部位のうちの１つが、E^3に結合している。

【０１５３】

一部の実施形態では、E^3は、Ｈ、Ｍｅ、NMe_2、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、SO_2Me、ＯＨ、ＣＮ、

【化１１１】

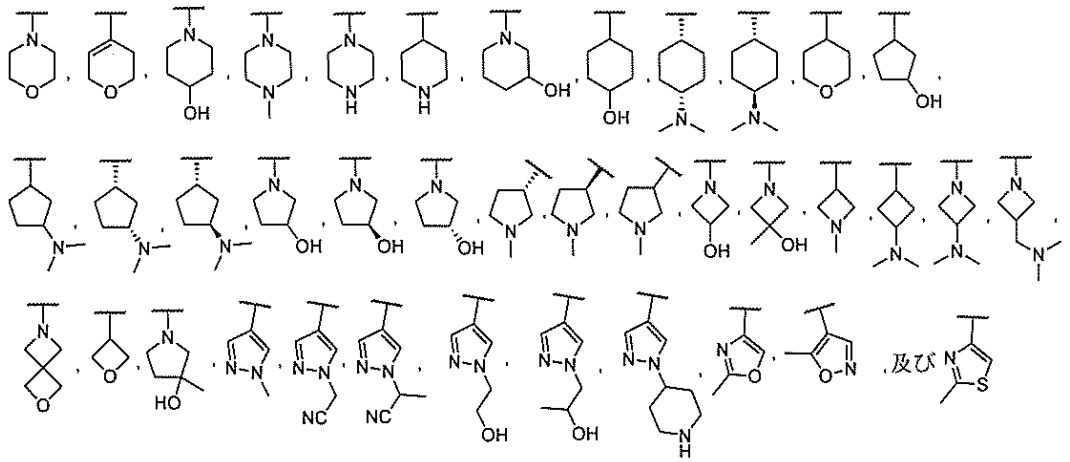


からなる群から選択される。

【０１５４】

一部の実施形態では、E^3は、Ｈ、Ｍｅ、NMe_2、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、SO_2Me、ＯＨ、ＣＮ、

【化１１２】



からなる群から選択される。

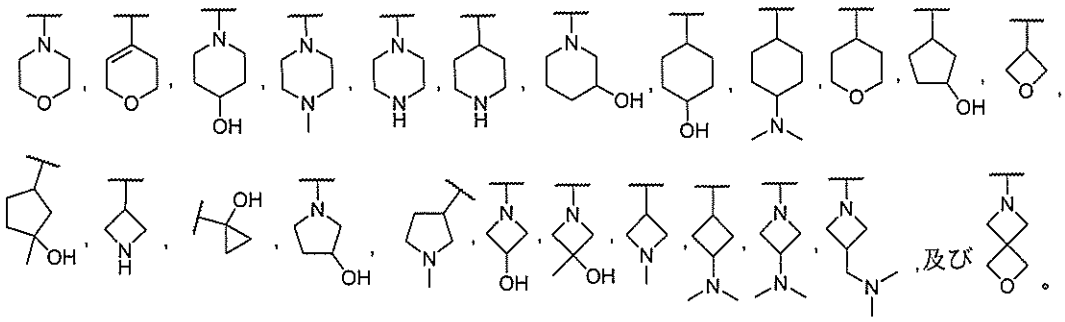
【０１５５】

一部の実施形態では、E^3は、Ｈ、Ｍｅ、Ｎ（R^6）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、SO_2Me、OR^6、及びＣＮからなる群から選択される。

【０１５６】

一部の実施形態では、E^3は、以下からなる群から選択される

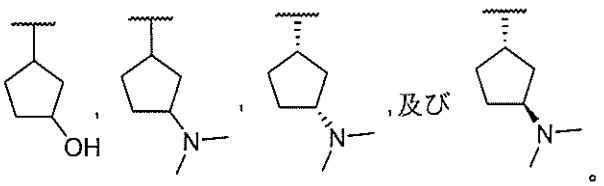
【化１１３】



【０１５７】

一部の実施形態では、E^3は、以下からなる群から選択される：

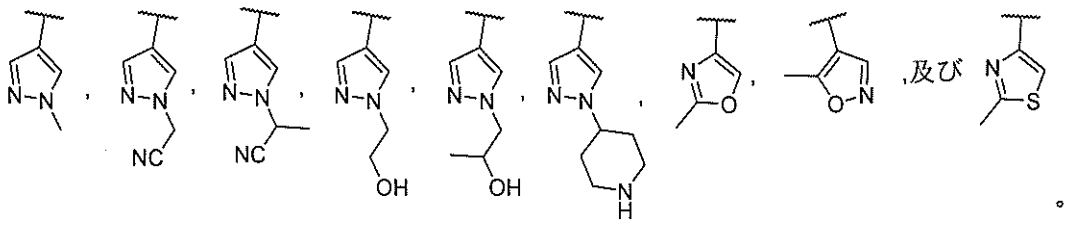
【化１１４】



【０１５８】

一部の実施形態では、E^3は、以下からなる群から選択される：

【化１１５】



。

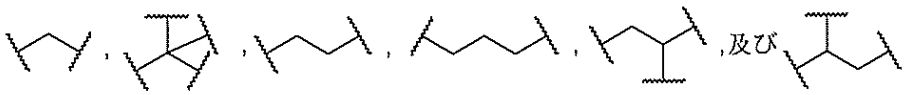
【０１５９】

一部の実施形態では、Ｅ^{31}は、各出現において、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、オキセタニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルアルキル、シアノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シアノアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択されるか、又はＥ^{31}の２回の出現が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル環を形成する。一部の実施形態では、Ｅ^{31}は、各出現において、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＯＭｅ、ＯＥｔ、オキセタニル、ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｆ、及びＣＮからなる群から独立して選択されるか、又はＥ^{31}の２回の出現が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロピル環を形成する。

【０１６０】

一部の実施形態では、Ｌ^{3}は、直接結合、

【化１１６】

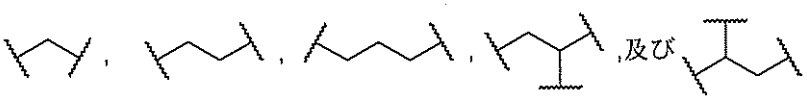


からなる群から選択される。

【０１６１】

一部の実施形態では、Ｌ^{3}は、直接結合、

【化１１７】

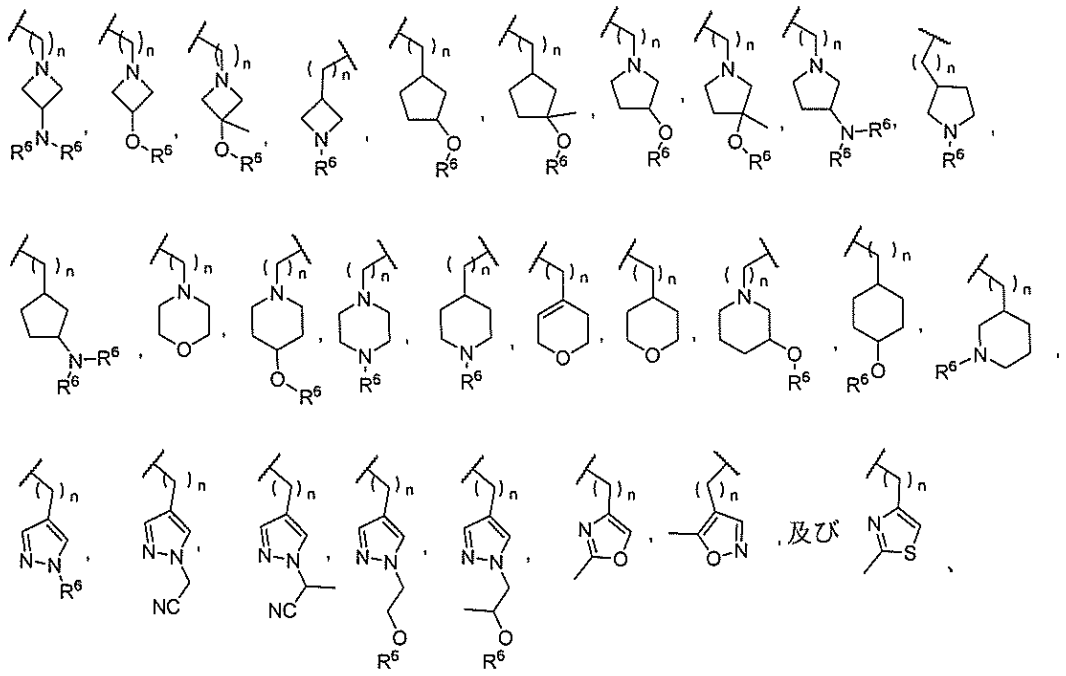


からなる群から選択される。

【０１６２】

一部の実施形態では、Ｌ^3（Ｅ^3）（Ｅ^{31}）$_p$は、以下からなる群から選択され、

【化１１８】

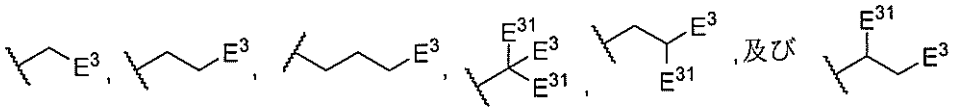


式中、R^6は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択される。

【０１６３】

一部の実施形態では、L^3（E^3）（E^{31}）$_p$は、以下からなる群から選択され、

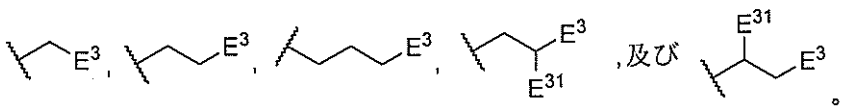
【化１１９】



【０１６４】

一部の実施形態では、L^3（E^3）（E^{31}）$_p$は、以下からなる群から選択される：

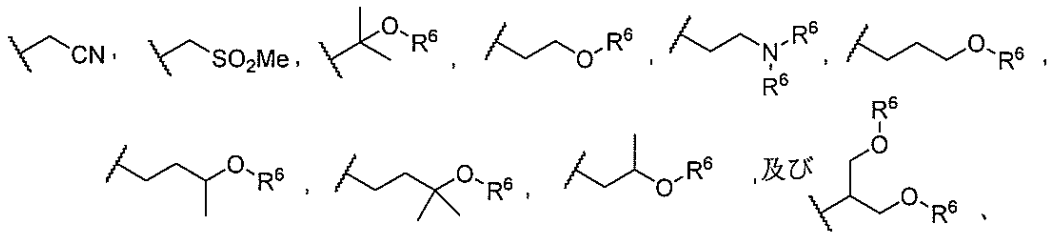
【化１２０】



【０１６５】

一部の実施形態では、L^3（E^3）（E^{31}）$_p$は、以下からなる群から選択され、

【化１２１】

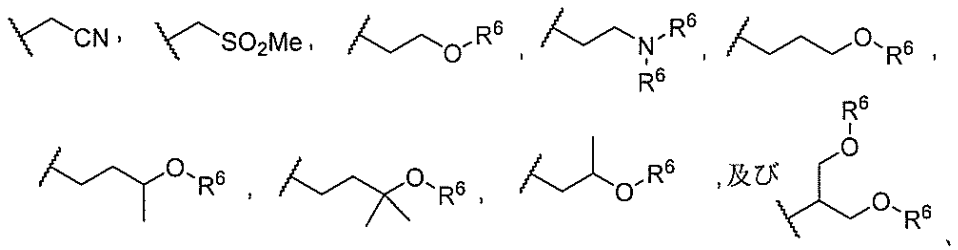


式中、R^6は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択される。

【０１６６】

一部の実施形態では、L^3（E^3）（E^{31}）$_p$は、以下からなる群から選択され、

【化１２２】



式中、R^6は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択される。

【０１６７】

一部の実施形態では、E^7は、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、尿素、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、からなる群から選択される。

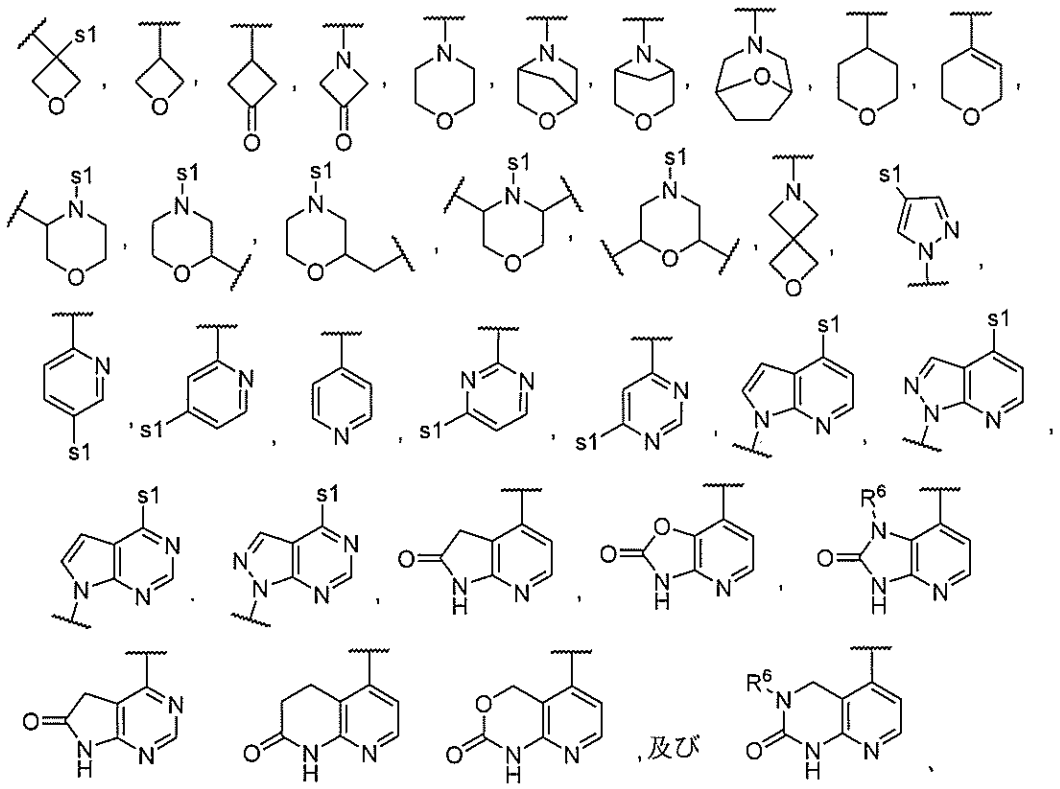
【０１６８】

一部の実施形態では、E^7は、H、

任意選択的に置換されたヘテロシクリルであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホンからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、並びに

任意選択的に置換されたヘテロアリールであって、任意選択的に置換された置換基が、各出現において、アルキル、アルコキシ、アミド、カルバモイル、尿素、アミン、アシル、カルバモイル、ホルミル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及びシアノからなる群から独立して選択される、任意選択的に置換されたヘテロアリール、からなる群から選択される。

【０１６９】
一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択され、
【化１２３】



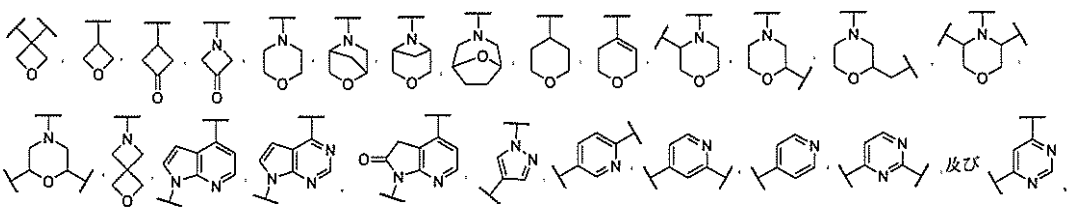
式中、Ｒ^{6}は、各出現において、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシルからなる群から独立して選択され、ｓ１は、Ｘ^{1}－Ｘ^{4}環への結合部位を示し、ｓ１が存在する場合には、
【化１２４】



は、任意選択の置換基の部位を示すか、又はｓ１が存在しない場合には、
【化１２５】



は、環への結合部位を示す。
【０１７０】
一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択され、
【化１２６】

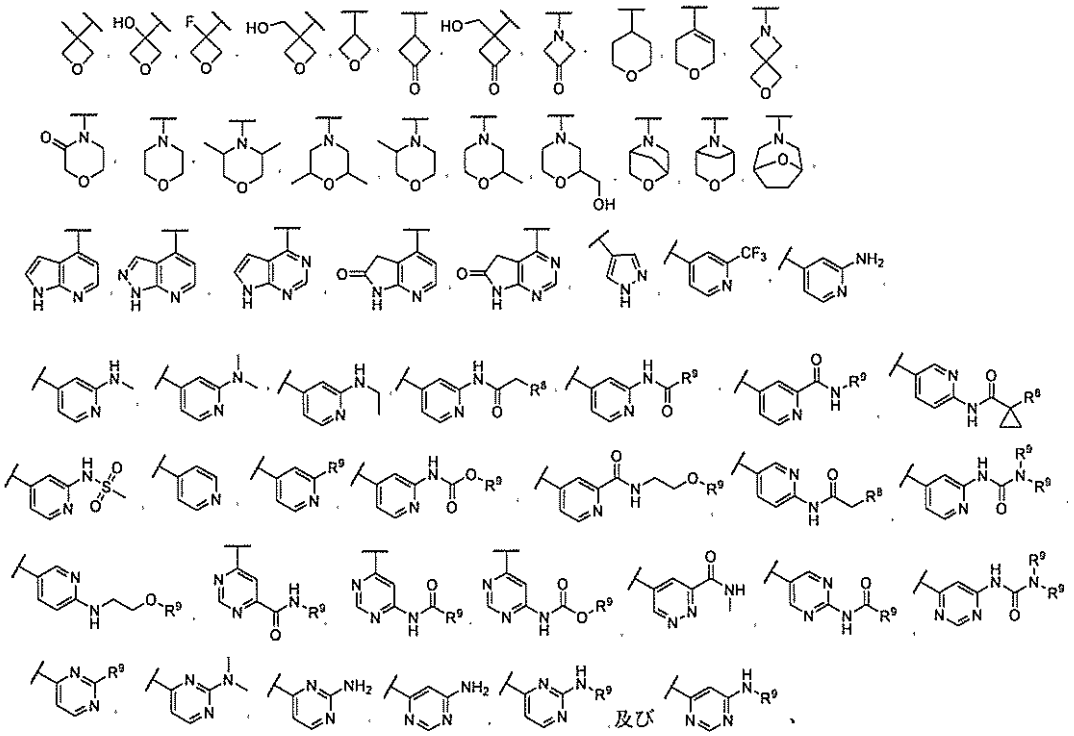


式中、R^6は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択され、２つ以上の結合部位が存在する場合、結合部位の一方が環に結合し、結合部位の他方が、任意選択の置換基に結合する。

【０１７１】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択され、

【化１２７】

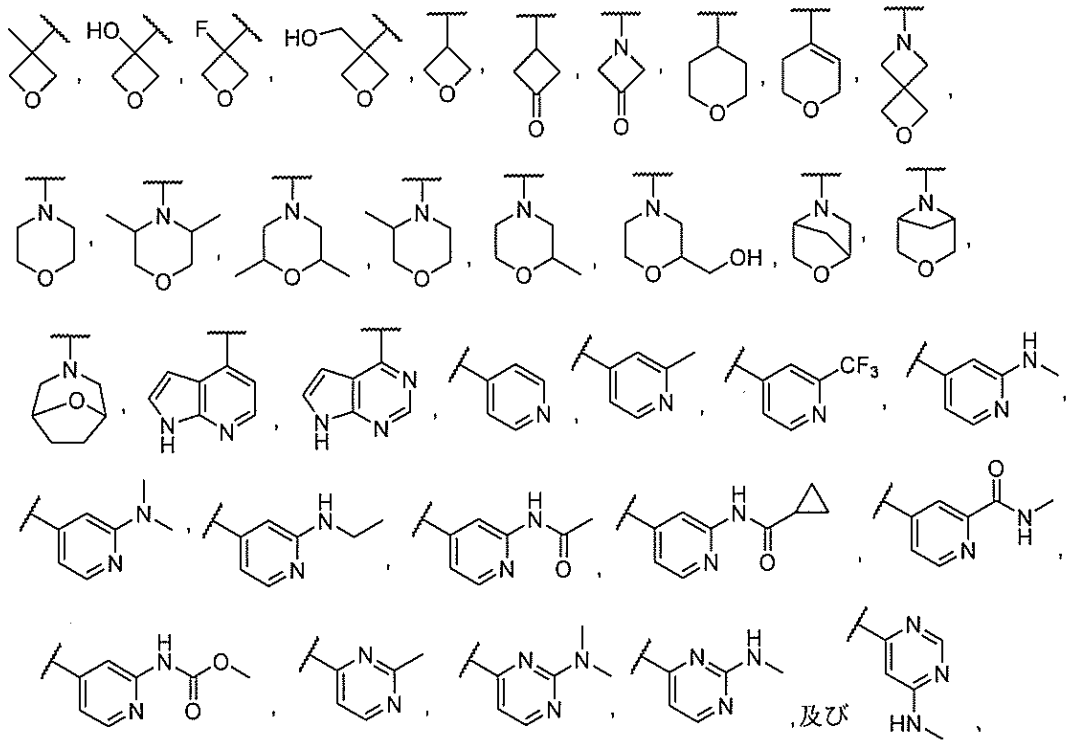


式中、R^6は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択され、R^8は、H、OH、アルコキシ、シアノ、F、及びアミノからなる群から選択され、R^9は、各出現において、H、C_1－C_6アルキル、及びC_3－C_5シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

【０１７２】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択され、

【化１２８】

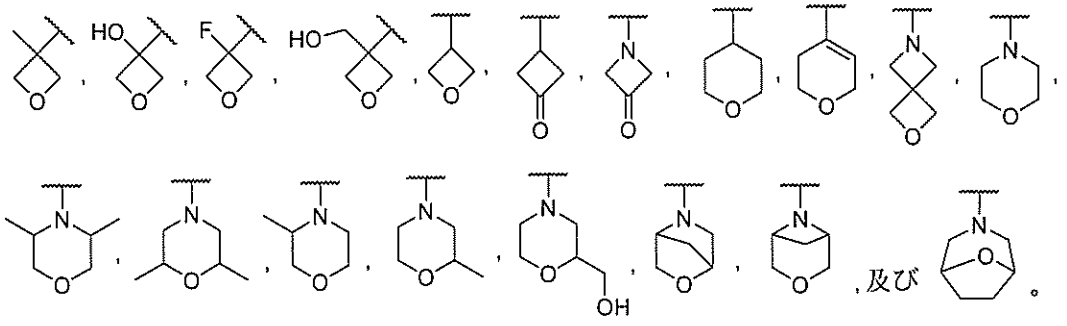


式中、R^6は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、及びC_1－C_6アシルからなる群から独立して選択される。

【０１７３】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

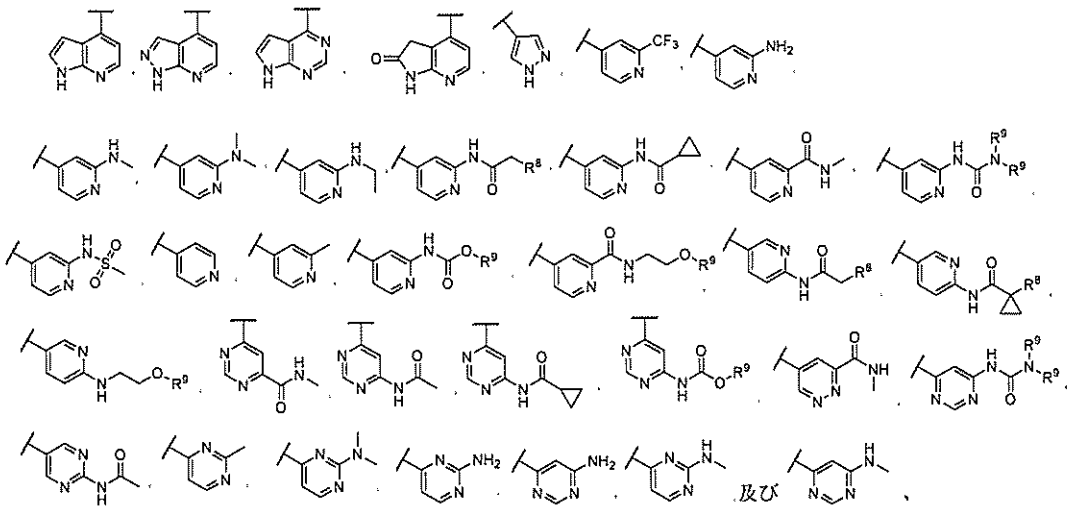
【化１２９】



【０１７４】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

【化１３０】

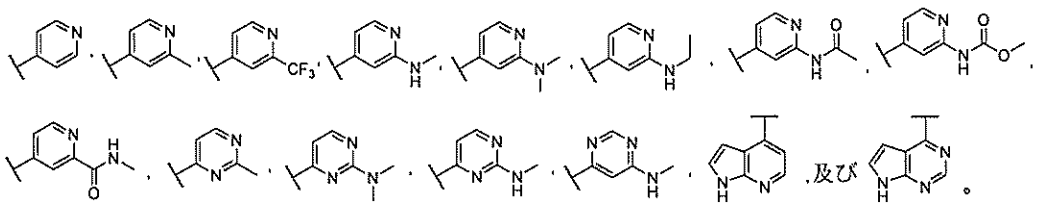


式中、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択され、R^9は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、及びC_3－C_5シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

【０１７５】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

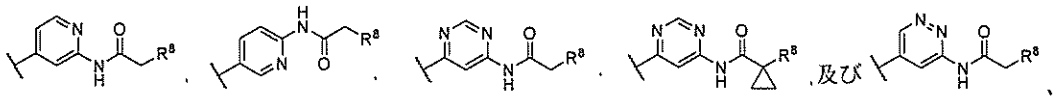
【化１３１】



【０１７６】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択され、

【化１３２】

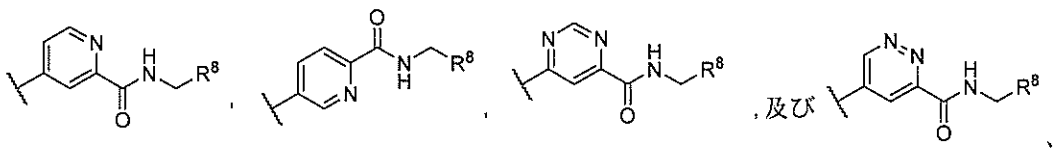


式中、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される。

【０１７７】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択され、

【化１３３】

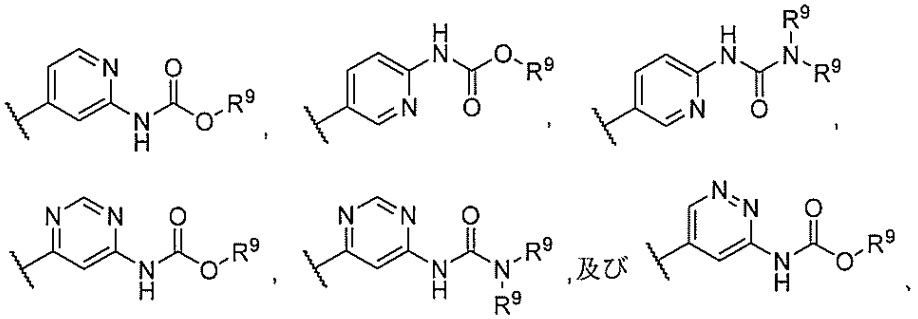


式中、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される。

【０１７８】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択され、

【化１３４】

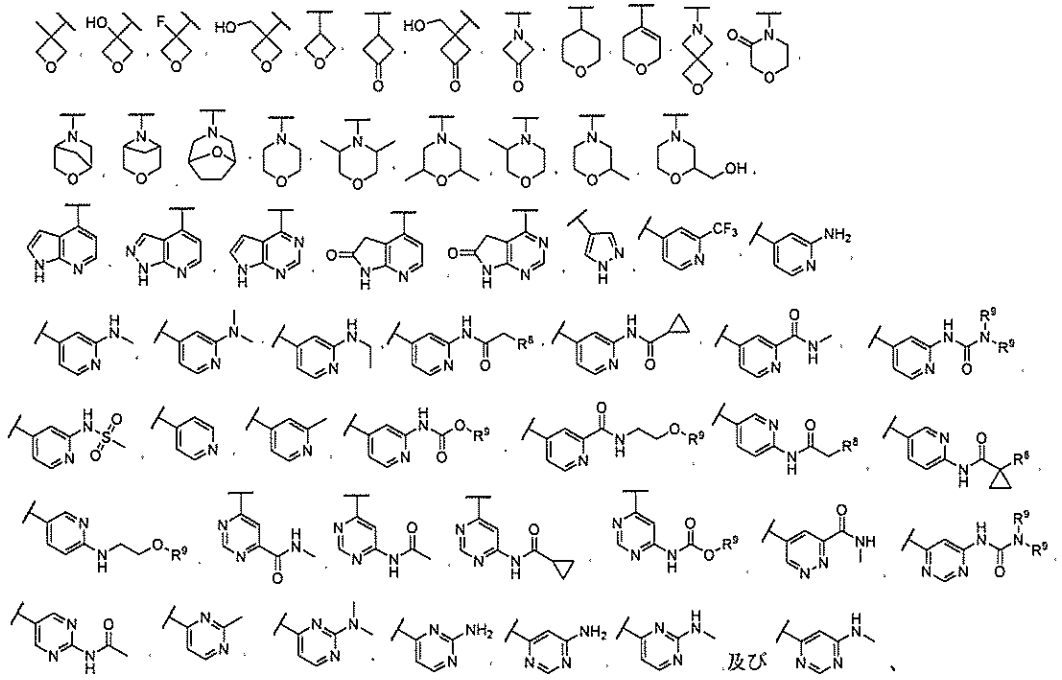


式中、R^9は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、及びC_3－C_5シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

【０１７９】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

【化１３５】



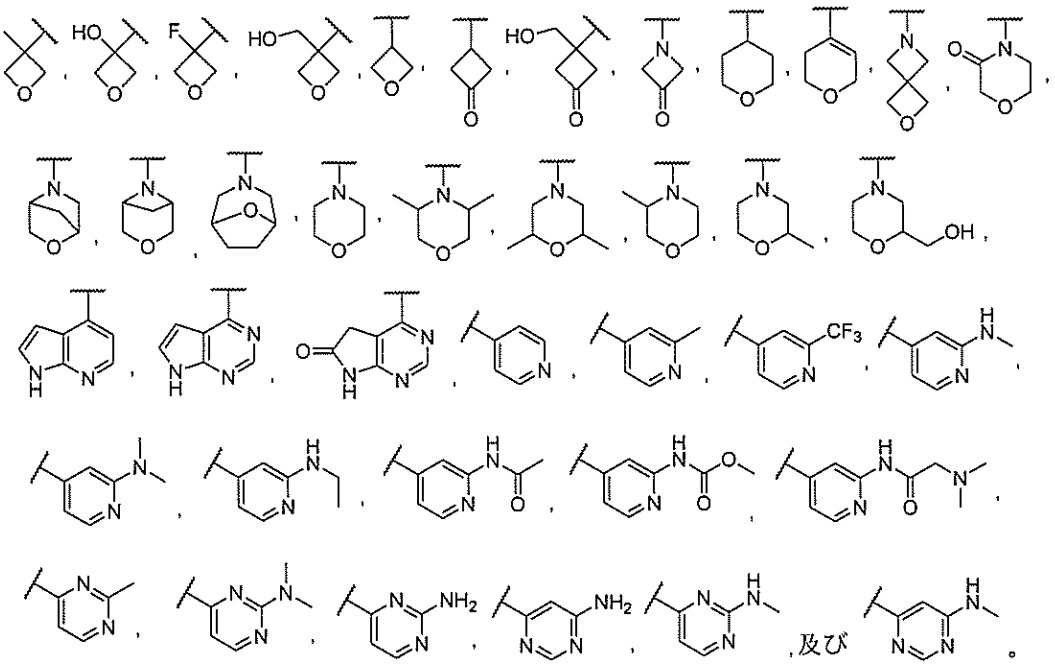
式中、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択され

る。

【０１８０】

一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択される

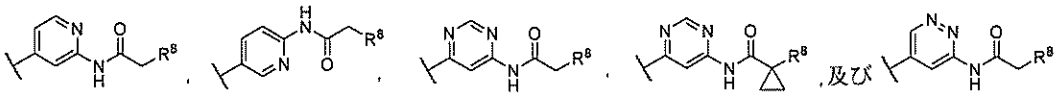
【化１３６】



【０１８１】

一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択され、

【化１３７】

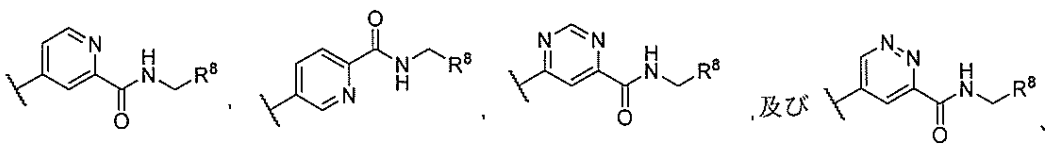


式中、Ｒ^{8}は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される。

【０１８２】

一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択され、

【化１３８】

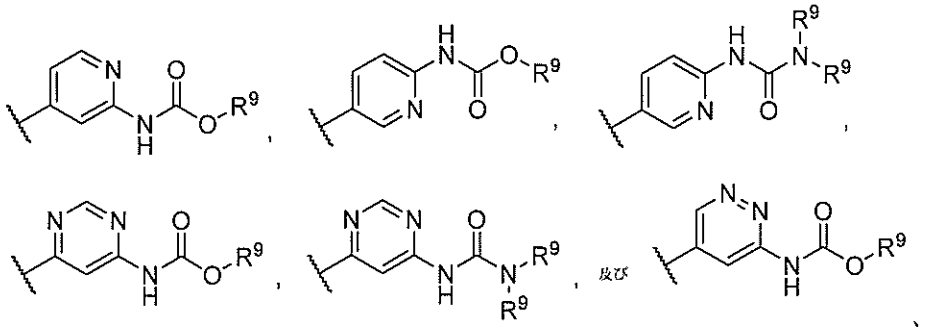


式中、Ｒ^{8}は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される。

【０１８３】

一部の実施形態では、Ｅ^{7}は、以下からなる群から選択され、

【化１３９】

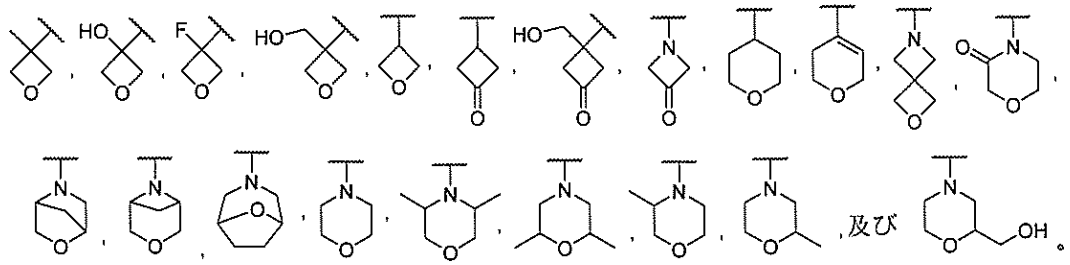


式中、R^9は、各出現において、Ｈ、C_1－C_6アルキル、及びC_3－C_5シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

【０１８４】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

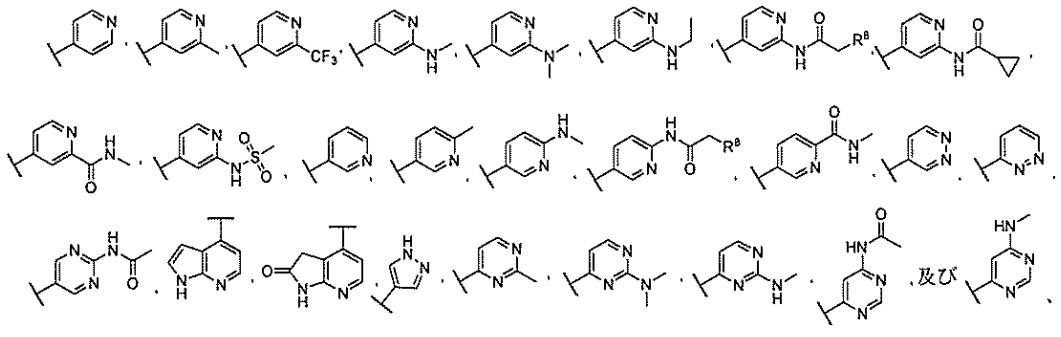
【化１４０】



【０１８５】

一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される

【化１４１】

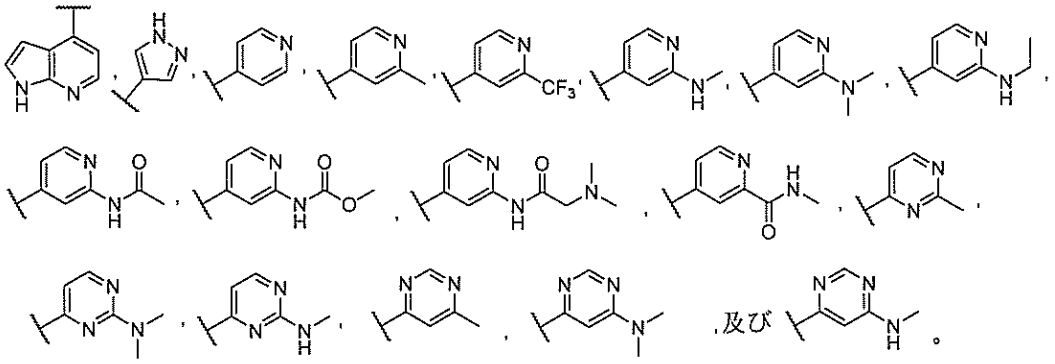


式中、R^8は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、及びアミノからなる群から選択される。

【０１８６】

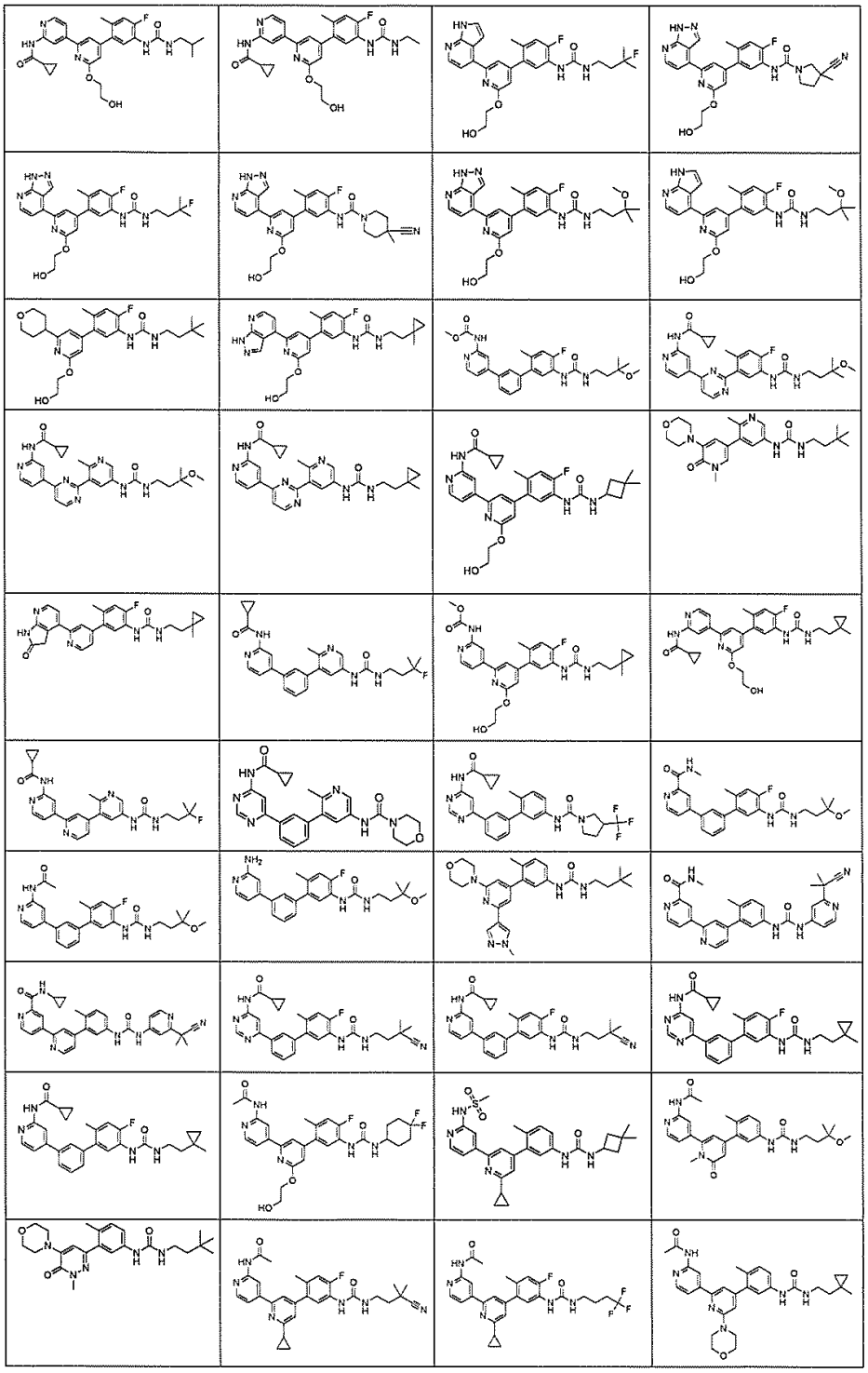
一部の実施形態では、E^7は、以下からなる群から選択される：

【化１４２】

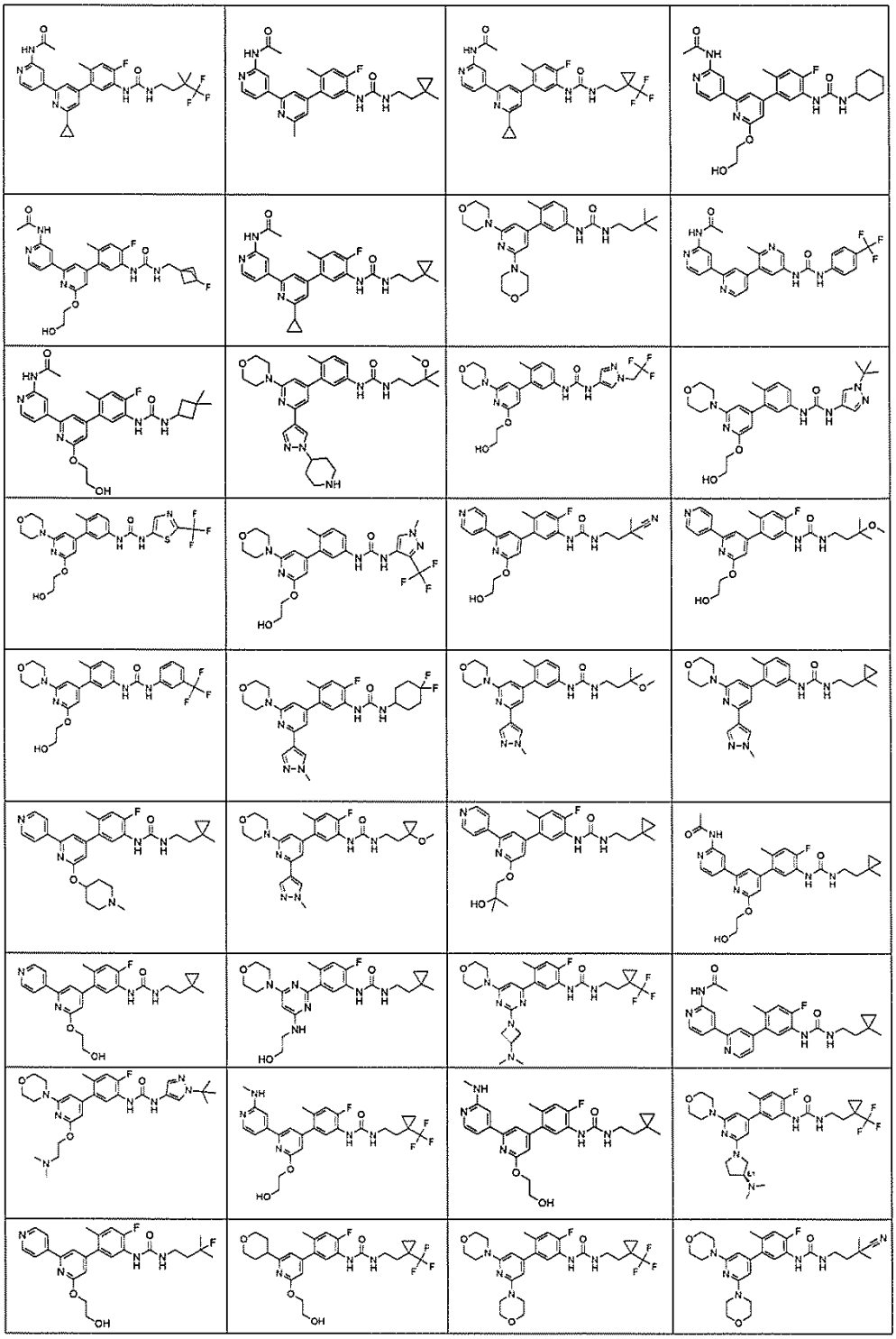


【０１８７】
一部の実施形態では、X^5は、Ｎであり、X^6は、ＣＨ又はＣＦである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＨ又はＣＦであり、X^6は、Ｎである。一部の実施形態では、X^5及びX^6は、ＣＨである。一部の実施形態では、X^5は、Ｎであり、X^6は、ＣＨである。一部の実施形態では、X^5は、Ｎであり、X^6は、ＣＦである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＨであり、X^6は、Ｎである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＦであり、X^6は、Ｎである。一部の実施形態では、X^5及びX^6は、ＣＨ又はＣＦである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＨであり、X^6は、ＣＨである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＨであり、X^6は、ＣＦである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＦであり、X^6は、ＣＨである。一部の実施形態では、X^5は、ＣＦであり、X^6は、ＣＦである。
【０１８８】
一部の実施形態では、R^1は、Ｈ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、及びハロゲンからなる群から選択される。一部の実施形態では、R^1は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、ＣＮ、及びハロゲンからなる群から選択される。一部の実施形態では、R^1は、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｆ、Ｂｒ、及びＣｌからなる群から選択される。一部の実施形態では、R^1は、Ｍｅ及びＦからなる群から選択される。
【０１８９】
一部の実施形態では、R^2は、Ｈ又はＦである。一部の実施形態では、R^2は、Ｈである。一部の実施形態では、R^2は、Ｆである。
【０１９０】
一部の実施形態では、R^3は、Ｈ又はＭｅである。一部の実施形態では、R^3は、Ｈである。
【０１９１】
一部の実施形態では、R^4は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^4は、Ｈ又はＭｅである。
【０１９２】
一部の実施形態では、R^5は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、及びハロゲンからなる群から選択される。一部の実施形態では、R^5は、Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ、Ｆ、及びＣｌからなる群から選択される。一部の実施形態では、R^5は、Ｈである。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるのは、以下の群から選択される化合物、

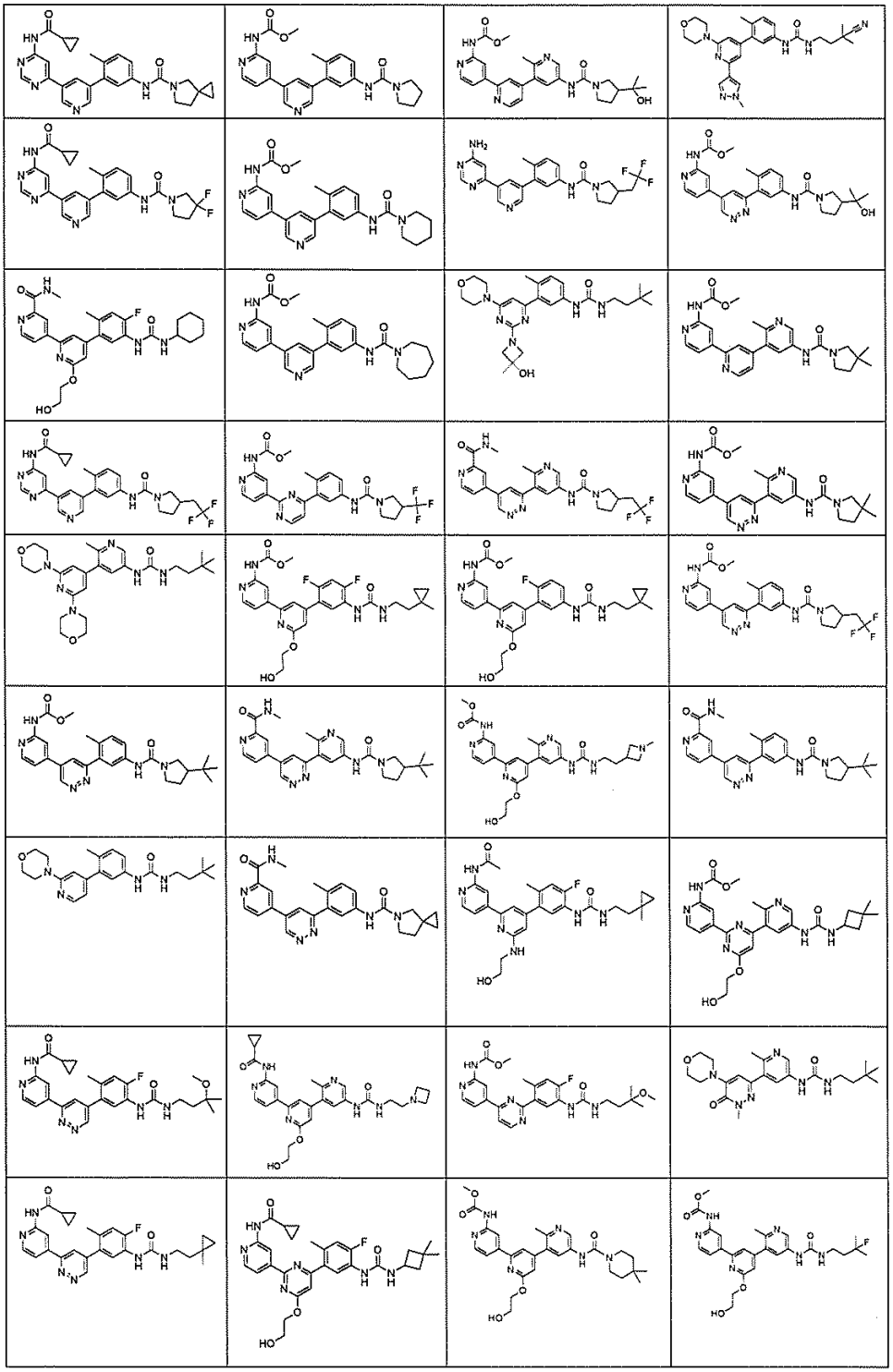
【化１４３－１】



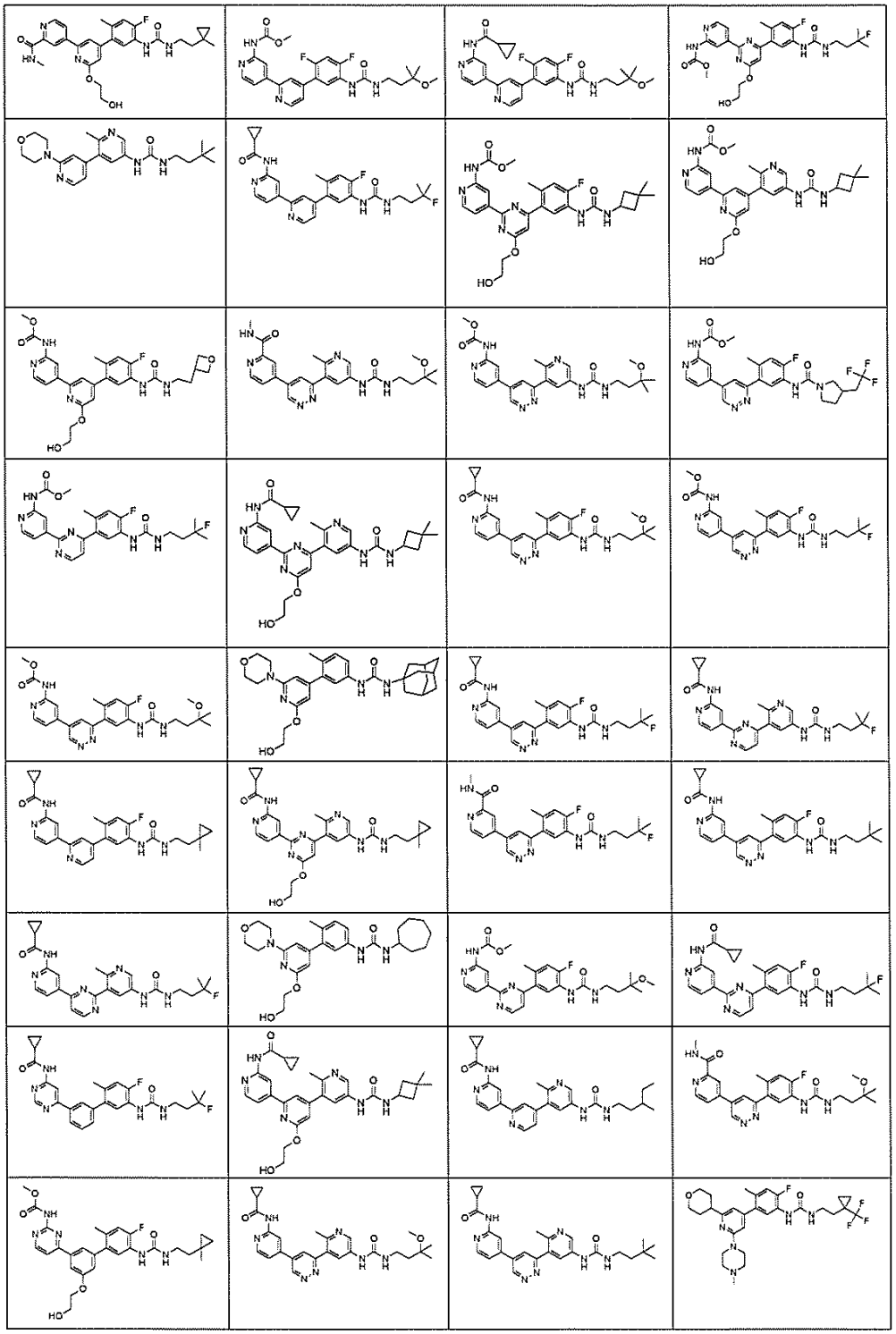
【化１４３－２】



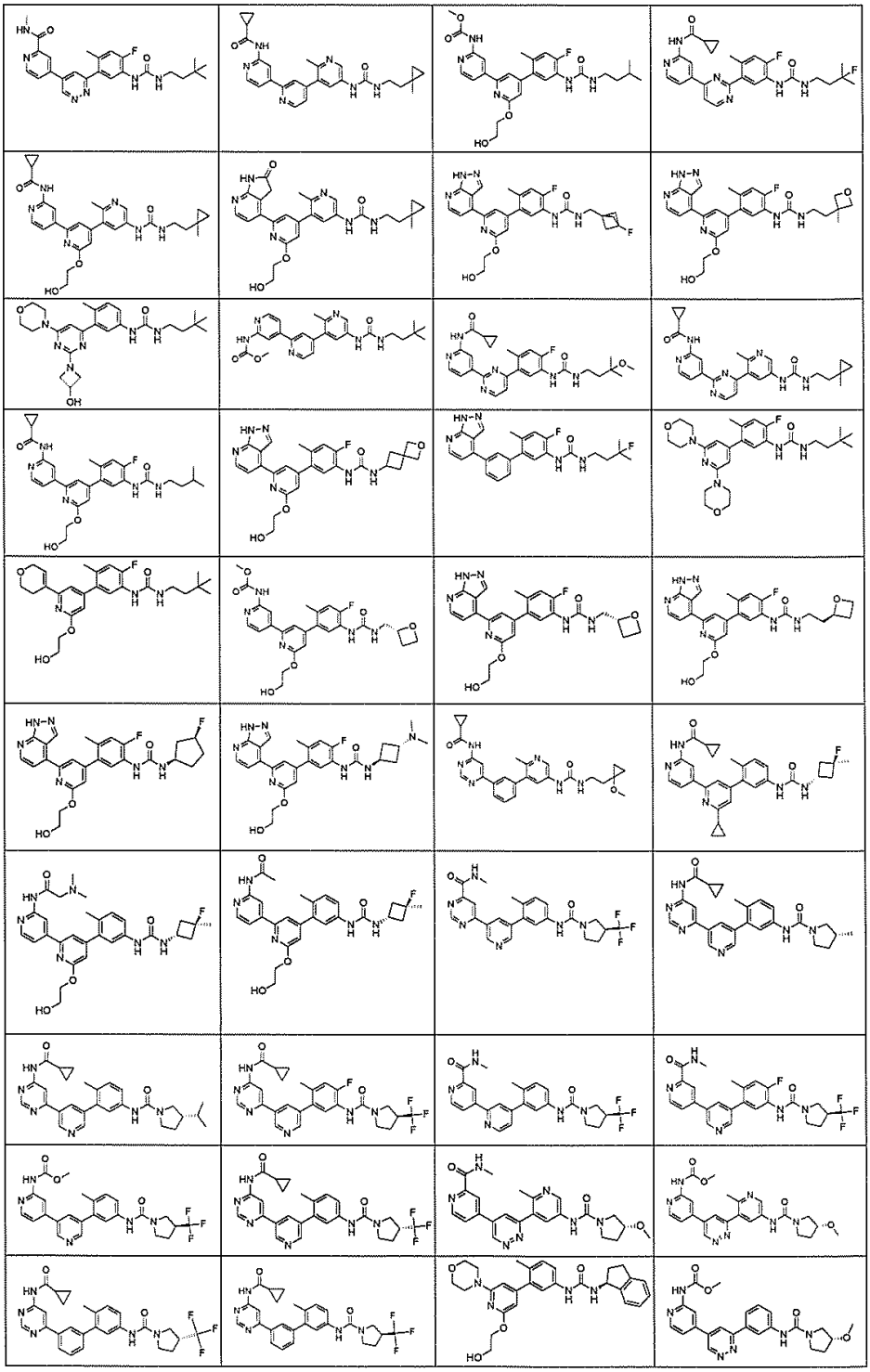
【化１４３－３】



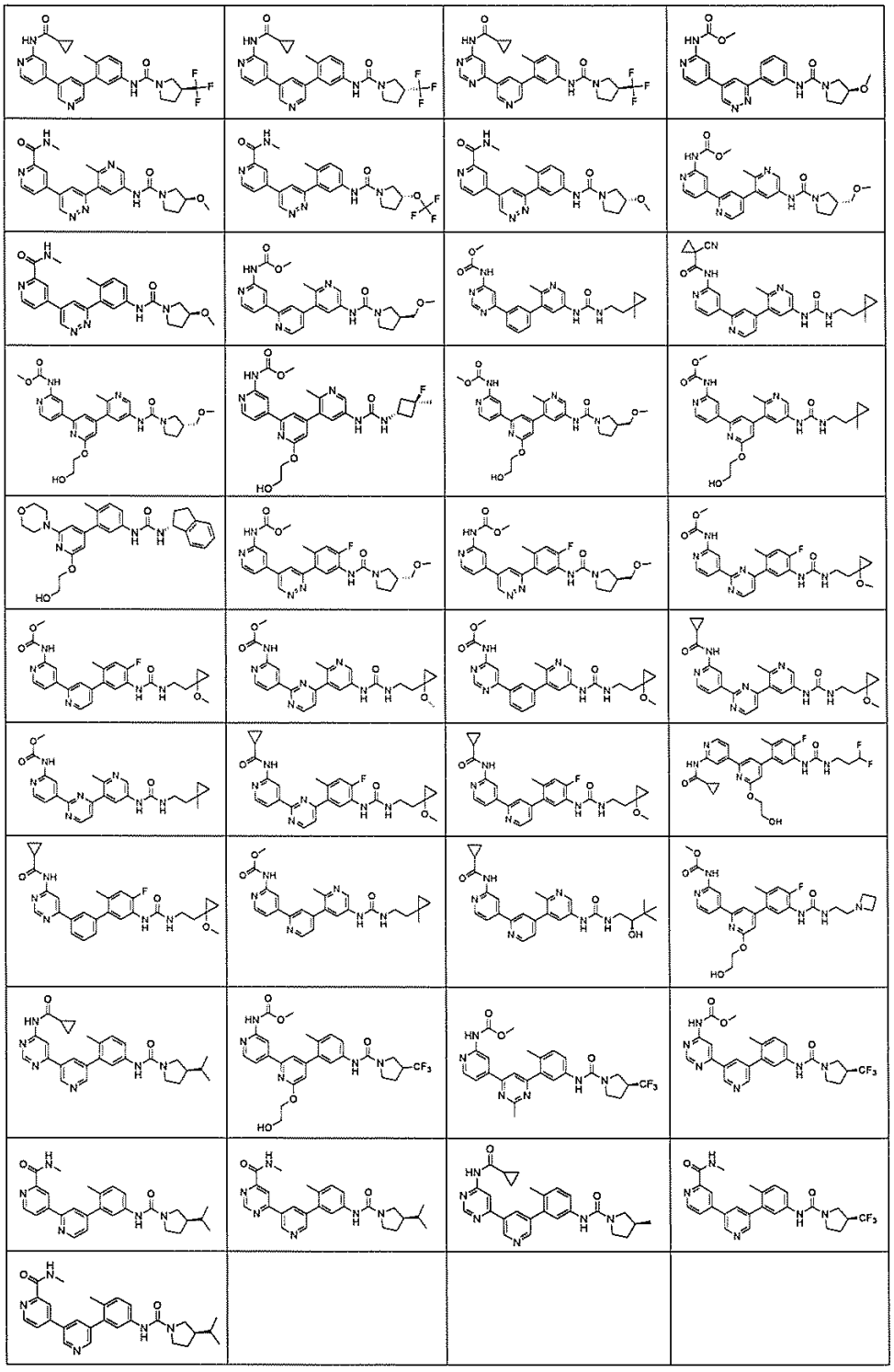
【化１４３－４】



【化１４３－５】



【化１４３－６】



又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体である。

【０１９４】

治療方法

本明細書に記載される化合物は、ＲＡＦ阻害剤、例えば、ＢＲＡＦ阻害剤又はＣＲＡＦ阻害剤として機能することができ、したがって、がんのような疾患及び障害の治療を必要とする患者における治療に有用である。例示的ながんとしては、黒色腫、多発性骨髄腫、甲状腺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、結腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、固形腫瘍、血液由来のがん、有毛細胞白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、

又はＲＡＳ→ＲＡＦ→ＭＥＫ→ＥＲＫシグナル伝達経路の活性化によって引き起こされた他のがんが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、本明細書に記載されるがんは、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｘ駆動がん、非定型ＢＲＡＦ変異がん、ＢＲＡＦ融合がん、ＣＲＡＦ融合がん、又はＲＡＳ変異体がんである。一部の実施形態では、がんは、ＢＲＡＦ発がん性変異を有する。一部の実施形態では、がんは、ＲＡＳ発がん性変異を有する。一部の実施形態では、ＲＡＳ発がん性変異は、ＲＡＳ　Ｑ６１Ｒ又はＱ６１Ｋ変異である。一部の実施形態では、がんは、ＮＦ１発がん性変異を有する。一部の実施形態では、肺がんは、非小肺がん（ＮＳＣＬ）である。一部の実施形態では、結腸直腸がんは、結腸がんである。一部の実施形態では、結腸直腸がんは、直腸がんである。

【０１９５】

本明細書に提供される化合物は、そのような治療を必要とする患者（動物及びヒト）に、最適な医薬有効性を提供するであろう用量で投与することができる。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択される特定の化合物又は組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、患者の年齢と状態、その後患者が従う併用投薬又は特別食、及び当業者が認識するであろう他の要因によっても、患者ごとに異なり、適切な用量は、最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解されよう。上述の臨床状態及び疾患を治療するために、本明細書に提供される化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、又は直腸に投与され得る。非経口投与には、皮下注射、静脈内若しくは筋肉内注射、又は注入技術が含まれ得る。

【０１９６】

治療は、望ましい限り長時間、又は短期間継続することができる。組成物は、例えば、１日１～４回以上のレジメンで投与されてもよい。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約１年、又は無期限とすることができる。治療期間は、所望の結果が達成されたときに終了することができる。

【０１９７】

併用療法

本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に記載される本開示の化合物は、本明細書に記載されるがんなどの、本明細書に記載される障害を治療するために、１つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。例えば、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載される本開示の化合物、１つ以上の追加の治療剤、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、本開示に提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される本開示の化合物、及び１つの追加の治療剤が投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される本開示の化合物、及び２つの追加の治療剤が投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される本開示の化合物、及び３つの追加の治療剤が投与される。併用療法は、２つ以上の治療剤を投与することにより達成することができ、その各々は、別々に製剤化され、投与される。例えば、本明細書に記載される本開示の化合物、及び追加の治療剤は、別々に製剤化及び投与することができる。併用療法はまた、２つ以上の治療剤を単一の製剤、例えば、１つの治療剤としての本明細書に記載される本開示の化合物と、ＭＡＰＫ経路阻害剤若しくは化学療法剤などの１つ以上の追加の治療剤とを含む医薬組成物で投与することにより、達成することができる。例えば、本明細書に記載される本開示の化合物、及び追加の治療剤は、単一の製剤で投与することができる。他の併用もまた、併用療法に包含される。併用療法で２つ以上の薬剤を同時に投与することができるが、それらが同時に投与される必要はない。例えば、第１の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与は、数分間、数時間、数日間、又は数週間、第２の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与に先行することができる。ゆえに、２つ以上の薬剤は、互いに数分以内に投与されるか、又は互いに、１、２、３、６、９、１２、１５、１８、又は２４時間以内に投与されるか、又は互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４日以内に投与されるか、又は互いに２、３、４、５、６、７、８、９週間以内に、投与

することができる。一部の場合においては、更に長い間隔も、可能である。多くの場合において、併用療法で使用される２つ以上の薬剤は、同時に患者の身体内に存在することが望ましいが、必須ではない。

【０１９８】

併用療法はまた、成分薬剤の異なる順序を使用して、併用される薬剤のうちの１つ以上の、２回以上の投与を含むこともできる。例えば薬剤Ｘと薬剤Ｙとを併用で使用する場合には、それらを任意の組み合わせで１回以上、連続的に投与することができ、例えばＸ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ－Ｙなどの順序である。

【０１９９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ＭＡＰＫ経路阻害剤を含む他の薬剤と組み合わされる。一部の実施形態では、他の薬剤は、ＲＡＳの阻害剤である。一部の実施形態では、他の薬剤は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの阻害剤である。一部の実施形態では、他の薬剤は、ＭＥＫ阻害剤である。一部の実施形態では、他の薬剤は、ＥＲＫ阻害剤である。

【０２００】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、免疫調節剤と組み合わされる。一部の実施形態では、免疫調節性は、適応免疫応答を強化する。一部の実施形態では、免疫調節性は、抗原提示細胞の活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節剤は、マクロファージを含む骨髄細胞の抗腫瘍活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節性は、ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節剤は、細胞傷害性Ｔ細胞を含むエフェクターＴ細胞の活性を強化する。

【０２０１】

一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物と組み合わせて投与され得る１つ以上の追加の治療剤は、ＭＡＰＫ経路阻害剤であってもよい。こうしたＭＡＰＫ経路阻害剤としては、例えば、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、及びＲａｓ阻害剤が挙げられる。

【０２０２】

例示的なＭＥＫ阻害剤としては、限定されるものではないが、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、ミルダメチニブ及びそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なＥＲＫ阻害剤としては、限定されるものではないが、ウリキセルチニブ、ＳＣＨ７７２９８４、ＬＹ３２１４９９６、ラボキセルチニブ（ｒａｖｏｘｅｒｔｉｎｉｂ）、ＶＸ－１１ｅ、ＡＳＮ－００７、ＧＤＣ－０９９４、ＭＫ－８３５３、ＡＳＴＸ－０２９、ＬＴＴ４６２、ＫＯ－９４７、及びそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なＲａｓ阻害剤としては、限定されるものではないが、ＡＭＧ－５１０、ＭＲＴＸ８４９、ＡＲＳ－１６２０、ＡＲＳ－３２４８、ＬＹ３４９９４４６、及びそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【０２０３】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、限定されないが、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、又はアベルマブを含む抗ＰＤ－１又は抗ＰＤＬ－１治療薬を含む免疫調節剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＴＳＲ－０２２若しくはＭＢＧ４５３を含むがこれらに限定されない抗ＴＩＭ３（抗ＨＡＶｃｒ２）治療薬、レラトリマブ、ＬＡＧ５２５、若しくはＴＳＲ－０３３を含むがこれらに限定されない抗ＬＡＧ３治療薬、抗４－１ＢＢ（抗ＣＤ３７、抗ＴＮＦＲＳＦ９）、ＳＧＮ－４０、ＣＰ－８７０，８９３若しくはＲＯ７００９７８９を含むがこれらに限定されないＣＤ４０アゴニスト治療薬、Ｈｕ５Ｆ９－Ｇ４を含むがこれに限定されない抗ＣＤ４７治療薬、抗ＣＤ２０治療薬、抗ＣＤ３８治療薬、ＡＤＵ－Ｓ１００を含むがこれに限定されないＳＴＩＮＧアゴニスト、ＭＫ－１４５４、ＡＳＡ４０４、又はアミドベンズイミダゾールであり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、イピリムマブ、トレメリムマブを含む、抗ＣＴＬＡ４薬剤であってもよい。一部の実施形態では、追加の治療剤は、アザシチジン又はデシタビン、上皮成長因子阻害剤、スタチン、メトホルミン、アンジオテンシン受容体ブロッカー、サリドマ

イド、レナリドミド、ポマリドミド、プレドニゾン、又はデキサメタゾンを含むがこれらに限定されない他の免疫調節治療薬を含むがこれに限定されない、低メチル化剤であってもよい。一部の実施形態では、追加の治療剤は、標的治療剤、がんワクチン、及びＣＡＲ－Ｔ細胞療法を含む、免疫療法剤であってもよい。

【０２０４】

本明細書に記載される化合物は、がんを治療することが知られている他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。こうした他の治療剤としては、放射線療法、抗チューブリン剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＤＮＡ合成阻害剤、ＤＮＡ挿入剤、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン、ステロイド、抗ＥＧＦＲ薬、キナーゼ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子、ＣＤ４／ＣＤ６キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、ＤＮＡメチル化阻害剤、抗ＨＥＲ２剤、抗血管新生薬、プロテアソーム阻害剤、ＰＡＲＰ（ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ）阻害剤、細胞周期調節キナーゼ阻害剤、サリドマイド、レナリドミド、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）が挙げられる。

【０２０５】

一実施形態では、追加の治療剤は、抗チューブリン剤（例えば、パクリタキセル、ｎａｂ－パクリタキセルを含むがこれに限定されない注射用懸濁液用のパクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ビンクリスチン、アウリスタチン、又はメイタンシノイド）、ビノレルビン、ＤＮＡアルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミドを含むがこれらに限定されない）、ＤＮＡ挿入剤又はＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ドキソルビシン、ペグ化リポソームドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、又はエピルビシンなどのアントラサイクリン；トポテカン、イリノテカン、又はエキサテカンなどのカンプトテシンを含むがこれらに限定されない）、５－フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、５－アザシタジン（５－ａｚａ　ｃｙｔａｄｉｎｅ）、ゲムシタビン及びメトトレキサートが挙げられるがこれらに限定されない、化学療法剤であり得る。

【０２０６】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラパタニブ（ｌａｐａｔａｎｉｂ）、クリゾチニブ、ブリガチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アベマシクリブ、ＬＥＥ０１１、パルボシクリブ、カボザンチニブ、リプレチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、イデラリシブ、イブルチニブ、ＢＬＵ－６６７、ロキソ２９２、ラロトレクチニブ、及びキザルチニブを含むがこれらに限定されない、キナーゼ阻害剤であり得る。

【０２０７】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、及びエキセメスタンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、アビラテロンアセテート、エンザルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロンを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン剤、プレドニゾン及びデキサメタゾンを含むがこれらに限定されないステロイド剤、ネラパリブ（ｎｅｒａｐａｒｉｂ）、オラパリブ、タラゾパリブ、及びルカパリブを含むがこれらに限定されないＰＡＲＰ阻害剤、イリノテカン、カンプトテシン、エキサテカン、及びトポテカンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼＩ阻害剤、アントラサイクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、及びミトキサントロンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、及びベリノスタットを含むがこれらに限定されないヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、ＤＺＮｅｐ及び５－アザ－２’－デオキシシチジンを含むがこれらに限定されないＤＮＡメチル化阻害剤、ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブを含むがこれらに限定されない

プロテアソーム阻害剤、トラスツズマブ、アドトラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、及びパニツムマブを含むがこれらに限定されない生物学的薬剤であってもよい。

【０２０８】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ベバシズマブ、アフリベルセプト、及びＡＭＧ３８６を含むがこれらに限定されない、抗血管新生薬であり得る。

【０２０９】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＤＭ１、ＤＭ４、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、又はカンプトテシンのペイロードを含むがこれらに限定されない抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、ブレンツキシマブベドチン及びトラスツズマブエムタンシン、放射線療法、シプリューセル－Ｔを含むがこれに限定されない治療用ワクチンであり得る。

【０２１０】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、オートファジー阻害剤、ＵＬＫ１阻害剤、ＵＬＫ２阻害剤、ＵＬＫ１／ＵＬＫ２阻害剤などのＵＬＫ阻害剤、ＶＰＳ３４阻害剤、ＰＰＴ１阻害剤、又はリソソーム遮断剤を含むがこれらに限定されない、小胞輸送の阻害剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＤＣＣ－３１１６、ＳＡＲ４０５、ＳＢ０２０２４、ヒドロキシクロロキニン（ｈｙｄｒｏｘｙｃｈｌｏｒｏｑｕｉｎｉｎｅ）、クロロキン、及びＬＹＳ０５であり得る。

【０２１１】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＥＧＦＲ阻害剤であり得る。例示的なＥＧＦＲ阻害剤としては、セツキシマブ、オシメルチニブ、及びアファチニブ、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ゴセレリン及びロイプロリドを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体から選択される。

【０２１２】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ７４４、ＯＮ０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ＡＺＤ２１７１、バタブリン、オファツムツナブ（ｏｆａｔｕｍｔｕｎａｂ）、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Ｂｉｏ１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ１４０、ＣＣ８４９０、シレンギチド、ジャイマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ１００１、ＩＰｄＲ$_1$ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ３１７６１５、ニューラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ７４４、Ｓｄｘ１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、イリノテカン、リポソーマルドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－エチル］ベンゾイル］－、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、ＰＥＧ標識イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンシトレート、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、コンジュゲートしたエストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）６、Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（パイロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙ

ｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセテート［Ｃ$_{59}$Ｈ$_{84}$Ｎ$_{18}$Ｏ$_{14}$－（Ｃ$_2$Ｈ$_4$Ｏ$_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４）］、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモエート、酢酸メドロキシプロゲステロン、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、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタニド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、アービタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、イオナファルニブ（Ｉｏｎａｆａｒｎｉｂ）、ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファルニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン（ａｒｎｓａｃｒｉｎｅ）、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ桿菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミスラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンジオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ（モノクローナル抗体）及びアービタックス、クレモフォールフリーのパクリタキセル、エピチロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ａ、ペグ化インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロネート、ミ

トタン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルビシン、エドウィーナーアスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体遮断薬、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファ、イピルムマブ、並びにこれらの混合物からなる群から選択される。

【０２１３】

医薬組成物及びキット

本開示の別の態様は、薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。具体的には、本開示は、１つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所、バッカル、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内）直腸、膣、又はエアロゾル投与に好適なものが含まれるが、あらゆる所与の事例における最も好適な投与形態は、治療される状態の程度及び重症度、並びに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示される組成物は、単位用量として製剤化されてもよく、かつ／又は経口投与若しくは皮下投与用に製剤化されてもよい。

【０２１４】

例示的な医薬組成物は、医薬調製物の形態で、例えば、有効成分として本明細書に記載の化合物のうちの１つ以上を、外用、経腸、又は非経口適用に好適な有機若しくは無機担体又は賦形剤と混合して含む固体、半固体、又は液体形態で使用され得る。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、座剤、溶剤、エマルション、懸濁剤、及び使用に好適な任意の他の形態用の通常の非毒性の薬学的に許容される担体と配合されてもよい。主題の活性化合物は、疾患のプロセス又は状態に対する所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

【０２１５】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、若しくはガムなどの従来の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本明細書に提供される化合物、又はその非毒性の薬学的に許容される塩の均質な混合物を含む固体予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質物と呼ぶ場合、組成物が錠剤、ピル、及びカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分され得るように、有効成分が組成物全体にわたって均一に分散されることを意味する。

【０２１６】

経口投与のための固体剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣剤、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの１つ以上の薬学的に許容可能な担体、及び／又は以下のうちのいずれかと混合される：（１）充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸、（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアカシアなど、（３）湿潤剤、例えばグリセロール、（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（５）溶解遅延剤、例えばパラフィン、（６）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（７）湿潤剤、例えばアセチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなど、（８）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、（９）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物、並びに（１０）着色剤。カプセル、錠剤、及びピルの場合、組成物は緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤、並び

に高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤としても用いられ得る。

【０２１７】

錠剤は、任意選択的に１つ以上の付属成分とともに圧縮又は成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム若しくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、又は分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた主題の組成物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、並びに他の固体剤形、例えば、糖衣剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、任意選択的に、スコアリングされ得るか、又はコーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及び医薬製剤技術分野で周知の他のコーティングを用いて調製され得る。

【０２１８】

吸入又は吹送用の組成物としては、薬学的に許容可能な水性若しくは有機の溶媒又はそれらの混合物中の溶剤及び懸濁剤、並びに散剤が挙げられる。経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。主題の組成物に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般に使用されている不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタン脂肪酸エステル、シクロデキストリン、並びにそれらの混合物を含み得る。

【０２１９】

懸濁剤は、主題の組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタヒドロキシドアルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、並びにそれらの混合物などの懸濁剤を含み得る。

【０２２０】

直腸投与又は膣投与用の製剤は、座剤として提供することができ、これは、主題の組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックス、又はサリチル酸塩を含む１つ以上の好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製され得、かつ室温で固体であるが、体温で液体になり、それ故に、体腔内で溶けて活性薬剤を放出する。

【０２２１】

主題の組成物の経皮投与用の剤形としては、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶剤、パッチ、及び吸入剤が挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、又は噴射剤と混合され得る。

【０２２２】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、及びゲル剤は、主題の組成物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含み得る。

【０２２３】

散剤及びスプレー剤は、主題の組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含み得る。スプレー剤は、更に、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、並びにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含み得る。

【０２２４】
あるいは、本開示の組成物及び化合物は、エアロゾルによって投与され得る。これは、本化合物を含む水性エアロゾル、リポソーム調製物、又は固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁剤が使用され得る。超音波ネブライザーが薬剤のせん断への曝露を最小限に抑え、これにより、主題の組成物中に含まれる本化合物の分解がもたらされ得るため、超音波ネブライザーが使用され得る。通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容される担体及び安定剤と一緒に主題の組成物の水溶液又は懸濁液を製剤化することによって作製される。担体及び安定剤は、特定の主題の組成物の要件に応じて変化するが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Ｔｗｅｅｎ、プルロニック（登録商標）、又はポリエチレングリコール）、血清アルブミンなどの無害タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖、又は糖アルコールを含む。エアロゾルは、一般に、等張性溶液から調製される。

【０２２５】
非経口投与に好適な本開示の医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容される滅菌等張性水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液、若しくはエマルション、又は使用直前に滅菌注射用溶液又は分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて、主題の組成物を含み、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を対象とするレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁剤若しくは増粘剤を含み得る。

【０２２６】
本明細書に提供される医薬組成物に用いられ得る好適な水性担体及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、並びにオレイン酸エチル及びシクロデキストリンなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持によって、かつ界面活性剤の使用によって維持され得る。

【０２２７】
別の実施形態では、開示された化合物、腸溶性材料、及びそれらの薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む経腸医薬製剤が提供される。腸溶性材料は、胃の酸性環境内で実質的に不溶性であり、かつ特定のｐＨで腸液中で主に可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸の間の消化管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸、及び回腸を含む。十二指腸のｐＨは約５．５であり、空腸のｐＨは約６．５であり、遠位回腸のｐＨは約７．５である。

【０２２８】
したがって、腸溶性材料は、例えば、ｐＨが約５．０、約５．２、約５．４、約５．６、約５．８、約６．０、約６．２、約６．４、約６．６、約６．８、約７．０、約７．２、約７．４、約７．６、約７．８、約８．０、約８．２、約８．４、約８．６、約８．８、約９．０、約９．２、約９．４、約９．６、約９．８、又は約１０．０になるまで溶解しない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（ＰＶＡＰ）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）、酢酸トリメリット酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸及びメチルメタクリレートのコポリマー、アクリル酸メチルのコポリマー、メチルメタクリレート及びメタクリル酸、メチルビニルエーテル及び無水マレイン酸のコポリマー（Ｇａｎｔｒｅｚ　ＥＳシリーズ）、エチルメタクリレート－メチルメタクリレート－クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、天然樹脂、例えば、ゼイン、シェラック、及びコーパルコロフォリウム、並びにいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０Ｄ５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＦＳ３０Ｄ、Ｅｕｄｒ

ａｇｉｔ　Ｌ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｓ１００、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ　ＥＭＭ３０Ｄ、Ｅｓｔａｃｒｙｌ　３０Ｄ、Ｃｏａｔｅｒｉｃ、及びＡｑｕａｔｅｒｉｃ）が挙げられる。上記の材料の各々の溶解性は、既知であるか、又はインビトロで容易に決定可能であるかのいずれかである。前述は、可能性のある材料のリストであるが、本開示の利益を有する当業者であれば、それが包括的ではなく、本明細書に記載される目的を満たす他の腸溶性材料があることを認識するであろう。

【０２２９】

有利なことに、本明細書では、例えば、がんの治療を必要とする購入者が使用するためのキットが提供される。そのようなキットには、上述のものなどの適切な剤形、及び炎症を媒介、軽減、又は防止するためにかかる剤形を使用する方法を説明する説明書が含まれる。説明書は、当業者に既知の投与様式に従って剤形を投与するように消費者又は医療従事者に指示するものである。かかるキットは、有利には、単一又は複数のキット単位で包装され、販売され得る。かかるキットの一例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装業界で周知であり、医薬単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。ブリスターパックは、一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセス中に、プラスチックホイルにくぼみが形成される。これらのくぼみは、包装される錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有する。次に、錠剤又はカプセル剤がくぼみに配置され、比較的硬い材料のシートが、くぼみが形成された方向とは反対のホイルの面でプラスチックホイルに対して密封される。結果として、錠剤又はカプセル剤がプラスチックホイルとシートとの間のくぼみ内に密封される。好ましくは、シートの強度は、くぼみに手動で圧力を加えることによってブリスターパックから錠剤又はカプセル剤を取り出すことができ、それにより、くぼみの場所でシート内に開口部が形成されるような強度である。その後、当該開口部を介して錠剤又はカプセル剤を取り出すことができる。

【０２３０】

錠剤又はカプセル剤の横に例えば番号の形態でキット上に記憶補助を提供することが望ましい場合があり、それらの番号は、そのように指定された錠剤又はカプセル剤が服用されるべきレジメンの日に対応する。かかる記憶補助の別の例は、カード上に印刷されたカレンダーであり、例えば、「第１週、月曜日、火曜日、．　．　．等．．．第２週、月曜日、火曜日、．．．」等である。他の記憶補助のバリエーションも容易に明らかになるであろう。「１日用量」は、所与の日に服用される単一の錠剤若しくはカプセル剤又は複数の錠剤若しくはカプセル剤とすることができる。また、第１の化合物の１日用量は、１つの錠剤又はカプセル剤からなることができ、第２の化合物の１日用量は、複数の錠剤又はカプセル剤からなることができ、その逆も同様である。記憶補助はこれを反映すべきである。

【実施例】

【０２３１】

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含有される教示及び当該技術分野で既知の合成手順に基づく多数の方法で調製され得る。以下に記載される合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験期間、及びワークアップ手順を含む、提案された全ての反応条件が、別段の指示がない限り、その反応のための標準の条件となるように選択され得ることを理解されたい。有機合成の当業者によって、分子の様々な部分に存在する官能性が、提案された試薬及び反応と適合性があるべきであることが理解される。反応条件との適合性がない置換基は、当業者には明らかであり、したがって、代替の方法が示される。実施例の出発材料は、市販されているか、又は既知の材料から標準的な方法によって容易に調製される。

【０２３２】

以下の略語は、本開示において使用され、以下の定義を有する：「ＡＤＰ」は、アデノシン二リン酸であり、「ＡＴＰ」は、アデノシン三リン酸であり、「Ａｒ」は、アルゴンガスであり、「Ｂｏｃ」は、ｔ－ブチルカーボネートであり、「ＢＳＡ」は、ウシ血清ア

ルブミンであり、「ｃｏｎｃ．」は、濃縮されていることであり、「Cs_2CO_3」は、炭酸セシウムであり、「ＣｕＩ」は、ヨウ化銅（Ｉ）であり、「ＣＶ」は、カラム体積であり、「ＤＢＵ」は、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンであり、「ＤＣＥ」は、ジクロロエタンであり、「ＤＣＭ」は、ジクロロメタンであり、「ＤＩＥＡ」は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンであり、「ＤＭＡ」は、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドであり、「ＤＭＡＰ」は、４－（ジメチルアミノ）ピリジンであり、「ＤＭＦ」は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルホルムアミドであり、「ｄｐｐｆ」は、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり、「ＤＭＥＭ」は、ダルベッコ変法イーグル培地であり、ＤＭＳＯ」は、ジメチルスルホキシドであり、「ＤＰＰＡ」は、ジフェニルホスフリルアジドであり、「ＥＤＣ」は、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドであり、「ＥＳＩ」は、エレクトロスプレーイオン化であり、「Et_2O」は、ジエチルエーテルであり、「ＥｔＯＡｃ」は、酢酸エチルであり、「ＥｔＯＨ」は、エタノールであり、「ＧＳＴ」は、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼであり、「ｈ」は、時間であり、「ＨＡＴＵ」は、ヘキサフルオロリン酸アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムであり、「H_2」は、水素ガスであり、「ＨＣｌ」は、塩酸であり、「Ｈｅｘ」は、ヘキサンであり、「H_2O」は、水であり、「ＨＯＢｔ」は、ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、「IC_{50}」は、半数阻害濃度であり、「K_2CO_3」は、炭酸カリウムであり、「K_3PO_4」は、リン酸カリウムであり、「ＬＡＨ」は、水素化アルミニウムリチウムであり、「ＬｉＭＨＤＳ」は、リチウム　ビス（トリメチルシリル）アミドであり、「ｍＣＰＢＡ」は、メタ－クロロ過安息香酸であり、「ＭｅＣＮ」は、アセトニトリルであり、「ＭｅＯＨ」は、メタノールであり、「$MgSO_4$」は、硫酸マグネシウムであり、「ＭＨｚ」は、メガヘルツであり、「ｍｉｎ」は、分であり、「ＭＳ」は、質量分析であり、「ＮＡＤＨ」は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドであり、「ＮａＨ」は、水素化ナトリウムであり、「$NaHCO_3$」は、重炭酸ナトリウムであり、「Na_2SO_4」は、硫酸ナトリウムであり、「$NaBH_4$」は、水素化ホウ素ナトリウムであり、「$Na_2S_2O_3$」は、チオ硫酸ナトリウムであり、「ＮａＳＭｅ」は、ナトリウムチオメトキシドであり、「NH_4Cl」は、塩化アンモニウムであり、「NH_4OH」は、水酸化アンモニウムであり、「ＮＢＳ」は、Ｎ－ブロモスクシンイミドであり、ＮＭＲ」は、核磁気共鳴であり、「ＯＭｓ」は、Ｏ－メシレートであり、「ＰＢＳ」は、リン酸緩衝生理食塩水であり、「Ｐｄ」は、パラジウムであり、「Ｐｄ／Ｃ」は、パラジウム炭素であり、「Pd_2（ｄｂａ）$_3$」は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）であり、「Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$」は、酢酸パラジウム（ＩＩ）であり、「Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$」は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）であり、「ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ」は、分取高速液体クロマトグラフィーであり、「ｒｔ」は、「周囲温度」とも呼ばれる室温であり、１５～２５℃の範囲の正常な実験室温度の範囲からなると理解され、「ｓａｔ’ｄ．」は、飽和であり、「ＳＦＣ」は、超臨界流体クロマトグラフィーであり、「ＳＭ」は、出発物質であり、「S_NAr」は、「芳香族求核置換」であり、「T_3P」は、ｎ－プロパンホスホン酸無水物であり、「ＴＢＡＦ」は、フッ化テトラブチルアンモニウムであり、「ＴＥＡ」は、トリエチルアミンであり、「ＴＦＡ」は、トリフルオロ酢酸であり、「ＴＨＦ」は、テトラヒドロフランであり、「ＴＭＳ」は、トリメチルシリルであり、「ＴＢＤＭＳ」は、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルであり、「Ｔｒｉｓ」は、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンであり、「キサントホス」は、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテンであり、「Ｘ－Ｐｈｏｓ」は、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルであり、「$ZnCl_2$」は、塩化亜鉛である。

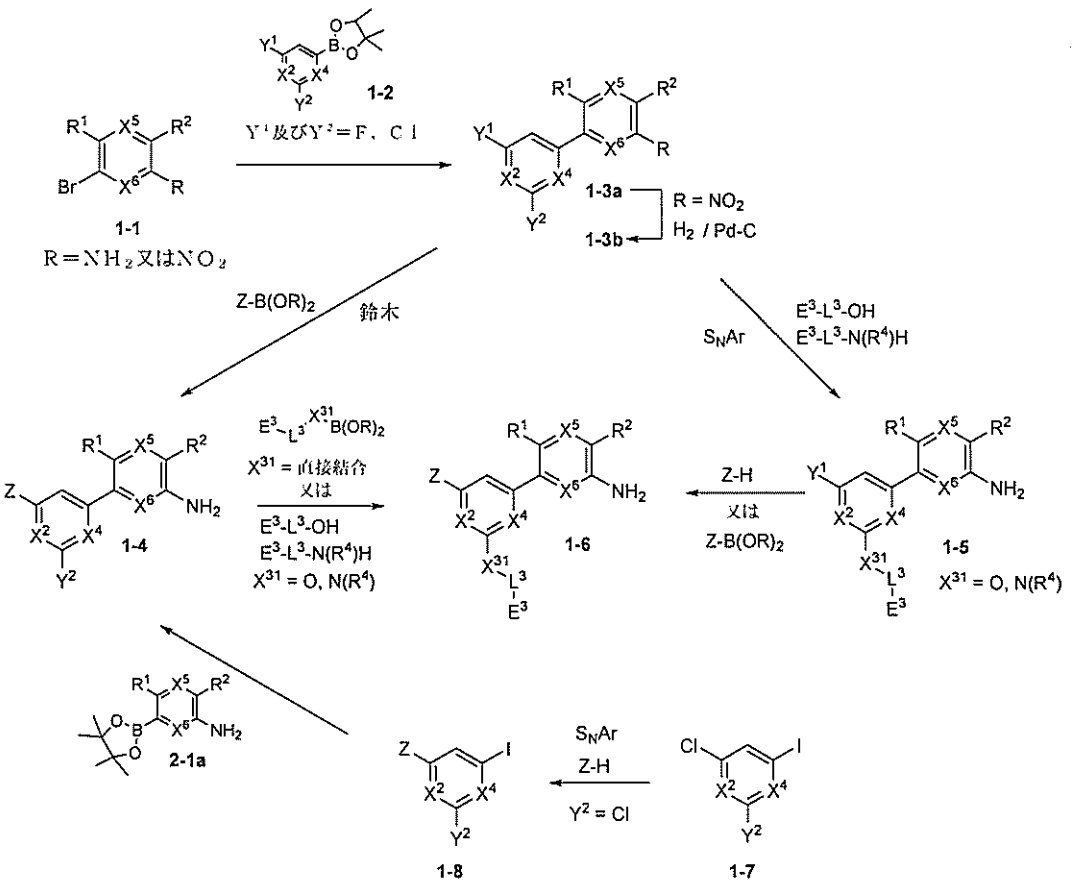
【０２３３】

一般化学

本明細書に記載される例示的化合物は、以下のスキーム、中間調製物、及び付随する実施例に示される一般的な合成方法によって入手可能である。

【０２３４】

合成スキーム
スキーム１
【化１４４】



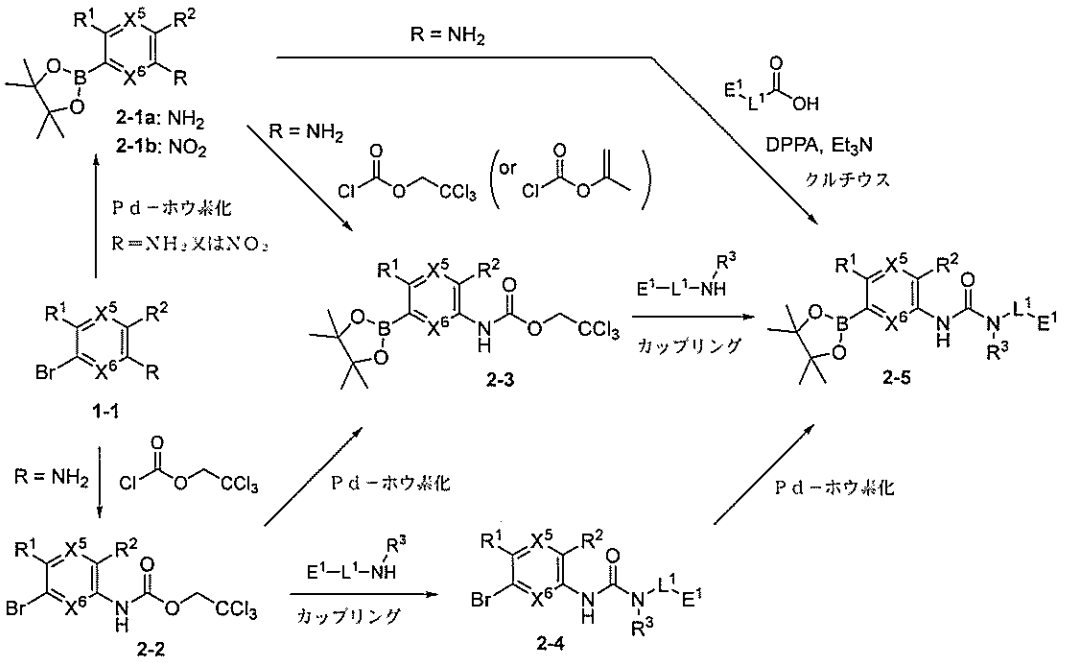
スキーム１は、中間体１－６の例示的調製を示す。パラジウム触媒（鈴木カップリング）の存在下で、臭化物１－１（Ｒ＝ＮＨ$_2$）を市販のボロネート１－２（２，６－ジクロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン、４－クロロ－２－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン、２－クロロ－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン又は２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン）で処理して、１－３ｂを得る。あるいは、鈴木条件下で臭化物１－１（Ｒ＝ＮＯ$_2$）を市販のボロネート１－２で処理して、１－３ａを得る。化合物１－３ａは、Ｐｄ触媒水素化（パラジウム炭素１０％、５０％湿潤）又は穏やかな還元条件、例えば、亜鉛又は鉄金属と塩化アンモニウム、によって還元して、１－３ｂを得ることができる。化合物１－３ｂ（Ｙ^1＝Ｃｌ、Ｒ＝ＮＨ$_2$）は、Ｐｄ（０）触媒カップリング条件下でＺ－Ｂ（ＯＲ）$_2$と反応して、１－４を提供する。化合物１－３ｂ（Ｙ^2＝Ｆ又はＣｌ）は、塩基の存在下でのＳ$_N$Ａｒ反応によって、アルコールＥ^3－Ｌ^3－ＯＨ又はアミンＥ^3－Ｌ^3－Ｎ（Ｒ^4）Ｈと反応して、１－５を得る。Ｚ置換中間体１－４は、アルコールＥ^3－Ｌ^3－ＯＨ又はアミンＥ^3－Ｌ^3－Ｎ（Ｒ^4）Ｈを用いたＳ$_N$Ａｒによって、１－６に変換される。Ｚ置換中間体１－４は、当業者に周知の確立された文献条件を使用する、Ｅ^3－Ｌ^3－Ｂ（ＯＲ）$_2$との鈴木反応によって１－６に変換される。化合物１－５は、塩基の存在下でＳ$_N$Ａｒ反応によってアルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して、１－６をもたらす。あるいは、１－６は、１－５（Ｙ^1＝Ｃｌ）のボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$との鈴木反応によって得ることができる。市販の出発物質１－７は、塩基の存在下でＳ$_N$Ａｒ反応によってアルコール又はアミンＺ－Ｈと反応させて、Ｚ置換

中間体１－８（Ｙ^{2}＝Ｃｌ）を得、これはボロネート１－９との鈴木反応によって１－４に変換され得る。ボロネート２－１ａは、市販品であるか、又は当業者に既知の方法により対応するハロゲン化物から容易に調製することができる（スキーム２を参照されたい）。

【０２３５】

【化１４５】

スキーム２

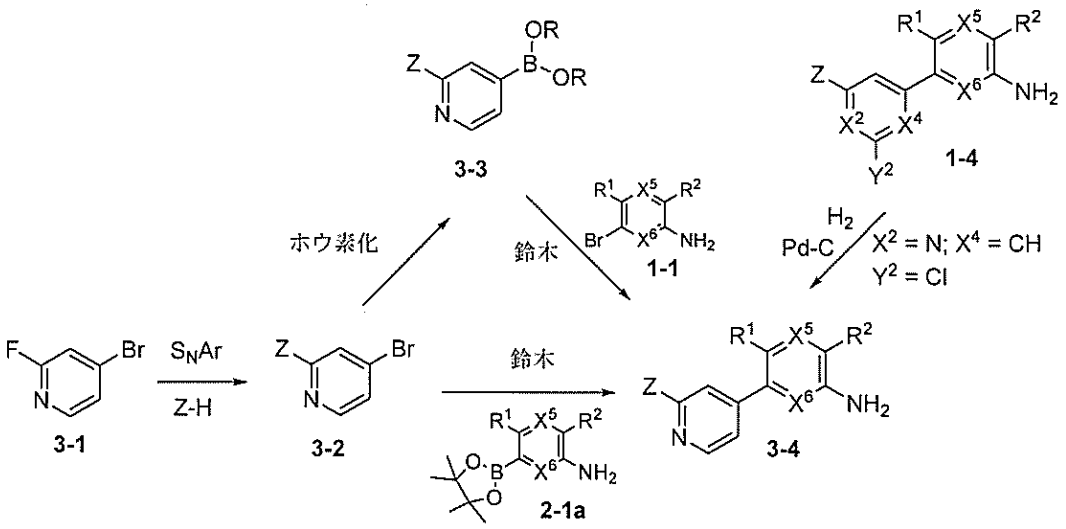


スキーム２は、中間体２－５の例示的調製を示す。パラジウム触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$）の存在下、ビス（ピナコラト）ジボロンでの１－１（Ｒ＝ＮＨ$_{2}$又はＮＯ$_{2}$）のＰｄ－ホウ素化により、ボロネート２－１ａ（Ｒ＝ＮＨ$_{2}$）又は２－１ｂ（Ｒ＝ＮＯ$_{2}$）が得られる。ショッテン－バウマン条件下（例えば、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及びＥｔＯＡｃの混合物）での、２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメート（又はイソプロペニルクロロホルメート）による１－１（Ｒ＝ＮＨ$_{2}$）の活性化により、２－２が得られ、これを更に、アミンＥ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈ（市販のもの又はＷＯ２０１３／１３４２５２に記載されているように合成される）と反応させて、尿素２－４を提供する。化合物２－３は、ショッテン－バウマン条件下で、２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメート（又はイソプロペニルクロロホルメート）による２－１ａの活性化、又はビス（ピナコラト）ジボロンによる２－２のＰｄ－ホウ素化によって得ることができる。中間体２－５は、クルチウス転位（イソシアネートのインサイチュ生成）条件下（１，４－ジオキサンなどの好適な溶媒中ＤＰＰＡ及び塩基（Ｅｔ$_{3}$Ｎ）を高温で）で、２－１ａとカルボン酸Ｅ^{1}－Ｌ^{1}－ＣＯＯＨ（市販又はＵＳ２００８／００１９９７８Ａ１、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０２０，２２，１０９１－１０９５及びＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９８６，４２，２９３１－２９３５に記載されているように合成されたもの）の反応によって、２－３のアミンＥ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈとのカップリング反応によって、又はビス（ピナコラト）ジボロンによる２－４のＰｄ－ホウ素化によって調製することができる。

【０２３６】

スキーム３

【化１４６】

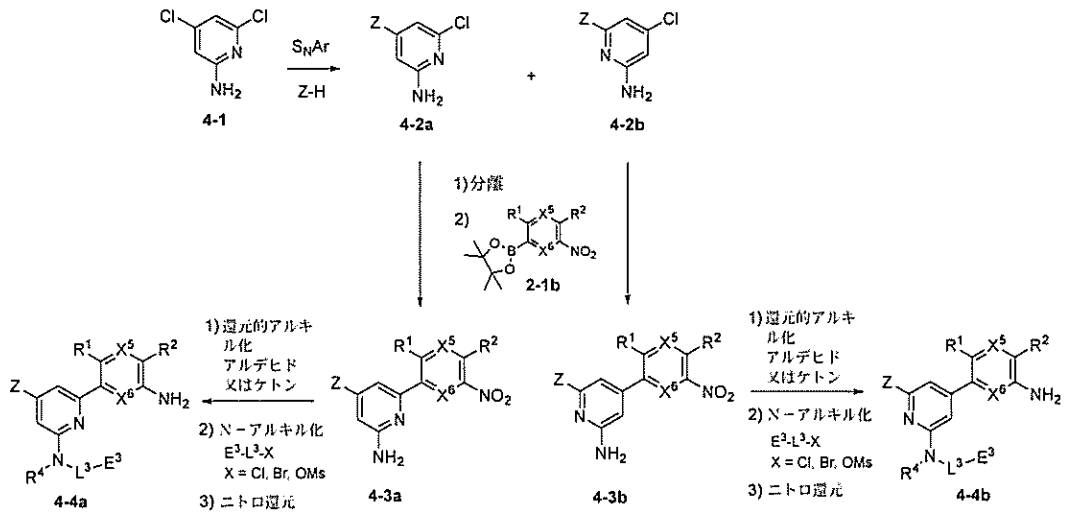


スキーム３は、中間体３－４の例示的調製を示す。市販の４－ブロモ－２－フルオロピリジン３－１は、塩基の存在下で、ＳＮＡｒ反応によって、様々なアルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して、３－２が得られる。アミン３－４は、スキーム３に示されるように、様々なアプローチで調製することができる。臭化物３－２は、ホウ素化すると、３－３が得られる。ホウ素化は、当業者に十分に文書化された反応である。この変換は、ｎ－ＢｕＬｉ存在下でのトリアルキルボレート又はビス（ピナコラト）ジボロンとのＰｄ（０）触媒反応などの様々な条件下で行うことができる。ボロネート又はボロン酸３－３は、臭化物１－１（Ｒ＝ＮＨ$_2$）と反応して３－４を生成する。別のアプローチにおいて、３－４は、鈴木反応条件下で、ボロネート２－１ａを用いて３－２から調製することができる。パラジウム触媒による水素化によって１－４（スキーム１、式中、Ｘ^2＝Ｎ、Ｘ^4＝ＣＨ、及びＹ^2＝Ｃｌ）の脱塩素化により、３－４が得られる。

【０２３７】

スキーム４

【化１４７】



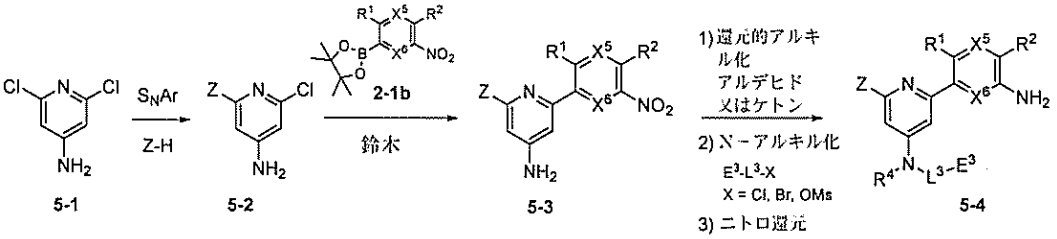
スキーム４は、中間体４－４ａ及び４－４ｂの例示的調製を記載する。市販の４，６－ジクロロピリジン－２－アミン４－１は、ＤＩＥＡ、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、又はＮａＨなどの適切

な塩基の存在下で、ＳＮＡｒ反応によって、アルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して４－２ａ及び４－２ｂを提供する。混合物として製造される場合、４－２ａ及び４－２ｂは、好適な精製方法、例えば、ＳＦＣ精製、結晶化、又はクロマトグラフィーによって分離され得ることが、当業者には理解されよう。混合物４－２ａ及び４－２ｂの分離後、各異性体は、鈴木条件下でボロネート２－１ｂと反応させ、それぞれ４－３ａ及び４－３ｂを得る。当業者に既知の還元的アルキル化条件によってR^4を導入するためのアルデヒド又はケトンによる４－３ａの処理により、R^4置換された二級アミンを得る。塩基の存在下での様々なアルキル化剤（E^3-L^3-X：Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＭｓ）による二級アミンのＮ－アルキル化、続いてパラジウム触媒による水素化又は穏やかな還元条件（亜鉛又は鉄金属と塩化アンモニウム）によるニトロ還元により、４－４ａが得られる。同様の様式で、４－３ｂは、４－４ｂに変換され得る。

【０２３８】

スキーム５

【化１４８】

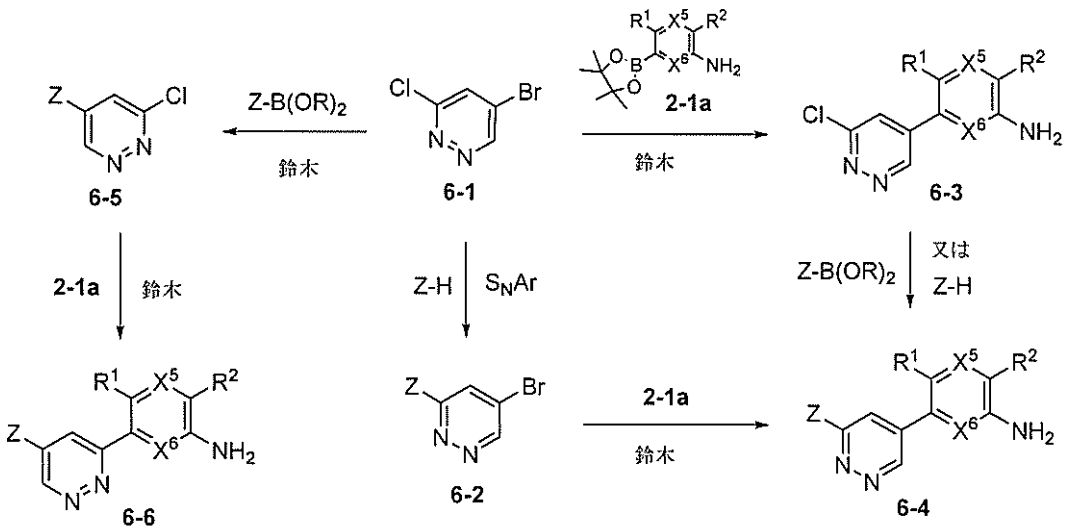


スキーム５は、中間体５－４の例示的調製を示す。市販の２，６－ジクロロピリジン－４－アミン５－１は、ＤＩＥＡ、ＮａＨ、又はK_2CO_3などの塩基の存在下で、ＳＮＡｒ反応によってアルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して、５－２を提供する。５－２のボロネート２－１ｂとの鈴木反応は、５－３を提供する。中間体５－４は、スキーム４に記載されるものと同様の様式で５－３から調製することができる。

【０２３９】

スキーム６

【化１４９】



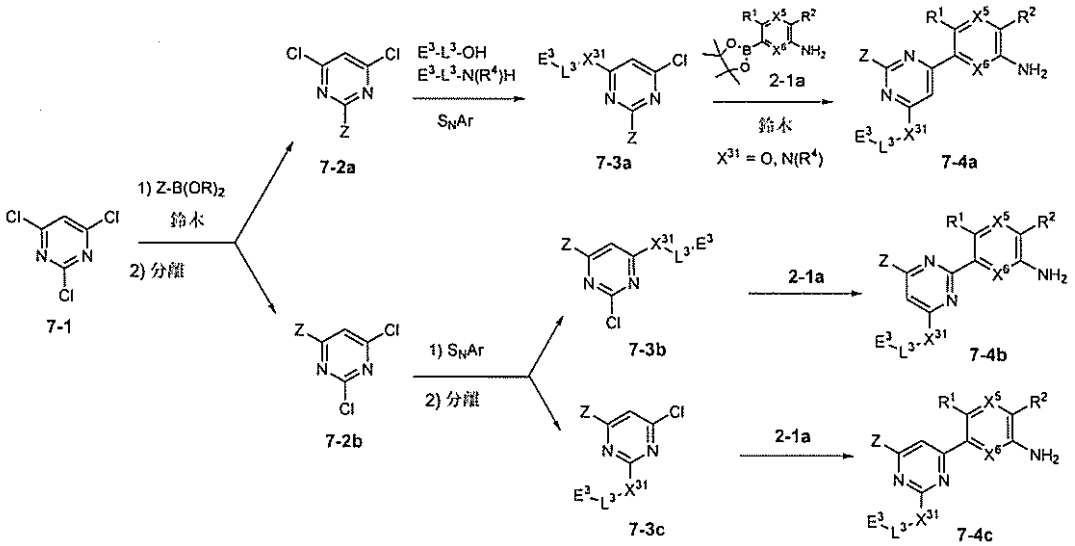
スキーム６は、ピリダジン中間体６－４及び６－６の例示的調製を示す。５－ブロモ－

３－クロロピリダジン６－１は、アルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して、S_NAr反応によって６－２が得られる。Ｚ置換された臭化物６－２は、ボロネート２－１ａと反応して、Ｐｄ触媒された鈴木反応によって６－４が得られる。あるいは、鈴木反応条件下でのボロネート２－１ａによる５－ブロモ－３－クロロピリダジン６－１の処理により、６－３が得られる。最後に、塩化物６－３は、ボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$と反応し、Ｐｄ（０）触媒された鈴木反応によって６－４を提供する。鈴木反応条件下でのボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$による５－ブロモ－３－クロロピリダジン６－１の処理により、６－５が得られる。Ｚ置換された塩化物６－５は、ボロネート２－１ａと反応して、Ｐｄ（０）触媒された鈴木反応によって６－６を提供する。

【０２４０】

スキーム７

【化１５０】

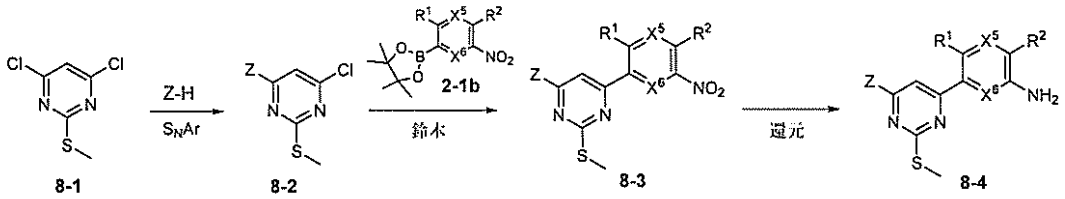


スキーム７は、中間体７．４ａ、７－４ｂ及び７－４ｃの例示的調製を示す。２，４，６－トリクロロピリミジン７－１は、パラジウム触媒の存在下で、ボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$と反応して（鈴木反応）、ＳＦＣ精製、結晶化、又はクロマトグラフィーによって分離することができる中間体７－２ａ及び７－２ｂの混合物が得られる。化合物７－２ａは、S_NAr反応によって、アルコール（E^3-L^3-OH）又はアミン（$E^3-L^3-N(R^4)H$）と反応して、７－３ａが得られる。同様の様式で、S_NAr反応によって、７－２ｂのアルコール（E^3-L^3-OH）又はアミン（$E^3-L^3-N(R^4)H$）との反応により、７－３ｂ、及び７－３ｃの混合物が得られ、これらは好適な方法（例えば、ＳＦＣ精製、カラムクロマトグラフィー又は再結晶）によって分離できる。各中間体７－３ａ、７－３ｂ、及び７－３ｃは、パラジウム触媒の存在下で、ボロネート２－１ａと反応して（鈴木反応）、それぞれ、７－４ａ、７－４ｂ、及び７－４ｃが得られる。

【０２４１】

スキーム８

【化１５１】

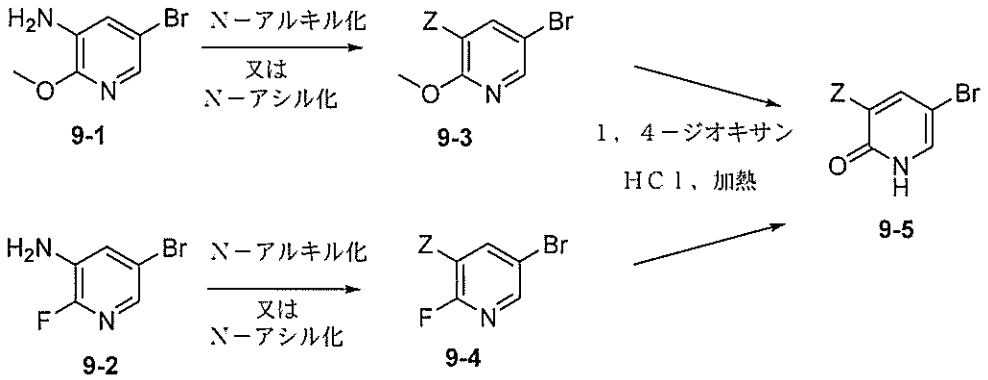


スキーム８は、中間体８－４の例示的調製を示す。４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン８－１は、塩基の存在下でアルコール又はアミンＺ－Ｈと反応し、８－２を生成する。パラジウム触媒の存在下で、ボロネート２－１ｂで８－２を処理することにより（鈴木反応）、８－３が得られる。パラジウム触媒による水素化、又は亜鉛若しくは鉄金属と塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件よる８－３のニトロ還元により、８－４が得られる。

【０２４２】

スキーム９

【化１５２】

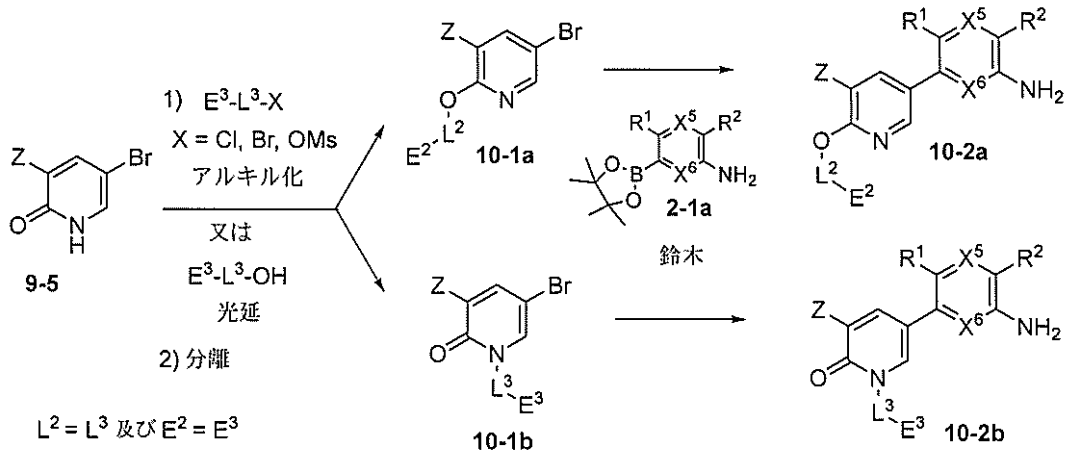


スキーム９は、Ｚ－置換ブロモ－ピリドン９－５の例示的な調製を記載する。５－ブロモ－２－メトキシピリジン－３－アミン９－１及び５－ブロモ－２－フルオロピリジン－３－アミン９－２のＮ－アルキル化又はＮ－アシル化により、それぞれ、９－３及び９－４が得られ、ここでＺは、窒素原子を介してピリジル環に結合する。９－３及び９－４は両方とも、高温での１，４－ジオキサン中のｃｏｎｃ．ＨＣｌ、又はハロゲン化溶媒中のＢＢｒ$_3$などの酸性条件下で、Ｚ置換ブロモ－ピリドン９－５を与える。

【０２４３】

スキーム１０

【化１５３】

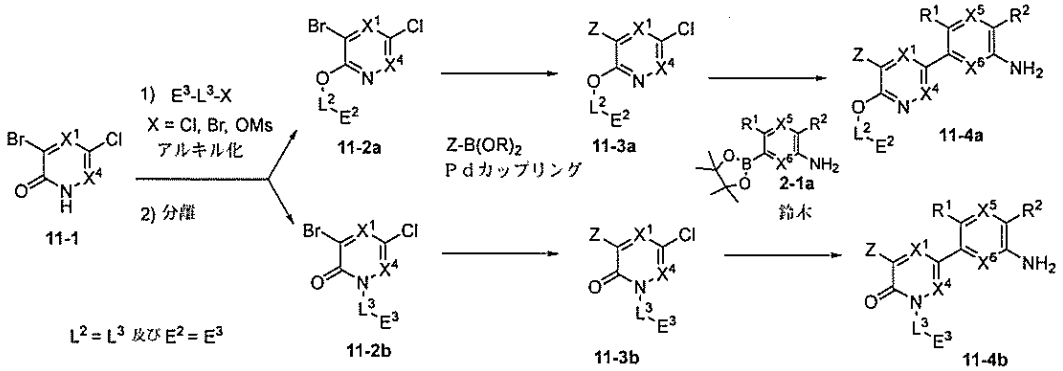


スキーム１０は、中間体１０－２ａ及び１０－２ｂの例示的調製を示す。化合物９－５（スキーム９）は、トルエンのような非プロトン性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下で、アルキル化試薬（Ｅ^{3}－Ｌ^{3}－Ｘ、Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＭｓ）と反応して、Ｏ－アルキル化１０－１ａ及びＮ－アルキル化１０－１ｂの混合物を生成し、これらはＳＦＣ精製、結晶化、又はクロマトグラフィーなどの好適な方法によって分離され得る。あるいは、１０－１ａは、当業者に既知の標準的な光延反応により、９－５からアルコール（Ｅ^{3}－Ｌ^{3}－ＯＨ）を用いて調製され得る。Ｏ－アルキル化１０－１ａ及びＮ－アルキル化１０－１ｂを、パラジウム触媒の存在下でボロネート２－１ａと反応させて（鈴木反応）、それぞれ１０－２ａ及び１０－２ｂを得ることができる。

【０２４４】

スキーム１１

【化１５４】



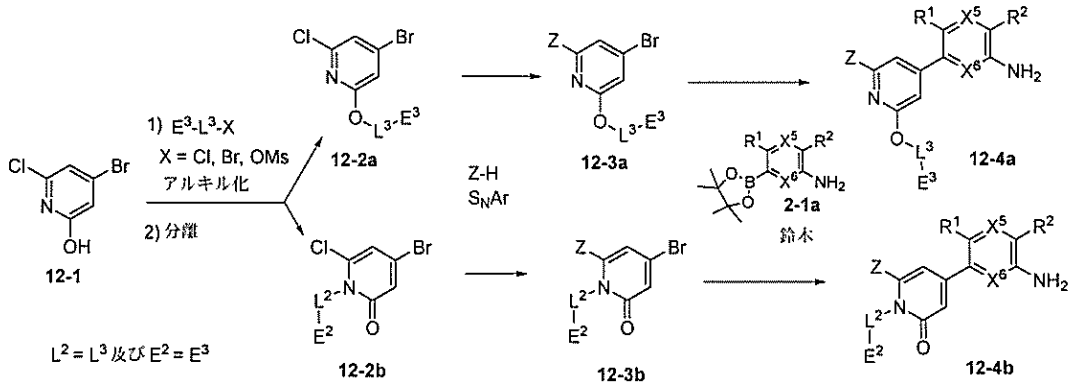
スキーム１１は、中間体１１－４ａ及び１１－４ｂの例示的な調製を示し、化合物１１－１（３－ブロモ－５－クロロピリジン－２（１Ｈ）－オン、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３（２Ｈ）－オン、３－ブロモ－５－クロロピラジン－２（１Ｈ）－オン）は、トルエンなどの非プロトン溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下で、アルキル化試薬Ｅ^{3}－Ｌ^{3}－Ｘ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＭｓ）と反応して、Ｏ－アルキル化１１－２ａ及びＮ－アルキル化１１－２ｂの混合物を生成し、これらはＳＦＣ精製、結晶化、又はクロマトグラフィーなどの好適な方法によって分離され得る。各１１－２ａ及び１１－２ｂは、Ｐｄ

触媒カップリング反応（例えば、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’ビナフチル）下で、トルエン又は１，４－ジオキサンなどの非プロトン性溶媒中、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$又はＫ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基の存在下で、ボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$と反応して、それぞれ１１－３ａ及び１１－３ｂをもたらす。パラジウム触媒の存在下で、ボロネート２－１ａで１１－３ａ及び１１－３ｂを処理すると（鈴木反応）、それぞれ１１－４ａ及び１１－４ｂが得られる。

【０２４５】

スキーム１２

【化１５５】

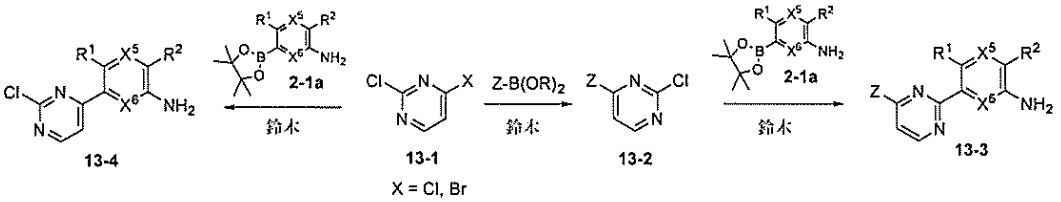


スキーム１２は、中間体１２－４ａ及び１２－４ｂの例示的調製を示す。スキーム１１に記載されるのと同様の様式で、４－ブロモ－６－クロロピリジン－２－オール１２－１は、アルキル化試薬Ｅ^3－Ｌ^3－Ｘ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＭｓ）と反応して、Ｏ－アルキル化１２－２ａ及びＮ－アルキル化１２－２ｂの混合物を生成し、これらは当業者に周知の好適な方法によって分離され得る。各１２－２ａ及び１２－２ｂは、ＳＮＡｒ反応により、アルコール又はアミンＺ－Ｈと反応して、それぞれ、１２－３ａ及び１２－３ｂが得られる。最後に、１２－３ａ及び１２－３ｂが、パラジウム触媒の存在下でボロネート２－１ａで処理される（鈴木反応）と、それぞれ１２－４ａ及び１２－４ｂが得られる。

【０２４６】

スキーム１３

【化１５６】

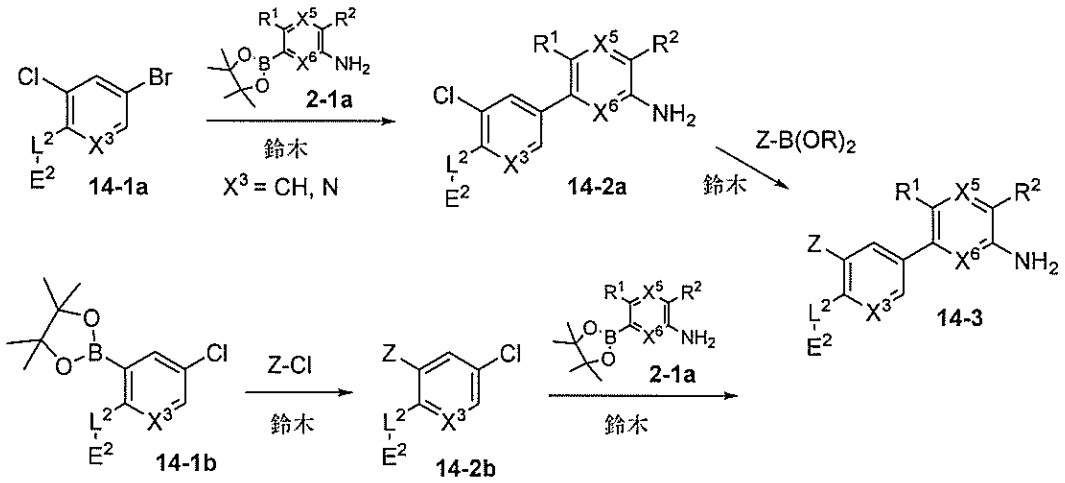


スキーム１３は、中間体１３－３及び１３－４の例示的調製を示す。化合物１３－１を、パラジウム触媒の存在下で、ボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$で処理すると（鈴木反応）、１３－２が得られる。Ｚ置換塩化物１３－２は、鈴木条件下でボロネート２－１ａと反応して、中間体１３－３を得る。同様の様式で、化合物１３－１を、パラジウム触媒の存在下でボロネート２－１ａと反応して（鈴木反応）、１３－４を得る。

【０２４７】

スキーム１４

【化１５７】

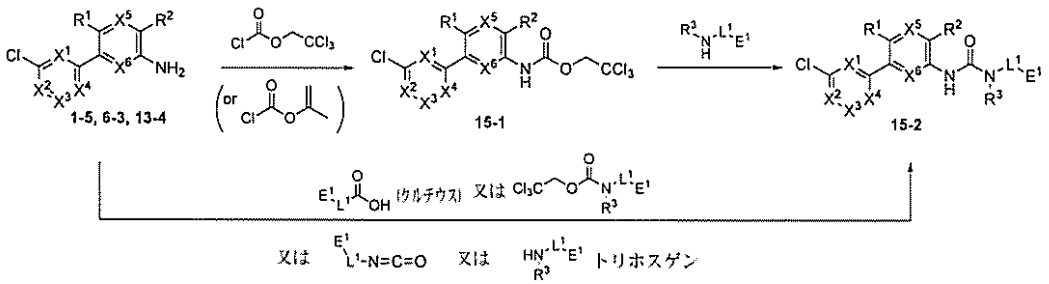


スキーム１４は、中間体１４－３の例示的調製を示す。臭化物１４－１ａ（市販のもの又は当業者に周知の好適な方法によって合成される）は、鈴木反応条件下でボロネート２－１ａと反応して、１４－２ａを提供する。塩化物１４－２ａは、鈴木条件下でボロネート又はボロン酸Ｚ－Ｂ（ＯＲ）$_2$と反応して、１４－３を得る。同様の様式で、中間体１４－３は、ボロネート１４－１ｂ（市販のもの又は当業者に周知の好適な方法により合成される）から調製することができる。ボロネート１４－１ｂは、パラジウム触媒の存在下で塩化物Ｚ－Ｃｌと反応して（鈴木反応）、１４－２ｂが得られる。最後に、１４－２ｂを、鈴木条件下でボロネート２－１ａと反応させて、１４－３を得る。

【０２４８】

スキーム１５

【化１５８】



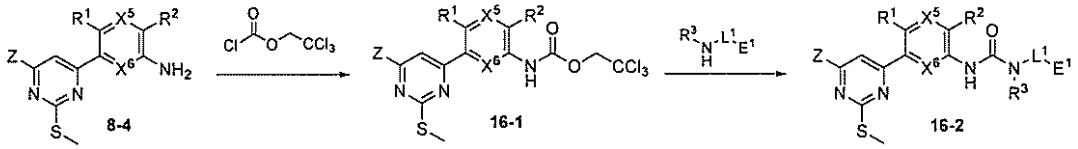
スキーム１５は、中間体１５－２の例示的調製を示す。２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメート（又はイソプロペニルクロロホルメート）による１－５、６－３及び１３－４のショッテン－バウマン条件下での活性化により、中間体１５－１が得られる。化合物１５－２は、１－５、６－３及び１３－４のイソシアネートＥ^1－Ｌ^1－ＮＣＯ（市販のもの又は当業者に周知の好適な方法によって合成される）とのカップリング反応によって、又はトリホスゲンの存在下での１－５、６－３及び１３－４とアミンＥ^1－Ｌ^1－Ｎ（Ｒ^3）Ｈとのカップリング反応によって、又は１－５、６－３及び１３－４とカルボン酸Ｅ^1－Ｌ^1－ＣＯＯＨとのクルチウス転位によって、又は１－５、６－３及び１３－４とＥ^1－Ｌ^1－Ｎ（Ｒ^3）ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＣｌ$_3$（これは、ショッテン－バウマン条件下で２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートでのＥ^1－Ｌ^1－Ｎ（Ｒ^3）Ｈの活性化によって得ることができる）とのカップリング反応によって、調製することができる。あるいは、化合物１５－２は、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下で、１５－１のアミンＥ^1

－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈとのカップリング反応によって調製することができる。

【０２４９】

スキーム１６

【化１５９】

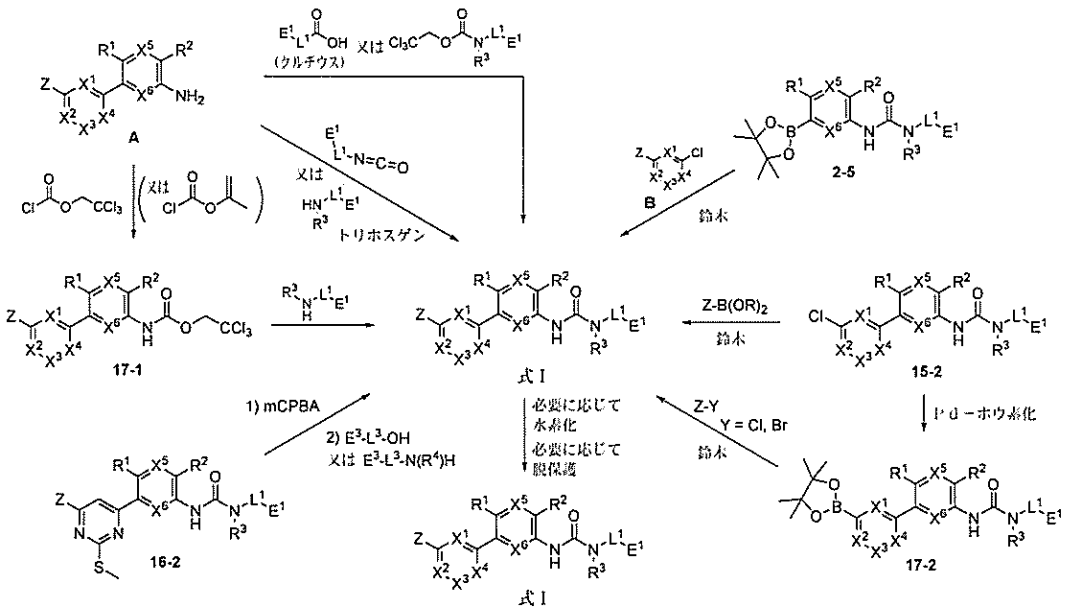


スキーム１６は、中間体１６－２の例示的調製を示す。ショッテン－バウマン条件下での２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートによる８－４の活性化は、１６－１を生成し、これをアミンＥ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈと反応させて１６－２を得る。

【０２５０】

スキーム１７

【化１６０】



A: 1-6, 3-4, 4-4a, 4-4b, 5-4, 6-4, 6-5, 7-4a, 7-4b, 7-4c, 10-2a, 10-2b, 11-4a, 11-4b, 12-4a, 12-4b, 13-3, 及び 14-3
B: 3-2, 6-2, 6-5, 7-3a, 7-3c, 11-3a, 11-3b, 12-3a, 12-3b, 13-2, 及び 14-2b

スキーム１７は、式Ｉの化合物の例示的な調製を示す。ショッテン－バウマン条件下で、２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメート（又はイソプロペニルクロロホルメート）による、Ａ（１－６、３－４、４－４ａ、４－４ｂ、５－４、６－４、６－５、７－４ａ、７－４ｂ、７－４ｃ、１０－２ａ、１０－２ｂ、１１－４ａ、１１－４ｂ、１２－４ａ、１２－４ｂ、１３－３、及び１４－３）の活性化は、中間体１７－１を提供する。式Ｉの化合物は、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下での１７－１のアミンＥ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈとのカップリング反応によって、又は化合物Ａのイソシアネート Ｅ^{1}－Ｌ^{1}－ＮＣＯ（市販のもの又は当業者に周知の好適な方法によって合成される）とのカップリング反応によって、又はトリホスゲンの存在下での化合物Ａのアミン Ｅ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）Ｈとのカップリング反応によって、又は化合物Ａのカルボン酸 Ｅ^{1}－Ｌ^{1}－ＣＯＯＨとのカップリング反応によって、又は化合物Ａの Ｅ^{1}－Ｌ^{1}－Ｎ（Ｒ^{3}）ＣＯＯＣＨ$_{2}$ＣＣｌ$_{3}$（これは、ショッテン－バウマン条件下で２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメー

トでのE^1－L^1－N（R^3）Hの活性化によって得ることができる）とのカップリング反応によって、又は１５－２のＺ－Ｂ（ＯＲ）$_2$との鈴木反応によって得ることができる。パラジウム触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$）の存在下での、ビス（ピナコラト）ジボロンによる１５－２のＰｄ－ホウ素化により、ボロネート又は１７－２が得られる。化合物１７－２は、鈴木条件下でＺ－Ｙ（Ｙ＝Ｃｌ、Ｂｒ、市販のもの又は当業者に周知の好適な方法によって合成される）を用いて式Ｉの化合物に変換することができる。同様の様式で、ボロネート２－５は、鈴木条件下で、化合物Ｂ（３－２、６－２、６－５、７－３ａ、７－３ｃ、１１－３ａ、１１－３ｂ、１２－３ａ、１２－３ｂ、１３－２、及び１４－２ｂ）を用いて、式Ｉの化合物に変換することができる。あるいは、式Ｉの化合物は、１６－２をｍＣＰＢＡで酸化させ、続いてアルコールE^3－L^3－ＯＨ又はアミンE^3－L^3－N（R^4）HとS$_N$Ａｒ反応させることによって調製することができる。最後に、二重結合などの不飽和官能基を含む式Ｉの化合物は、Ｐｄ触媒の存在下で水素化することができる。式ＩがＢｏｃなどの窒素保護基を含む場合、保護基は酸性条件下（１，４－ジオキサン中のトリフルオロ酢酸又はＨＣｌ）で除去することができる。別の実施形態では、ＴＢＤＭＳなどの酸素保護基を含有する式Ｉでは、保護基は、ＴＢＡＦを使用して脱保護することができる。

【０２５１】

中間体の調製。

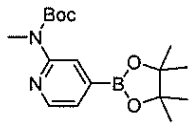
本明細書に記載される合成手順及び方法、並びに当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を作製した：

【０２５２】

一般的方法Ａ：ホウ素化

中間体Ａ１：ｔｅｒｔ－ブチルメチル（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【化１６１】



【０２５３】

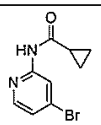
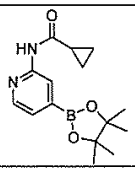
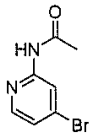
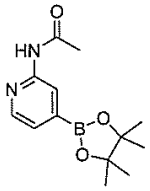
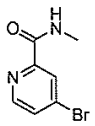
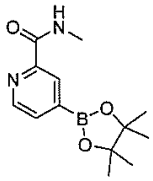
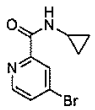
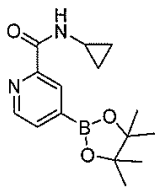
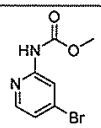
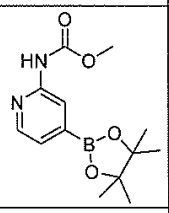
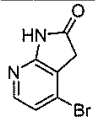
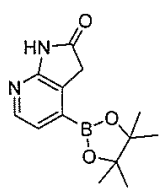
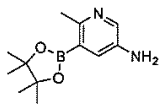
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモピリジン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．８２ｇ、２．９ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．８７ｇ、３．４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．８４ｇ、８．６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌させた。反応混合物をＡｒで１０分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ付加物（０．１２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封し、８０℃に一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色油を得た。褐色油をヘキサン（２０ｍＬ）で処理し、固体を濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固して、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（Ａ１、１．０９ｇ、収率１００％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．２９（ｓ，３Ｈ）、１．４８（ｓ，９Ｈ）、１．３０（ｓ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２５４】

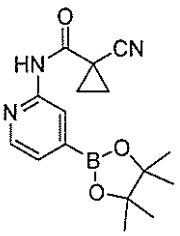
上記の一般的方法Ａを使用して、下記の表Ａの中間体を調製した。

【表Ａ－１】

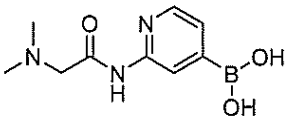
表Ａ.

実施例番号	SM	生成物	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS(m/z:M+H$^+$)
A2			粗製物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H).	288.9
A3			粗製物	10.4 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).	263.3
A4			57	8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2 及び 4.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H).	データなし
A5			粗製物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H).	288.9
A6			42	10.2 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.0 及び 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).	データなし
A7			粗製物	データなし	179.0
A8			粗製物	データなし	153.2(ボロン酸)

【表Ａ－２】

A10			61	10.3 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).	314.3

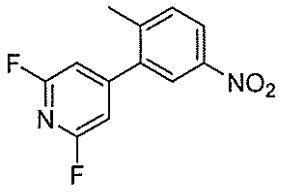
【０２５５】
中間体Ａ９の調製
【化１６２】



ＤＣＭ（１００ｍｌ）中の４－ブロモピリジン－２－アミン（４．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（１６ｍＬ、９２ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセチルクロリド（２．０ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで室温で４時間撹拌した。ジメチルアミン（ＴＨＦ中に２．０Ｍ、５８ｍＬ、１１６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水性、５０ｍＬ）でクエンチし、次いで溶液をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、黒色油状物を得た。黒色油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、Ｎ－（４－ブロモピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド（２．１６ｇ、３６％）を褐色固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．１（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝１．８及び５．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．１４（ｓ，２Ｈ）、２．２８（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８．０（Ｍ＋H^+）及び２６０．０。

【０２５６】
（２－（２－（ジメチルアミノ）アセトアミド）ピリジン－４－イル）ボロン酸（Ａ９、粗製物、１００％）を、方法Ａによって調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２４．０（M^+H+）。

【０２５７】
一般的方法Ｂ：鈴木カップリング反応
中間体Ｂ１：２，６－ジフルオロ－４－（２－メチル－５－ニトロフェニル）ピリジン
【化１６３】



ＤＭＥ（９０ｍＬ）中の２－ブロモ－１－メチル－４－ニトロベンゼン（４．０ｇ、１９ｍｍｏｌ）の溶液を、２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５．４ｇ、２２ｍｍｏｌ）で処理し

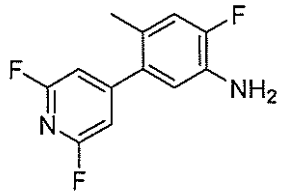
た。Na_2CO_3（２８ｍＬ、５６ｍｍｏｌ、２．０Ｍ溶液）を添加し、室温で撹拌した。反応混合物を、２分間のアルゴンのバブリングにより脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ付加物（０．７６ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を６０℃で３時間加熱した。反応物をセライトパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃを使用して洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。次に、褐色油状物をＭｅＯＨ中に懸濁し、固体を濾過して、２，６－ジフルオロ－４－（２－メチル－５－ニトロフェニル）ピリジン（４．１ｇ、８９％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．５及び８．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，２Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。

【０２５８】

一般的方法Ｃ：鈴木カップリング反応

中間体Ｂ２：５－（２，６－ジフルオロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルアニリン

【化１６４】



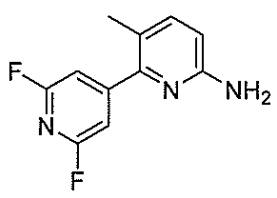
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルアニリン（１．４３ｇ、７．０ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．４０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（０．８１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を窒素ガスで２０分間パージし、次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ付加物（０．１０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で更に２時間加熱し、混合物を室温に冷却した。溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（７５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、水（２５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、５－（２，６－ジフルオロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルアニリン（１．２３ｇ、収率８８％）を薄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．１４（ｓ，２Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、５．１２（ｓ，２Ｈ）、２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：２３９．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２５９】

一般的方法Ｄ：鈴木カップリング反応

中間体Ｂ３：２’，６’－ジフルオロ－３－メチル－［２，４’－ビピリジン］－６－アミン

【化１６５】



１，４－ジオキサン（４８ｍＬ）及び水（５．４ｍＬ）中の６－ブロモ－５－メチルピ

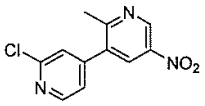
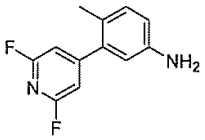
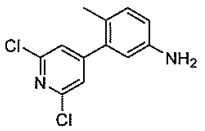
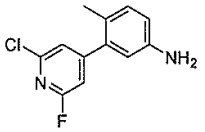
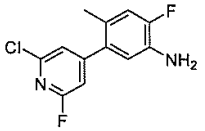
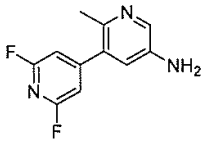
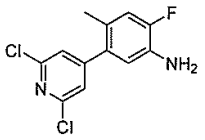
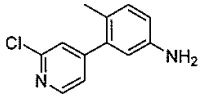
リジン－２－アミン（２．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．１ｇ、１３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（３．７ｇ、２７ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで２分間スパージした。ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（０．１７ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＡｒで２分間スパージした。反応溶液を８５℃に２．５時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈した。溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２５％（１０％NH_4OH：ＭｅＯＨ）／ＤＣＭ）で精製して、２’，６’－ジフルオロ－３－メチル－［２，４’－ビピリジン］－６－アミン（１．８ｇ、６８％）を黄褐色固体として生成した。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：２２２．２（$M+H^+$）。

【０２６０】

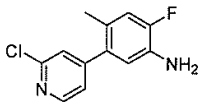
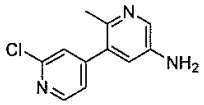
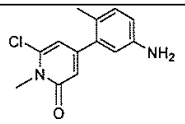
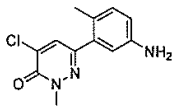
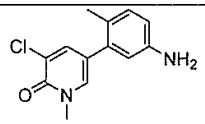
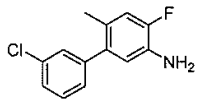
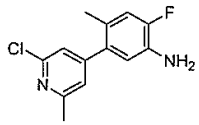
上記の一般的方法Ｂを使用して、下記の表Ｂの中間体を調製した。

【表Ｂ－１】

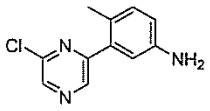
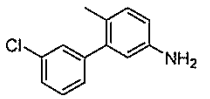
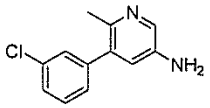
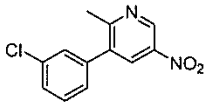
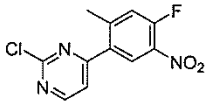
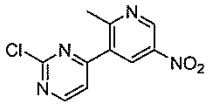
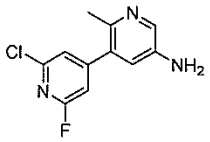
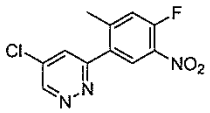
表Ｂ.

実験番号	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
B4		B	70	9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).	250.0
B5		C	88	7.14 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H).	221.0
B6		C	92	データなし	253.0
B7		C	82	データなし	237.0
B8		C	80	7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).	255.0
B9		C	95	7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).	222.2
B10		B	67	7.52 (s, 2H), 6.95 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).	271.0
B11		B	99	8.41 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.5 及び 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2	219.0

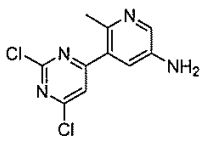
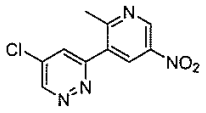
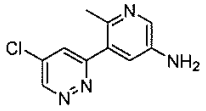
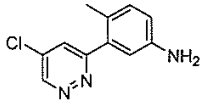
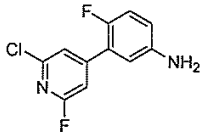
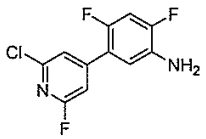
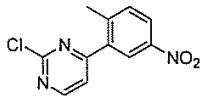
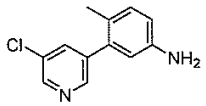
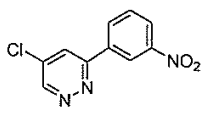
【表Ｂ－２】

				Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).	
B12		B	56	8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).	237.0
B13		B	60	8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H).	219.8
B14		C	57	6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.0 Hz 及び 2.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	248.8
B15		C	38	6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (dd, J= 8.0 Hz 及び 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	250.2
B16		C	54	7.72(s,2H)、6.90(d,J=8.4Hz,1H)、6.48(dd,J=2.4 及び 8.0Hz,1H)、6.42(d,J=2.4Hz,1H)、4.90(brs,2H)、3.59(s,3H)、2.08(s,3H)。	248.8
B17		C	97	データなし	236.0
B18		C	粗製物	データなし	251.0

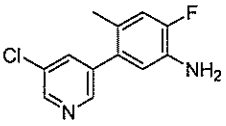
【表Ｂ－３】

B19		C	63	8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H).	219.8
B20		C	90	7.37-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.94 (brs, 2H), 2.03 (s, 3H).	217.9
B21		C	87	データなし	219.2
B22		B	92	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	249.0
B23		B	62	8.90 (dd, J = 2.4 及び 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).	268.1
B24		B	73	9.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).	251.0
B25		C	57	7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).	238.0
B26		B	55	データなし	268.0

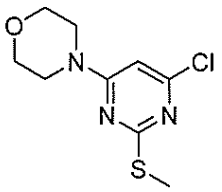
【表Ｂ－４】

B27		C	90	7.98 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H).	256.9
B28		B	77	9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).	250.8
B29		Fe による還元	43	データなし	221.0
B30		C	91	データなし	220.0
B31		B	62	データなし	241.0
B32		B	58	データなし	259.0
B33		B	70	8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.5 及び 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).	250.0
B34		C	67	8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4 及び 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).	218.9
B35		B	72	9.47 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 20.4, 12.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J= 1.2 及び	データなし

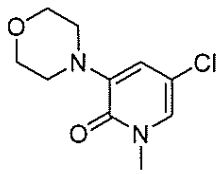
【表Ｂ－５】

				8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	
B36		C	87	データなし	237.0

【０２６１】
一般的方法Ｅ：芳香族置換反応
中間体　Ｃ１：４－（６－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）モルホリン
【化１６６】

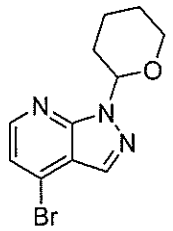


ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン（３．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＰＡ（２９ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）で処理した。モルホリン（１．４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を約４分の１の体積まで濃縮し、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を５分間超音波処理し、次いで固体を濾過して、４－（６－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（３．３ｇ、８７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ６．６６（ｓ，１Ｈ）、３．６３（ｂｒｍ，８Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
【０２６２】
一般的方法Ｆ：Ｐｄカップリング反応
中間体Ｃ２：５－クロロ－１－メチル－３－モルホリノピリジン－２（１Ｈ）－オン
【化１６７】



１，４－ジオキサン（２６ｍＬ）中の３－ブロモ－５－クロロ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．１４ｇ、５．１ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．４７ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３．３６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物をＡｒで２分間スパージした。次いで、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．２４ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びキサントホス（０．２１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃に２０時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶液をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈した。溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、次いで濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１５０ｍＬ）で洗浄した。溶液をＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を無水ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－クロロ－１－メチル－３－モルホリノピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．４９ｇ、１２７％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．５８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．６８（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）、３．３９（ｓ，３Ｈ）、３．０８（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２９．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
【０２６３】
一般的方法Ｇ：保護
実施例Ｃ３：４－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン

【化１６８】



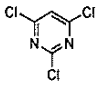
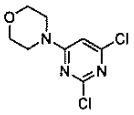
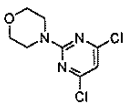
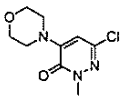
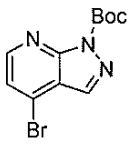
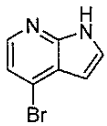
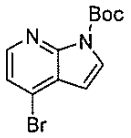
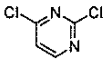
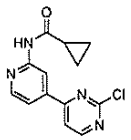
ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１．６１ｇ、８．１ｍｍｏｌ）の溶液を３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）で処理した。４－メチルベンゼンスルホン酸（０．０７５ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応物を室温で一晩撹拌させた。反応物はオレンジ色に変わり、沈殿物が存在した。K_2CO_3（０．３５ｇ）を添加し、懸濁液を約１５分間撹拌し、次いで、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、４－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１．０１ｇ、４４％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．４４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、６．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．５及び１０．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．９４（ｍ，１Ｈ）、３．６３－３．７６（ｍ，１Ｈ）、２．４１－２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．０４（ｍ，１Ｈ）、１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．６５－１．８３（ｍ，１Ｈ）、１．３８－１．６５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．０（Ｍ＋Ｎａ＋H^+）及び３０６．０。

【０２６４】

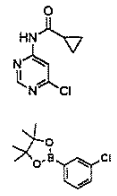
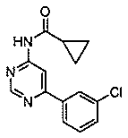
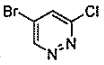
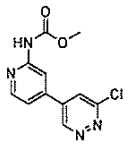
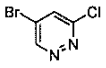
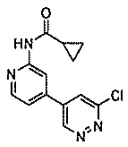
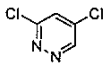
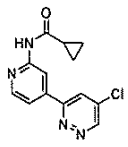
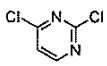
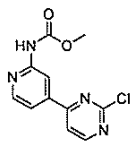
上記の一般的方法Ｅ、Ｆ、及びＧを使用して、下記の表Ｃの中間体を調製した。

【表Ｃ－１】

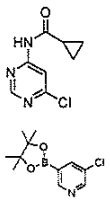
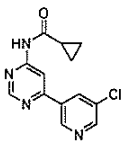
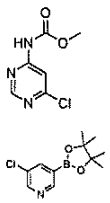
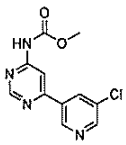
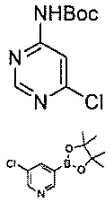
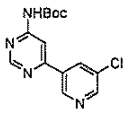
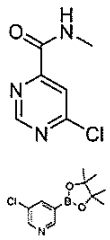
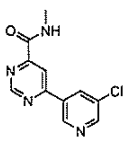
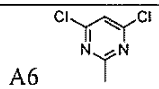
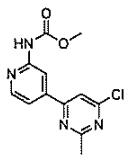
表C

実験番号	SM	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
C4			E	72	7.02 (s, 1H), 3.64 (brm, 8H).	234.0
C5			E	22	6.96 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.63 (m, 4H).	234.0
C6			E	97	6.55 (s, 1H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H).	230.2
C7	 (Boc)$_2$O DMAP		G	91	8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H).	320.0(M+Na+H$^+$) 322.0
C8	 (Boc)$_2$O DMAP		G	粗製物	8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H).	319.0(M+Na+H$^+$) 321.0
C9	A2 		F	85	1.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及び 5,2 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 4H).	275.2

【表Ｃ－２】

C10			F	75	データなし	274.0
C11	A6 		F	91	10.5 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).	265.2
C12	A2 		F	74	データなし	275.0
C13	A2 		F	88	11.0 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6 及び 5.2, Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H).	275.2
C14	A6 		F	80	10.4 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). m/z:265.04	265.0

【表Ｃ－３】

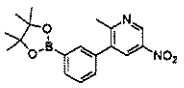
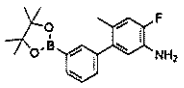
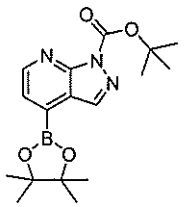
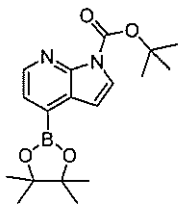
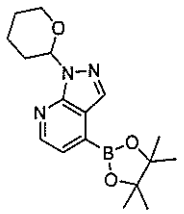
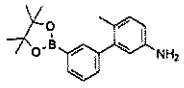
C15			F	84	11.4 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H).	275.0
C16			F	27	11.0 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (brm, 1H), 8.36 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).	264.9
C17			F	47	データなし	407.1
C18			F	71	9.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 3.8 及び 8.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	249.0
C19	 A6		F	59	10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).	278.8

【０２６５】

上記の一般的方法Ａを使用して、下記の表Ｄの中間体を調製した。

【表Ｄ】

表D.

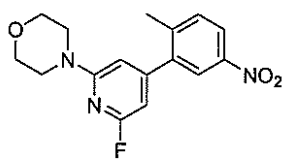
実施例番号	SM	生成物	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
D1	B22		粗製物	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).	341.1
D2	B17		92	データなし	328.2
D3	C7		粗製物	データなし	286.2(ボロン酸)
D4	C8		粗製物	データなし	データなし
D5	C3		粗製物	データなし	248.2(ボロン酸)
D6	B20		粗製物	データなし	310.2

【０２６６】

一般的方法Ｈ：芳香族置換反応

中間体Ｅ１：４－（６－フルオロ－４－（２－メチル－５－ニトロフェニル）ピリジン－２－イル）モルホリン

【化１６９】



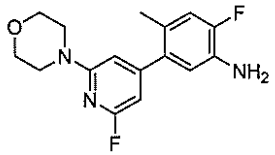
ＥｔＯＨ（８２ｍＬ）中の２，６－ジフルオロ－４－（２－メチル－５－ニトロフェニル）ピリジン（Ｂ１、４．１ｇ、１６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８．６ｍＬ、４９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（８２ｍＬ）溶液を、モルホリン（４．２ｍＬ、４９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を密閉し、６５℃に６時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈した。固体を濾過し、水で洗浄した。固体を高真空下で一晩乾燥させ、４－（６－フルオロ－４－（２－メチル－５－ニトロフェニル）１９２イリジン－２－イル）モルホリンピリジン（４．４ｇ，８４％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．５及び８．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、６．７２（ｓ，１Ｈ）、６．４２（ｓ，１Ｈ）、３．６８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、３．４９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、２．３６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２６７】

一般的方法Ｉ：芳香族置換反応

中間体Ｅ２：２－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン

【化１７０】



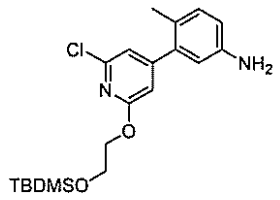
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の５－（２，６－ジフルオロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルアニリン（Ｂ２、１．２ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液を、モルホリン（０．５ｇ、５．７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を７０℃で２０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（１５ｍＬ）でクエンチした。溶液をＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（１．０ｇ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ６．９４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．６６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．５３（ｓ，１Ｈ）、６．２３（ｓ，１Ｈ）、５．０２（ｓ，２Ｈ）、３．６９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、３．４７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、２．０７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０６．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

一般的方法Ｊ：芳香族置換反応

【０２６８】

中間体Ｅ３：３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン

【化１７１】



ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（０．４２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を、氷水浴下でＮａＨ（０．１５ｇ

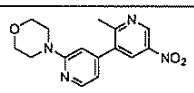
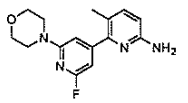
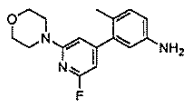
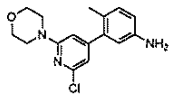
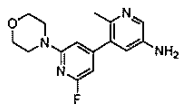
、３．８ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）でゆっくり処理し、反応混合物を同じ条件下で３０分間撹拌した。ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（２－クロロ－６－フルオロピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｂ７、０．４５ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液を反応混合物に添加し、反応混合物を４０℃で２時間加熱した。反応混合物を、氷水浴下、水（２０ｍＬ）でクエンチした。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルアニリンを得た（０．４７ｇ、収率６２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２６９】

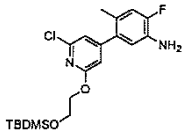
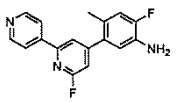
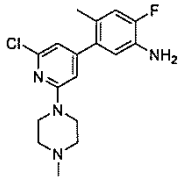
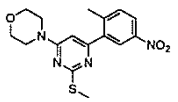
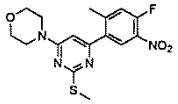
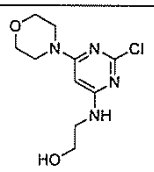
上記の一般的方法Ｃ、Ｄ、Ｈ、Ｉ及びＪを使用して、下記の表Ｅの中間体を調製した。

【表Ｅ－１】

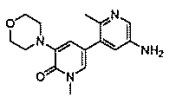
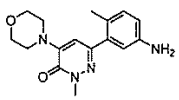
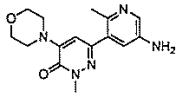
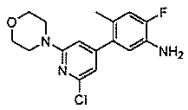
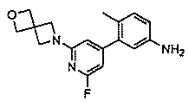
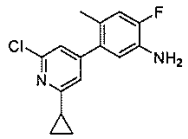
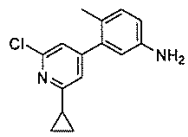
表Ｅ.

実験番号	SM	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
E4	B4		H	72	9.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (m, 4), 3.51 (m, 4H), 2.58 (s, 3H).	301.3
E5	B3		I	粗製物	7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H).	289.2
E6	B5		H	96	6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).	288.0
E7	B6		J	75	6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H).	304.2
E8	B9		H	50	データなし	289.2

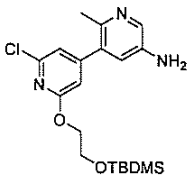
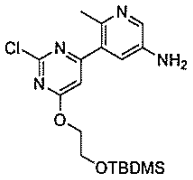
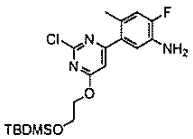
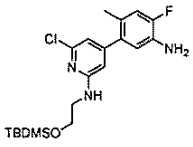
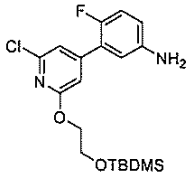
【表Ｅ－２】

E9	B8		J	76	6.99 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.83 (t, J = 0.3 Hz, 9H), 0.02 (m, 6H).	411.2
E10	B8		C	91	8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.07 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).	298.2
E11	B8		J	95	データなし	335.2
E12	C1		D	粗製物	8.19 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.67 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).	データなし
E13	C1		D	31	8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.66 (brm, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).	365.2
E14	C4		J	51	6.97 (brs, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.61 (brs, 1H), 3.60 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H).	259.2

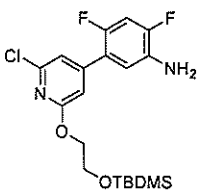
【表Ｅ－３】

E15	C2		D	18	データなし	301.2
E16	C6		C	76	データなし	301.2
E17	C6		C	30	7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H).	データなし
E18	B10		J	42	7.24 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.47 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.47 (brs, 4H), 2.10 (s, 3H).	321.9
E19	B5		I	91	6.91 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 2.04 (s, 3H).	300.2
E20	B10		C	粗製物	データなし	453.0
E21	B6		C	71	7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).	259.2

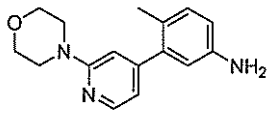
【表Ｅ－４】

E22	B25		J	87	7.85 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).	394.2
E23	B27		J	58	7.94 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	395.1
E24	B10		J	73	6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.34 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	411.0
E25	B8		J	33	6.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32- 3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).	410.0
E26	B31		J	45	データなし	397.2

【表Ｅ－５】

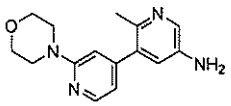
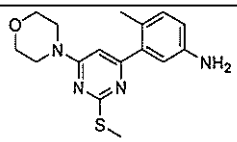
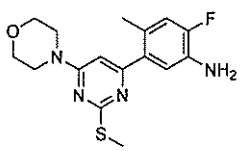
E27	B32		J	67	データなし	415.2

【０２７０】
一般的方法Ｋ：還元
中間体Ｆ１：４－メチル－３－（２－モルホリノピリジン－４－イル）アニリン
【化１７２】



ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の３－（２－クロロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｅ７、０．２０ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液を、１０％パラジウム炭素（水で５０％湿潤）（０．１５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、５０ｐｓｉ下で４時間水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＨで洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０～１００％（０．４％ＴＦＡ：H_2O）／CH_3CN）によって精製して、４－メチル－３－（２－モルホリノピリジン－４－イル）アニリン（０．１０ｇ、５５％）をオフホワイト色固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．６５（ｓ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．４及び８．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．９３（ｓ，２Ｈ）、３．６８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、３．４４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）、２．０４（ｓ，３Ｈ）。
【０２７１】
上記の一般的方法Ｋを使用して、下記の表Ｆの中間体を調製した。
【表Ｆ】

表Ｆ.

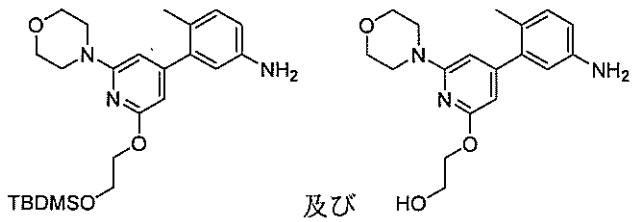
実験番号	SM	生成物	収率(%)	^1H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H^+)
F2	E4		98	8.16(d,J=4.8Hz,1H)、7.86(d,J=2.4Hz,1H)、6.77(d,J=2.8Hz,1H)、6.73(s,1H)、6.65(d,J=5.2Hz,1H)、5.2(s,2H)、3.69(m,4)、3.47(m,4H)、2.23(s,3H)。	271.3
F3	E12		粗製物	データなし	317.2
F4	E13		35	データなし	335.2

【０２７２】

一般的方法Ｌ：芳香族置換反応

中間体Ｇ１：３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン及び中間体Ｇ２：２－（（４－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－６－モルホリノピリジン－２－イル）オキシ）エタン－１－オール

【化１７３】



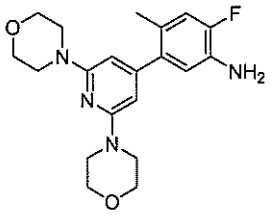
１，４－ジオキサン及びＮＭＰ（４：１、１５０ＭＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（３７ｇ、２０９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（５．２ｇ、１３１ｍｍｏｌ、鉱物油中６０％分散液）でゆっくりと処理した。得られた混合物をＡｒ雰囲気下、室温で１５分間撹拌した。３－（２－フルオロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｅ６、１５ｇ、５２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を１２０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷飽和NH_4Cl溶液（２００ｍＬ）に注いだ。混合物をＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、２つの主要な生成物：３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｇ１、７．０ｇ、３０％）を褐色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．４及び８．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．４１（ｓ，１Ｈ）、６．１６（ｓ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，１Ｈ）、４．９（ｂｒｓ，２Ｈ）、４．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．８９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．６８（ｍ，４Ｈ）、３．４２（ｍ，４Ｈ）、２．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，９Ｈ）、０．０４（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４４．１（Ｍ＋H^+）及び２－（（４－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－６－モルホリノピリジン－２－イル）オキシ）エタン－１－オール（Ｇ２、６．５ｇ、５５％）を褐色の液体として得た。 ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ６．８９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．０ａｎｄ８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．１６（ｍ，１Ｈ），５．９５（ｍ，１Ｈ），４．９（ｂｒｓ，２Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｍ，６Ｈ），３．３９（ｍ，４Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３０．０（Ｍ＋H^+）．

【０２７３】

一般的方法Ｍ：高温での芳香族置換反応

中間体Ｇ３：５－（２，６－ジモルホリノピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルアニリン

【化１７４】



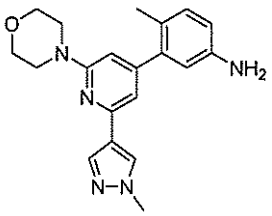
２－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｅ２、０．４ｇ、１．３ｍｏｌ）及びモルホリン（２．３ｇ、２７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中で、１６０℃で４時間加熱した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、溶液をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、５－（２，６－ジモルホリノピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルアニリン（０．４２ｇ、８５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）：δ ６．８８ （ｍ， １Ｈ）， ６．６０ （ｍ， １Ｈ）， ５．９５ （ｓ， ２Ｈ）， ４．９４ （ｂｒｓ， ２Ｈ）， ３．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ， ８Ｈ）， ３．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ， ８Ｈ）， ２．０６ （ｓ， ３Ｈ）； ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３７３．２ （Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２７４】

一般的方法Ｎ：鈴木反応

中間体Ｇ４：４－メチル－３－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－モルホリノピリジン－４－イル）アニリン

【化１７５】



１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中の３－（２－クロロ－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｅ７、０．８０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．６６ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（２Ｎ、２．６ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物をＡｒで２分間スパージし、次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ付加物（０．２２ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、８０℃で１時間加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで溶液をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、４－メチル－３－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－モルホリノピリジン－４－イル）アニリン（０．７２ｇ、７８％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．２１（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．８７（ｓ，１Ｈ）、６．

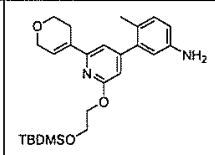
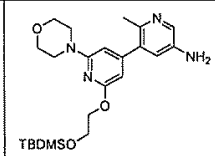
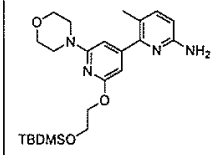
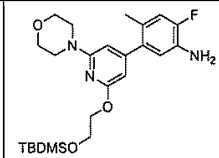
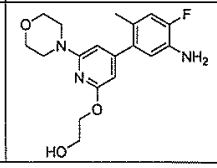
５０（ｄｄ，Ｊ＝２．４及び８．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．４６（ｓ，１Ｈ）、６．４５（ｓ，１Ｈ）、４．９３（ｓ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、３．７１（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ）、３．５０（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ）、２．０７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ　ｍ／ｚ：３５０．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２７５】

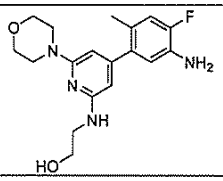
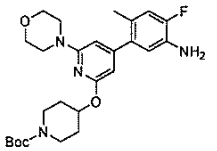
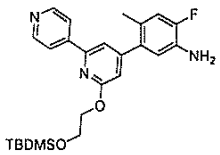
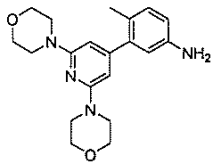
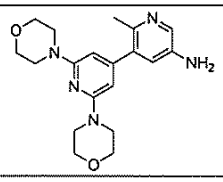
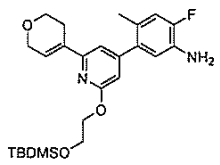
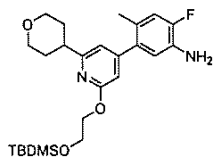
上記の一般的方法Ｋ、Ｌ、Ｍ及びＮを使用して、下記の表Ｇの中間体を調製した。

【表Ｇ－１】

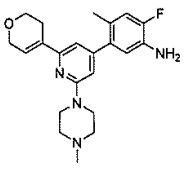
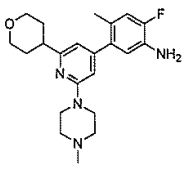
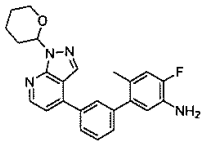
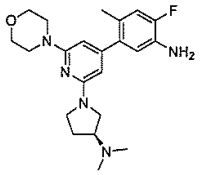
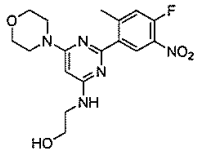
表G.

実験番号	SM	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H^{+})
G5	E3		N	28	データなし	441.2
G6	E8		L	30	データなし	445.2
G7	E5		L	58	7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (2, 6H).	445.2
G8	E2		L	48	6.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (t, J = 4.1 Hz, 6H).	462.2
G9	E2		L	53	データなし	348.2

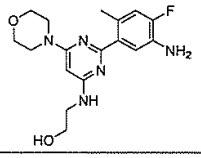
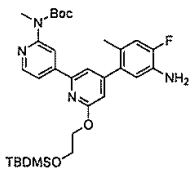
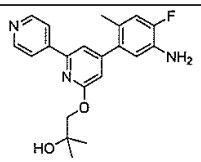
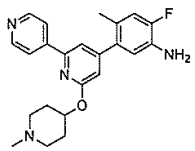
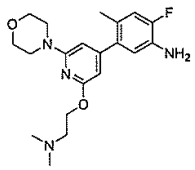
【表Ｇ－２】

G10	E2 		L	61	データなし	347.2
G11	E2 		L	粗製物	データなし	487.2
G12	E10 		L	67	8.67 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.83 (m, 9H), 0.04 (s, 6H).	454.2
G13	E6 		M	95	データなし	355.2
G14	E8 		M	47	データなし	356.2
G15	E9 		N	78	データなし	459.2
G16	G15		K	粗製物	データなし	461.2

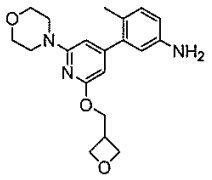
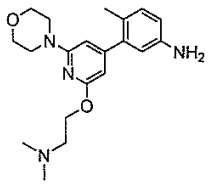
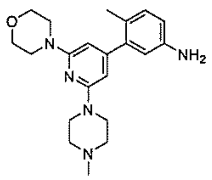
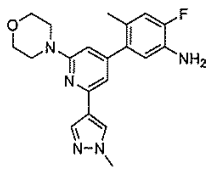
【表Ｇ－３】

G17	E11 		N	38	6.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (brs, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (brm, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.26 (m, 2H).	383.2
G18	G17		K	66	6.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (brm, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.42 (brm, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (m, 4H).	385.2
G19	C3 D2		N	79	データなし	403.2
G20	E2 		L	82	6.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.64 9m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).	データなし
G21	E14 		N	36	$CDCl_3$, 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.63 (brm, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.56 (m,	378.2

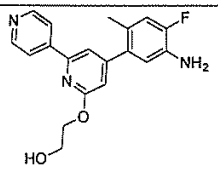
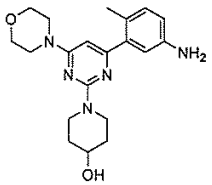
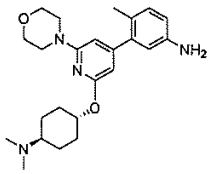
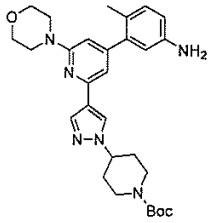
【表Ｇ－４】

					4H), 3.48 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).	
G22	G21		K	92	データなし	348.2
G23	E9 A1		N	60	8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).	583.3
G24	E10 		L	粗製物	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).	368.2
G25	E10 		L	89	データなし	393.2
G26	E2 		L	95	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.42 (t, J =	375.2

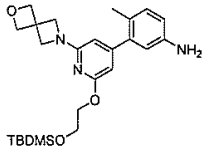
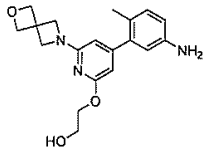
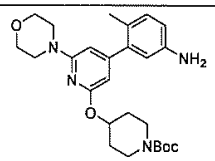
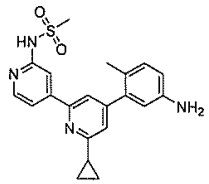
【表Ｇ－５】

					4.7 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).	
G27	E6 		L	70	6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.45 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).	356.1
G28	E6 		L	66	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.29 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.69 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.58 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.04 (s, 3H).	357.1
G29	E7 		L	80	6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.80 (brs, 2H), 3.67 (brm, 4H), 3.42 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.32 (brm, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).	368.5
G30	E18 		N	66	8.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (brm,	368.0

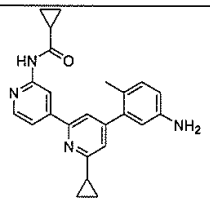
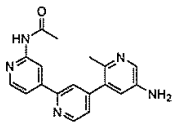
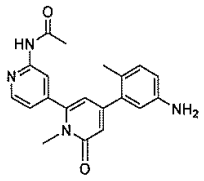
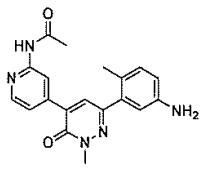
【表Ｇ－６】

					4H), 3.51 (brm, 4H), 2.08 (s, 3H).	
G31	E10		L	43	8.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).	データなし
G32	E12 Mcpba		酸化、置換、及びK	粗製物	データなし	370.2
G33	E6		L	34	6.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.69 (brs, 4H), 3.41 (brs, 4H), 2.35 (brs, 5H), 2.28 (brs, 3H), 2.17 (brs, 3H), 1.97 (s, 3H),1.85 (4H).	411.5
G34	E7		N	59	8.35 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.93 (brs, 2H), 6.50 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.71 (brs, 4H), 3.51 (brs, 4H), 2.89 (brs, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).	519.3

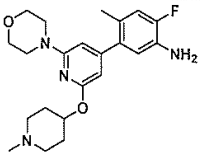
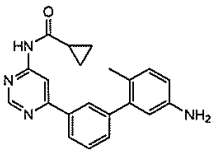
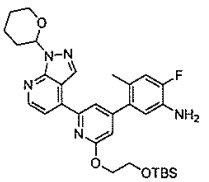
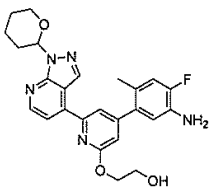
【表Ｇ－７】

G35	E19		L	34	6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.25 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.88 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	456.2
G36	E19		L	41	6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.20 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.68 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).	342.2
G37	E6		L	58	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.4 及び 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.9 (brs, 2H) 3.67 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) 1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).	469.4
G38	E21		N	40	10.9 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J= 2.4 及び 8.0	395.3

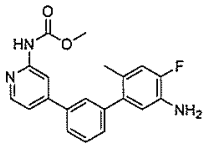
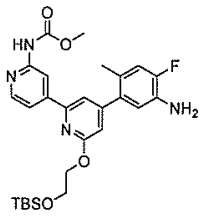
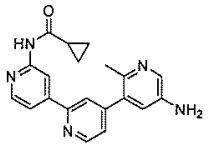
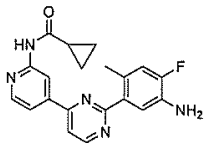
【表Ｇ－８】

					Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	
G39	E21 A2		N	44	10.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.02 (m, 4H), 0.85 (m, 4H).	385.4
G40	A3 B13		N	64	10.5 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (brm, 1H), 6.89 (brm, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	320.0
G41	A3 B14		N	64	10.7 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	349.1
G42	A3 B15		N	57	10.5 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (brm, 1H), 6.32 (brm,	350.0

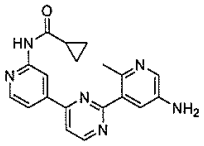
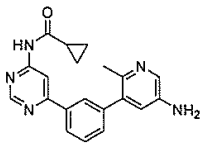
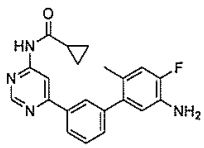
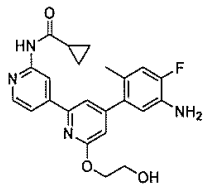
【表Ｇ－９】

					1H), 4.90 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).	
G43	E2 		L	72	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.14 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).	401.2
G44	D6 		N	72	11.3 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.93 (brs, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 4H).	345.1
G45	D5 E9		N	粗製物	データなし	578.2
G45a	G45		K	37	8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及び 10.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.91	464.2

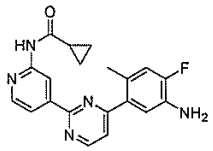
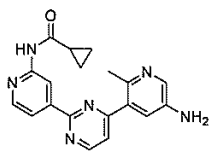
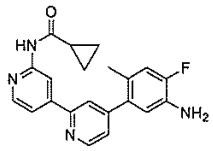
【表Ｇ－１０】

					(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).	
G46	D2 		N	33	10.3 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 0.7 及び 5.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.7 及び 1.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	352.2
G47	A6 E9		N	74	データなし	527.2
G48	A2 B13		N	63	データなし	346.2
G49	C9 		N 及び K	60	11.0 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H),	364.0

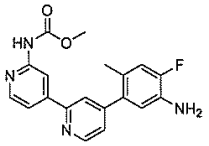
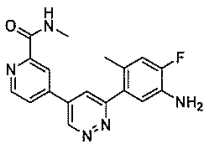
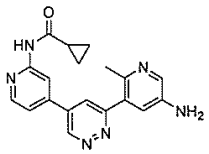
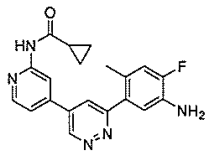
【表Ｇ－１１】

					2.02 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H).	
G50	C9		N及びK	82	11.0 (s, 1H), 9.07 (brm, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (brm, 1H), 5.27 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H).	347.1
G51	D1		N及びK	73	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.85- 0.90 (m, 4H).	346.2
G52	C10		N	60	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.4及び7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 6H).	363.2
G53	A2 E9		N及びR	78	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2及び5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4	423.3

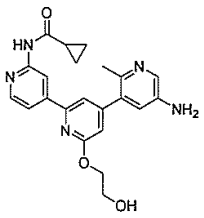
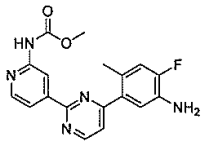
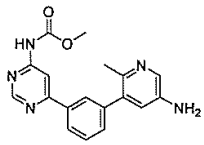
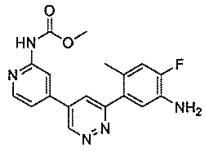
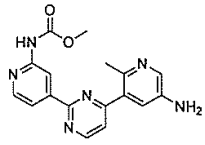
【表Ｇ－１２】

					Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.85 (m, 4H).	
G54	A2 B23		K及びN	81	12.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.82 (d, J = 8.4 Hz, 4H).	364.1
G55	A2 B24		K及びN	65	10.9 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H).	347.1
G56	A2 B12		N	粗製物	10.9 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.11 (brs,	363.1

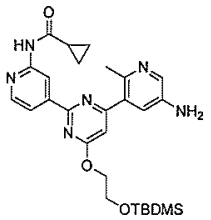
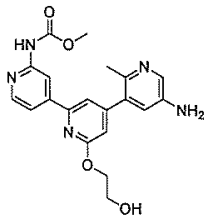
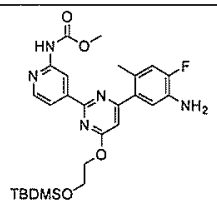
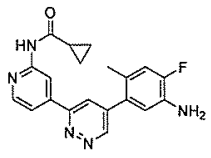
【表Ｇ－１３】

					3H), 2.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 0.86 (m, 4H).	
G57	A6 B12		N	粗製物	10.3 (brs, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.13 (br s, 3H).	353.0
G58	A4 B26		N及びK	粗製物	データなし	338.2
G59	A8 C12		N	36	11.0 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.88 (m, 4H).	347.2
G60	A2 B26		N及びK	93	11.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.43-8.61 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 4H).	364.2

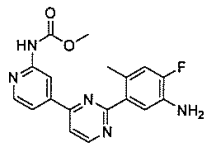
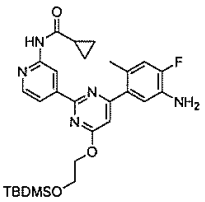
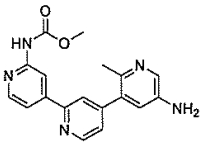
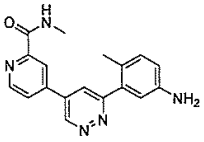
【表Ｇ－１４】

G61	A2 E22		N及びR	86	10.77 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.89 (br s, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 4H).	406.4
G62	A6 B23		K及びN	60	10.35 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, H), 5.17 (br d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	354.0
G63	D1 		N及びK	69	8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 2H).3Hは溶媒の下のものである。	336.1
G64	C11 		N	粗製物	データなし	354.2
G65	A6 B24		N及びK	59	10.38 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz,	337.0

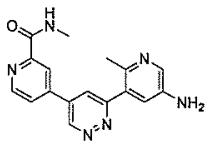
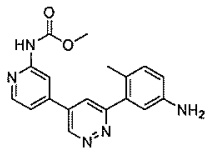
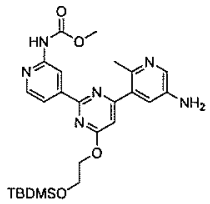
【表Ｇ－１５】

					2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). 3H は溶媒の下のものである。	
G66	A2 E23		N	66	10.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 13H), 0.04 (s, 6H).	521.2
G67	A6 E22		N 及び HCl による脱保護	60	データなし	396.2
G68	A6 E24		N	68	10.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.52 (s, 6H).	528.1
G69	C13 		N	30	11.0 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6 及	364.3

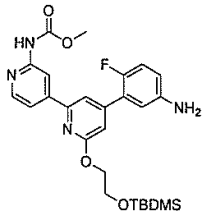
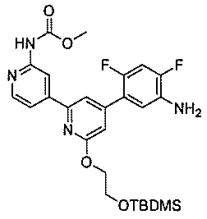
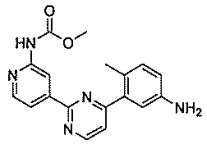
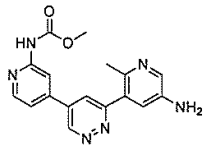
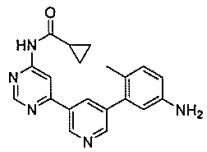
【表Ｇ－１６】

					び 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (brs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H).	
G70	C14		N	粗製物	データなし	354.1
G71	A2 E24		N	55	10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (brm, 1H), 7.96 (brm, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.12 (br s, 2H), 4.60 (brm, 2H), 4.01 (brm, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H).	538.2
G72	A6 B13		N	71	10.3 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.5 及び 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	336.0
G73	A4 B30		粗製物	47	9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (brm, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18	320.1

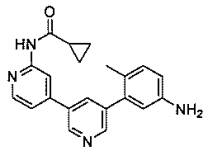
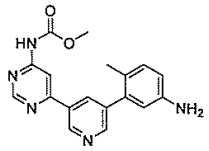
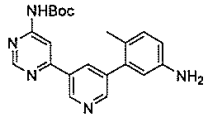
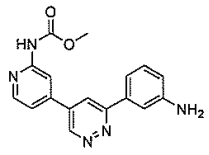
【表Ｇ－１７】

					(dd, J = 2.0 及び 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0 及び 8.4 Hz, 1H), 5.05 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H).	
G74	A4 B29		N	74	9.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.29 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H).	321.0
G75	A6 B30		N	35	10.4 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).	336.2
G76	A6 E23		N	47	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s,	511.4

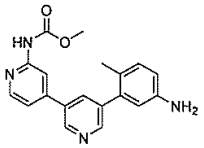
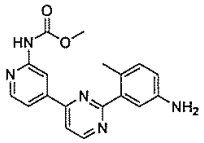
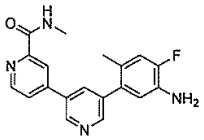
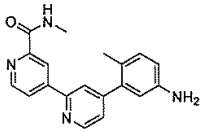
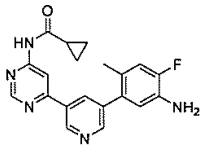
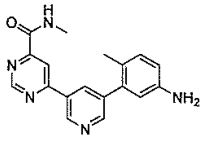
【表Ｇ－１８】

					3H), 2.43 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	
G77	A6 E26		N	48	データなし	513.2
G78	A6 E27		N	78	データなし	531.2
G79	A6 B33		N及びK	85	データなし	336.2
G80	A6 B28		N及びK	48	10.5 (brs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (brm, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	337.1
G81	C15 		N	84	11.4 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4 及び 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06	346.2

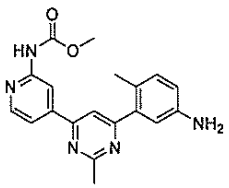
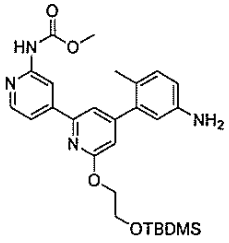
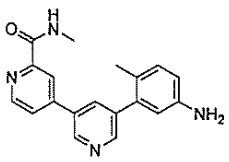
【表Ｇ－１９】

					(m, 1H), 0.85-0.95 (m, 4H).	
G82	A2 B34		N	35	10.9 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.81- 0.86 (m, 4H).	345.3
G83	C16		N	42	9.01-9.23 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19- 8.24 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	336.0
G84	C17		N	26	10.5 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 及び 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).	378.1
G85	A6 B35		N 及び K	15	10.4 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s,	322.2

【表Ｇ－２０】

					1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	
G86	A6 B34		N	60	10.4 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	335.1
G87	C14		N及びK	粗製物	データなし	336.0
G88	A4 B36		N	36	データなし	337.2
G89	A4 B11		N	84	データなし	319.2
G90	C15		N	39	データなし	364.2
G91	C18		N	97	9.40 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.02 (s,	320.2

【表Ｇ－２１】

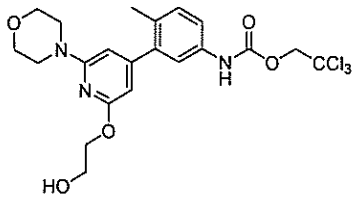
					2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H).	
G92	C19 		N	64	データなし	350.2
G93	A6 E3		N	70	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2 及び 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 及び 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	509.2
G94	A4 B34		N	61	9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0 及び 5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H).	319.2

【０２７６】

一般的方法Ｏ：アミンの活性化

中間体Ｈ１：２，２，２－トリクロロエチル（３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）カルバメート

【化１７６】



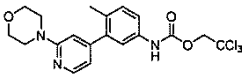
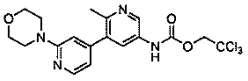
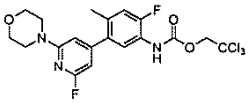
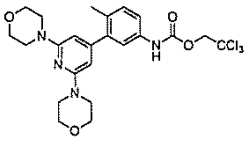
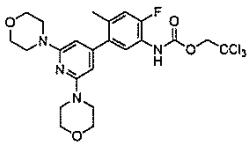
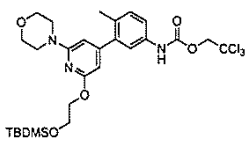
ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中の２－（（４－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－６－モルホリノピリジン－２－イル）オキシ）エタン－１－オール（Ｇ２、０．７８ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１５ｍ）で処理した。次いで、２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメート（０．２０ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で２時間激しく撹拌した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を使用して精製して、２，２，２－トリクロロエチル（３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）カルバメート（０．５５ｇ、７２％）を白色泡状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．１（ｓ，１Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．１９（ｓ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，１Ｈ）、４．９２（ｓ，２Ｈ）、４．７８（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．２３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ）、３．６８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ）、３．４３（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）。

【０２７７】

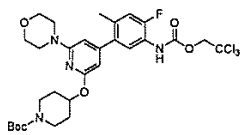
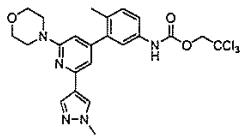
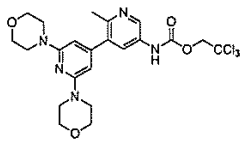
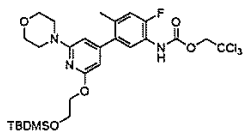
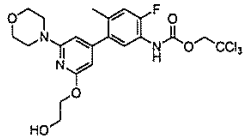
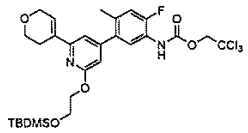
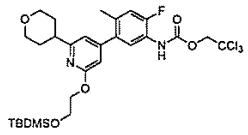
上記の一般的方法Ｏを使用して、下記の表Ｈの中間体を調製した。

【表Ｈ－１】

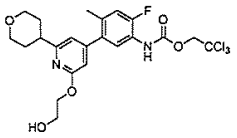
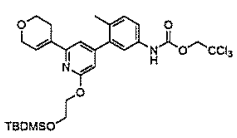
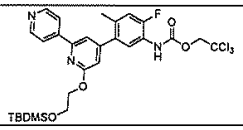
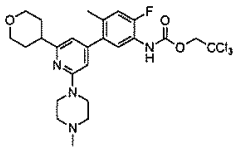
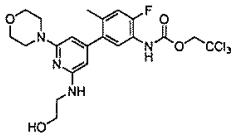
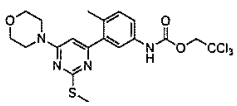
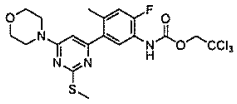
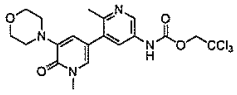
表H.

実験番号	SM	生成物	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
H2	F1		98	データなし	444.0
H3	F2		82	10.4 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).	444.9
H4	E2		粗製物	データなし	480.0
H5	G13		粗製物	10.1 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H).	529.0
H6	G3		93	データなし	547.2
H7	G1		87	10.1 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).	618.2

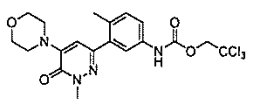
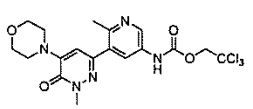
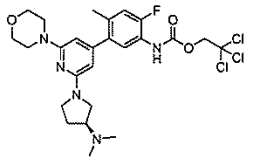
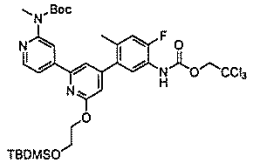
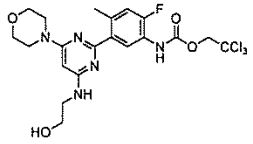
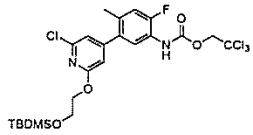
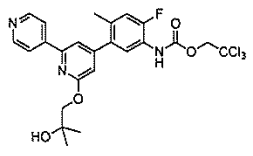
【表Ｈ－２】

H8	G11		粗製物	データなし	661.2
H9	G4		89	データなし	524.0
H10	G14		92	データなし	530.0
H11	G8		73	データなし	636.2
H12	G9		51	7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.43 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	522.0
H13	G15		92	データなし	635.2
H14	G16		32	7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-4.02 (m, 5H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).	635.2 637.2

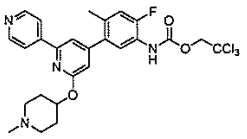
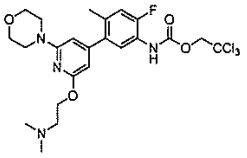
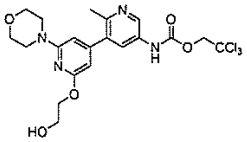
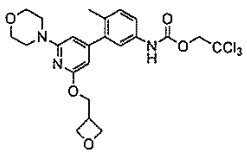
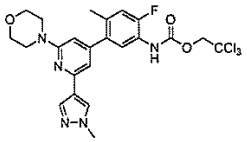
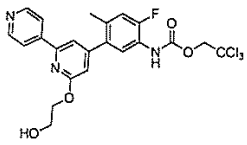
【表Ｈ－３】

H15	G16		13	7.39 (brm, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 4H).	521.0
H16	G5		77	データなし	615.2
H17	G12		粗製物	データなし	628.2 630.2
H18	G18		41	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.40 (brm, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69-1.77 (m, 4H).	559.2
H19	G10		36	データなし	521.0
H20	F3		66	データなし	491.0
H21	F4		粗製物	データなし	509.0 511.0
H22	E15		粗製物	データなし	457.0

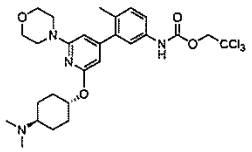
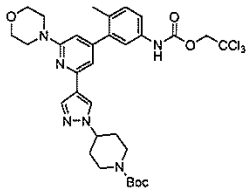
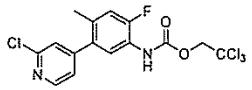
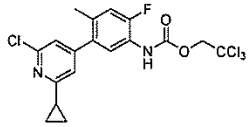
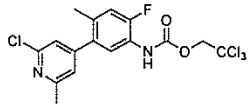
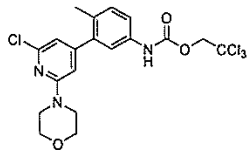
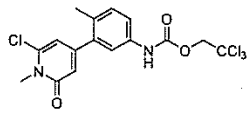
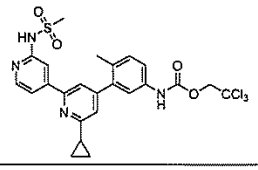
【表Ｈ－４】

H23	E16		68	データなし	475.0 477.0
H24	E17		粗製物	データなし	476.2
H25	G20		99	データなし	574.2 576.2
H26	G23		93	9.95 (brs, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).	643.2 (TBDMSの喪失)
H27	G22		30	データなし	522.0 524.0
H28	E9		92	9.93 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.22(s, 3H)。	587.0
H29	G24		96	データなし	542.2 544.2

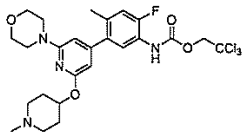
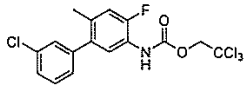
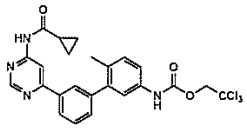
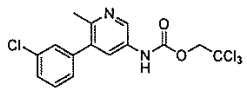
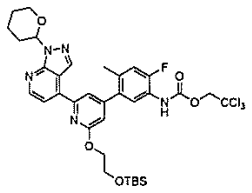
【表Ｈ－５】

H30	G25		89	データなし	567.2 569.2
H31	G26		21	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).	549.0 551.0
H32	G6		粗製物	データなし	505.0 507.0
H33	G27		67	10.1 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H).	532.0 534.0
H34	G30		粗製物	9.90 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (brm, 4H), 3.53 (brm, 4H), 2.24 (s, 3H).	542.0 544.0
H35	G31		88	データなし	514.0 516.0

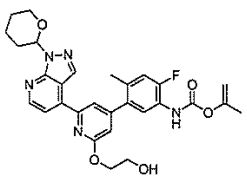
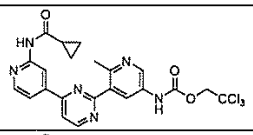
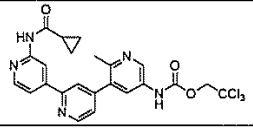
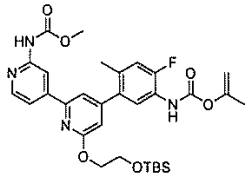
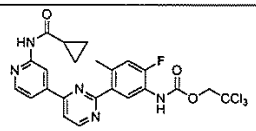
【表Ｈ－６】

H36	G33		粗製物	データなし	585.4 587.4
H37	G34		95	10.1 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.93 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.72 (brs, 4H), 3.52 (brs, 4H), 2.90 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).	695.0
H38	B12		粗製物	データなし	413.0
H39	E20		粗製物	データなし	453.0
H40	B18		粗製物	データなし	427.0
H41	E7		粗製物	データなし	480.0
H42	B14		93	データなし	422.8
H43	G38		88	データなし	570.8

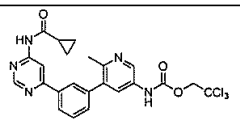
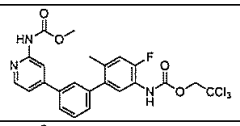
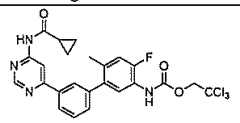
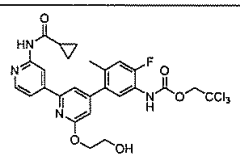
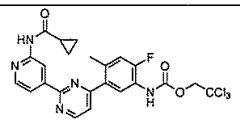
【表Ｈ－７】

H44	G43		粗製物	データなし	575.2
H45	B17		粗製物	データなし	412.0
H46	G44		86	11.3 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (brm, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 0.86-0.93 (m, 4H).	519.0
H47	B21		95	データなし	395.0
H48	G45		84	9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及び 10.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.53-4.66 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 157-1.65 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	754.2

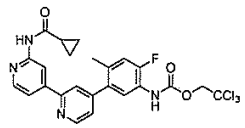
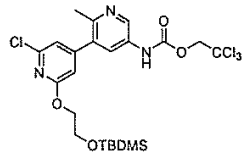
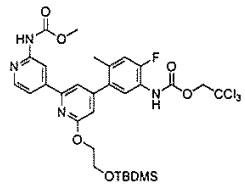
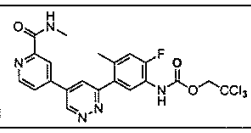
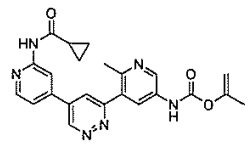
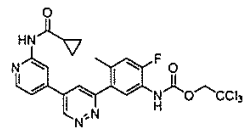
【表Ｈ－８】

H49	G45a		95	9.69 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及び 10.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).	548.2
H50	G50		粗製物	データなし	521.2
H51	G48		71	データなし	520.0
H52	G47		71	データなし	611.2
H53	G49		70	11.0 (s, 1H), 9.93 (brs, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H).	540.2

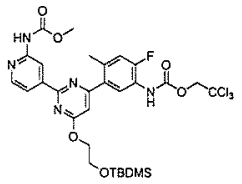
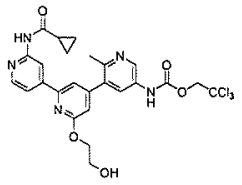
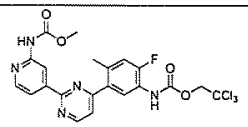
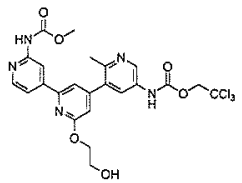
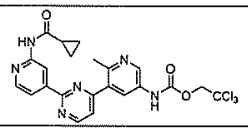
【表Ｈ－９】

H54	G51		粗製物	11.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 4H).	520.1
H55	G46		67	データなし	526.0
H56	G52		粗製物	11.3 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.5 及び 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.5 及び 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.84 (m, 4H).	539.0
H57	G53		88	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 4H).	597.0
H58	G54		粗製物	10.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2 及び	537.9

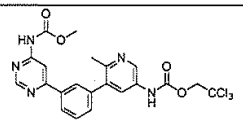
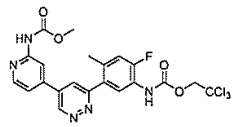
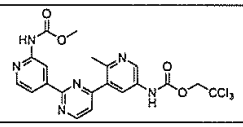
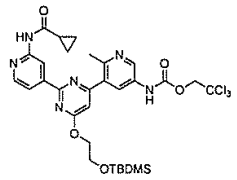
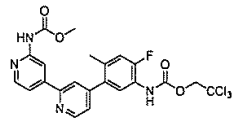
【表Ｈ－１０】

				4.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 4H).	
H59	G56		83	データなし	536.8
H60	E22		粗製物	データなし	570.0
H61	G47		粗製物	10.3 (brs, 1H), 9.93 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 2 Hz, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.25 (brs, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	701.1
H62	G58		78	データなし	512.2
H63	G59		粗製物	データなし	449.2(M+H+18)
H64	G60		粗製物	データなし	538.0 540.0

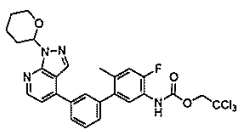
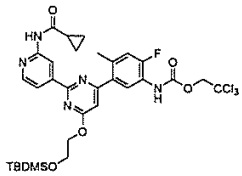
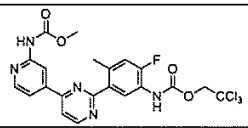
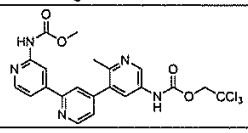
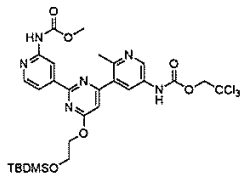
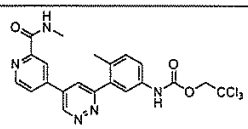
【表Ｈ－１１】

H65	G68		94	10.34 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 082 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	702.01
H66	G61		62	10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 4H). 3H は溶媒の下のものである。	580.0
H67	G62		69	10.37 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).	528.0
H68	G67		粗製物	データなし	570.0 572.0
H69	G55		90	11.03 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d,	521.0

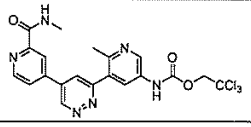
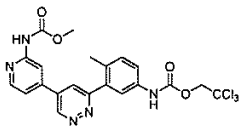
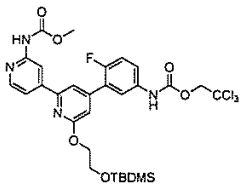
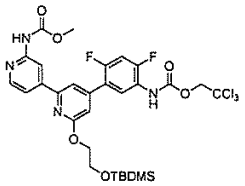
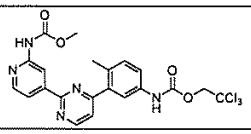
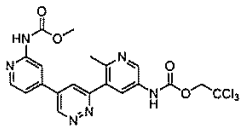
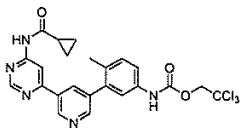
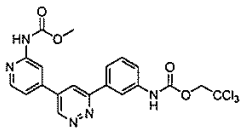
【表Ｈ－１２】

				J = 4.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.83 (m, 4H).	
H70	G63		90	10.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10, (s, 1H), 8.03, (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). NH が欠落。	511.1
H71	G64		粗製物	データなし	528.0
H72	G65		61	データなし	510.8
H73	G66		82	10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	695.1
H74	G57		85	10.37 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).	527.1

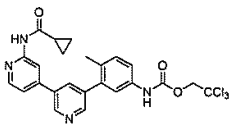
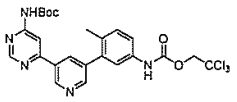
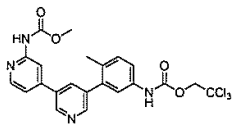
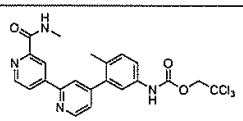
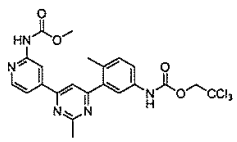
【表Ｈ－１３】

H75	G19		粗製物	データなし	577.2
H76	G71		89	10.9 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H).	712.0
H77	G70		粗製物	データなし	528.0 530.0
H78	G72		91	データなし	510.0 512.0
H79	G76		81	データなし	685.0
H80	G73		50	10.2 (s, 1H), 9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).	494.0 496.0

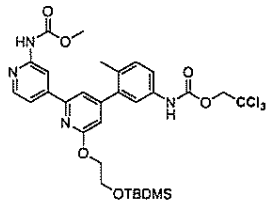
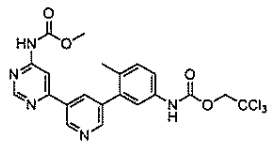
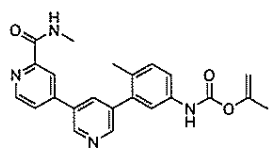
【表Ｈ－１４】

H81	G74		64	データなし	495.2 497.2
H82	G75		38	データなし	510.0 512.0
H83	G77		粗製物	データなし	687.0 689.0
H84	G78		77	データなし	705.0 707.0
H85	G79		16	データなし	510.0 512.0
H86	G80		JCL	データなし	510.7 512.7
H87	G81		75	データなし	520.0 522.0
H88	G85		87	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 8.0 及び 16.8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).	495.8 497.8

【表Ｈ－１５】

H89	G82		67	11.0 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), , 7.45 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 4H).	519.1 521.1
H90	G84		51	10.4 (brs, 2H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).	551.8 553.8
H91	G86		82	10.4 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).	508.9 510.9
H92	G89		粗製物	データなし	493.0 495.0
H93	G92		35	10.2 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz,	524.0 526.0

【表Ｈ－１６】

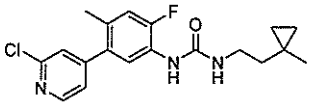
				1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	
H94	G93		46	10.3 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 及び 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	データなし
H95	G83		55	11.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).	510.0
H96	G94 		42	9.97 (s, 1H), 9.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.25 (br m, 1H), 8.07 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	403.2

【０２７８】

一般的方法Ｐ：カップリング反応

実施例Ｉ１：１－（５－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（２－（１－メチルシクロプロピル）エチル）尿素

【化１７７】



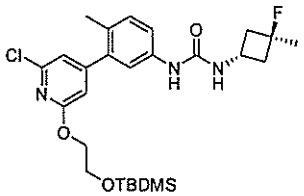
ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中の２，２，２－トリクロロエチル（５－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）カルバメート（Ｈ３８、０．３０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．５７ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液を、２－（１－メチルシクロプロピル）エタン－１－アミン塩酸塩（０．１６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を８０℃で２．５時間撹拌し、室温で一晩撹拌した。反応物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）で処理し、有機層をＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせた有機物を、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、１－（５－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（２－（１－メチルシクロプロピル）エチル）尿素（０．１６ｇ、５９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ８．４５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．４７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝１．５及び５．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．５１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、３．１５（ｍ，２Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、１．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）、０．２６（ｍ，２Ｈ）、０．２０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：３６２．２　（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２７９】

一般的方法Ｑ：クルチウス転位

実施例Ｉ２：１－（３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－３－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロ－３－メチルシクロブチル）尿素

【化１７８】



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｅ３、０．４０ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、（１ｒ、３ｒ）－３－フルオロ－３－メチルシクロブタン－１－カルボン酸（０．２０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．７１ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）及びジフェニルリン酸アジド（ｄｉｐｈｅｎｙｌ　ｐｈｏｓｐｈｏｒａｚｉｄａｔｅ）（０．５７ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）の混合物を密封し、針を隔壁を通して配置し、次いで反応物を７０℃に５時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で希釈した。溶液をＥｔＯＡｃで抽出した（４×）。合わせた有機物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、褐色油状物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、１－（３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－クロロピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－３－（（１ｒ，３ｒ）－

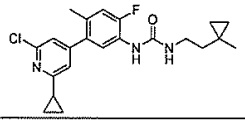
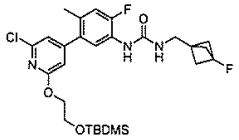
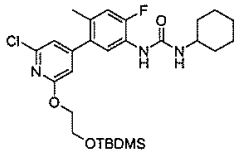
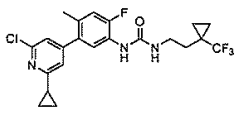
３－フルオロ－３　－メチルシクロブチル）尿素（０．３６ｇ、６９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．２（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２８０】

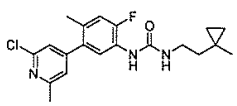
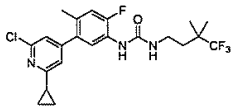
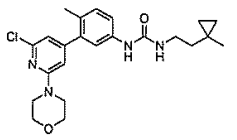
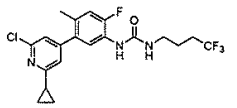
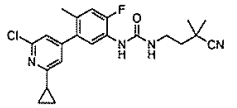
上記の一般的方法Ｐ及びＱを使用して、下記の表Ｉの中間体を調製した。

【表Ｉ－１】

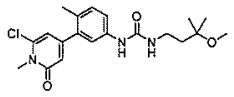
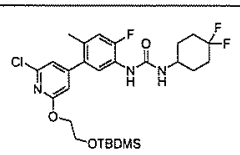
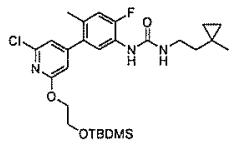
表Ｉ.

実施例番号	SM	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
I3	H39		P	80	データなし	402.2
I4	H28		P	60	8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	552.2
I5	H28		P	98	8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04-1.33 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).	536.2
I6	H39		P	92	8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 3H),	456.2

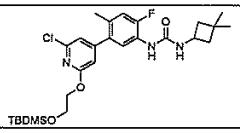
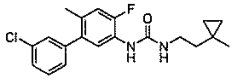
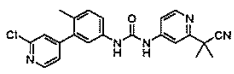
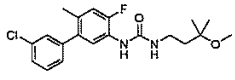
【表Ｉ－２】

					2.15 (m, 4H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.89 (m, 3 9H), 0.75 (s, 2H).	
I7	H40		P	61	データなし	376.2
I8	H39		P	81	8.35 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H).	458.2
I9	H41		P	27	8.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H).	429.2
I10	H39		P	83	8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).	430.2
I11	H39		P	90	8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.67	415.2

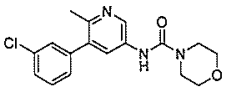
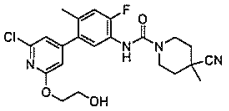
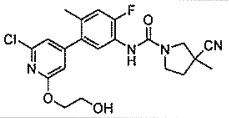
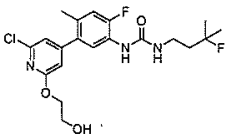
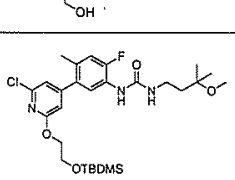
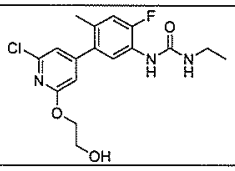
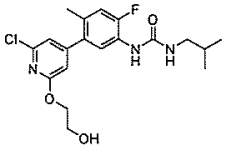
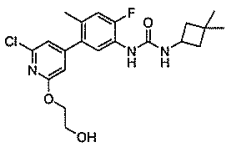
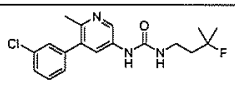
【表Ｉ－３】

					(t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.94 (m, 2H).	
I12	H42		P	97	8.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.0 及び 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).	392.4
I13	H28		P	82	データなし	572.2
I14	H28		P	77	8.32 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H), 0.04 (m, 6H).	536.2

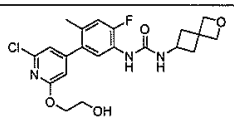
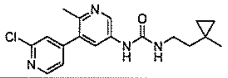
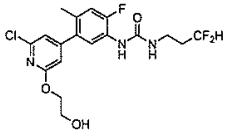
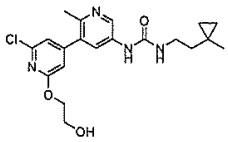
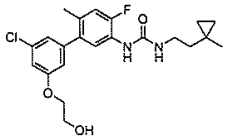
【表Ｉ－４】

I15	E9 		Q	57	データなし	536.2
I16	H45 		P		8.27 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及び 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3 H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	361.2
I17	H45		P	63	8.32 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及び 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.13 (s, 3 H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).	374.2
I18	B11 		Q	粗製物	データなし	406.2
I19	H45		P	68	8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及び 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	データなし

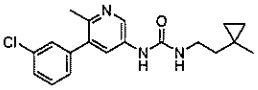
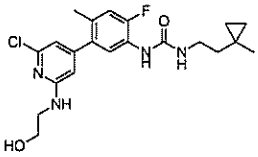
【表Ｉ－５】

I20	H47 		P	61	データなし	332.2
I21	H28 		P	粗製物	データなし	447.2
I22	H28 		P	粗製物	データなし	433.2
I23	H28 		P	58	データなし	428.2
I24	H28 		P	58	データなし	554.2
I25	H28 		P	62	データなし	368.2
I26	H28 		P	64	データなし	396.2
I27	I15		TBAFによる脱保護	粗製物	データなし	422.2
I28	H47 		P	粗製物	8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73-1.84	350.2

【表Ｉ－６】

					(m, 2H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H).	
I29	H28		P	粗製物	データなし	436.2
I30	B13		Q	56	データなし	345.2
I31	H28		P	25	8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.95-6.27 (tt, J = 4.4 及び 56 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 3.71 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H).	418.0
I32	H60		P	63	データなし	405.2
I33	H28		P	25	8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H),	421.2

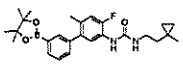
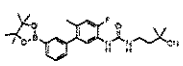
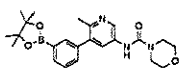
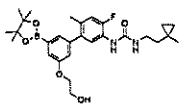
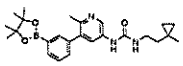
【表Ｉ－７】

					1.13 - 1.09 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 3H), 0.30 - 0.25 (m, 2H), 0.22 - 0.19 (m, 2H).	
I34	B21 		Q	32	8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0 及び 4.8 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	344.3
I35	E25 		Q	10	7.01 (brm, 1H), 6.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32- 6.42 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.18-0.27 (m, 4H).	421.3

【０２８１】
上記の一般的方法Ａを使用して、下記の表Ｊの中間体を調製した。

【表Ｊ】

表Ｊ.

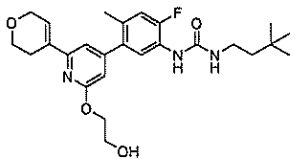
実施例番号	SM	生成物	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
J1	I16		粗製物	データなし	453.0
J2	I17		粗製物	データなし	466.2
J3	I20		粗製物	データなし	424.0
J4	I33		粗製物	データなし	513.0
J5	I34		JCL	9.29 (brs, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 6.78 (brs, 1H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).	436.4

【０２８２】

一般的方法Ｒ：ＴＢＡＦによる脱保護

実施例５：１－（５－（２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（３，３－ジメチルブチル）尿素

【化１７９】



一般的方法Ｐを使用して、２，２，２－トリクロロエチル（５－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）カルバメート（Ｈ１３、０．９１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルブタン－１－アミン（０．１８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．７５ｍＬ、４．３ｍｍｌ）を組み合わせて、１－（５－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ

）－６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（３，３－ジメチルブチル）尿素（０．７８ｇ、９３％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８６．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８３】

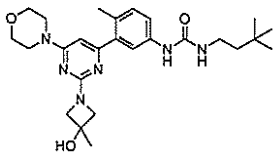
ＴＨＦ（５ｍｌ）中１－（５－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（３，３－ジメチルブチル）尿素（０．７８ｇ、１．３ｍｏｌ）の溶液をＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を２０℃で１時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５０～６５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）精製し、１－（５－（２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（３，３－ジメチルブチル）尿素（５、０．２８ｇ、４５％）を透明な結晶固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｓ，１Ｈ）、６．５６（ｓ，１Ｈ）、６．４７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、４．２６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ）、３．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．７３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．３９（ｂｒｍ，２Ｈ）、３．０７（ｍ，２Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．８８（ｓ，９Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：４７２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８４】

一般的方法Ｓ：カップリング、酸化及び置換

実施例１：１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（３－（２－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）－４－メチルフェニル）尿素

【化１８０】



ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２，２，２－トリクロロエチル（４－メチル－３－（２－（メチルチオ）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）フェニル）カルバメート（Ｈ２０、０．９８ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルブタン－１－アミン（０．５３ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．４ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃に１７時間加熱した。反応物をＤＣＭ（４５ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（７５ｍＬ）で希釈した。水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（４－メチル－３－（２－（メチルチオ）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）フェニル）尿素（０．４７ｇ、５４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）、５．９６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５（ｍ，８Ｈ）、３．０７（ｍ，２Ｈ）、２．４４（ｓ，３Ｈ）、２．２３（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．８９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：４４４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８５】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（４－メチル－３－（

２－（メチルチオ）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）フェニル）尿素（０．４７ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、ｍＣＰＢＡ（０．５４ｇ、２．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応溶液を飽和$NaHCO_3$溶液（２５ｍＬ）で処理し、１５分間撹拌した。水層をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（４－メチル－３－（２－（メチルスルホニル）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）フェニル）尿素（０．５０ｇ、１００％）を得、これを精製せずに次の反応に使用した。

【０２８６】

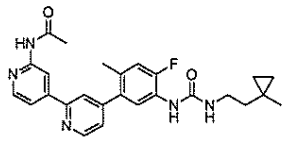
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（４－メチル－３－（２－（メチルスルホニル）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）フェニル）尿素（０．１２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、及び３－メチルアゼチジン－３－オール（０．０５５ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、ＤＩＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を９０℃で６時間加熱した。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、溶液をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（３５ｍＬ）で洗浄し、有機物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．４％ＴＦＡ中の０～１００％H_2O／CH_3CN）によって精製した。画分を収集し、濃縮した。残渣をCH_3CNに溶解し、K_2CO_3の水溶液で処理した。溶液をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（３－（２－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－モルホリノピリミジン－４－イル）－４－メチルフェニル）尿素（１、０．０６３ｇ、５２％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．３６（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｍ，２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．０９（ｓ，１Ｈ）、５．９５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、５．４８（ｓ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，４Ｈ）、３．６３（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ）、３．５３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ）、３．０６（ｍ，２Ｈ）、２．２１（ｓ，３Ｈ）、１．３９（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．８７（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：４８３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８７】

方法Ｔ：鈴木反応

実施例２：Ｎ－（４－（４－フルオロ－２－メチル－５－（３－（２－（１－メチルシクロプロピル）エチル）ウレイド）フェニル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）アセトアミド

【化１８１】



１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．８ｍＬ）中の１－（５－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（２－（１－メチルシクロプロピル）エチル）尿素（Ｉ１、０．１５ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（Ａ３、０．２４ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．１７ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、Ａｒで２分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０１５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃に３時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。溶液を、セライトのパッドを通

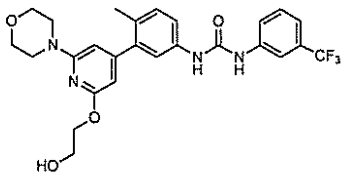
して濾過し、濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性、３０ｍＬ）で洗浄した。水層を３０ｍＬのＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色油状固体を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、Ｎ－（４－（４－フルオロ－２－メチル－５－（３－（２－（１－メチルシクロプロピル）エチル）ウレイド）フェニル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）アセトアミド（６６、０．１４ｇ、６９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１０．６（ｓ，１Ｈ）、８．８１（ｓ，１Ｈ）、８．７８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１．６及び５．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．５１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、３．１４（ｍ，２Ｈ）、２．２０（ｓ，３Ｈ）、２．１１（ｓ，３Ｈ）、１．３４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）、０．２５（ｍ，２Ｈ）、０．２０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８８】

一般的方法Ｕ：イソシアネートとのカップリング反応

実施例３：１－（３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素

【化１８２】



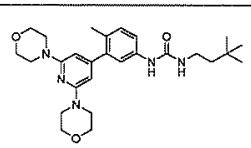
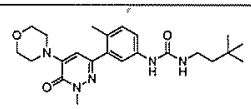
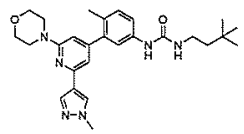
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルアニリン（Ｇ１、０．１５ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で撹拌した。ＴＥＡ（０．２４ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）及び１－イソシアナト－３－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．１９ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を６５℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、真空下で濃縮乾固した。粗製物をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（３当量）を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。黄色の溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１－（３－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素を得、これを（一般的方法Ｒを使用して）ＴＢＡＦで脱プロトン化して、１－（３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（０．０６１ｇ、３５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．００（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．４９（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｂｒｓ，２Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．１９（ｍ，１Ｈ）、６．２２（ｓ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，１Ｈ）、４．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．７０（ｍ，６Ｈ）、３．４６（ｂｒｍ，４Ｈ）、２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：５１７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８９】

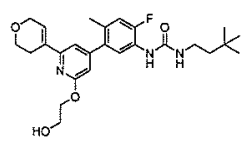
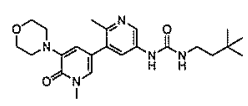
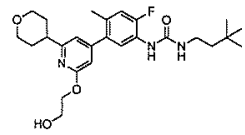
上記の一般的方法Ｉ、Ｊ、Ｎ、Ｏ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、及びＵを使用して、表Ｋに示される式Ｉの以下の化合物の実施例を調製した。

【表Ｋ－１】

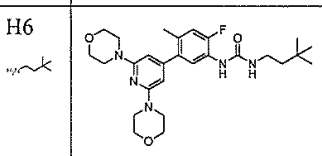
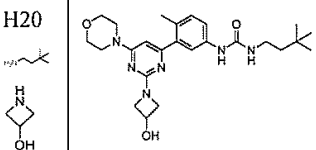
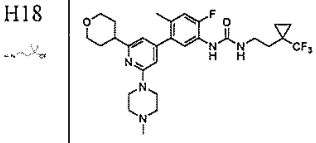
表K

実施例番号	SM	生成物	方法	収率(%)	^{1}H NMR (400 又は 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：$M+H^+$)
4	H5		P	69	8.33 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	482.4
5	H22		P	41	8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	428.2
6	H9		P	62	8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.52 (d, J = 4.9 Hz, 4H),	477.2

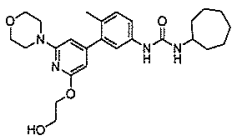
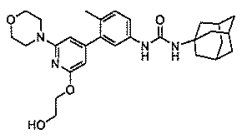
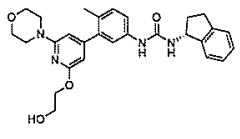
【表Ｋ－２】

					3.06 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H).	
7	H13		P 及び R	42	8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (brm, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).	472.2
8	H22		P	59	8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.08 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	428.2
9	5		K	42	8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.1	474.2

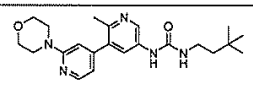
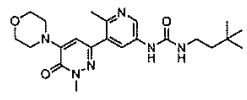
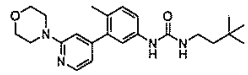
【表Ｋ－３】

					Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).	
10	H6		P	95	8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).	500.2
11	H20		S	32	8.35 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 4.6 及び 9.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	469.2
12	H18		P	17	8.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.36 (m, 7H), 2.13 (s, 3H),	564.2

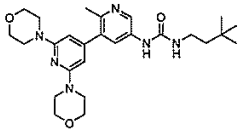
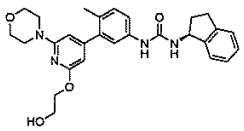
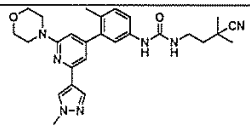
【表Ｋ－４】

					1.67-1.78 (m, 6H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (s, 2H).	
13	H1 		P	35	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2 及び 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 7H), 3.43 (brm, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.50 (m, 10H).	469.3
14	H1 		P	40	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.1 及び 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz,1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (brm, 3H), 1.91 (brm, 6H), 1.61 (brm, 6H).	507.4
15	H1 		P	49	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3	489.2

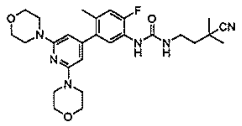
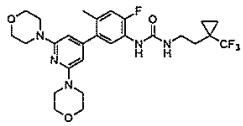
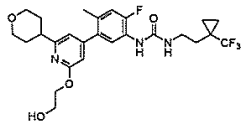
【表Ｋ－５】

					Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.45 (brm, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (m, 1H).	
16	H3		P	48	8.60 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	398.2
17	H24		P	62	8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	429.2
18	H2		P	47	8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H),	397.2

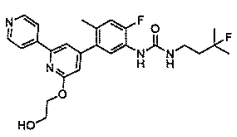
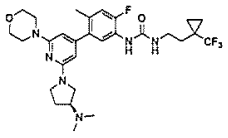
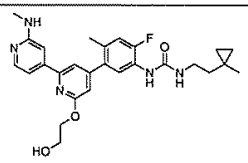
【表Ｋ－６】

					1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	
19	H10		P	26	8.56 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.67 (m, 8H), 3.40 (m, 8H), 3.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	483.2
20	H1		P	40	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (brm, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (m, 1H).	489.2
21	H9		P	44	9.30 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H).	488.3

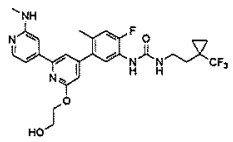
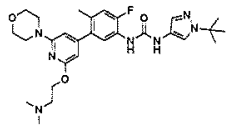
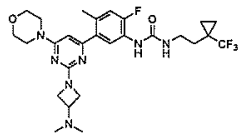
【表Ｋ－７】

22	H6		P	17	8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.20(m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).	511.2
23	H6		P	52	8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.38 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.75 (s, 2H).	552.2
24	H15		P	38	8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).	526.2

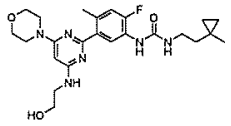
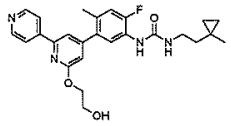
【表Ｋ－８】

25	H17 		P 及び R	40	8.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (brm, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	471.2
26	H25		P	37	8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H).	579.4
27	H26 		P 及び HCl による脱保護	48	8.34 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J =	494.2

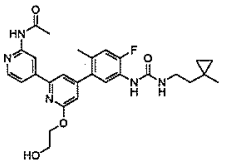
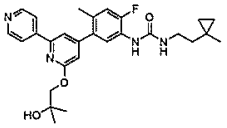
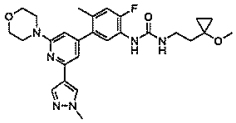
【表Ｋ－９】

					5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23 (m, 2H) 0.21 (m, 2H).	
28	H26		O及びHClによる脱保護	30	8.41 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H).	548.2
29	G26		Q	19	8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.80 (brm, 2H), 2.35 (brs, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	540.4
30	H20		S	46	8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.96 (t, J = 7.9	566.2

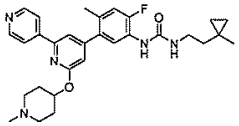
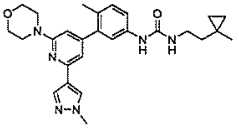
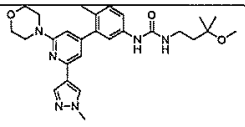
【表Ｋ－１０】

					Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 5.2 及び 8.9 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.76 (s, 2H).	
31	H27		P	20	8.03 (m, 2H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 6H), 3.34 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).	473.2
32	H17		P 及び R	44	8.68 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.47 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.14 (m 2H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.19 (m, 2H).	465.2

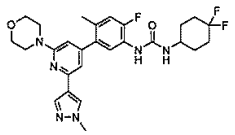
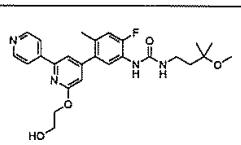
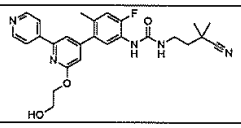
【表Ｋ－１１】

33	A3 I14		T及びR	62	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6及び5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.267 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	522.2
34	H29 		P	37	8.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.20 (m 2H).	493.2
35	H35 		P	20	8.30 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.52 (brs, 4H), 3.19 (d, J = 6.0	509.4

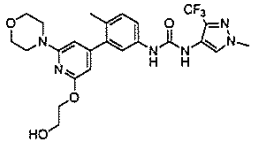
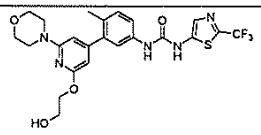
【表Ｋ－１２】

					Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.40 (s,2H).	
36	H30		P	38	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (brm, 2H), 2.23(m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (brm, 2H), 1.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.7 Hz, 2H).	518.2
37	H9		P	31	8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	475.2
38	H9		P	50	8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s,	493.2

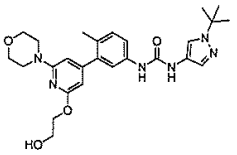
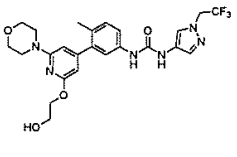
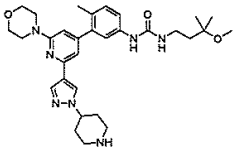
【表Ｋ－１３】

					1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.08 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).	
39	H17		P	11	8.23 (s, 1H), 8.1 (brs, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (brs, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.52 (brs, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 4H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H).	529.3
40	H36		P	44	8.67 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	483.2
41	H36		P	44	8.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 及び 4.7 Hz, 2H),	478.2

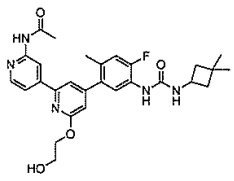
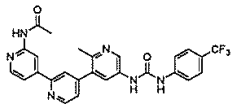
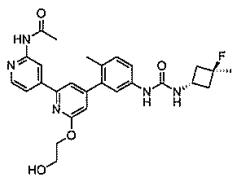
【表Ｋ－１４】

					8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).	
42	G1 		Q 及び R	53	9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3 及び 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68(m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H).	521.2
43	G1 		Q 及び R	25	10.5 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H).	524.2

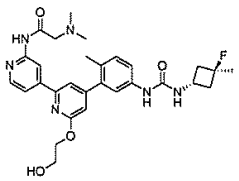
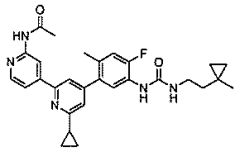
【表Ｋ－１５】

44	G1 		Q 及び R	32	8.57 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.4 及び 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	495.2
45	G1 		Q 及び R	9	8.63 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.04 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H).	521.2
46	H38		P 及び HCl による脱保護	10	8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.0 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.52 (brm, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H),	562.5

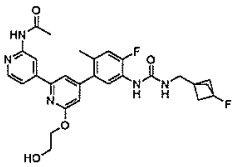
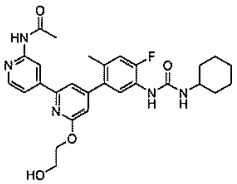
【表Ｋ－１６】

					1.59 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H). NH が欠落	
47	A3 I15		T 及び R	16	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).	522.2
48 9603	G40		U	18	10.5 (s, 1H), 9.2 (brs, 1H), 9.0 (brs, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.57 (brs, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	506.9
49	A3 I2		T 及び R	42	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4 及び 8.3 Hz, 1H),	508.2

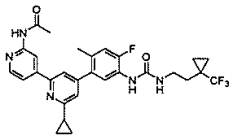
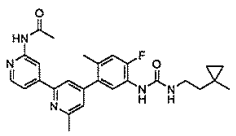
【表Ｋ－１７】

					7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H).	
50	A9 I2		T	25	8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (brs, 1H), 2.95 (brs, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.36 (brs, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.57 (brs, 1H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H).	551.2
51	A3 I5		T	69	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3	502.2

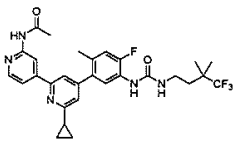
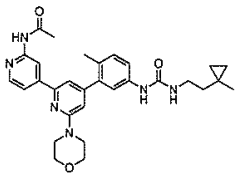
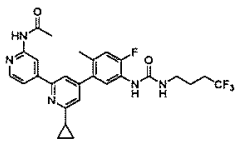
【表Ｋ－１８】

					Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H).	
52	A3 I6		T及びR	47	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.6 Hz, 6H).	538.2
53	A3 I7		T及びR	52	10.5 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.0	522.2

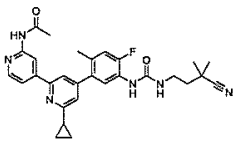
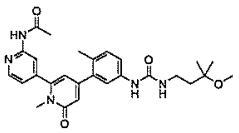
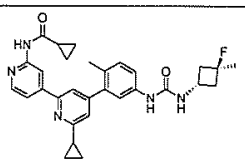
【表Ｋ－１９】

					Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (brs, 1H), 1.04-1.25 (m, 5H).	
54	A3 I8		T	50	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).	556.2
55	A3 I9		T	58	10.6 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H).	476.2

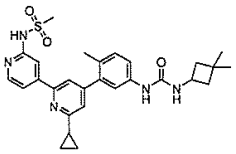
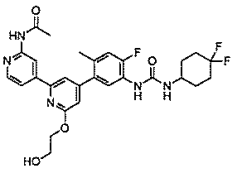
【表Ｋ－２０】

56	A3 I10		T	43	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 1.02 (m, 2H).	558.2
57	A3 I11		T	63	10.5 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.8 Hz, 2H).	529.2
58	A3 I12		T	54	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J	530.2

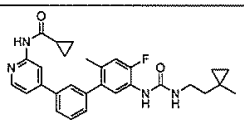
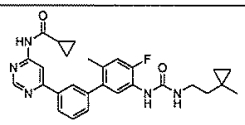
【表Ｋ－２１】

					= 12.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H).	
59	A3 I13		T	32	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H).	515.2
60	A3 I14		T	27	10.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.0 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (brs, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).	492.2
61	G39 		Q	7	10.8 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 Hz	514.2

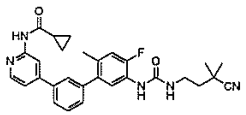
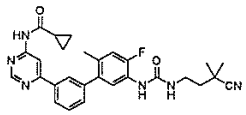
【表Ｋ－２２】

					及び 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.45 (brs, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.81 (m, 4H).	
62	H44 		P	19	10.6 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.38 (d, J = 2.0, Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 8H), 1.05 (m, 2H).	520.2
63	A3 I16		T 及び R	69	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H),	558.2

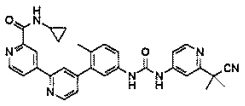
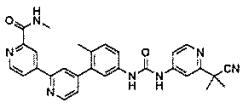
【表Ｋ－２３】

					4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.65 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.84-1.98 (m, 6H), 1.43-1.50 (m, 2H).	
64	A2 I16		T	18	10.9 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.78-0.83 (m, 4H), 0.18-0.27 (m, 4H).	487.2
65	J1 		T	37	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J	488.2

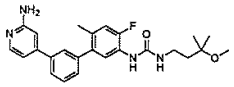
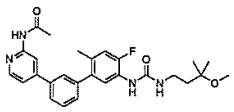
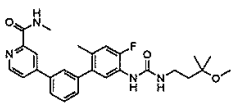
【表Ｋ－２４】

					= 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.84-0.91 (m, 4H), 0.19-0.27 (m, 4H).	
66	A2 I17		T	23	10.9 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7 及び 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.78-0.83 (m, 4H).	500.2
67	J2 		T	54	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.67 (m, 2H),	501.2

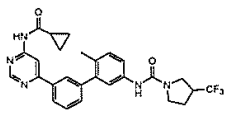
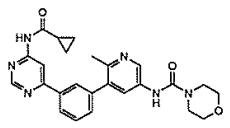
【表Ｋ－２５】

					1.30 (s, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H).	
68	A5 I18		T	8	10.9 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 2.0 及び 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 0.82 (m, 4H).	532.2
69	A4 I18		T	25	9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8 及び 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5 及び 5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0 及び 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H),	506.2

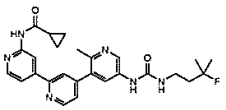
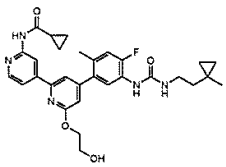
【表Ｋ－２６】

					2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).	
70	A3 I19	 副生物	T	29	8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.6 及び 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.03-3.11 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H).	437.2
71	A3 I19		T	17	10.6 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	479.2
72	A4 I19		T	57	8.82 (m, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J =	

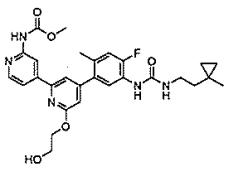
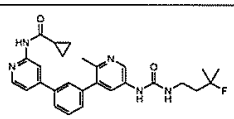
【表Ｋ－２７】

					1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 5H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6 H).	
73	H47 		P	39	11.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.26 (br m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.89 (m, 4H).	510.4
74	J3 		T	15	11.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.08 (dt, J = 1.5 及び 7.7 Hz, 1H),	459.2

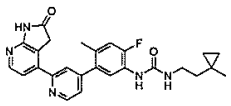
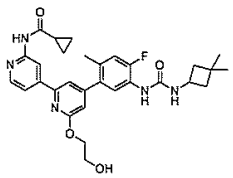
【表Ｋ－２８】

					8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 1.4 及び 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 4.0 及び 5.6 Hz, 4H), 3.45 (dd, J = 4.0 及び 5.7 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H).	
75	H51 		P	39	10.9 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 0.8 及び 5.3 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及び 4.9 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.34 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.85 (m, 4H).	477.2
76	A2 I15		T 及び R	73	10.9 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H),	548.2

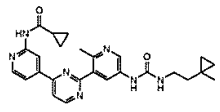
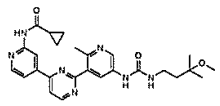
【表Ｋ－２９】

					6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H), 0.24-0.30 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H).	
77	A6 I14		T及びR	10	10.3 (s, 1H), 8.55 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 0.16-0.23 (m, 2H).	538.2
78	A2 I28		T	50	10.8 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.31 (d, J = 5.2	496.2

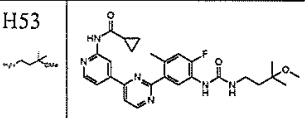
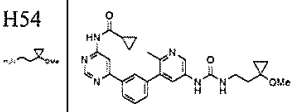
【表Ｋ－３０】

					Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.3 及び 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.26 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.76 (m, 4H).	
79	A7 I1		T	18	10.9 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.6 及び 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.11-1.17 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.03-0.09 (m, 4H).	460.2
80	A2 I15		T	44	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19	548.2

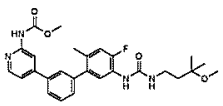
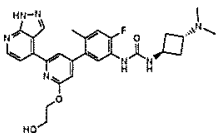
【表Ｋ－３１】

					(d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.13 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.09 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 0.77-0.90 (m, 4H).	
81	H50		P	15	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 6.0 及び 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H), 0.26-0.31 (m, 2H), 0.19-0.24 (m, 2H).	472.4
82	H50		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J =	490.4

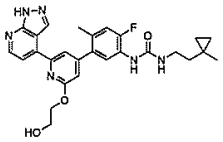
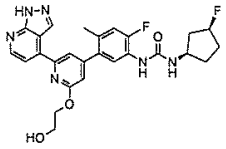
【表Ｋ－３２】

					5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.81-0.89 (m, 4H).	
83	H53		P	26	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.40-2.60 (m、3H:溶媒 DMSO 下)2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.82-0.89 (m, 4H).	507.4
84	H54		P	35	11.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.4 Hz, 2H),	487.4

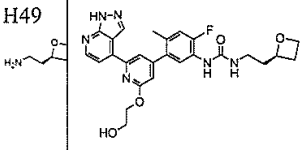
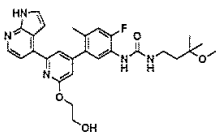
【表Ｋ－３３】

					3.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85-0.90 (m, 4H), 0.62-0.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.37-0.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H).	
85	H55 		P	10	10.3 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.09 (s, 6H).	495.2
86	H49 		P及びHClによる脱保護	53	10.2 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.04-4.12 (m, 3H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.57	520.2

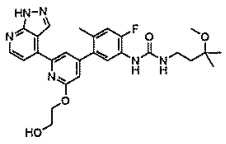
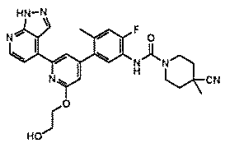
【表Ｋ－３４】

					(m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H).	
87	H49 		P 及び HCl による脱保護	61	13.8 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23-0.28 (m, 2H), 0.18-0.23 (m, 2H).OH ピークは水の下のものである	505.2
88	H49 		P 及び HCl による脱保護	30	13.7 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (td, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t,	509.2

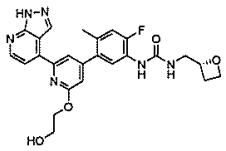
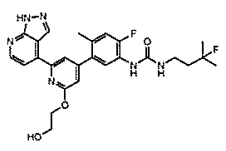
【表Ｋ－３５】

					J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02-2.25 (m, 1H), 1.50-1.96 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 1H).	
89	H49		P 及び HCl による脱保護	31	13.8 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 3.85 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (qt, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H).2H は欠落している	507.2
90	D4 I24		P 及び HCl による脱保護	10	11.8 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J	522.2

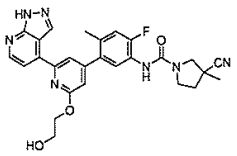
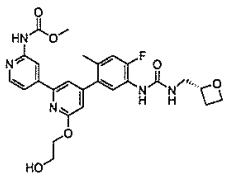
【表Ｋ－３６】

					= 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.06-3.13 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.55-161 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	
91	H49 		P 及び HCl による脱保護	49	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	523.2
92	D3 I21		T 及び HCl による脱保護	26	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J =	530.2

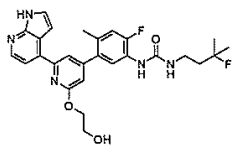
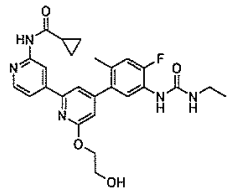
【表Ｋ－３７】

					1.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (td, J = 5.5 及び 5.2 Hz, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.48 (td, J = 4.0 及び 13.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H).	
93	H49 		P 及び HCl による脱保護	45	13.6 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).3H は欠落している	493.2
94	H49 		P 及び HCl による脱保護	46	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz,	511.2

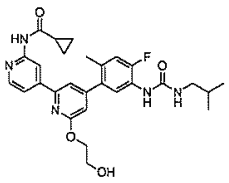
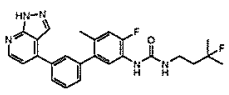
【表Ｋ－３８】

					1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.2 Hz, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.31 (d, J = 21.5 Hz, 6H).	
95	D3 I22		T及びHClによる脱保護	43	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (dt, J = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).	516.2
96	H52 		P及びR	13	10.3 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3	526.2

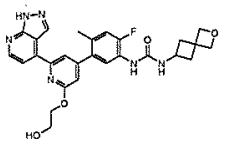
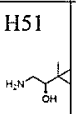
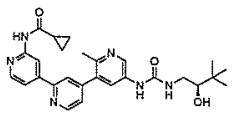
【表Ｋ－３９】

					Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.39-4.55 (m, 4H), 3.82 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 5.8 及び 14.8 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).	
97	D4 I23		T 及び HCl による脱保護	17	11.8 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.31 (d, J = 20.0 Hz, 6H).	510.2
98	A2 I25		T 及び R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6	494.2

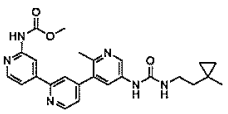
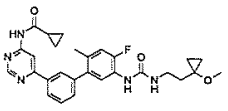
【表Ｋ－４０】

					及び 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H).	
99	A2 I26		T 及び R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.7 及び 5.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 0.77-0.88 (m, 10H).	522.2
100	H75 		P 及び HCl による脱保護	30	13.8 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H),	450.2

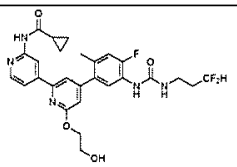
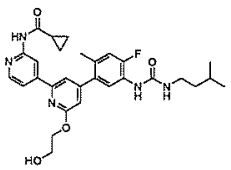
【表Ｋ－４１】

					7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).(NH 陽子は欠落している)	
101	I29 		T 及び HCl による脱保護	30	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.92 (m, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 2H).	519.2
102	H51 		P	37	10.9 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.6	489.2

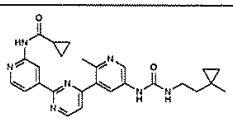
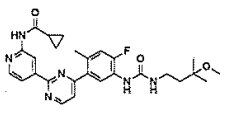
【表Ｋ－４２】

					Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 13H).	
103	J1 		T	6	10.3 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及び 5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H).	461.2
104	H56 		P	29	11.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.5 及び 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.13	504.2

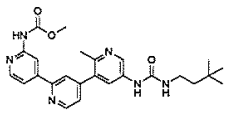
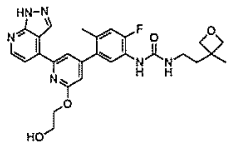
【表Ｋ－４３】

					(q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.78-0.87 (m, 4H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.29-0.40 (m, 2H).	
105	A2 I31		T	32	10.9 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (tt, J = 4.4 及び 56.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H).	544.2
106	H57 		P	20	11.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz,	536.2

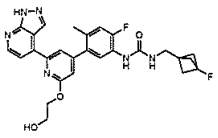
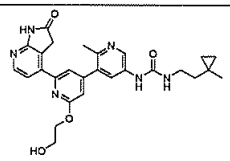
【表Ｋ－４４】

					1H), 4.44 (m, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.78-0.84 (m, 4H).	
107	H69 		P	11	11.0 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).	472.5
108	H58 		P	26	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H),	507.5

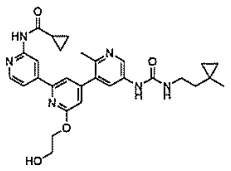
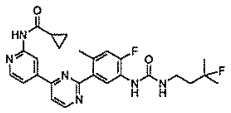
【表Ｋ－４５】

					3.08 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H).	
109	A6 I30	 副生物(鈴木条件下でシクロプロピル環が開環)	T	18	10.3 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 0.7 及び 5.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 0.8 及び 5.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及び 5.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).	463.2
110	H49 		P 及び HCl による脱保護	30	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s,	521.2

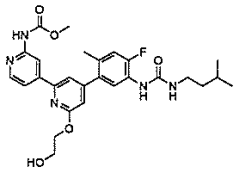
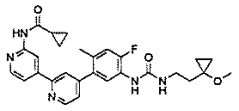
【表Ｋ－４６】

					2H), 3.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H).	
111	H50 		P 及び HCl による脱保護	44	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J = 2.6 Hz, 6H).	521.2
112	A7 I32		T	10	11.1 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.19	503.2

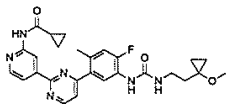
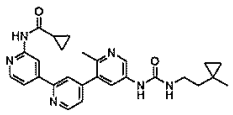
【表Ｋ－４７】

					(m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.19-0.29 (m, 4H).	
113	A2 I32		T	54	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及び 5.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H), 0.18-0.29 (m, 4H).	531.2
114	H53 		P	23	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz,	495.5

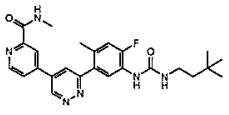
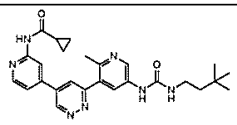
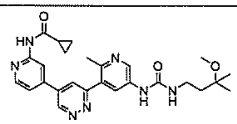
【表Ｋ－４８】

					6H), 0.81-0.86 (m, 4H).3H は溶媒の下のものである	
115	H61 		P 及び R	76	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	526.5
116	H59 		P	20	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.86 (m,	504.5

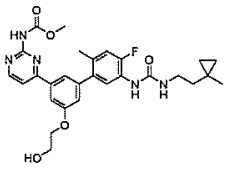
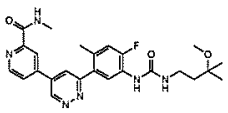
【表Ｋ－４９】

					4H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).	
117	H58 		P	18	10.9 (s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.0 及び 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s 3H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.85 (m, 4H), 0.64 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).	505.5
118	G48 		Q	19	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.81- 0.86 (m, 4H), 0.24 (m, 2H), 0.19 (m, 2H).	471.5

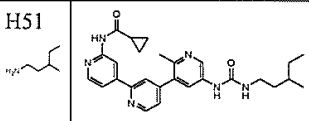
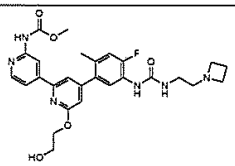
【表Ｋ－５０】

119	H62 		P	9	9.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及び 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).	465.2
120	H63 		P	19	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.32-1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.82-0.87 (m, 4H).	474.2
121	H63 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17	490.2

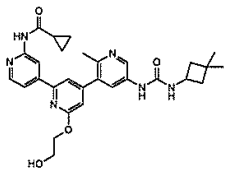
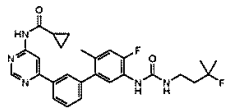
【表Ｋ－５１】

					(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及び 5.3 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.05-3.16 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.81-0.88 (m, 4H).	
122	J4 		T	18	10.4 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	538.2
123	H62 		P	4	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20	481.2

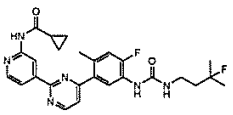
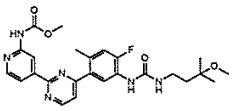
【表Ｋ－５２】

					(dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).	
124	H51 		P	4	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及び 5.2 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.81-0.88 (m, 10H).	473.5
125	H61 		P 及び R	76	10.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s,	539.5

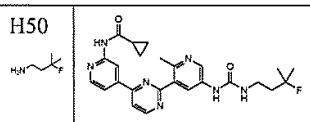
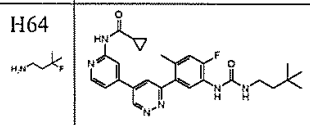
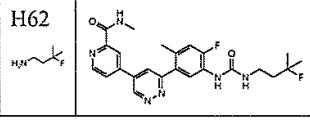
【表Ｋ－５３】

					3H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.04 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 2H).	
126	H66 		P	6	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.66 (dd, J = 9.2 及び 11.2 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.80-0.87 (m, 4H).	531.6
127	H56 		P	27	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz,	494.5

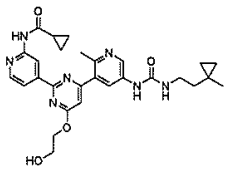
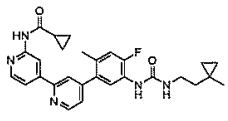
【表Ｋ－５４】

					2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.86 (m, 4H).	
128	H58 		P	20	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.59 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H).	495.5
129	H67 		P	26	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).	497.5

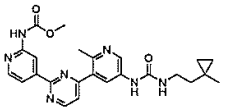
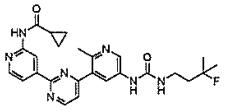
【表Ｋ－５５】

130	H50		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.4 及び 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H).	478.5
131	H64		P	67	11.0 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.78-0.89 (m, 4H).	491.2
132	H62		P	34	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J =	469.2

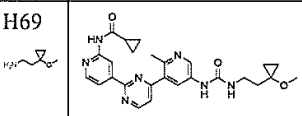
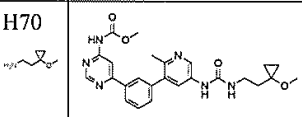
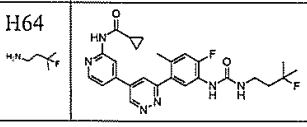
【表Ｋ－５６】

					5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.33 (d, J = 22.0 Hz, 6H).	
133	G61 		Q	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.21 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).	532.1
134	H59 		P	6	10.9 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H),	488.1

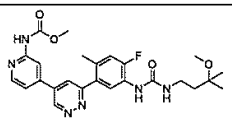
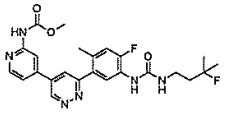
【表Ｋ－５７】

					7.78 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2 及び 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.51 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).	
135	G65 		Q	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及び 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).	462.4
136	H69 		P	14	11.0 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.31 (brm, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.83	478.1

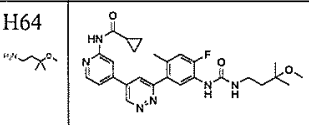
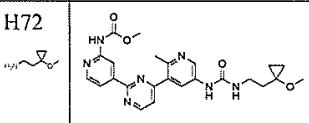
【表Ｋ－５８】

					(m, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-0.87 (m, 4H).	
137	H69		P	11	11.0 (s, 1H), 9.71 (brs, 1H), 9.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96, (brm, 2H), 8.83 (brs, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.65 (b t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 0.83 (m, 4H), 0.67 (m, 2H), 0.42 ((m, 2H).	488.1
138	H70		P	10	10.9 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76, (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H).	477.1
139	H64		P	27	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H),	495.2

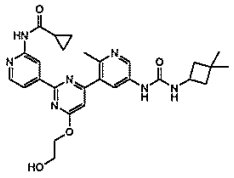
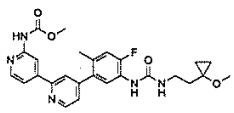
【表Ｋ－５９】

					8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H).	
140	H71 		P	12	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	497.2
141	H71 		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J =	485.2

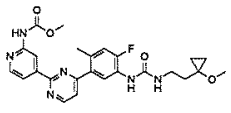
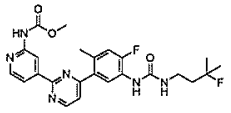
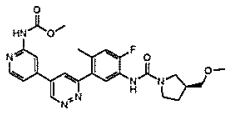
【表Ｋ－６０】

					12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 6H).	
142	H64		P	30	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.03-3.14 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.80-0.86 (m, 4H)	507.2
143	H72		P	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90, (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (t, J = 7.2	478.2

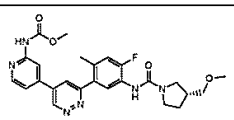
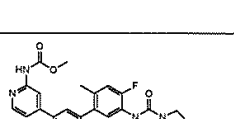
【表Ｋ－６１】

					Hz, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.43 (m, 2H).	
144	H73 		P 及び R	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 3.6 及び 6.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.78-0.87 (m, 4H).3H は溶媒の下のものである	532.2
145	H74 		P	16	10.3 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60, (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及び 5.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.2 及び 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (t, J = 7.2	494.2

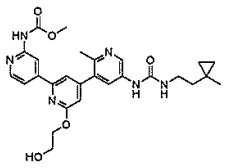
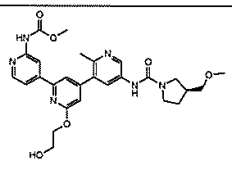
【表Ｋ－６２】

					Hz, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).	
146	H67 		P	14	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H).	495.2
147	H67 		P	8	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44, (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	485.1
148	H71 		P	16	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J	495.2

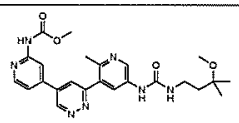
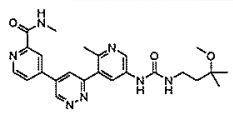
【表Ｋ－６３】

					= 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及び 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H).	
149	H71 		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及び 5.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).	495.2
150	H71 		P	21	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J =	533.2

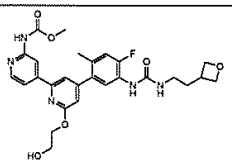
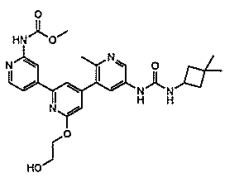
【表Ｋ－６４】

					1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H).	
151	H68 		P	23	10.3 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.25-1.29 (m, 2H), 0.18-0.24 (m, 2H).	521.2
152	H68 		P	38	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7 及び 5.4 Hz, 1H),	537.2

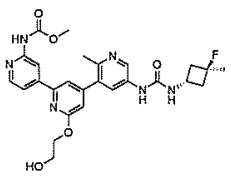
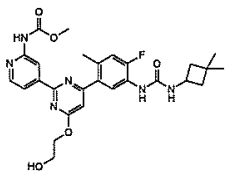
【表Ｋ－６５】

					7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 5H), 3.12 (dd, J = 7.2 及び 10.2 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).	
153	A6		T	31	10.4 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7 及び 5.1 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).	480.2
154	A4		T	24	9.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14	464.2

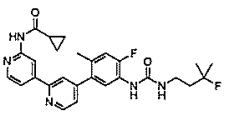
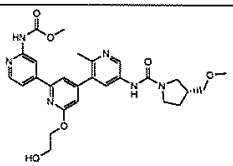
【表Ｋ－６６】

					(dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.06 (dt, J = 5.5 及び 7.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).	
155	H61 		P	4	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.55 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 6.0 及び 8.0 Hz, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H).	540.2
156	H58 		P	22	10.3 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4	521.2

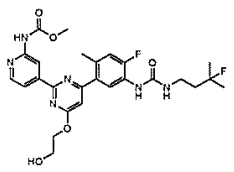
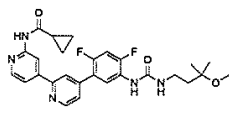
【表Ｋ－６７】

					Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.1 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	
157	A6 		T	14	10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.45 (d, J = 22.4 Hz, 3H).	525.2
158	H65 		P	25	10.3 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43, (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J =	539.1

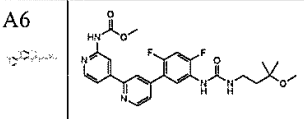
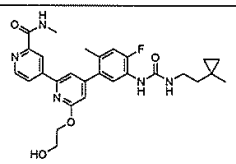
【表Ｋ－６８】

					12.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).	
159	H59 		P	22	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及び 5.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-086 (m, 4H).	494.2
160	H68 		P	44	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J =	537.2

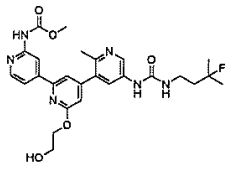
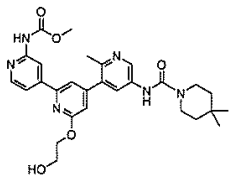
【表Ｋ－６９】

					1.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 3H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).	
161	H65 		P	23	10.3 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8..4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 3.6 及び 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	545.2
162	A2 		T	21	10.9 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.41 (m, 2H), 8.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 6.54 (brt, J =	510.2

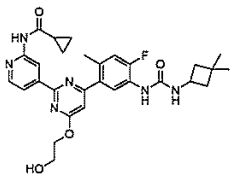
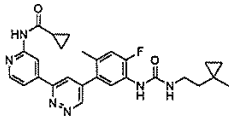
【表Ｋ－７０】

					5.2 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.03 (brm, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H).	
163	A6		T	36	10.3 (s, 1H), 8.83 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.01 (s, 6H).	500.1
164	A4 I14		T	14	8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.9 及び 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 - 1.30 (m,	522.2

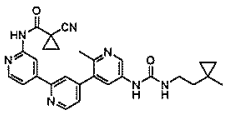
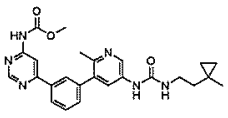
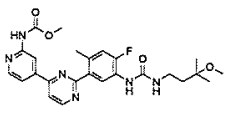
【表Ｋ－７１】

					2H), 1.00 (s, 3H), 0.24-0.29 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H).	
165	H68 		P	19	10.3 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.8, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 4.0 及び 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.38 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及び 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	527.5
166	H68 		P	4	10.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 3.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (s, 3H),	535.3

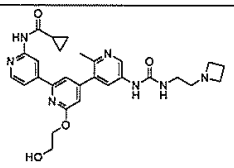
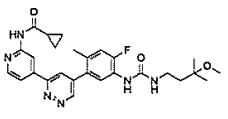
【表Ｋ－７２】

					1.30 (m, 4H), 0.95 (s, 6H).	
167	H76 		P	16	10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及び 6.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H).	549.2
168	G69 		Q	11	11.0 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.0, Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4, Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 3.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.52 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.80-0.88 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	489.3

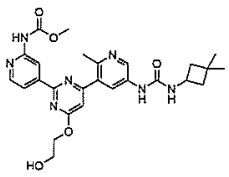
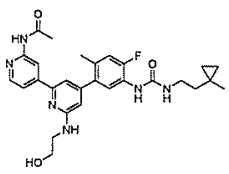
【表Ｋ－７３】

169	A10 I30		T	20	10.4 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	496.3
170	J5 		T	14	10.9 (s, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	461.5
171	H77 		P	8	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	497.3

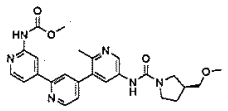
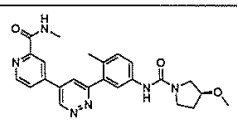
【表Ｋ－７４】

					7.82 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).	
172	H73 		P	18	10.9 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39-2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 0.77-0.86 (m, 4H).	532.2
173	G69 		Q	13	11.0 (s, 1H), 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J	507.4

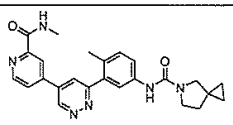
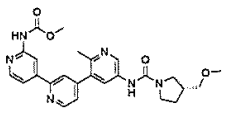
【表Ｋ－７５】

					= 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H).	
174	H79 		P	2	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (br m, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及び 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (brt, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	522.4
175	A3 I35		T	7	10.5 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H),	521.4

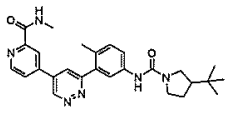
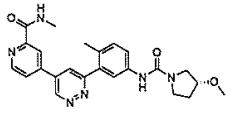
【表Ｋ－７６】

					3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	
176	H78 		P	61	10.3 (s, 1H), 8.81 (brd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 0.8 及び 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 0.7 及び 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.7 及び 5.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).	477.2
177	H80 		P	65	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8 及び 5.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 0.8 及び 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3	447.2

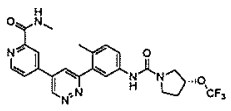
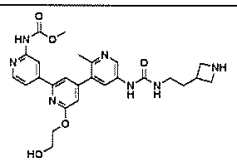
【表Ｋ－７７】

					及び 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H).	
178	H80 		P	54	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.52-0.62 (m, 4H).	443.2
179	H78 		P	38	10.3 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.69 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 1.8 及び 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7 及び 4.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.41-3.58 (m,	477.2

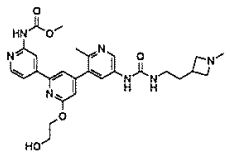
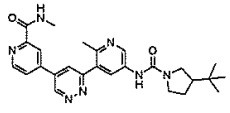
【表Ｋ－７８】

					2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H).	
180	H80 		P	68	9.74 (brd, J = 0.7 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 0.7 及び 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4 及び 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).	473.2
181	H80 		P	60	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 amd 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J =	447.2

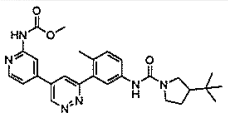
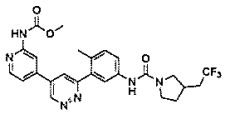
【表Ｋ－７９】

					8.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.33-3.52 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 2H).	
182	H80		P	30	9.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4 及び 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).	501.2
183a	H68		P 及び HCl による脱保護	63	10.6 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.99 (br m, 2H), 8.86 (brm, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (brm, 1H), 7.81 (brm, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.09 (br m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.77 (q, J	522.4

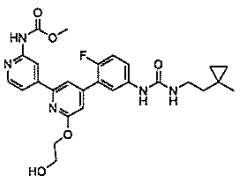
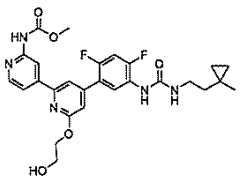
【表Ｋ－８０】

					= 6.4 Hz, 2H). OH プロトンが欠落している。	
183	183a	 還元的アルキル化	HCOOH $NaBH_3(CN)$	30	10.3 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.28 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (m, 2H).	536.4
184	H81 		P	69	9.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 0.8 及び 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8	474.2

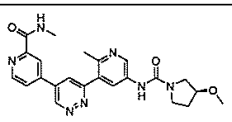
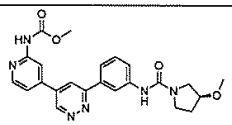
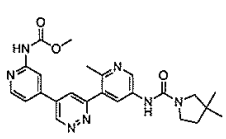
【表Ｋ－８１】

					Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).	
185	H82 		P	43	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 8.0 及び 10.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).	489.2
186	H82 		P	35	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 5H), 3.52 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.66 (m, 1H).	515.2

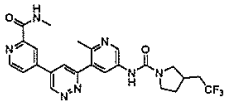
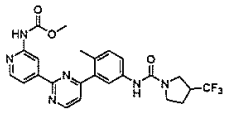
【表Ｋ－８２】

187	H83 		P	48	10.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.31 - 0.25 (m, 2H), 0.24 - 0.19 (m, 2H)	524.2
188	H84 		P	51	10.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.19 (m, 2H).	542.2

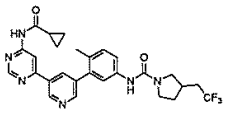
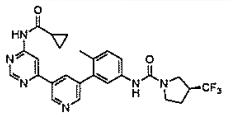
【表Ｋ－８３】

189	H81 		P	10	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.40- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.93-2.00 (m, 2H).3H は溶媒の下のものである	448.4
190	H88 		P	29	10.40 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (br m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48- 3.55 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H).	449.3
191	H86 		P	7	10.4 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29	462.3

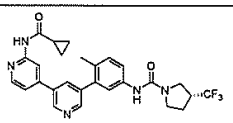
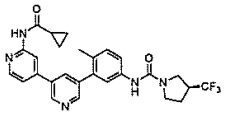
【表Ｋ－８４】

					(s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H).3H は溶媒の下のものである	
192	H86 		P	40	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H).6H は溶媒の下のものである。	500.3
193	H85 		P	24	10.4 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4	501.2

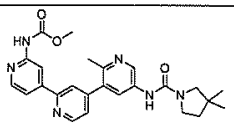
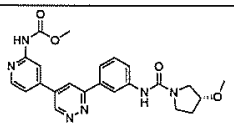
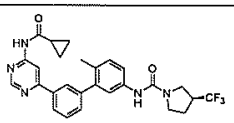
【表Ｋ－８５】

					Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).	
194	H87 		P	38	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 4H).	525.2
195	H87 		P	49	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 2.3 及び 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.13-	511.2

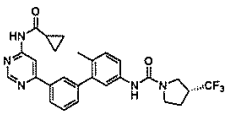
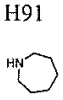
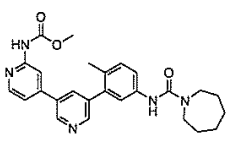
【表Ｋ－８６】

					2.23 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H).	
196	H89 		P	30	10.94 (s, 1H), 8.91 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 4H).	510.2
197	H89 		P	35	10.94 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.64 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 4H).	510.2

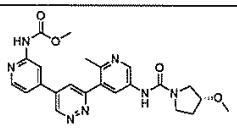
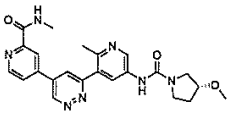
【表Ｋ－８７】

198	H78 		P	8	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H).	461.2
199	H88 		P	32	10.5 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.6 及び 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (brm, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H).	449.2
200	H46 	 純粋なエナンチオマー (R 又は S のいずれか)	P 及びキラル精製	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J =	510.4

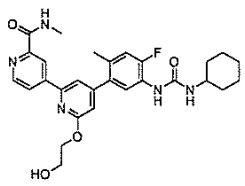
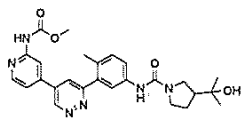
【表Ｋ－８８】

					7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及び 10.8 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H).	
201	H46 	 純粋なエナンチオマー (R 又は S のいずれか)	P 及びキラル精製	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及び 10.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H).	510.4
202	H91 		P	17	10.36 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H),	460.2

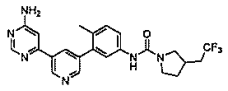
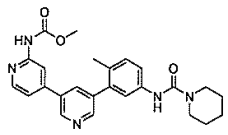
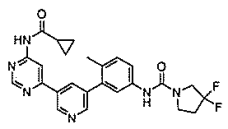
【表Ｋ－８９】

					8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz,, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (br m, 4H), 1.50 (br m, 4H).	
203	H86 		P	12	10.5 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 3.99 (brm, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94- 2.00 (m, 2H).	464.3
204	H81 		P	20	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.44- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, J	448.2

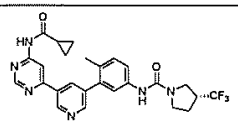
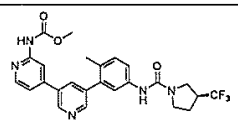
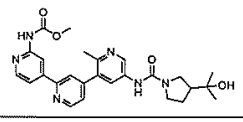
【表Ｋ－９０】

					= 4.8 Hz, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H).	
205	A4 I5		T 及び R	55	8.81 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.11-1.31 (m, 5H).	522.2
206	H82 		P	6	10.5 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.11 (s, 6H).	491.2

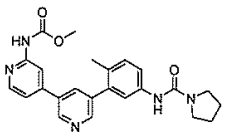
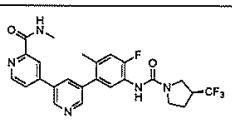
【表Ｋ－９１】

207	H90 		P 及び HCl による脱保護		D2O では、9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (brs, 2H), 7.50 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 7.23(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).3NH が欠落している	
208	H91 		P	19	10.4 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 4H).	446.1
209	H87 		P	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3 及び 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3	479.2

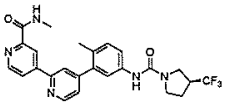
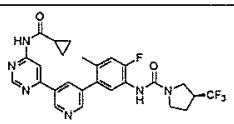
【表Ｋ－９２】

					Hz, 1H), 3.80 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H).	
210	H87 		P	60	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H).	511.2
211	H91 		P	10	10.3 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).	500.2
212	H78 		P	4	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz,	491.2

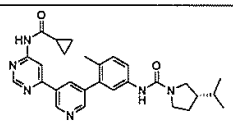
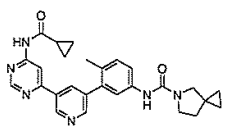
【表Ｋ－９３】

					1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2 及び 5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.2 及び 4.8 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (br m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).	
213	H91 		P	14	10.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) 3.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (m, 4H).	432.2
214	G88 		トリホスゲンによるカップリング	13	9.06 (s, 1H), 8.86 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.41	502.2

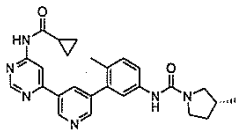
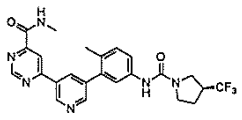
【表Ｋ－９４】

					(m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (td, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H).	
215	H92 		P	18	8.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8 及び 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.87 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (dp, J = 15.0, 7.4 Hz, 1H).	484.2
216	G90 		トリホスゲンによるカップリング	14	11.41 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 3.51 -	529.2

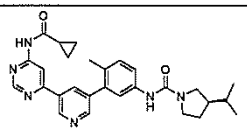
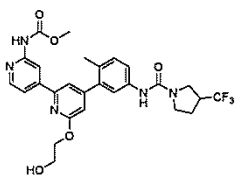
【表Ｋ－９５】

					3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 4H).	
217	G90 		トリホスゲンによるカップリング	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 10H).	485.2
218	H87 		P	26	11.4 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.20 (s, 3H),	469.2

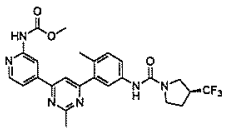
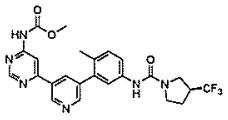
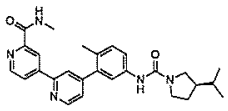
【表Ｋ－９６】

					2.08 (m, 1H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (m, 4H), 0.57 (m, 4H).	
219	H87 		P	35	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及び 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86- 0.91 (m, 4H).	457.3
220	G91 		トリホスゲンによるカップリング	8	9.41 (s, 2H), 9.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).	485.2

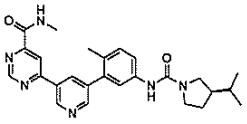
【表Ｋ－９７】

221	H87 		P	27	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 10H).	485.2
222	H94 		P	77	10.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H).	560.2

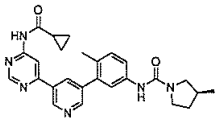
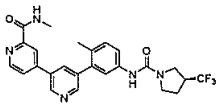
【表Ｋ－９８】

223	H93 		P	12	10.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).	515.2
224	H95 		P	24	10.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4 及び 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).	501.1
225	G89 		トリホスゲンによるカップリング	50	8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 0.8 及び 5.1 Hz, 1H),	458.2

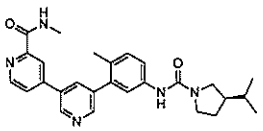
【表Ｋ－９９】

					8.31 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 7.7 及び 10.1 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 6H).	
226	G91 		トリホスゲンによるカップリング	28	9.42 (s, 2H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 6H).	459.2

【表Ｋ－１００】

227	H87 		P	26	11.41 (br s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及び 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.8 及び 7.2 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89-0.90 (m, 4H).	457.3
228	H96 		P	60	9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (br q, J =4.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (br t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及び 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24	484.2

【表Ｋ－１０１】

					(s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).	
229	H96 		P	80	9.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.9 及び 5.1 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.21 (br q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (br s 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 1.9 及び 8.4 Hz, 1H), 7.49 (br t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 6H).	458.2

【０２９０】

Ａ－Ｒａｆ．１の生化学的アッセイ

Ａ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号１）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積１００μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）中の５．５５ｎＭのＡ－Ｒａｆ（Ｓｉｇｍａ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２８ｍＭのＮＡＤＨ、３０．１ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ａ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、６時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で連続的にモニターした。反応速度を、４～５時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに

変換し、ＩＣ$_{50}$値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ａ－Ｒａｆ．２の生化学的アッセイ

Ａ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号１）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９：１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積２５μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の２０ｎＭのＡ－Ｒａｆ（Ｅｕｒｏｆｉｎｓ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．７ｍＭのＮＡＤＨ、１００ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ａ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、４時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で１時間ごとにモニターした。反応速度を、３～４時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、ＩＣ$_{50}$値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｎ末端ＧＳＴタグを有するＹ３０１Ｄ及びＹ３０２Ｄ変異を含有するＡ－Ｒａｆタンパク質配列残基２７３末端（配列番号１）

ＭＳＰＩＬＧＹＷＫＩＫＧＬＶＱＰＴＲＬＬＥＹＬＥＥＫＹＥＥＨＬＹＥＲＤＥＧＤＫ
ＷＲＮＫＫＦＥＬＧＬＥＦＰＮＬＰＹＹＩＤＧＤＶＫＬＴＱＳＭＡＩＩＲＹＩＡＤＫＨＮ
ＭＬＧＧＣＰＫＥＲＡＥＩＳＭＬＥＧＡＶＬＤＩＲＹＧＶＳＲＩＡＹＳＫＤＦＥＴＬＫＶ
ＤＦＬＳＫＬＰＥＭＬＫＭＦＥＤＲＬＣＨＫＴＹＬＮＧＤＨＶＴＨＰＤＦＭＬＹＤＡＬＤ
ＶＶＬＹＭＤＰＭＣＬＤＡＦＰＫＬＶＣＦＫＫＲＩＥＡＩＰＱＩＤＫＹＬＫＳＳＫＹＩＡ
ＷＰＬＱＧＷＱＡＴＦＧＧＧＤＨＰＰＫＳＤＬＥＶＬＦＱＧＰＥＦＫＳＰＡＥＱＲＥＲＫ
ＳＬＡＤＤＫＫＫＶＫＮＬＧＹＲＤＳＧＤＤＷＥＶＰＰＳＥＶＱＬＬＫＲＩＧＴＧＳＦＧ
ＴＶＦＲＧＲＷＨＧＤＶＡＶＫＶＬＫＶＳＱＰＴＡＥＱＡＱＡＦＫＮＥＭＱＶＬＲＫＴＲ
ＨＶＮＩＬＬＦＭＧＦＭＴＲＰＧＦＡＩＩＴＱＷＣＥＧＳＳＬＹＨＨＬＨＶＡＤＴＲＦＤ
ＭＶＱＬＩＤＶＡＲＱＴＡＱＧＭＤＹＬＨＡＫＮＩＩＨＲＤＬＫＳＮＮＩＦＬＨＥＧＬＴ
ＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＶＫＴＲＷＳＧＡＱＰＬＥＱＰＳＧＳＶＬＷＭＡＡＥＶＩＲＭＱＤ
ＰＮＰＹＳＦＱＳＤＶＹＡＹＧＶＶＬＹＥＬＭＴＧＳＬＰＹＳＨＩＧＣＲＤＱＩＩＦＭＶ
ＧＲＧＹＬＳＰＤＬＳＫＩＳＳＮＣＰＫＡＭＲＲＬＬＳＤＣＬＫＦＱＲＥＥＲＰＬＦＰＱ
ＩＬＡＴＩＥＬＬＱＲＳＬＰＫＩＥＲＳＡＳＥＰＳＬＨＲＴＱＡＤＥＬＰＡＣＬＬＳＡＡ
ＲＬＶＰ

【０２９１】

Ｂ－Ｒａｆの生化学的アッセイ．１

Ｂ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号２）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積１００μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の０．１３ｎＭのＢ－Ｒａｆ（Ｓｉｇｍａ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２８ｍＭのＮＡＤＨ、３０．１ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｂ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加すること

によって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、６時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で連続的にモニターした。反応速度を、４～５時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｂ－Ｒａｆの生化学的アッセイ．２

Ｂ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号２）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積２５μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の２ｎＭのＢ－Ｒａｆ（Ｓｉｇｍａ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．７ｍＭのＮＡＤＨ、５０ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｂ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、４時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で１時間ごとにモニターした。反応速度を、２～３時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｎ末端ＧＳＴタグを有するＢ－Ｒａｆタンパク質配列残基４１６～７６６（配列番号２）

ＬＱＫＳＰＧＰＱＲＥＲＫＳＳＳＳＳＥＤＲＮＲＭＫＴＬＧＲＲＤＳＳＤＤＷＥＩＰＤＧＱＩＴＶＧＱＲＩＧＳＧＳＦＧＴＶＹＫＧＫＷＨＧＤＶＡＶＫＭＬＮＶＴＡＰＴＰＱＱＬＱＡＦＫＮＥＶＧＶＬＲＫＴＲＨＶＮＩＬＬＦＭＧＹＳＴＫＰＱＬＡＩＶＴＱＷＣＥＧＳＳＬＹＨＨＬＨＩＩＥＴＫＦＥＭＩＫＬＩＤＩＡＲＱＴＡＱＧＭＤＹＬＨＡＫＳＩＩＨＲＤＬＫＳＮＮＩＦＬＨＥＤＬＴＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＶＫＳＲＷＳＧＳＨＱＦＥＱＬＳＧＳＩＬＷＭＡＰＥＶＩＲＭＱＤＫＮＰＹＳＦＱＳＤＶＹＡＦＧＩＶＬＹＥＬＭＴＧＱＬＰＹＳＮＩＮＮＲＤＱＩＩＦＭＶＧＲＧＹＬＳＰＤＬＳＫＶＲＳＮＣＰＫＡＭＫＲＬＭＡＥＣＬＫＫＫＲＤＥＲＰＬＦＰＱＩＬＡＳＩＥＬＬＡＲＳＬＰＫＩＨＲＳＡＳＥＰＳＬＮＲＡＧＦＱＴＥＤＦＳＬＹＡＣＡＳＰＫＴＰＩＱＡＧＧＹＧＡＦＰＶＨ

【０２９２】

Ｃ－Ｒａｆの生化学的アッセイ．１

Ｃ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号３）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積１００μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の０．４３ｎＭのＣ－Ｒａｆ（Ｓｉｇｍａ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２８ｍＭのＮＡＤＨ、３０．１ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｃ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、６時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で連続的にモニターした。反応速度を、４～５時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試

験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｃ－Ｒａｆの生化学的アッセイ．２

Ｃ－Ｒａｆキナーゼ（配列番号３）の活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積２５μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の３．８４ｎＭのＣ－Ｒａｆ（Ｅｕｒｏｆｉｎｓ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．７ｍＭのＮＡＤＨ、５０ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｃ－Ｒａｆの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、４時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で１時間ごとにモニターした。反応速度を、２～３時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

配列２　：Ｃ－Ｒａｆ残基３０６末端；Ｎ末端ＧＳＴタグを有するＹ３４０Ｄ、Ｙ３４１Ｄ（配列番号３）

ＱＰＫＴＰＶＰＡＱＲＥＲＡＰＶＳＧＴＱＥＫＮＫＩＲＰＲＧＱＲＤＳＳＤＤＷＥＩＥＡＳＥＶＭＬＳＴＲＩＧＳＧＳＦＧＴＶＹＫＧＫＷＨＧＤＶＡＶＫＩＬＫＶＶＤＰＴＰＥＱＦＱＡＦＲＮＥＶＡＶＬＲＫＴＲＨＶＮＩＬＬＦＭＧＹＭＴＫＤＮＬＡＩＶＴＱＷＣＥＧＳＳＬＹＫＨＬＨＶＱＥＴＫＦＱＭＦＱＬＩＤＩＡＲＱＴＡＱＧＭＤＹＬＨＡＫＮＩＩＨＲＤＭＫＳＮＮＩＦＬＨＥＧＬＴＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＶＫＳＲＷＳＧＳＱＱＶＥＱＰＴＧＳＶＬＷＭＡＰＥＶＩＲＭＱＤＮＮＰＦＳＦＱＳＤＶＹＳＹＧＩＶＬＹＥＬＭＴＧＥＬＰＹＳＨＩＮＮＲＤＱＩＩＦＭＶＧＲＧＹＡＳＰＤＬＳＫＬＹＫＮＣＰＫＡＭＫＲＬＶＡＤＣＶＫＫＶＫＥＥＲＰＬＦＰＱＩＬＳＳＩＥＬＬＱＨＳＬＰＫＩＮＲＳＡＳＥＰＳＬＨＲＡＡＨＴＥＤＩＮＡＣＴＬＴＴＳＰＲＬＰＶＦ

【０２９３】

Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）の生化学的アッセイ（Ｖ６００Ｅ）．１

Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）（配列番号４）キナーゼの活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積１００μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の０．０３ｎＭのＢ－Ｒａｆ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２８ｍＭのＮＡＤＨ、３０．１ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、６時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で連続的にモニターした。反応速度を、３～４時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐ

ｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）の生化学的アッセイ（Ｖ６００Ｅ）．２

Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）（配列番号４）キナーゼの活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２８９，１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積２５μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＤＴＴ、０．１％オクチル－グルコシド、０．００２％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、及び０．００２％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中の０．５ｎＭのＢ－Ｒａｆ（ｄｅＣｏｄｅ）、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．７ｍＭのＮＡＤＨ、１００ｎＭのＭＥＫ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）、及び１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。Ｂ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を添加することによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、４時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で１時間ごとにモニターした。反応速度を、３～４時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応及び既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、阻害パーセントに変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して、４パラメータシグモイド曲線をデータに適合させることによって算出した。

Ｎ末端ＧＳＴタグを有するＢ－Ｒａｆ（Ｖ６００Ｅ）残基４１６～７６６（配列番号４）

ＬＱＫＳＰＧＰＱＲＥＲＫＳＳＳＳＳＥＤＲＮＲＭＫＴＬＧＲＲＤＳＳＤＤＷＥＩＰＤＧ
ＱＩＴＶＧＱＲＩＧＳＧＳＦＧＴＶＹＫＧＫＷＨＧＤＶＡＶＫＭＬＮＶＴＡＰＴＰＱＱＬ
ＱＡＦＫＮＥＶＧＶＬＲＫＴＲＨＶＮＩＬＬＦＭＧＹＳＴＫＰＱＬＡＩＶＴＱＷＣＥＧＳ
ＳＬＹＨＨＬＨＩＩＥＴＫＦＥＭＩＫＬＩＤＩＡＲＱＴＡＱＧＭＤＹＬＨＡＫＳＩＩＨＲ
ＤＬＫＳＮＮＩＦＬＨＥＤＬＴＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＥＫＳＲＷＳＧＳＨＱＦＥＱＬＳＧ
ＳＩＬＷＭＡＰＥＶＩＲＭＱＤＫＮＰＹＳＦＱＳＤＶＹＡＦＧＩＶＬＹＥＬＭＴＧＱＬＰ
ＹＳＮＩＮＮＲＤＱＩＩＦＭＶＧＲＧＹＬＳＰＤＬＳＫＶＲＳＮＣＰＫＡＭＫＲＬＭＡＥ
ＣＬＫＫＫＲＤＥＲＰＬＦＰＱＩＬＡＳＩＥＬＬＡＲＳＬＰＫＩＨＲＳＡＳＥＰＳＬＮＲ
ＡＧＦＱＴＥＤＦＳＬＹＡＣＡＳＰＫＴＰＩＱＡＧＧＹＧＡＦＰＶＨ

【表Ｌ－１】

表Ｌ．表Ｇに示される例示的化合物によるＢＲＡＦ、ＣＲＡＦ、及びＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅキナーゼの生化学的活性の阻害。

実施例(化合物)番号	ARAF. 1 IC_{50}	BRAF. 1 IC_{50}	CRAF. 1 IC_{50}	BRAF V600E. 1 IC_{50}	ARAF. 2 IC_{50}	BRAF. 2 IC_{50}	CRAF. 2 IC_{50}	BRAF V600E. 2 IC_{50}
1	++++	+	+	+				
2	++++	+++	++	+				
3	++	+	+	+				
4	++++	+	+	+				
5	++++	+	+	+				
6	++++	++	++	+				
7	++++	+	+	+				
8	++++	++++	+++	+				
9	++++	+	+	+				
10	++++	+	+	+				
11	++++	+++	++	+				
12	++++	+++	++	+				
13	++++	++	+	+				
14	++++	++++	++	+				
15	++++	++	+	+				
16	++++	+++	++	+				
17	++++	++++	++++	+				
18	++++	+	+	+				
19	++++	+++	++	+				
20	++++	+++	++	+				
21	++++	+++	++	+				
22	++++	++	+	+				
23	++++	+	+	+				
24	++++	+	+	+				
25	++++	++	+	+				
26	++++	++	++	+				
27	++++	+	+	+				
28	++++	++	+	+				
29	++++	+++	++	+				
30	++++	++++	+++	+				
31	++++	++	++	+				
32	++++	+	+	+				

【表Ｌ－２】

33	++	+	+	+				
34	++++	+	+	+				
35	++++	++	++	+				
36	++++	++	++	+				
37	++++	+	+	+				
38	++++	+	+	+				
39	++++	+	+	+				
40	++++	++	++	+				
41	++++	++	++	+				
42	++++	++++	++++	+				
43	++++	++	+	+				
44	++++	++	++	+				
45	++++	++++	++	+				
46	++++	++	++	+				
47	++	+	+	+				
48	++++	+	+	+				
49	++	+	+	+				
50	++++	+	+	+				
51	++++	+	+	+				
52	++++	+	+	+				
53	++	+	+	+				
54	++++	+	+	+				
55	++	+	+	+				
56	++++	+	+	+				
57	+++	+	+	+				
58	+++	+	+	+				
59	++	+	+	+				
60	++++	++++	++	+				
61	++++	+	+	+				
62	++++	+++	+	+				
63	+++	+	+	+				
64	++++	+	+	+				
65	++++	+	+	+				
66	++++	+	+	+				
67	++	+	+	+				
68	++++	+	+	+				
69	++++	+	+	+				

【表Ｌ－３】

70	++++	++	++	+				
71	++	+	+	+				
72	++++	++	+	+				
73	+++	+	+	+				
74	++++	++++	++++	++				
75	++++	+	+	+				
76	++	+	+	+				
77	++++	+	+	+				
78	++++	+	+	+				
79	++++	+	+	+				
80	++++	+	+	+				
81	++++	+	+	+				
82	++++	++	+	+				
83	+++	+	+	+				
84	++++	+	+	+				
85	++++	+	+	+				
86	++++	++++	++++	++				
87	+++	+	+	+				
88	++++	+++	++	+				
89	++++	++++	++++	++++				
90	++++	+	+	+				
91	++++	+	+	+				
92	++++	+++	++	+				
93	++++	++++	++++	++++				
94	++++	+	+	+				
95	++++	+++	+++	+				
96	++++	+++	++	+				
97	++++	+	. +	+				
98	++++	++	+	+				
99	+++	+	+	+				
100	++++	+	+	+				
101	++++	++	+	+				
102	++++	+	+	+				
103	++++	+	+	+				
104	++	+	+	+				
105	++	+	+	+				
106	++++	+	+	+				

【表Ｌ－４】

107	+++	+	+	+				
108	++	+	+	+				
109	++++	+	+	+				
110	++++	++	++	+				
111	++++	+	+	+				
112	++++	+	+	+				
113	+++	+	+	+				
114	++	+	+	+				
115	++++	+	+	+				
116	++	+	+	+				
117	++	+	+	+				
118	++++	+	+	+				
119	++++	++	++	+				
120	++++	+	+	+				
121	++++	++	+	+				
122	++++	+	+	+				
123	++++	++++	+++	+				
124	++++	+	+	+				
125	++++	++++	++++	++				
126	+++	+	+	+				
127	++	+	+	+				
128	++	+	+	+				
129	++++	+	+	+				
130	++++	++	+	+				
131	++	+	+	+				
132	++++	++	++	+				
133	+++	+	+	+				
134	+++	+	+	+				
135	++++	++	+	+				
136	++++	+	+	+				
137	++++	++	+	+				
138	++++	++	+	+				
139	++++	+	+	+				
140	++++	++	++	+				
141	++++	+	+	+				
142	++++	+	+	+				
143	++++	+++	++	+				

【表Ｌ－５】

144	++++	+	+	+				
145	++++	+	+	+				
146	++++	+	+	+				
147	++++	+	+	+				
148	++++	+++	+++	+				
149	++++	+++	+++	+				
150	++++	+	+	+				
151	++++	+	+	+				
152	++++	++	++	+				
153	++++	+++	+++	+				
154	++++	++++	++++	+				
155	++++	+	+	+				
156	++++	+	+	+				
157	++++	+	+	+				
158	++++	+	+	+				
159	+++	+	+	+				
160	++++	++	++	+				
161	++++	+	+	+				
162	++++	+	+	+				
163	++++	++	++	+				
164	++++	+	+	+				
165	++++	+	+	+				
166	++++	++	+	+				
167	+++	+	+	+				
168	+++	+	+	+				
169	++++	+	+	+				
170	++++	+	+	+				
171	++++	+	+	+				
172	++++	++++	++++	++				
173	++++	+	+	+				
174	++++	++	+	+				
175	++	+	+	+				
176	++++	++++	++	+				
177	++++	++++	++++	++				
178	++++	++++	+++	+				
179	++++	++++	++	+				
180	++++	+++	++	+				

【表Ｌ－６】

181	++++	++++	++++	++				
182	++++	+++	++	+				
183	++++	++++	++++	++++				
184	++++	++++	+++	+				
185	++++	++	+	+				
186	++++	+	+	+				
187	++++	+	+	++				
188	++++	+	+	+				
189	++++	++++	++++	++++				
190	++++	++++	++++	++++				
191	++++	++++	++++	++++				
192	++++	++++	+++	++++				
193	++++	+	+	++				
194	++++	+	+	+				
195	+++	+	+	+				
196	++++	+	+	+				
197	+++	+	+	+				
198	++++	+++	++	++++				
199	++++	++++	++++	++++				
200	++++	+	+	+				
201	++++	+	+	+				
202	++++	+++	++	++				
203	++++	++++	++++	++++				
204	++++	++++	++++	++++				
205	++++	+	+	+				
206	++++	+++	++	++++				
207	++++	++	+	+++				
208	++++	++++	++	++++				
209	++++	+	+	++				
210	+++	+	+	+				
211	++++	+	+	+				
212	++++	++++	+++	++++				
213	++++	++++	+++	+++				
214	++++	+++	++	++				
215					++++	++	+	++
216	++	+	+	+				
217	++	+	+	+				

【表Ｌ－７】

218	++++	+	+	+				
219	++++	+	+	++				
220					++++	++	++	++
221	++	+	+	+				
222	++++	+	+	+				
223	++++	+	++	++++				
224					++	+	+	+
225					++++	++	++	+
226					++++	+++	++	+
227					++	+	+	+
228					++++	++	++	+
229					++++	++	+	+

表Ｌでは、「＋」は、１００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋」は、１００ｎＭ超かつ５００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋」は、５００ｎＭ超かつ１０００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋＋」は、１０００ｎＭ超のＩＣ$_{50}$を指す。

【０２９４】

Ａ３７５細胞増殖アッセイ（１）

Ａ３７５細胞（カタログ（番号ＣＲＬ－１６１９）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ Ｈｉｇｈ Ｇｌｕｃｏｓｅ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で９６ウェル黒色透明底プレートに分配する。９６ウェルプレート中の２００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり２５００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で更に５～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、ＩＣ$_{50}$値を算出する。

【０２９５】

Ａ３７５細胞増殖アッセイ（２）

Ａ３７５細胞（カタログ（番号ＣＲＬ－１６１９）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ Ｈｉｇｈ Ｇｌｕｃｏｓｅ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ Ｅｃｈｏ ６５０を使用して、試験化合物の段階希釈物を、３連で３８４ウェル黒色透明底プレートに分配する。３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当た

り６２５個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に３～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

Ｈ２４０５細胞増殖アッセイ（１）

Ｈ２４０５細胞（カタログ番号ＣＲＬ－５９４４）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＴＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、５％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＲＰＭＩ　１６４０中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で９６ウェル黒色透明底プレートに分配する。９６ウェルプレート中の２００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり３０００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に５～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

Ｈ２４０５細胞増殖アッセイ（２）

Ｈ２４０５細胞（カタログ番号ＣＲＬ－５９９４）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＴＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、５％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＲＰＭＩ　１６４０中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で３８４ウェル黒色透明底プレートに分配する。３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり７５０個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に５～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する

【０２９６】

ＷＭ３９２８細胞増殖アッセイ（１）

ＷＭ３９２８細胞（番号ＷＭ３９２８－０１－０００１）を、Ｒｏｃｋｌａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ（Ｇｉｌｂｅｒｔｓｖｉｌｌｅ，ＰＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、２０％のＬｅｉｂｏｖｉｔｚ’ｓ　Ｌ－１５（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１１４１５－０６４、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、２％の熱不活化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、番号Ａ３８４０００１、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、５μｇ／ｍＬのインスリン（Ｂｏｖｉｎｅ　Ｐａｎｃｒｅａｓ）（Ｓｉｇｍａ、番号Ｉ０５

１６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、１．６８ｍＭの塩化カルシウム（Ｓｉｇｍａ、番号Ｃ－３４００６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１０３７８０１６、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を補充したＭＣＤＢ　１５３培地（Ｓｉｇｍａ、番号Ｍ７４０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）で、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度において成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で９６ウェル黒色透明底プレートに分配する。９６ウェルプレート中の２００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり３０００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、番号１９９３０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に６～７時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０２９７】

ＷＭ３９２８細胞増殖アッセイ（２）

ＷＭ３９２８細胞（番号ＷＭ３９２８－０１－０００１）を、Ｒｏｃｋｌａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ（Ｇｉｌｂｅｒｔｓｖｉｌｌｅ，ＰＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、２０％のＬｅｉｂｏｖｉｔｚ’ｓ　Ｌ－１５（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１１４１５－０６４、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、２％の熱不活化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、番号Ａ３８４０００１、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、５μｇ／ｍＬのインスリン（Ｂｏｖｉｎｅ　Ｐａｎｃｒｅａｓ）（Ｓｉｇｍａ、番号Ｉ０５１６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、１．６８ｍＭの塩化カルシウム（Ｓｉｇｍａ、番号Ｃ－３４００６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１０３７８０１６、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を補充したＭＣＤＢ　１５３培地（Ｓｉｇｍａ、番号Ｍ７４０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）で、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度において成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ　Ｅｃｈｏ　６５０を使用して、試験化合物の段階希釈物を、３連で３８４ウェル黒色透明底プレートに分配する。３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり７５０個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、番号１９９３０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に３～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０２９８】

ＷＭ３６２９細胞増殖アッセイ（１）

ＷＭ３６２９細胞（番号ＷＭ３６２９－０１－０００１）を、Ｒｏｃｋｌａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ（Ｇｉｌｂｅｒｔｓｖｉｌｌｅ，ＰＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、２０％のＬｅｉｂｏｖｉｔｚ’ｓ　Ｌ－１５（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１１４１５－０６４、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、２％の熱不活化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、番号Ａ３８４０００１、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、５μｇ／ｍＬのインスリン（Ｂｏｖｉｎｅ　Ｐａｎｃｒｅａｓ）（Ｓｉｇｍａ、番号Ｉ０５１６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、１．６８ｍＭの塩化カルシウム（Ｓｉｇｍａ、番号Ｃ

－３４００６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１０３７８０１６、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を補充したＭＣＤＢ　１５３培地（Ｓｉｇｍａ、番号Ｍ７４０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）で、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度において成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で９６ウェル黒色透明底プレートに分配する。９６ウェルプレート中の２００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり４５００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、番号１９９３０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に６～７時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０２９９】

ＷＭ３６２９細胞増殖アッセイ（２）

ＷＭ３６２９細胞（番号ＷＭ３６２９－０１－０００１）を、Ｒｏｃｋｌａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ（Ｇｉｌｂｅｒｔｓｖｉｌｌｅ，ＰＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、２０％のＬｅｉｂｏｖｉｔｚ’ｓ　Ｌ－１５（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１１４１５－０６４、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、２％の熱不活化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、番号Ａ３８４０００１、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）、５μｇ／ｍＬのインスリン（Ｂｏｖｉｎｅ　Ｐａｎｃｒｅａｓ）（Ｓｉｇｍａ、番号Ｉ０５１６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、１．６８ｍＭの塩化カルシウム（Ｓｉｇｍａ、番号Ｃ－３４００６、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ番号１０３７８０１６、Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を補充したＭＣＤＢ　１５３培地（Ｓｉｇｍａ、番号Ｍ７４０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）で、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度において成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ　Ｅｃｈｏ　６５０を使用して、試験化合物の段階希釈物を、３連で３８４ウェル黒色透明底プレートに分配する。３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり１１２５個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、番号１９９３０３、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に３～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０３００】

ＭｉａＰａｃａ－２細胞増殖アッセイ（１）

Ｍｉａｐａｃａ－２細胞（カタログ番号ＣＲＬ－１４２０）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＴＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、２．５％のニュージーランド原産ウマ血清、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で９６ウェル黒色透明底プレートに分配する。９６ウェルプレート中

の２００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり３０００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に５～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０３０１】

ＭｉａＰａｃａ－２細胞増殖アッセイ（２）

Ｍｉａｐａｃａ－２細胞（カタログ番号ＣＲＬ－１４２０）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＴＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、２．５％のニュージーランド原産ウマ血清、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で３８４ウェル黒色透明底プレートに分配する。３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり７５０個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に５～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出する。

【０３０２】

ＭｉａＰａｃａ－２組み合わせ細胞増殖アッセイ（１）

Ｍｉａｐａｃａ－２細胞（カタログ番号ＣＲＬ－１４２０）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、２．５％のニュージーランド原産ウマ血清、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。試験化合物の段階希釈物を、３連で複数の９６ウェル黒色透明底プレートに分配した。コビメチニブを含有する完全成長培地の段階希釈物を、最終濃度の２倍で調製し、１００μＬを３連で試験化合物滴定にわたって分配した。各９６ウェルプレート中の１００μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり３０００個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で更に５～７時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ　ＶＴ）で読み取る。薬物相乗効果を、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェア（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ＵＫ　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ）のＢＬＩＳＳ分析を介して評価した。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値

を算出する。試験化合物ＩＣ$_{50}$値のシフトを、トップ制約（ｔｏｐ－ｃｏｎｓｔｒａｉｎｅｄ）併用療法曲線から報告する。

【０３０３】

ＭｉａＰａｃａ－２組み合わせ細胞増殖アッセイ（２）

Ｍｉａｐａｃａ－２細胞（カタログ番号ＣＲＬ－１４２０）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）から得る。簡潔に述べると、細胞を、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、１０％の特徴付けられたウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、２．５％のニュージーランド原産ウマ血清、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＤＭＥＭ中で成長させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取する。Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ Ｅｃｈｏ ６５０を使用して、化合物の３倍の８点段階希釈物を、３８４ウェル黒色、透明底の組織培養処理プレート中に列方向に配置した。同様に、コビメチニブの３倍の８点連続希釈物を、化合物を含有する３８４ウェル黒色、透明底プレートに行方向に配置した。ＤＭＳＯ濃度は、全てのウェルにわたって０．４％で一定であった。各３８４ウェルプレート中の５０μＬの完全成長培地に、１ウェル当たり７５０個の細胞を添加する。プレートを、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で６７～７２時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０μＭのレザズリン（Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）溶液１０μＬを、プレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で更に４～６時間インキュベートする。プレートを、５４０ｎｍの励起及び６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ ＶＴ）で読み取る。薬物相乗効果を、Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェア（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＵＫ Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ）のＢＬＩＳＳ分析を介して評価した。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（Ｇｒａｐｈｐａｄ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用してデータを分析して、ＩＣ$_{50}$値を算出する。試験化合物ＩＣ$_{50}$値のシフトを、トップ制約併用療法曲線から報告する。

【表Ｍ－１】

表M．例示的化合物（「実施例番号」）によるＡ３７５（１）、Ｈ２４０５（１）、ＷＭ３９２８（１）、ＷＭ３６２９（１）、ＭｉａＰａｃａ－２（１）、及びＭｉａＰａｃａ－２（１）中のコビメチニブとの組み合わせにおける細胞増殖の阻害。

実施例番号	A375 (1) IC_{50}	H2405 (1) IC_{50}	WM3928 (1) IC_{50}	WM3629 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 Combo (1) IC_{50}
1	+					
2	++++					
3	+++				++++	+
4	+++	++			++++	
5	++				++++	
6	++++					
7	++++	+	++		++++	+
8						
9	++					
10	++	+++	++			
11	++++					
12						
13	++++					
14						
15	++++					
16						
17						
18	++++				++++	
19	++++					
20	+++					
21	++++					
22	++++	++++	++++		++++	
23	+++	++	++		++++	
24	++	++			++++	+
25	++++					
26	++++					
27	+++					
28	++					
29	++++					
30	++++					

【表Ｍ－２】

31	++++					
32	++++					
33	+	+	+		++	+
34	++++	++	++		++++	
35						
36	++++					
37	++++					
38	++++				++++	
39	++++					
40	++++					
41	++++					
42	++++	++++			++++	
43	+	++			++	
44					++++	
45					++++	
46						
47	+				+++	
48	++++				++++	
49	++++	++			++++	
50	++++				++++	
51	++++				++++	
52	++++				++++	
53	+				+++	
54	++				++++	
55	++++				++++	+
56	+++					
57	++				++++	
58						
59	++++				++++	
60	++++				++++	
61	++++				++++	
62						
63	+				++++	+
64	++++		++		++++	
65	++++		++		++++	
66	++++	++++	++		++++	
67	++++	++	++++		++++	

【表Ｍ－３】

68	++++				++++	
69	++++	++++			++++	
70						
71	++++				++++	
72	++++				++++	
73	++	++	+		++++	
74						
75	++++	++++	+++		++++	
76	+	+	+		++++	++
77	+	++	+		++++	
78	++++	++++	+++		++++	
79	++++	+++	++		++++	
80	+	+	+		++++	
81	++++	++	+++		++++	
82	++++	++++	++++		++++	
83	++++	++	++		++++	
84	++++	++++	+++		++++	
85	++	++	++		+++	
86						
87	++	++	+		++++	++
88	++++	++++	++++		++++	
89	++++	++++	++++		++++	
90	++++	+++	+++		++++	
91	+++	++	++		++++	
92	++++	++++	++++		++++	
93	++++					
94	+++	++	++		++++	
95	++++					
96	++++	++++				
97	++++	+++	++		++++	
98	++++					
99	++++	++	++		++++	
100	++++	++++	+++		++++	
101	++++	++++	++++		++++	
102	++++	++++	++++		++++	
103	++++	++++	+++		++++	
104	++++	++	++		++++	

【表Ｍ－４】

105	++++	+++	+++		++++	
106	++	++	+		++++	
107	++++	++	++	+	++++	
108	+++	++	++		++++	
109	++++	++++	++		++++	
110	++++	++++	++++		++++	
111	++++	++++	++++		++++	
112	++++	++++	++++		++++	
113	++	++	+		++++	+
114	++++	+++	+++		++++	
115	++	+++	+	+	++++	
116	++++					
117	++++	++			++++	
118	++++	+++			++++	
119	++++	++++	++++	++	++++	
120	++++	++++	++++		++++	
121	++++	++++			++++	
122	+++	+++			++++	
123	++++	++++			++++	
124	++++	++++				
125	++++	++++				
126	++	+++				
127	++++	++++				
128	++++	++++				
129	++++	++++				
130	++++	++++				
131	+	++			++++	
132	++++	++++			++++	
133	+++	+++			++++	
134	++++	+++				
135	++++	++++				
136	++++	++++				
137	++++	++++				
138	++++	++++				
139	++++	+++			++++	
140	++++	++++			++++	
141	++++	++++			++++	

【表Ｍ－５】

142	++++	+++			++++	
143	++++	++++			++++	
144	+++	++	+++		++++	
145	++++	+++			++++	
146	++++	++++			++++	
147	++++	++++			++++	
148	++++	++++			++++	
149	++++	++++				
150	++++	+++	++++			
151	++++	++				
152	++++	++++				
153	++++	++++				
154	++++	++++				
155	++++	++++				
156	++++	++	++	+		
157	++++	++++				
158	+	+	+		++++	
159	++++	++				
160	++++	++++				
161	++	+	+			
162	++++	++++				
163	++++	++++				
164	+	++				
165	++++	++	++++			
166	++++	+++				
167	+	+				
168	++	+				
169	++++	++				
170	+++	++	++			
171	++++	++++				
172	++++	++++				
173	+++	++				
174	++++	+++				
175	++	+				
176	++++	++++				
177	++++	++++				
178	++++	++++				

【表Ｍ－６】

179	++++	++++				
180	++	++++				
181	++++	++++				
182	++++	++++				
183	++++					
184	++++	++++				
185	++	++				
186	++++	++	+++			
187	++++	++++				
188	+++	+++				
189						
190						
191						
192						
193	++++	++++				
194	+	++	+			
195	++	++	+		++++	
196	++++	+++	+++			
197	++	++	++			
198						
199						
200	++	++	+	+	++++	++
201	+++	++	++	+	++++	++
202	++++	++++	++++			
203						
204						
205	++				++++	
206	++++		++++			
207	++++		+++			
208	+++	+++	+++			
209	++++	++++	++++			
210	++	++	++			
211	+++	++	++			
212						
213	++++	++++	++++			
214	++++	++	++++		++++	
215	++++		+++	+		

【表Ｍ－７】

216	++	++	+		++++	
217	+	++	+	+	+++	
218	++	++	++			
219	+++	++	+++			
220		+++			++++	
221	+	+	+	+	+++	
222	++	++	+			
223	++++	++++	++++			
224	++	++	++	+		
225		++		+		
226		+++				

表Ｍでは、「＋」は、１００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋」は、１００ｎＭ超かつ５００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋」は、５００ｎＭ超かつ１０００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋＋」は、１０００ｎＭ超かつ１００００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指す。

【表Ｎ】

表Ｎ．例示的化合物（「実施例番号」）によるＡ３７５（２）、Ｈ２４０５（２）、ＷＭ３９２８（２）、ＷＭ３６２９（２）、ＭｉａＰａｃａ－２（２）、及びＭｉａＰａｃａ－２（２）中のコビメチニブとの組み合わせにおける細胞増殖の阻害。

実施例番号	A375 (2) IC50	H2405 (2) IC50	WM3928 (2) IC50	WM3629 (2) IC50	MiaPaca-2 (2) IC50	MiaPaca-2 Combo (2) IC50
195	++	+	+			
215		++				+++
216	++	+	+			
220	++++		+++			
224		+				
225	++		++			
226	+++		++			
227	++++	++++	++			
228	++++	++	++			++++
229	++	+++	++			

表Ｎでは、「＋」は、１００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋」は、１００ｎＭ超かつ５００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋」は、５００ｎＭ超かつ１０００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋＋」は、１０００ｎＭ超かつ１００００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指す。

【０３０４】

均等物

具体的な実施形態について論じてきたが、上記の明細書は例示であり、限定するものではない。実施形態の多くの変形が本明細書を検討する際に当業者に明らかになるであろう。開示されるものの全範囲は、特許請求の範囲に加えてそれらの等価物の全範囲、かつ本明細書に加えてかかる変形を参照することにより決定されるはずである。

【０３０５】

別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分及び反応条件などの量を表す全ての数は、全ての事例において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、取得されることが求められている所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 C07D213/72 C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04
A61K31/435
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/060996 A1 (KINNATE BIOPHARMA INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) paragraph [0003]; claim 1	1-89
X	WO 2020/198058 A1 (KINNATE BIOPHARMA INC [US]) 1 October 2020 (2020-10-01) paragraph [0003]; claim 1	1-89
X	WO 2021/081375 A1 (KINNATE BIOPHARMA INC [US]) 29 April 2021 (2021-04-29) paragraph [0003]; claim 1	1-89
X	WO 2016/038582 A1 (NOVARTIS AG [CH]; AVERSA ROBERT JOHN [US] ET AL.) 17 March 2016 (2016-03-17) page 255, paragraph 1; claim 1; example 319	1-89

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 February 2023	17/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/081236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022060996 A1	24-03-2022	AR 123538 A1	14-12-2022
		TW 202227426 A	16-07-2022
		US 2022089569 A1	24-03-2022
		US 2022340543 A1	27-10-2022
		WO 2022060996 A1	24-03-2022
WO 2020198058 A1	01-10-2020	AU 2020244761 A1	11-11-2021
		CA 3133812 A1	01-10-2020
		CN 113874381 A	31-12-2021
		EP 3941922 A1	26-01-2022
		JP 2022525885 A	20-05-2022
		WO 2020198058 A1	01-10-2020
WO 2021081375 A1	29-04-2021	AU 2020371727 A1	26-05-2022
		BR 112022007612 A2	20-09-2022
		CA 3158530 A1	29-04-2021
		CN 114845711 A	02-08-2022
		CO 2022006712 A2	31-05-2022
		EP 4048259 A1	31-08-2022
		IL 292424 A	01-06-2022
		JP 2022554169 A	28-12-2022
		KR 20220104702 A	26-07-2022
		TW 202128680 A	01-08-2021
		US 11098031 B1	24-08-2021
		US 2021300904 A1	30-09-2021
		WO 2021081375 A1	29-04-2021
WO 2016038582 A1	17-03-2016	CN 107074828 A	18-08-2017
		EP 3191478 A1	19-07-2017
		JP 6636014 B2	29-01-2020
		JP 2017527585 A	21-09-2017
		US 2018170917 A1	21-06-2018
		WO 2016038582 A1	17-03-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 213/75 (2006.01)	C07D	213/75	
A61K 31/444 (2006.01)	A61K	31/444	
C07D 213/74 (2006.01)	C07D	213/74	
C07D 237/22 (2006.01)	C07D	237/22	
A61K 31/4433 (2006.01)	A61K	31/4433	
C07D 405/04 (2006.01)	C07D	405/04	
A61K 31/496 (2006.01)	A61K	31/496	
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	
C07D 239/48 (2006.01)	C07D	239/48	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K	31/4545	
C07D 417/12 (2006.01)	C07D	417/12	
C07D 213/76 (2006.01)	C07D	213/76	
C07D 239/42 (2006.01)	C07D	239/42	Z
A61K 31/505 (2006.01)	A61K	31/505	
A61K 31/4418 (2006.01)	A61K	31/4418	
C07D 213/73 (2006.01)	C07D	213/73	
C07D 213/81 (2006.01)	C07D	213/81	
C07D 401/10 (2006.01)	C07D	401/10	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/437 (2006.01)	C07D	471/04	106C
A61K 31/501 (2006.01)	A61K	31/437	
C07D 405/14 (2006.01)	A61K	31/501	
C07D 403/12 (2006.01)	C07D	405/14	
A61K 31/55 (2006.01)	C07D	403/12	
	A61K	31/55	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

1．TWEEN

2．TRITON

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者 アン，ユ・ミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者 ヴォゲティ，ラクシュミナラヤーナ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者 ル・ブルドネック，ベルトラン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者 クローリー，チェイス・ケニヨン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC31 BC42 BC50 BC73 BC82
CB05 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05
NA14 ZB26 ZB27