

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-505561
(P2024-505561A)

(43)公表日 令和6年2月6日(2024.2.6)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	4 C 0 6 3
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z	4 C 0 7 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全103頁)			
(21)出願番号	特願2023-546438(P2023-546438)	(71)出願人	519028782
(86)(22)出願日	令和4年1月28日(2022.1.28)		ラプト・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年9月7日(2023.9.7)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、エクルズ・アベニュー・5 6 1
(86)国際出願番号	PCT/US2022/014450	(74)代理人	110001173
(87)国際公開番号	WO2022/169696		弁理士法人川口国際特許事務所
(87)国際公開日	令和4年8月11日(2022.8.11)	(72)発明者	ブッハー, シリル
(31)優先権主張番号	63/144,878		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サン・マテオ、アセンション・ドライブ・1 5 2 4
(32)優先日	令和3年2月2日(2021.2.2)	(72)発明者	デビッドソン, ジェームズ・ピー
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、最終頁に続く
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 Gタンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態を調製する方法

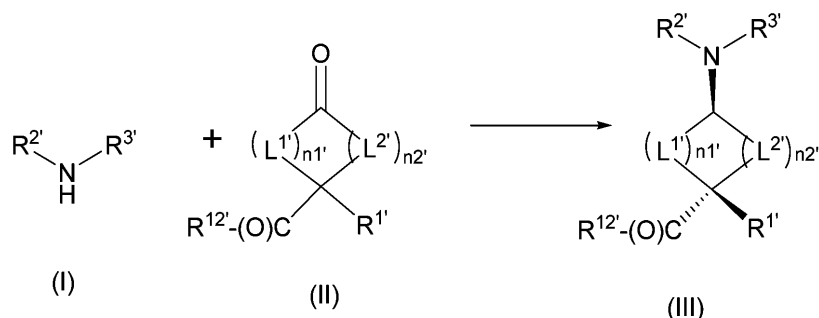
(57)【要約】
本明細書では、とりわけ、高トランス異性体純度のGタンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態を合成する方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I I) の化合物を合成する方法であって、前記方法は、カルボン酸指向性還元剤の存在下で式 (I) の化合物を式 (I I) の化合物と反応させて式 (I I I) の化合物を形成することを含み、

【化 1】



10

式中、

$n1'$ 及び $n2'$ は、各々独立して、0～5の整数であり、 $n1'$ と $n2'$ との合計は、少なくとも1かつ6以下であり、

$L^{1'}$ は、 $C(R^4)_2$ であり、

20

$L^{2'}$ は、 $C(R^5)_2$ であり、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1'}_3$ 、 $-CHX^{1'}_2$ 、 $-CH_2X^{1'}$ 、 $-OCX^{1'}_3$ 、 $-OCHX^{1'}_2$ 、 $-OCH_2X^{1'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{1'}_A$ 、 $-SR^{1'}_A$ 、 $-S(O)R^{1'}_A$ 、 $-SO_2NR^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-NHC(O)NR^{1'}_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-NHNR^{1'}_B$ 、 $-C(O)R^{1'}_A$ 、 $-C(O)OR^{1'}_A$ 、 $-C(O)NR^{1'}_B$ 、 $-C(O)NHNR^{1'}_B$ 、 $-OR^{1'}_A$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-ASO_2R^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-AC(O)R^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-OR^{1'}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

30

$R^{2'}$ は、水素、 $-CX^{2'}_3$ 、 $-CHX^{2'}_2$ 、 $-CH_2X^{2'}$ 、 $-OCX^{2'}_3$ 、 $-OCHX^{2'}_2$ 、 $-OCH_2X^{2'}$ 、 $-SR^{2'}_A$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-NHNR^{2'}_B$ 、 $-OR^{2'}_A$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-ASO_2R^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-AC(O)R^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-OR^{2'}_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

$R^{3'}$ は、ハロゲン、 $-CX^{3'}_3$ 、 $-CHX^{3'}_2$ 、 $-CH_2X^{3'}$ 、 $-OCX^{3'}_3$ 、 $-OCHX^{3'}_2$ 、 $-OCH_2X^{3'}$ 、 $-SR^{3'}_A$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-NHNR^{3'}_B$ 、 $-OR^{3'}_A$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-ASO_2R^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-AC(O)R^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-OR^{3'}_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

40

R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{4'}_3$ 、 $-CHX^{4'}_2$ 、 $-CH_2X^{4'}$ 、 $-OCX^{4'}_3$ 、 $-OCHX^{4'}_2$ 、 $-OCH_2X^{4'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{4'}_A$ 、 $-SR^{4'}_A$ 、 $-S(O)R^{4'}_A$ 、 $-SO_2NR^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-NHC(O)NR^{4'}_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-NHNR^{4'}_B$ 、 $-C(O)R^{4'}_A$ 、 $-C(O)OR^{4'}_A$ 、 $-C(O)NR^{4'}_B$ 、 $-C(O)NHNR^{4'}_B$ 、 $-OR^{4'}_A$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-ASO_2R^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-AC(O)R^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-OR^{4'}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

50

$O) - OR^4, A - C(O)NR^4, Ar^4, B - C(O)NHNr^4, Ar^4, B - OR^4, A - NR^4, ASO_2R^4, B - NR^4, AC(O)R^4, B - NR^4, AC(O)OR^4, B - NR^4, AOR^4, B - N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^5, A - SR^5, A - S(O)R^5, A - SO_2NR^5, Ar^5, B - NHC(O)NR^5, Ar^5, B - N(O)_2$ 、 $-NR^5, Ar^5, B - NHNR^5, Ar^5, B - C(O)R^5, A - C(O) - OR^5, A - C(O)NR^5, Ar^5, B - C(O)NHNr^5, Ar^5, B - OR^5, A - NR^5, ASO_2R^5, B - NR^5, AC(O)R^5, B - NR^5, AC(O)OR^5, B - NR^5, AOR^5, B - N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{12} は、独立して、 $-OH$ 又は NHR^{12} であり、

R^{12} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

$R^1, A, R^1, B, R^2, A, R^2, B, R^3, A, R^3, B, R^4, A, R^4, B, R^5, A$ 及び R^5, B は、独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は同じ窒素原子に結合した R^2, A 及び R^2, B 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、又は同じ窒素原子に結合した R^3, A 及び R^3, B 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、独立して、ハロゲンである、方法。

【請求項 2】

前記方法は、C～C ケモカイン受容体タイプ 4 (CCR4) のアンタゴニスト、又はその塩若しくはエステルを製造するために使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 (III) の前記化合物は、トランス異性体的に少なくとも 80% 純粋な形態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記カルボン酸指向性還元剤は、1, 4-ジヒドロピリジンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記カルボン酸指向性還元剤は、式 (IV) の 1, 4-ジヒドロピリジンであり、

10

20

30

40

R6'-L3'-C(=O)c1c(R9')c(R10')nc(R8')c1C(=O)LR7'

(I V) ,

L^3 及び L^4 は、独立して、0又は NR^{20} であり、

10

20

20

20

30

40

50

C(O)NHN^{10'}R^{10'}A^{10'}B^{10'}-OR^{10'}A^{10'}-NR^{10'}ASO₂R^{10'}B^{10'}-NR^{10'}AC(O)R^{10'}B^{10'}-NR^{10'}AC(O)OR^{10'}B^{10'}-NR^{10'}AO^{10'}R^{10'}B^{10'}-N₃、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{8'}A^{8'}R^{8'}B^{8'}R^{9'}A^{9'}R^{9'}B^{9'}R^{10'}A^{10'}及びR^{10'}B^{10'}は、独立して、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

X^{6'}、X^{7'}、X^{8'}、X^{9'}、X^{10'}、及びX^{21'}は、独立して、ハロゲンである、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

L^{3'}及びL^{4'}は、いずれもOである、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

R^{6'}及びR^{7'}は、独立して、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は前記1、4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

R^{8'}、R^{9'}、及びR^{10'}は、独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項5に記載の方法。

【請求項9】

n^{1'}及びn^{2'}は、独立して、1又は2であり、R^{1'}は、置換又は非置換C₁～C₄アルキルである、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

n^{1'}及びn^{2'}は、独立して、1であり、L^{1'}及びL^{2'}は、独立して、置換又は非置換C₁～C₂アルキルである、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

R^{2'}及びR^{3'}が連結して、置換若しくは非置換ピペリジニルを形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記ピペリジニルは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルで置換されている、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、窒素含有3員～6員ヘテロシクロアルキルである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

式(I)の前記化合物は、

10

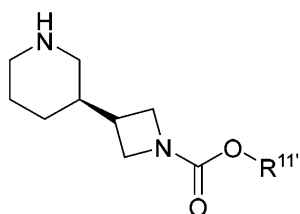
20

30

40

50

【化 3】



であり、式中、

$R^{11'}$ は、独立して、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-NH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 15】

$R^{11'}$ は、置換又は非置換アルキルである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

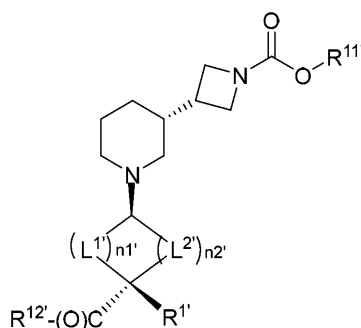
$R^{11'}$ は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 17】

式 III の前記化合物は、

【化 4】



30

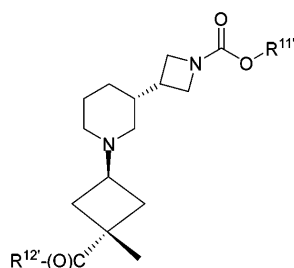
であり、

式中、 $R^{11'}$ は、置換又は非置換アルキルであり、 n_1 及び n_2 は、各々 1 又は 2 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

式 (III) の前記化合物は、

【化 5】



40

であり、

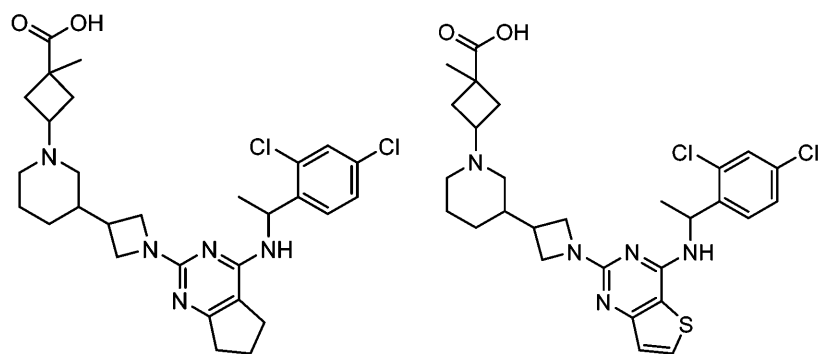
式中、 $R^{11'}$ は、 t -ブチル又はベンジルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

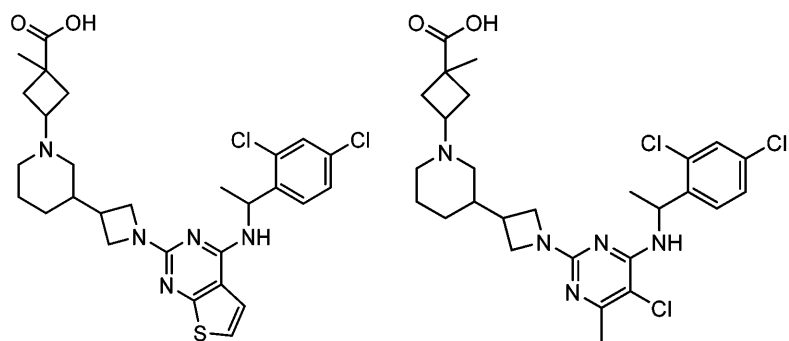
前記 CCR4 アンタゴニストは、

50

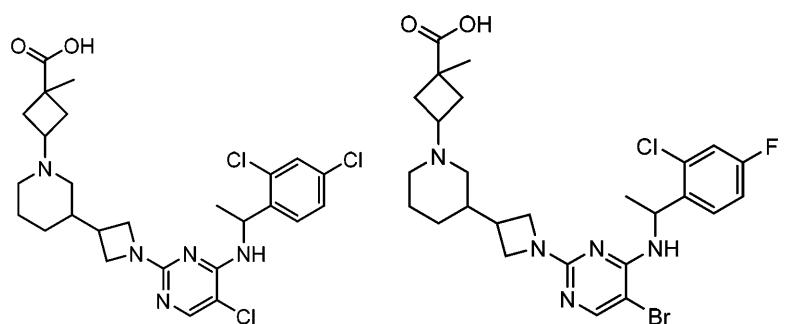
【化 6】



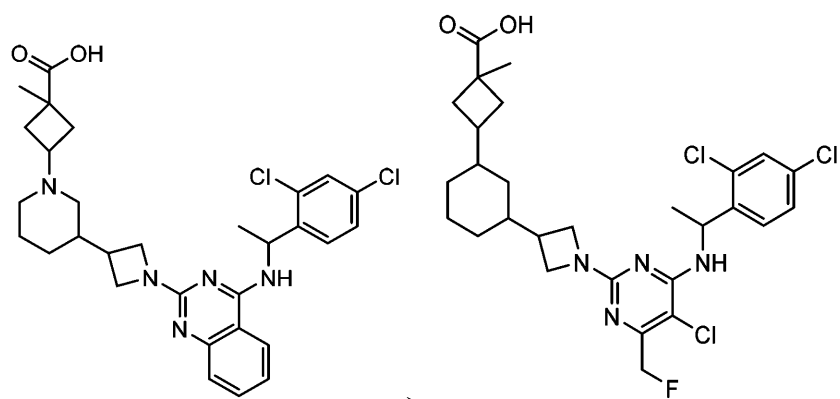
10



20



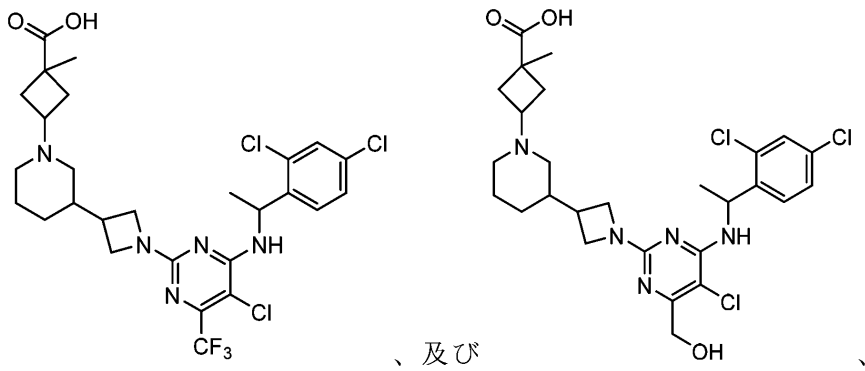
30



40

50

【化 7】



10

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルから選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 CCR4 アンタゴニストは、

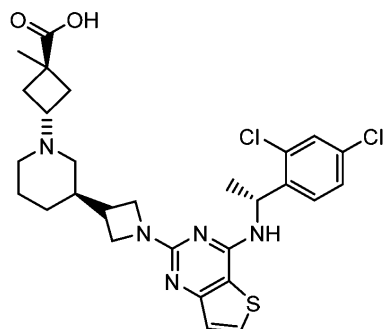
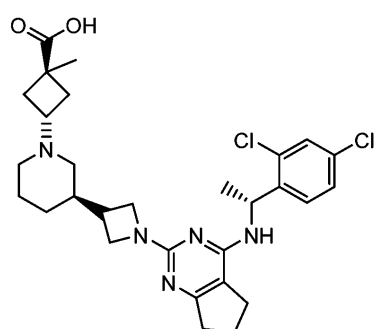
20

30

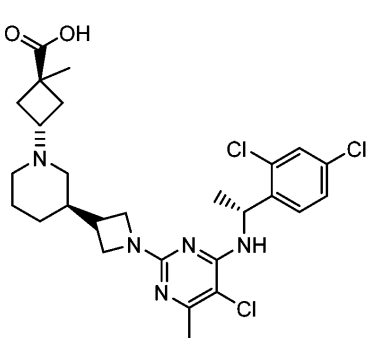
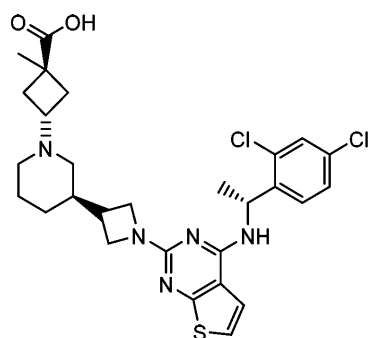
40

50

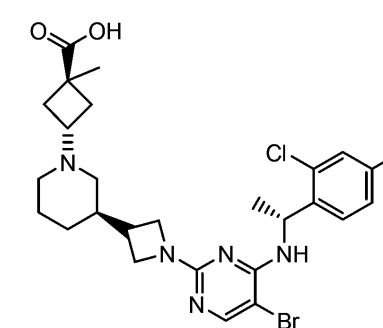
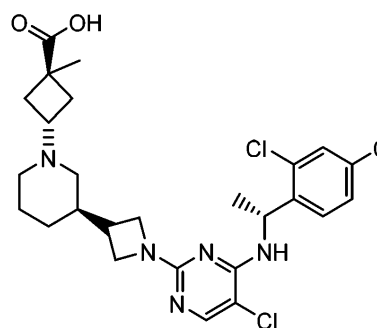
【化 8】



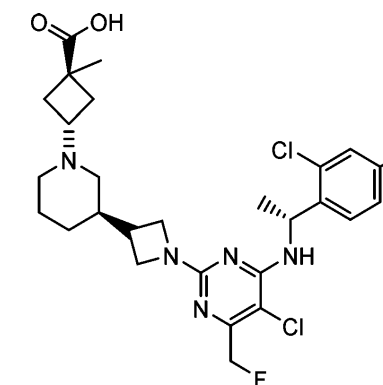
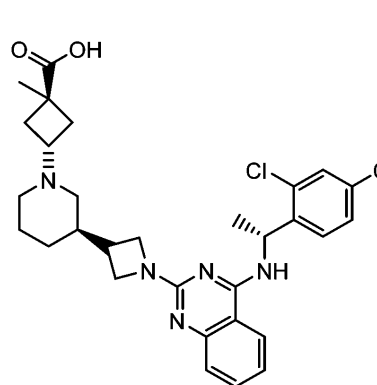
10



20



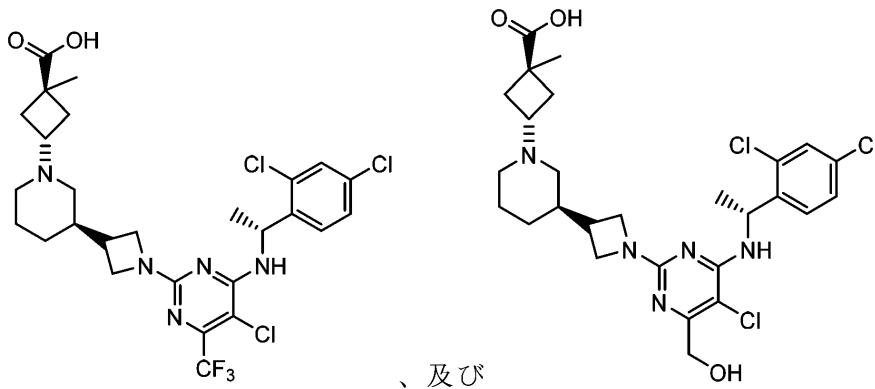
30



40

50

【化 9】



10

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルから選択される、請求項 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年2月2日に出願された米国仮特許出願第63／144,878号の利益を主張し、参照によりその全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本開示は、高トランス異性体純度の G タンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

C～C ケモカイン受容体タイプ 4 (CCR4) 阻害剤及びアンタゴニストを含む G タンパク質共役型受容体モジュレーターを調製するためのプロセスは、これまでに説明されている。例えば、カルボン酸部分及びアミン部分がトランス異性体配置でシクロアルキル (例えば、シクロブタン) 環に結合しているトランス異性体配置を有する C～C ケモカイン受容体 4 (CCR4) 阻害剤／アンタゴニストを開示する、2019年8月1日に公開された米国特許出願公開第2019／0233397号を参照されたい。これらのような化合物において、所望のモジュレーターがトランス異性体化学構造を有する場合、公知の合成プロセスは、所望の異性体／ジアステレオマー及び不所望の異性体／ジアステレオマーのラセミ混合物 (例えば、シス異性体及びトランス異性体のラセミ混合物) を生成する傾向があり、このようなプロセスは、商業的な量の所望のトランス異性体又はトランスジアステレオマーを調製するために非経済的である。したがって、任意の不所望のシス異性体／ジアステレオマーのレベルが比較的低く、商業的な規模拡大のために経済的に効率的であるトランス異性体／ジアステレオマー G タンパク質共役型受容体モジュレーターを合成する方法を有することが望ましい。本明細書では、当技術分野におけるこれらのニーズ及び他のニーズが対処される。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】米国特許出願公開第2019／0233397号明細書

【発明の概要】

【0005】

本明細書では、とりわけ、C～C ケモカイン受容体タイプ 4 (CCR4) モジュレーターのトランス異性体形態、又はその塩若しくはエステルを合成する方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、少なくともアミン部分置換及びカルボン酸又はカルボン酸由来部分置換を有する 3～8 員シクロアルキル環を有する G タンパク質共役型受容体

50

モジュレーターのトランス異性体形態又はその塩若しくはエステルを合成することに関し、アミン部分及びカルボン酸又はカルボン酸由来部分置換は、シス又はトランス異性体配置であり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、アミン部分及びカルボン酸又はカルボン酸由来部分置換を有する3～8員シクロアルキル環を含むモジュレーター又はその前駆体を、主にトランス異性体的に純粋な形態で調製するために、イミン又はエネアミンのカルボン酸指向性還元剤として1, 4-ジヒドロピリジンを使用することを含む。

【0006】

一態様では、本明細書では、C～Cケモカイン受容体タイプ4（CCR4）モジュレーターのトランス異性体形態、又はその塩若しくはエステルを合成する方法が提供される。いくつかの実施形態では（In imbodiments）、本方法は、カルボン酸指向性還元剤の存在下で式（I）の化合物を式（II）の化合物と反応させることによって式（III）のトランス異性体化合物を調製することを含み、式（III）の化合物は、主にトランス異性体的に純粋な形態である。

10

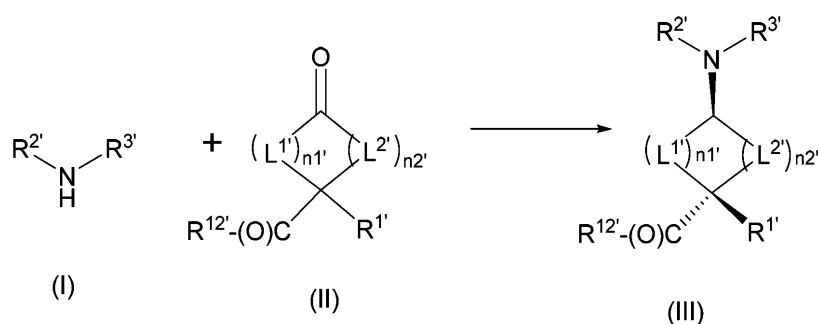
【0007】

一態様では、本明細書では、C～Cケモカイン受容体タイプ4（CCR4）モジュレーターのトランス異性体形態、又はその塩若しくはエステルを合成する方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、カルボン酸指向性還元剤の存在下で式（I）の化合物を式（II）の化合物と反応させることによって式（III）のトランス異性体化合物を調製することを含み、式（III）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも80%純粋な形態であり：

20

【0008】

【化1】



30

式中、

$n1'$ 及び $n2'$ は、各々独立して、0～5の整数であり、 $n1'$ と $n2'$ との合計は、少なくとも1かつ6以下であり、

$L^{1'}$ は、 $C(R^4)_2$ であり、

$L^{2'}$ は、 $C(R^5)_2$ であり、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1'}_3$ 、 $-CHX^{1'}_2$ 、 $-CH_2X^{1'}$ 、 $-OCX^{1'}_3$ 、 $-OCHX^{1'}_2$ 、 $-OCH_2X^{1'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{1'}A$ 、 $-SR^{1'}A$ 、 $-S(O)R^{1'}A$ 、 $-SO_2NR^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-NHC(O)NR^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-NHNr^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-C(O)R^{1'}A$ 、 $-C(O)-OR^{1'}A$ 、 $-C(O)NR^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-C(O)NHNr^{1'}Ar^{1'}B$ 、 $-OR^{1'}A$ 、 $-NR^{1'}ASO_2R^{1'}B$ 、 $-NR^{1'}AC(O)R^{1'}B$ 、 $-NR^{1'}AC(O)OR^{1'}B$ 、 $-NR^{1'}AOR^{1'}B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル；置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

$R^{2'}$ は、水素、 $-CX^{2'}_3$ 、 $-CHX^{2'}_2$ 、 $-CH_2X^{2'}$ 、 $-OCX^{2'}_3$ 、 $-OCHX^{2'}_2$ 、 $-OCH_2X^{2'}$ 、 $-SR^{2'}A$ 、 $-NR^{2'}Ar^{2'}B$ 、 $-NHNr^{2'}Ar^{2'}B$ 、 $-OR^{2'}A$ 、 $-NR^{2'}ASO_2R^{2'}B$ 、 $-NR^{2'}AC(O)R^{2'}B$ 、 $-NR^{2'}AC(O)OR^{2'}B$ 、 $-NR^{2'}AOR^{2'}B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘ

50

テロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は R^2 ' 及び R^3 ' が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

R^3 ' は、水素、 $-CX^3$ ' $_3$ 、 $-CHX^3$ ' $_2$ 、 $-CH_2X^3$ '、 $-OCX^3$ ' $_3$ 、 $-OCHX^3$ ' $_2$ 、 $-OCH_2X^3$ '、 $-SR^3$ ' $_A$ 、 $-NR^3$ ' $_A$ R^3 ' $_B$ 、 $-NHN R^3$ ' $_A$ R^3 ' $_B$ 、 $-OR^3$ ' $_A$ 、 $-NR^3$ ' $_A$ $SO_2 R^3$ ' $_B$ 、 $-NR^3$ ' $_A$ $C(O) R^3$ ' $_B$ 、 $-NR^3$ ' $_A$ $C(O) OR^3$ ' $_B$ 、 $-NR^3$ ' $_A$ OR^3 ' $_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は R^2 ' 及び R^3 ' が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

R^4 ' は、水素、ハロゲン、 $-CX^4$ ' $_3$ 、 $-CHX^4$ ' $_2$ 、 $-CH_2X^4$ '、 $-OCX^4$ ' $_3$ 、 $-OCHX^4$ ' $_2$ 、 $-OCH_2X^4$ '、 $-CN$ 、 $-S(O)_2 R^4$ ' $_A$ 、 $-SR^4$ ' $_A$ 、 $-S(O) R^4$ ' $_A$ 、 $-SO_2 NR^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-NHC(O) NR^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-NHN R^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-C(O) R^4$ ' $_A$ 、 $-C(O) -OR^4$ ' $_A$ 、 $-C(O) NR^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-C(O) NHNR^4$ ' $_A$ R^4 ' $_B$ 、 $-OR^4$ ' $_A$ 、 $-NR^4$ ' $_A$ $SO_2 R^4$ ' $_B$ 、 $-NR^4$ ' $_A$ $C(O) R^4$ ' $_B$ 、 $-NR^4$ ' $_A$ $C(O) OR^4$ ' $_B$ 、 $-NR^4$ ' $_A$ OR^4 ' $_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 ' は、水素、ハロゲン、 $-CX^5$ ' $_3$ 、 $-CHX^5$ ' $_2$ 、 $-CH_2X^5$ '、 $-OCX^5$ ' $_3$ 、 $-OCHX^5$ ' $_2$ 、 $-OCH_2X^5$ '、 $-CN$ 、 $-S(O)_2 R^5$ ' $_A$ 、 $-SR^5$ ' $_A$ 、 $-S(O) R^5$ ' $_A$ 、 $-SO_2 NR^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-NHC(O) NR^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-NHN R^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-C(O) R^5$ ' $_A$ 、 $-C(O) -OR^5$ ' $_A$ 、 $-C(O) NR^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-C(O) NHNR^5$ ' $_A$ R^5 ' $_B$ 、 $-OR^5$ ' $_A$ 、 $-NR^5$ ' $_A$ $SO_2 R^5$ ' $_B$ 、 $-NR^5$ ' $_A$ $C(O) R^5$ ' $_B$ 、 $-NR^5$ ' $_A$ $C(O) OR^5$ ' $_B$ 、 $-NR^5$ ' $_A$ OR^5 ' $_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{12} ' は独立して、 $-OH$ 又は NHR^{12} ' であり、

R^{12} ' は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

R^1 ' $_A$ 、 R^1 ' $_B$ 、 R^2 ' $_A$ 、 R^2 ' $_B$ 、 R^3 ' $_A$ 、 R^3 ' $_B$ 、 R^4 ' $_A$ 、 R^4 ' $_B$ 、 R^5 ' $_A$ 及び R^5 ' $_B$ は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は同じ窒素原子に結合した R^2 ' 及び R^2 ' 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、又は同じ窒素原子に結合した R^3 ' $_A$ 及び R^3 ' $_B$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^1 '、 X^2 '、 X^3 '、 X^4 '、及び X^5 ' は独立して、ハロゲンである。

[0009]

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 80% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 85% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 90% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 95% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 98% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に少なくとも 99% 純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、トランス異性体的に 100% 純粋な形態である。

【0010】

10

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物を式（ⅠⅠ）の化合物と反応させることは、別個の触媒の不在下で行われる。

【0011】

いくつかの実施形態では、 R^2 '及び R^3 'は連結して、置換又は非置換ピペリジニル環を形成する。いくつかの実施形態では、ピペリジニルは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、窒素含有 3 員～6 員ヘテロシクロアルキルである。

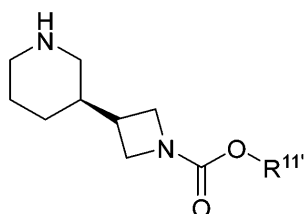
【0012】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、

【0013】

20

【化 2】



であり、

式中、

30

R^{11} 'は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-NH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 'は、置換又は非置換アルキルである。

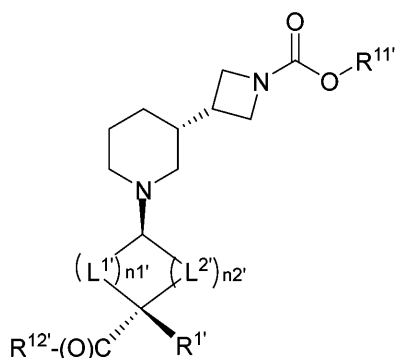
【0014】

式ⅠⅠⅠの化合物は、

【0015】

40

【化 3】



50

であり、

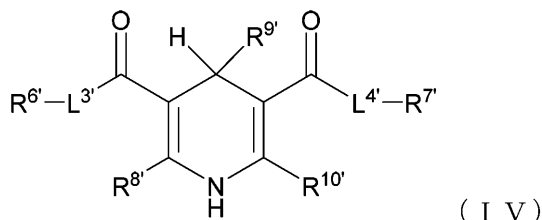
式中、 R^{11} は、置換又は非置換アルキルであり、 n_1 及び n_2 の各々は、1 又は 2 である。 R^1 、 L^1 、 L^2 、及び R^{12} は、いくつかの実施形態など上記のとおりである。

【0016】

いくつかの実施形態では、カルボン酸指向性還元剤は、1, 4-ジヒドロピリジンである。いくつかの実施形態では、1, 4-ジヒドロピリジンは、式 (IV)：

【0017】

【化 4】



10

の化合物であり、

式中、

L^3 及び L^4 は独立して、O 又は NR^{20} であり、

R^{20} は、水素又は R^{21} であり、

R^{21} は、水素、 $-CX^{21}_3$ 、 $-CHX^{21}_2$ 、 $-CH_2X^{21}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^6 は、水素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は 1, 4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、

R^7 は、水素、 $-CX^7_3$ 、 $-CHX^7_2$ 、 $-CH_2X^7$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は 1, 4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、

R^8 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-SO_2NR^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-NHC(O)NR^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-NHNr^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)-OR^8$ 、 $-C(O)NR^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-C(O)NHNr^8$ 、 $-Ar^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-AsO_2R^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-Ac(O)R^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-Ac(O)OR^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-AOR^8$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^9 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^9_3$ 、 $-CHX^9_2$ 、 $-CH_2X^9$ 、 $-OCX^9_3$ 、 $-OCHX^9_2$ 、 $-OCH_2X^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-NHC(O)NR^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-NHNr^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-C(O)NHNr^9$ 、 $-Ar^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-AsO_2R^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-Ac(O)R^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-Ac(O)OR^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-AOR^9$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘ

20

30

40

50

テロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
 R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 A 、 $-SR^{10}$ 、 A 、 $-S(O)R^{10}$ 、 A 、 $-SO_2NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHC(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)R^{10}$ 、 A 、 $-C(O)-OR^{10}$ 、 A 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-OR^{10}$ 、 A 、 $-NR^{10}$ 、 ASO_2R^{10} 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)R^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)OR^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 AdR^{10} 、 B 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8 、 A 、 R^8 、 B 、 R^9 、 A 、 R^9 、 B 、 R^{10} 、 A 、及び R^{10} 、 B は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、及び X^{10} は独立して、ハロゲンである。

【0018】

本開示のこれらの態様及び他の態様は、好ましい実施形態の以下の説明から明らかになるが、本開示の新規な概念の趣旨及び範囲から逸脱することなく、それらの変形形態及び修正形態に影響を及ぼすことができる。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書では、Gタンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態、又はその塩若しくはエステルを合成する方法が提供される。本方法は、少なくともアミン部分置換及びカルボン酸又はカルボン酸由来部分置換を有する3～8員シクロアルキル環を有するGタンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態又はその塩若しくはエステルを合成することに関し、アミン部分及びカルボン酸又はカルボン酸由来部分置換は、シス又はトランス異性体配置であり得る。

【0020】

定義

本明細書で使用される略語は、化学的及び生物学的分野内のそれらの従来の意味を有する。本明細書に記載の化学構造及び式は、化学的分野に公知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0021】

置換基は、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、右から左に構造を書くことから生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と等しい。

【0022】

「アルキル」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、直鎖（すなわち、非分岐）又は分岐炭素鎖（又は炭素）、又はそれらの組み合わせを意味し、これは、完全飽和、一価又は多価不飽和であってもよく、一価、二価、及び多

10

20

30

40

50

価ラジカルを含むことができる。アルキルは、指定された数の炭素を含んでもよい（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）。アルキルは非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカル例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びに高級相同体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、酸素リンカー（-O-）を介して分子の残り部分に結合しているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であり得る。アルキル部分は、アルキニル部分であり得る。アルキル部分は、完全飽和であり得る。アルケニルは、1つ以上の二重結合に加えて、1つ超の二重結合及び／又は1つ以上の三重結合を含んでもよい。アルキニルは、1つ以上の三重結合に加えて、1つを超える三重結合及び／又は1つ以上の二重結合を含み得る。

10

【0023】

「アルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示される。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、概して8個以下の炭素原子を有する短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。「アルケニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルケンに由来する二価のラジカルを意味する。

20

【0024】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、少なくとも1個の炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、及びS）を含む安定した直鎖若しくは分岐鎖、又はそれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化され得る。ヘテロ原子（例えば、N、S、Si、又はP）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置又はアルキル基が分子の残り部分に結合している位置に配置されていてもよい。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OC(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 及び $-CN$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などの最大2個又は3個のヘテロ原子が連続し得る。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、2個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、3個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、4個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、5個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、最大8個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。「ヘテロアルケニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途記述されない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、任意に、1つ以上の二重結合に加えて、2つ以上の二重結合及び／又は1つ以上の三重結合を含み得る。「ヘテロアルキニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途記述されない限り、少なくとも1つの三重結合を

30

40

50

含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、任意に、1つ以上の三重結合に加えて、2つ以上の三重結合及び／又は1つ以上の二重結合を含み得る。

【0025】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示される。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖の末端のうちのいずれか、又は両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なお更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向は、連結基の式が書かれた方向によって暗示されない。例えば、式 $-C(O)_2R'-$ は、 $C(O)_2R'-$ 及び $-R'C(O)_2-$ の両方を表す。上記のように、本明細書で使用されるヘテロアルキル基は、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、及び／又は $R'-S-O-$ などヘテロ原子を介して分子の残り部分に結合している基を含む。「ヘテロアルキル」が列挙された後に特定のヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などが列挙される場合、ヘテロアルキル及び $-NR'R''$ という用語が冗長でも相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、特定のヘテロアルキル基が明確化のために列挙される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書では、 $-NR'R''$ など特定のヘテロアルキル基を除外するものとして解釈されるべきではない。

【0026】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体で又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残り部分に結合している位置を占有し得る。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、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。

【0027】

実施形態では、「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式又は多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、3～8個の炭素原子を含む環状炭化水素基であり、そのような基は、飽和又は不飽和であり得るが、芳香族ではない。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和している。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれる。二環式シクロアルキル環系は、架橋単環式環又は縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が1～3個の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態 $(CH_2)_w$ の架橋基であり、式中、wは、1、2、又は3である）によって連結されている単環式シクロアルキル環を含む。二環式環系の代表的な例としては、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、及びビスクロ[4.2.1]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、又は単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式

シクロアルキル環を含む。実施形態では、架橋又は縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。実施形態では、シクロアルキル基は、任意に、独立してオキソ又はチアである、1つ又は2つの基で置換されている。実施形態では、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5若しくは6員の単環式シクロアルキル、5若しくは6員の単環式シクロアルケニル、5若しくは6員の単環式ヘテロシクリル、又は5若しくは6員の単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した、5若しくは6員の単環式シクロアルキル環であり、任意に、独立してオキソ又はチアである、1つ又は2つの基によって置換されている。いくつかの実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、(i) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(ii) フェニル、二環式アリール、単環式若しくは二環式ヘテロアリール、単環式若しくは二環式シクロアルキル、単環式若しくは二環式シクロアルケニル、及び単環式若しくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルキル環(基礎環)である。実施形態では、多環式シクロアルキルは、基礎環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。いくつかの実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、(i) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(ii) フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、及び単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルキル環(基礎環)である。多環式シクロアルキル基の例としては、テトラデカヒドロフェナントレニル、ペルヒドロフェノチアジーン-1-イル、及びペルヒドロフェノキサジーン-1-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0028】

実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。「シクロアルケニル」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式又は多環式シクロアルケニル環系である。実施形態では、単環式シクロアルケニル環系は、3～8個の炭素原子を含む環状炭化水素基であり、そのような基は不飽和である(すなわち、少なくとも1つの環状炭素炭素二重結合を含む)が、芳香族ではない。単環式シクロアルケニル環系の例としては、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。実施形態では、二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環、又は縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2つの隣接していない炭素原子が1～3個の追加の炭素原子の間のアルキレン架橋(すなわち、形態(CH₂)_wの架橋基であり、式中、wは1、2又は3である)によって結合されている単環式シクロアルケニル環を含む。二環式シクロアルケニルの代表的な例としては、ノルボルネニル及びビシクロ[2.2.2]オクト-2-エニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、又は単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環を含む。実施形態では、架橋又は縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。実施形態では、シクロアルケニル基は、任意に、独立してオキソ又はチアである、1つ又は2つの基で置換されている。いくつかの実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、(i) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(ii) フェニル、二環式アリール、単環式若しくは二環式ヘテロアリール、単環式若しくは二環式シクロアルキル、単環式若しくは二環式シクロアルケニル、及び単環式若しくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環(基礎環)を含む。実施形態では、多環式シクロアルケニルは、基礎環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。いくつかの実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、(i) 二環式アリール、二環

30

40

50

式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(i i)フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、及び単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環(基礎環)を含む。

【0029】

実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクリルである。本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単環式、二環式又は多環式複素環を意味する。ヘテロシクリル単環式ヘテロ環は、環が飽和又は不飽和であるが芳香族ではない、O、N、及びSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、又は7員環である。3又は4員環には、O、N、及びSからなる群から選択された1個のヘテロ原子が含まれる。5員環には、O又は1つの二重結合と、O、N、及びSからなる群から選択される1、2、又は3個のヘテロ原子とが含まれ得る。6又は7員環には、O、1、又は2つの二重結合と、O、N、及びSからなる群から選択される1、2、又は3個のヘテロ原子とが含まれ得る。ヘテロシクリル単環式ヘテロ環は、ヘテロシクリル単環式ヘテロ環内に含まれる任意の炭素原子又は任意の窒素原子を介して親分子部分に接続されている。ヘテロシクリル単環式ヘテロ環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チラゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンスルホン)、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル二環式ヘテロ環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロ環、又は単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式ヘテロ環である。ヘテロシクリル二環式ヘテロ環は、二環式環系の単環式ヘテロ環部分内に含まれる任意の炭素原子又は任意の窒素原子を介して親分子部分に接続されている。二環式ヘテロシクリルの代表的な例としては、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル、インドリン-1-イル、インドリン-2-イル、インドリン-3-イル、2,3-ジヒドロベンゾチエン-2-イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、及びオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクリル基は、任意に、独立して、オキソ又はチアである、1つ又は2つの基で置換されている。ある特定の実施形態では、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、5若しくは6員の単環式シクロアルキル、5若しくは6員の単環式シクロアルケニル、5若しくは6員の単環式ヘテロシクリル、又は5若しくは6員の単環式ヘテロアリールに縮合した、5若しくは6員の単環式ヘテロシクリル環であり、任意に、独立してオキソ又はチアである、1つ又は2つの基によって置換されている。多環式ヘテロシクリル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(i i)フェニル、二環式アリール、単環式若しくは二環式ヘテロアリール、単環式若しくは二環式シクロアルキル、単環式若しくは二環式シクロアルケニル、及び単環式若しくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系のいずれかに縮合した単環式ヘテロシクリル環(基礎環)である。多環式ヘテロシクリルは、基礎環内に含まれる任意の炭素原子又は窒素原子を介して親分子部分に結合している。いくつかの実施形態では、多環式シクロシクリル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、及び二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、又は(i i)フェニル、単環式ヘ

10

20

30

40

50

テロアリアル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、及び単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系のいずれかに縮合した単環式ヘテロシクリル環（基礎環）である。多環式ヘテロシクリル基の例としては、10H-フェノチアジン-10-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-10-イル、10H-フェノキサジン-10-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-g]イソキノリン-2-イル、12H-ベンゾ[b]フェノキサジン-12-イル、及びドデカヒドロ-1H-カルバゾール-9-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、別途明記されない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。更に、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ(C₁~C₄)アルキル」という用語としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「アシル」という用語は、別途明記されない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリアル、又は置換若しくは非置換ヘテロアリアルである。

【0032】

「アリアル」という用語は、別途明記されない限り、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味し、これらは、単一の環、又は一緒に縮合している（すなわち縮合環アリアル）若しくは共有結合している多環（好ましくは1~3環）であり得る。縮合環アリアルは、縮合環のうちの少なくとも1つがアリアル環である、一緒に縮合した複数の環を指す。

「ヘテロアリアル」という用語は、N、O、又はSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を含むアリアル基（又は環）を指し、窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に四級化される。したがって、「ヘテロアリアル」という用語は、縮合環ヘテロアリアル基（すなわち、縮合環のうちの少なくとも1つが芳香族複素環である、一緒に縮合している複数の環）を含む。5,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリアル環である、一緒に縮合している2つの環を指す。同様に、6,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリアル環である、一緒に縮合している2つの環を指す。また、6,5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリアル環である、一緒に縮合している2つの環を指す。ヘテロアリアル基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残り部分に結合することができる。アリアル基及びヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5

10

20

30

40

50

ーイソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルが挙げられる。上記のアリール環系及びヘテロアリール環系の各々に対する置換基は、以下に記載の許容される置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアリール基置換基は、環ヘテロ原子窒素に-O-結合していてもよい。

【0033】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子を介して結合している2つ以上の環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なってもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。スピロ環式環内の個々の環の可能な置換基は、スピロ環式環の一部ではない場合、同じ環の可能な置換基（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環の置換基）である。スピロ環式環は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってよく、スピロ環式環基内の個々の環は、1種類の全ての環（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであってよい）を含む、直前のリストのうちのいずれかであってよい。スピロ環式環系について言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよい、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換基が、任意に異なってもよいことを意味する。

10

20

【0034】

記号

【0035】

【化5】

「」

は、分子又は化学式の残りの部分への化学部分の結合点を示す。

【0036】

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

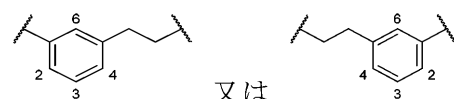
30

【0037】

アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも称される）に共有結合しているアリーレン部分としての「アルキルアリーレン」という用語。実施形態では、アルキルアリーレン基は、式：

【0038】

【化6】



40

を有する。

【0039】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分又はアリーレンリンカーにおいて（例えば、炭素2、3、4、又は6において）、ハロゲン、オキソ、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂CH₃-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、置換若しくは非置換C₁~C₅アルキル、又は置換若しくは非置換2~5員ヘテロアルキル）で（例えば、置換基で）置換されてよい。実施形態では、アルキルアリーレンは、非置換である。

50

【0040】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」）の各々は、示されるラジカルの置換形態及び非置換形態の両方を含む。各種類のラジカルの好ましい置換基が以下に提供される。

【0041】

アルキルラジカル及びヘテロアルキルラジカル（多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと称される基を含む）の置換基は、ゼロから $(2m' + 1)$ （式中、 m' は、そのようなラジカル内の炭素原子の総数である 10）の範囲の数で、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'R''$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(OR)R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R'''$ 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は、各々好ましくは独立して、水素、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール（例えば、1～3個のハロゲンで置換されたアリール）、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキル、アルコキシ、又はチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に記載の化合物が、1つ超の R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は、これらの基が1つ超存在するとき、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基として独立して選択される。 R' 及び R'' が同じ窒素結合している場合、それらは、窒素原子と組み合わせられて、4、5、6、又は7員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ には、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。置換基についての上記の考察から、当業者であれば、「アルキル」という用語が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）及びアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの水素基以外の基に結合している炭素原子を含む基を含むよう意図されていることを理解するであろう。 20 30

【0042】

アルキルラジカルについて記載した置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基の置換基は様々であり、例えば、芳香環系上のゼロから開放原子価の総数までの範囲の数で、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(OR)R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R'''$ 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。本明細書に記載の化合物が、1つ超の R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は、これらの基が1つ超存在するとき、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基として独立して選択される。

【0043】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレン）の置換基は、環の特定の原子上ではなく、環上の置換基（一般に浮遊置換基と称される）として示されてもよい。このような場合、置換基は、（化学原子価の規則に従って）環原子のいずれかに結合してもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、縮合環又はスピロ環式環の1員と結合しているものとして示される置換基（単環上の浮遊置換基）は、縮合環又はスピロ環式環のいずれか上の置換基（多環上の浮遊置換基）であってもよい。置換基が特定の原子ではなく環に結合しており（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が1より大きい整数である場合、複数の置換基は、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上にあってもよく、各置換基は任意に異なってもよい。分子の残り部分への環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮遊置換基）、結合点は、その環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、化学原子価の規則に従って、縮合環又はスピロ環式環のうちのいずれかの任意の原子であり得る。環、縮合環、又はスピロ環式環が1つ以上の環ヘテロ原子を含み、環、縮合環、又はスピロ環式環がもう1つの浮遊置換基（分子の残り部分への結合点を含むが、これに限定されない）とともに示される場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合してもよい。環ヘテロ原子が浮遊置換基を有する構造又は式において、1つ以上の水素に結合していることが示される場合（例えば、環原子への2つの結合及び水素への第3の結合を有する環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合しているとき、置換基は、化学原子価の規則に従って、水素を置き換えると理解されよう。

10

20

【0044】

2つ以上の置換基が、任意に連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基を形成し得る。このようないわゆる環形成置換基は、必ずとは言えないが典型的には、環状基礎構造に結合した形で認められる。一実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の隣接する成員に結合している。例えば、環状基礎構造の隣接する成員に結合している2つの環形成置換基は、縮合環構造を形成する。別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の単一の成員に結合している。例えば、環状基礎構造の単一の成員に結合している2つの環形成置換基は、スピロ環式構造を創出する。更に別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の隣接していない成員に結合している。

【0045】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、任意に、式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ の環を形成し得、式中、T及びUは独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、又は単結合であり、qは、0～3の整数である。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、任意に、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基で置き換えられてもよく、式中、A及びBは独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、又は単結合であり、rは、1～4の整数である。そのように形成された新たな環の単結合のうちの1つは、二重結合で任意に置き換えられ得る。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、任意に、式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''B'')$ の置換基で置き換えられてもよく、式中、s及びdは独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-S(O)_2NR'-$ である。置換基R、R'、R''、及びR'''は、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。

30

40

【0046】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、及びケイ素(Si)を含むことを意味する。

50

【0047】

本明細書で使用される「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）、及び

10

(B) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）、及び

20

30

(ii) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）、及び

40

(b) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4$

50

H、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）。

10

【0048】

本明細書で使用される「サイズ限定置換基 (size-limited substituent)」又は「サイズ限定置換基 (サイズ限定置換基)」は、「置換基」について上述した全ての置換基から選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置換アリールは、置換又は非置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは、置換又は非置換5～10員ヘテロアリールである。

20

【0049】

本明細書で使用される「低級置換基 (lower substituent)」又は「低級置換基 (lower substituent group)」は、「置換基」について上述した全ての置換基から選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置換アリールは、置換又は非置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは、置換又は非置換5～9員ヘテロアリールである。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載されている各置換基は、少なくとも1つの置換基で置換される。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載されている各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも1つ又は全てが、少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも1つ又は全てが、少なくとも1つの低級置換基で置換される。

40

【0051】

本明細書で化合物の他の実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキルであり得、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換5～10員ヘテロアリール

50

である。本明細書の化合物のいくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換若しくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンである。

【0052】

いくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、各置換又は非置換アルキレンは、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロアルキレンは、置換又は非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、各置換又は非置換シクロアルキレンは、置換又は非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換又は非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換又は非置換アリーレンは、置換又は非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、かつ／又は各置換又は非置換ヘテロアリーレンは、置換又は非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、化合物は、以下の実施例の項、図、又は表に記載の化学種である。

【0053】

実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、及び／又は非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換である（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンである）。

【0054】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つの置換基で置換され

10

20

30

40

50

、置換部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が複数の置換基で置換されている場合、各置換基は異なる。

【0055】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換され、置換部分が、複数の置換基で置換されている場合、各サイズ限定置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が複数のサイズ限定置換基で置換されている場合、各サイズ限定置換基は異なる。

10

【0056】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの低級置換基で置換され、置換部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は異なる。

20

【0057】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換部分が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の群で置換されている場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、異なる。

30

【0058】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心又はキラル中心）又は二重結合を有し、絶対立体化学の観点から、アミノ酸について（R）－若しくは（S）－又は（D）－若しくは（L）として定義され得る、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体の形態、並びに個々の異性体が、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成及び／又は単離するには不安定すぎるものが当該技術分野で知られている化合物を含まない。本開示は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むよう意図されている。光学的に活性な（R）－及び（S）－又は（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されても、従来の技法を使用して分解されてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン結合又は他の幾何不斉中心を含む場合、別途指定されない限り、化合物がE幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むよう意図されている。

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、原子の構造配置又は立体配置に関しては異なる化合物を指す。

【0060】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される、2つ以上の構造異性体の1つを指す。

【0061】

ある特定の化合物が互変異性体形態で存在してもよく、化合物の全てのかかる互変異性体形態がその範囲内であることは、当業者には明らかであろう。

50

【0062】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、その構造の全ての立体化学形態を含むことを意味し、すなわち、各不斉中心に対するR及びS配置である。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、その範囲内である。

【0063】

別途記述されない限り、本明細書に示される構造はまた、1個以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むようにも意図されている。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の代置、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の代置を除く、本構造を有する化合物は、その範囲内である。

10

【0064】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上で、不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位元素で放射性標識化されてもよい。本開示の化合物の全ての同位体バリエーションが、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

【0065】

本出願を通じて、選択肢、例えば、1つ超の可能なアミノ酸を含む各アミノ酸位置は、マーカッシュ群で記載されることに留意されたい。マーカッシュ群の各成員が別個に考慮されるべきであり、それにより、別の実施形態を含み、マーカッシュ群が単一の単位として読まれるべきではないことが特に企図される。

20

【0066】

「類似体 (Analog)」又は「類似体 (analogue)」は、Chemistry and Biology内のその平易な通常の意味に従って使用され、別の化合物（すなわち、いわゆる「参照」化合物）と構造的に類似しているが、組成、例えば、異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、又は特定の官能基の存在下、又は別の官能基による1つの官能基の置き換え、又は参照化合物の1つ以上のキラル中心の絶対立体化学が異なる化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と機能及び外観の点で同様又は同等であるが、構造又は起源の点では異なる化合物である。

【0067】

本明細書で使用される「a」又は「an」という用語は、1つ以上を意味する。更に、「a[n]で置換される」という語句は、本明細書で使用される場合、特定の基が、指定された置換基のうちのいずれか又は全てのうちの1つ以上で置換されてもよいことを意味する。例えば、アルキル基又はヘテロアリール基などの基が、「非置換 $\text{C}_{1\sim 20}$ アルキル又は非置換2～20員ヘテロアルキルで置換されている」場合、その基は、1つ以上の非置換 $\text{C}_{1\sim 20}$ アルキル及び／又は1つ以上の非置換2～20員ヘテロアルキルを含んでもよい。

30

【0068】

更に、ある部分がR置換基で置換されている場合、その基は、「R置換」と称されてもよい。ある部分がR置換されている場合、その部分は、少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は、任意に異なる。特定のR基が化学種（式(I)など）の説明中に存在する場合、ローマアルファベット記号が、その特定のR基の各外観を区別するために使用されてもよい。例えば、複数の R^{13} 置換基が存在する場合、各 R^{13} 置換基は、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などと区別され得、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などは各々、 R^{13} の定義の範囲内で定義され、任意に異なる。

40

【0069】

本明細書で使用される場合、「検出可能部分」という用語は、例えば、当技術分野で公知の技術を使用して検出することができる化合物又は生体分子に共有結合若しくは非共有結合することができる部分を指す。いくつかの実施形態では、検出可能部分は共有結合している。検出可能部分は、結合した化合物又は生体分子の画像化を提供し得る。検出可能

50

部分は、2つの化合物間の接触を示し得る。例示的な検出可能部分は、フルオロフォア、抗体、反応性ダイ、放射性標識部分、磁気造影剤、及び量子ドットである。例示的なフルオロフォアとしては、フルオレセイン、ローダミン、GFP、クマリン、FITC、Alexa fluor、Cy3、Cy5、BODIPY、及びシアニン色素が挙げられる。例示的な放射性核種としては、フッ素-18、ガリウム-68、及び銅-64が挙げられる。例示的な磁気造影剤としては、ガドリニウム、酸化鉄及び鉄白金、並びにマンガンが挙げられる。

【0070】

本開示の化合物の記載は、当業者に既知である化学結合の原理によって制限される。したがって、基がいくつかの置換基のうちの1つ以上で置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、かつ本質的に不安定ではない、並びに／又は水性、中性、及びいくつかの既知の生理学的条件などの周囲条件下では不安定である可能性が高いと当業者に知られている化合物をもたらすように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合し、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

10

【0071】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、中性形態のかかる化合物を、十分な量の所望の塩基と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、中性形態のかかる化合物を、十分な量の所望の酸と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸に由来する塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。アルギニン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトノロン (galactunoric) 酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1-19を参照されたい)。本開示のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含む。

20

30

【0072】

このため、本開示の化合物は、薬学的に許容される酸などとの塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩 (例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物)、コハク酸塩、安息香酸塩、及びアミノ酸を有する塩、例えば、グルタミン酸、並びに四級アンモニウム塩 (例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど) が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知である方法によって調製され得る。

40

【0073】

中性形態の化合物は、好ましくは、塩を塩基又は酸と接触させて、従来の様式で親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などのある特定の物理的特性の点で様々な塩形態とは異なり得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換されることを可能に

50

する塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含む。中性形態の化合物は、塩を塩基又は酸と接触させて、従来の様式で親化合物を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度など特定の物理的特性において様々な塩形態と異なるが、具体的に示されない限り、本明細書に開示される塩は、本開示の目的の化合物の親形態と同等である。

【0074】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本開示の化合物をもたらす化合物である。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、投与後にインビボで変換され得る。更に、プロドラッグは、例えば、好適な酵素又は化学試薬と接触した場合などに、エクスピボ環境において化学的又は生化学的方法によって、本発明の化合物に変換され得る。

10

【0075】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態、及び水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、多結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。概して、全ての物理的形態が本開示によって企図される使用について同等であり、本開示の範囲内であるよう意図されている。

【0076】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」は、化合物の対象への投与及び対象による吸収を助け、患者に重大な有害毒性作用を引き起こすことなく本開示の組成物中に含まれ得る物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、標準生理食塩水、乳酸リンゲル液、標準スクロース、標準グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、食塩水（リンゲル液など）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロース、又はデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、及び着色剤などが挙げられる。かかる調製物は、滅菌され得、所望の場合、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び／又は本開示の化合物と有害に反応しない芳香族物質等の助剤と混合され得る。当業者は、他の薬学的賦形剤が本開示において有用であることを認識するであろう。

20

30

【0077】

「調製物」という用語は、活性化合物と、カプセルを提供する担体としての封入材料との製剤を含むよう意図されており、そのカプセル中で、他の担体を有する又は有しない活性成分が担体に取り囲まれており、それ故に、担体と会合している。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。

【0078】

「CCR4阻害剤」とは、化合物不在又は既知の不活性を有する化合物など対照と比較して、CCR4の活性を（例えば、CCR4に結合することによって）低減させることができる化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）を指す。

40

【0079】

「CCR4媒介疾患又は障害」という用語は、体内のCCR4媒介経路を介したCCR4の活性及び／又は機能の関与を特徴とする疾患又は障害を指す。

【0080】

「接触させること」は、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの異なる種（例えば、生体分子又は細胞を含む化学化合物）が反応、相互作用、又は物理的接触に十分近位になることを可能にするプロセスを指す。しかしながら、結果として生じる反応生成物は、添加された試薬間の反応から直接、又は反応混合物中に生成され得る、添加された試薬のうちの1つ以上からの中間体から生成され得ることが理解されるべきである。

50

【0081】

「接触させる」という用語は、2つの種が反応、相互作用、又は物理的に接することを可能にすることを含み得、2つの種は、本明細書に記載の化合物及びタンパク質又は酵素であり得る。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物が、シグナル伝達経路（例えば、USP7、p53、又はFoxp3経路）に関与するタンパク質又は酵素と、相互作用することを可能にすることを含む。

【0082】

本明細書で定義されるとおり、タンパク質に関して「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などという用語は、タンパク質を初期の不活性な状態又は不活性化された状態から生物学的に活性な誘導体に変換することを指す。これらの用語は、シグナル変換若しくは酵素活性又はタンパク質の量（例えば、ある疾患において減少した）を、活性化、又は活性化すること、感作させること、又は上方調節することを指す。

10

【0083】

「アゴニスト」、「活性化因子」、「上方調節因子」などの用語は、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に増加させることが可能な物質を指す。アゴニストは、アゴニストの不在下の対照と比較して、発現又は活性を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又はそれ以上増加させることができる。ある特定の例では、発現又は活性は、アゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍以上高い。実施形態では、アゴニストは、標的と相互作用して、標的の活性化の増加を引き起こすか、又は促進する分子である。実施形態では、活性化因子は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、又は細胞を増加、活性化、促進、活性化を増強、感作、又は上方制御する分子である。

20

【0084】

本明細書で定義されるように、タンパク質-阻害剤相互作用に関して「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、阻害剤の不在下でのタンパク質の活性又は機能と比較してタンパク質の活性又は機能に悪影響を及ぼすこと（例えば、それを低減させること）を意味する。いくつかの実施形態では、阻害とは、阻害剤の不在下でのタンパク質濃度又はレベルと比較してタンパク質濃度又はレベルに悪影響を及ぼすこと（例えば、それを減少させること）を意味する。実施形態では、阻害とは、疾患又は疾患の症状の低減を指す。実施形態では、阻害とは、特定のタンパク質標的の活性の低減を指す。したがって、阻害は、少なくとも部分的に、刺激を部分的に又は完全に遮断すること、シグナル伝達又は酵素活性又はタンパク質の量を、減少させること、阻止すること、又は活性化を遅延させること、又は不活性化すること、脱感作させること、又は下方調節することを含む。いくつかの実施形態では、阻害とは、直接相互作用に起因する標的タンパク質の活性の低減を指す（例えば、阻害剤は、標的タンパク質に結合する）。実施形態では、阻害とは、間接相互作用に起因する標的タンパク質の活性の低減を指す（例えば、阻害剤は、標的タンパク質を活性化するタンパク質に結合し、それにより、標的タンパク質の活性化を阻止する）。

30

【0085】

「阻害剤」、「抑制因子」、又は「アンタゴニスト」、又は「下方調節因子」という用語は、同義に、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に低減させることができる物質を指す。アンタゴニストは、アンタゴニストの不在下での対照と比較して、発現又は活性を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又はそれ以上減少させることができる。ある特定の例では、発現又は活性は、アンタゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、又はそれ以上低い。アンタゴニストは、アゴニストの活性を防止、低減、阻害、又は中和し、アンタゴニストはまた、認識されたアゴニストがない場合でも、標的、例えば、標的受容体の構成的活性を防止、阻害、又は低減することができる。実施形態では、阻害剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、又は細胞を減少、遮断、防止、活性化の遅延、不活性化、脱感作、又は下方制御する分子である。阻害剤はまた、構成

40

50

的活性を低減、遮断、又は不活性化する分子として定義され得る。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用に対抗する分子である。

【0086】

「C～Cケモカイン受容体タイプ4」及び「CCR4」という用語は、タンパク質（ホモログ、アイソフォーム、及びそれらの機能的断片を含む）を指し、C～C型ケモカイン（例えば、CCL2（MCP-1）、CCL4（MIP-1）、CCL5（RANTES）、CCL17（TARC）、及びCCL22（MDC））に対して高親和性の受容体である。それは、科学文献において、「CC～CKR-4」、「C～C CKR-4」、「K5-5」、「CD194」、「CMKBR4」、「ChemR13」、「HGCN」、及び「14099」を含む、いくつかの異なる名称によって参照される。この用語は、（例えば、野生型CCR4と比較して、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、若しくは100%の活性の範囲内の）CCR4活性を維持するCCR4及び／又はそのバリエーションの任意の組換え型又は天然型を含む。この用語は、（例えば、野生型CCR4と比較して少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%活性の範囲内で）CCR4活性を維持するCCR4又はそのバリエーションの任意の変異体形態（例えば、フレームシフト変異）を含む。いくつかの実施形態では、CCR4遺伝子によってコードされるCCR4タンパク質は、Entrez 1233、UniProt P51679、又はRefSeq（タンパク質）NP_005499.1に示されるか、又はそれに対応するアミノ酸配列を有する。実施形態では、CCR4遺伝子は、RefSeq（mRNA）NM_005508に記載の核酸配列を有する。実施形態では、アミノ酸配列又は核酸配列は、本出願の出願時に既知の配列である。実施形態では、この配列は、GI:5031627に対応する。いくつかの実施形態では、この配列は、NP_005499.1に対応する。いくつかの実施形態では、この配列は、NM_005508.4に対応する。いくつかの実施形態では、この配列は、GI:48762930に対応する。実施形態では、CCR4は、CCR4を引き起こすヒトがんなどのヒトCCR4である。樹状細胞、マクロファージ、NK細胞、血小板、好塩基球に頻繁に見られるが、CCR4は、主にT細胞と関連している。それは、複数の炎症関連障害の進行において役割を果たし、本明細書に記載されているように、いくつかの他の状態にも関係している。CCR4のゲノム配列は、染色体3（NC_000003.12）に存在し、CCR4遺伝子は、チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ、及びゼブラフィッシュを含む、いくつかの種で保存されている。CCR4ポリペプチドは、360個のアミノ酸残基（NP_005499.1）を含み、他のケモカイン受容体と同様に、CCR4は、白血球の表面上に見られるGタンパク質共役型受容体である（例えば、Horuk（1994）Trends Pharm. Sci. 15:159-165を参照）。

10

20

30

40

【0087】

「実質的に純粋」という用語は、ある成分が組成物の総含有量の約50%超、典型的には総含有量の約60%超を構成することを示す。より典型的には、「実質的に純粋」とは、全組成物の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%又はそれ以上が対象の成分である組成物を指す。場合によっては、ポリペプチドは、組成物の総含有量の約90%超、又は約95%超を構成する（重量／重量ベースの百分率）。

【0088】

「トランス異性体的に純粋な形態」という用語は、化合物の総含有量の約50%超、典型的には化合物の総含有量の約60%超がトランス異性体形態である化合物を指す。より典型的には、「トランス異性体的に純粋な形態」は、全化合物の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%又はそれ以上がトランス異性体形態である化合物を指す（重量／重量ベースの百分率）。

【0089】

「特異的に結合する」及び「選択的に結合する」という用語は、リガンド／受容体、抗

50

体／抗原、又は他の結合対を指す場合、タンパク質及び他の生物製剤の異種集団中のタンパク質の存在を決定する結合反応を示す。したがって、指定された条件下で、特定のリガンドは特定の受容体に結合し、サンプル中に存在する他のタンパク質に有意な量で結合しない。企図される方法の抗体又は抗体の抗原結合部位に由来する結合組成物は、任意の他の抗体又はそれに由来する結合組成物との親和性よりも少なくとも2倍大きい、少なくとも10倍大きい、少なくとも20倍大きい、又は少なくとも100倍大きい親和性で、その抗原又はそのバリエーション若しくはムテインに結合する。いくつかの実施形態では、抗体は、例えば、Scatchard解析(Munsen, et al. (1980) *Analyt. Biochem.* 107:220-239)によって測定されるように、約 10^9 リットル／モル超である親和性を有するであろう。

10

【0090】

「保護基」という用語は、反応性を減少させるために一時的に結合される分子中の既存の官能基の可逆的に形成された誘導体を指し、したがって、保護された官能基は、分子が以降の1つ以上の工程に供される合成条件下では反応しない。

【0091】

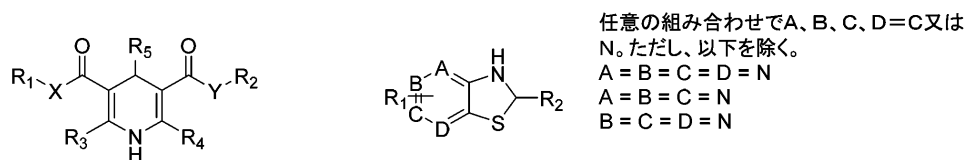
「カルボン酸指向性還元剤」という用語は、基質化合物のカルボン酸部分に結合し、ヒドリド移動を介して基質化合物を還元する化合物を指す。カルボン酸直接還元剤の一実施形態は、1,4-ジヒドロピリジン、アミド若しくは混合エステル-アミド、又はそれらの化学的類似体であり、本明細書ではそれらの全てが「1,4-ジヒドロピリジン」と称される。1,4-ジヒドロピリジンは、熱接触水素化反応において使用されてきた還元剤のクラスである。Hantzschエステルは、Hantzschジヒドロピリジン合成の生成物である。Hantzschエステルは穏やかな還元剤であり、活性化されたC=C結合、カルボニル化合物中のC=O結合、及びイミン中のC=N結合の移動水素化において使用されることが多い。これらの薬剤の概要は、Wang et al., *Hantzsch esters: an emerging versatile class of reagents in photoredox catalyzed organic synthesis*; *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 6936-6951に記載されている。特定の実施形態では、カルボン酸指向性還元剤は、以下の2つの化学式のうちの1つを有し、その第1の化学式は、一般にHantzschエステルと呼ばれる。

20

30

【0092】

【化7】



$R1 = \text{Me, Et, tBu, アルキル, アリール, ヘテロアルキル, フルオロアルキル, シクロアルキル, ポリマー}$
 $R2 = \text{Me, Et, tBu, アルキル, アリール, ヘテロアルキル, フルオロアルキル, シクロアルキル, ポリマー}$

対称及び
非対称の両方

40

$X, Y = \text{NH, O, S, NR (式中, Rは、アルキル, ヘテロアルキル, フルオロアルキル, シクロアルキル, ポリマーであり得る)}$

対称及び
非対称の両方

$R3 = \text{Me, Et, tBu, アルキル, アリール, ヘテロアルキル, フルオロアルキル, シクロアルキル, ポリマー}$
 $R4 = \text{Me, Et, tBu, アルキル, アリール, ヘテロアルキル, フルオロアルキル, シクロアルキル, ポリマー}$

対称及び
非対称の両方

【0093】

II. 合成方法

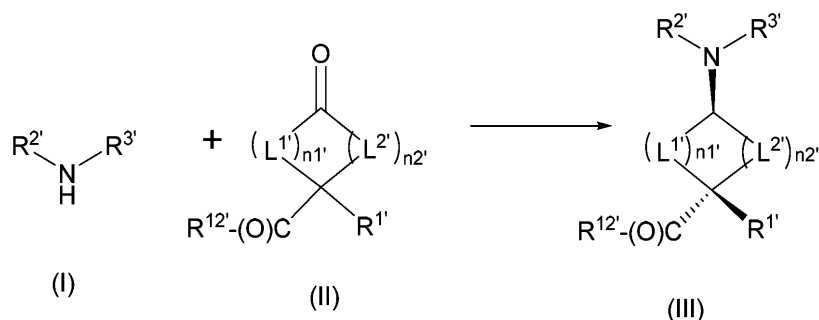
一態様では、本明細書では、C~Cケモカイン受容体タイプ4(CCR4)モジュレーターのトランス異性体形態、又はその塩若しくはエステルを合成する方法が提供され、本方法は、カルボン酸指向性還元剤の存在下で式(I)の化合物を式(II)の化合物と反

50

応させることによって式 (I I I) のトランス異性体化合物を調製することを含み、式 (I I I) の化合物は、少なくとも 80 % トランス異性体的に純粋な形態である：

【0094】

【化 8】



10

$n1'$ 及び $n2'$ は、各々独立して、0～5の整数であり、 $n1'$ と $n2'$ との合計は、少なくとも1かつ6以下であり、 $L1'$ は、 $C(R4')_2$ であり、 $L2'$ は、 $C(R5')_2$ であり、 $R1'$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1'}_3$ 、 $-CHX^{1'}_2$ 、 $-CH_2X^{1'}$ 、 $-OCX^{1'}_3$ 、 $-OCHX^{1'}_2$ 、 $-OCH_2X^{1'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{1'}_A$ 、 $-SR^{1'}_A$ 、 $-S(O)R^{1'}_A$ 、 $-SO_2NR^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-NHC(O)NR^{1'}_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-NHNR^{1'}_B$ 、 $-C(O)R^{1'}_A$ 、 $-C(O)OR^{1'}_A$ 、 $-C(O)NR^{1'}_B$ 、 $-C(O)NHNR^{1'}_B$ 、 $-OR^{1'}_A$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-SO_2R^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-AC(O)R^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{1'}_B$ 、 $-NR^{1'}_B$ 、 $-OR^{1'}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル；置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 $R2'$ は、水素、 $-CX^{2'}_3$ 、 $-CHX^{2'}_2$ 、 $-CH_2X^{2'}$ 、 $-OCX^{2'}_3$ 、 $-OCHX^{2'}_2$ 、 $-OCH_2X^{2'}$ 、 $-SR^{2'}_A$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-NHNR^{2'}_B$ 、 $-OR^{2'}_A$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-SO_2R^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-AC(O)R^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{2'}_B$ 、 $-NR^{2'}_B$ 、 $-OR^{2'}_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は $R2'$ 及び $R3'$ が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、 $R3'$ は、水素、 $-CX^{3'}_3$ 、 $-CHX^{3'}_2$ 、 $-CH_2X^{3'}$ 、 $-OCX^{3'}_3$ 、 $-OCHX^{3'}_2$ 、 $-OCH_2X^{3'}$ 、 $-SR^{3'}_A$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-NHNR^{3'}_B$ 、 $-OR^{3'}_A$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-SO_2R^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-AC(O)R^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{3'}_B$ 、 $-NR^{3'}_B$ 、 $-OR^{3'}_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は $R2'$ 及び $R3'$ が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、 $R4'$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4'}_3$ 、 $-CHX^{4'}_2$ 、 $-CH_2X^{4'}$ 、 $-OCX^{4'}_3$ 、 $-OCHX^{4'}_2$ 、 $-OCH_2X^{4'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{4'}_A$ 、 $-SR^{4'}_A$ 、 $-S(O)R^{4'}_A$ 、 $-SO_2NR^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-NHC(O)NR^{4'}_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-NHNR^{4'}_B$ 、 $-C(O)R^{4'}_A$ 、 $-C(O)OR^{4'}_A$ 、 $-C(O)NR^{4'}_B$ 、 $-C(O)NHNR^{4'}_B$ 、 $-OR^{4'}_A$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-SO_2R^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-AC(O)R^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{4'}_B$ 、 $-NR^{4'}_B$ 、 $-OR^{4'}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 $R5'$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{5'}_3$ 、 $-CHX^{5'}_2$ 、 $-CH_2X^{5'}$ 、 $-OCX^{5'}_3$ 、 $-OCHX^{5'}_2$ 、 $-OCH_2X^{5'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{5'}_A$ 、 $-SR^{5'}_A$ 、 $-S(O)R^{5'}_A$ 、 $-SO_2NR^{5'}_B$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-NHC(O)NR^{5'}_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-NHNR^{5'}_B$ 、 $-C(O)R^{5'}_A$ 、 $-C(O)OR^{5'}_A$ 、 $-C(O)NR^{5'}_B$ 、 $-C(O)NHNR^{5'}_B$ 、 $-OR^{5'}_A$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-SO_2R^{5'}_B$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-AC(O)R^{5'}_B$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-AC(O)OR^{5'}_B$ 、 $-NR^{5'}_B$ 、 $-OR^{5'}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

30

40

50

$-S(O)R^{5'}A$ 、 $-SO_2NR^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-NHC(O)NR^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-NHNr^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-C(O)R^{5'}A$ 、 $-C(O)-OR^{5'}A$ 、 $-C(O)NR^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-C(O)NHNr^{5'}Ar^{5'}B$ 、 $-OR^{5'}A$ 、 $-NR^{5'}AsO_2R^{5'}B$ 、 $-NR^{5'}Ac(O)R^{5'}B$ 、 $-NR^{5'}Ac(O)OR^{5'}B$ 、 $-NR^{5'}AOR^{5'}B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 $R^{12'}$ は独立して、 $-OH$ 又は $NHR^{12'}$ であり、 $R^{12'}$ は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルであり、 $R^{1'}A$ 、 $R^{1'}B$ 、 $R^{2'}A$ 、 $R^{2'}B$ 、 $R^{3'}A$ 、 $R^{3'}B$ 、 $R^{4'}A$ 、 $R^{4'}B$ 、 $R^{5'}A$ 及び $R^{5'}B$ は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は同じ窒素原子に結合した $R^{2'}$ 及び $R^{2'}$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、又は、同じ窒素原子に結合した $R^{3'}$ 及び $R^{3'}$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、 $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 、 $X^{4'}$ 、及び $X^{5'}$ は独立して、ハロゲンである。

10

20

30

40

50

【0095】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に少なくとも85%純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に少なくとも90%純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に少なくとも95%純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に少なくとも98%純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に少なくとも99%純粋な形態である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は、トランス異性体的に100%純粋な形態である。

【0096】

いくつかの実施形態では、 $n1'$ 及び $n2'$ は、各々独立して、0~5の整数であり、 $n1'$ と $n2'$ との合計は、少なくとも1かつ6以下である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $C(R^4)_2$ である。

【0098】

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^4A$ 、 $-SR^4A$ 、 $-S(O)R^4A$ 、 $-SO_2NR^4Ar^4B$ 、 $-NHC(O)NR^4Ar^4B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^4Ar^4B$ 、 $-NHNr^4Ar^4B$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)-OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4Ar^4B$ 、 $-C(O)NHNr^4Ar^4B$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4AsO_2R^4B$ 、 $-NR^4Ac(O)R^4B$ 、 $-NR^4Ac(O)OR^4B$ 、 $-NR^4AOR^4B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり；

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$ ）、 $-CX^4_3$ 、 $-CX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^4_A$ 、 $-SR^4_A$ 、 $-S(O)R^4_A$ 、 $-SO_2NR^4_B$ 、 $-NR^4_B$ 、 $-NHC(O)NR^4_A$ 、 $-NHC(O)NR^4_B$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^4_A$ 、 $-NR^4_B$ 、 $-NHNHNR^4_A$ 、 $-NHNHNR^4_B$ 、 $-C(O)R^4_A$ 、 $-C(O)OR^4_A$ 、 $-C(O)NR^4_A$ 、 $-C(O)NR^4_B$ 、 $-C(O)NHNHNR^4_A$ 、 $-C(O)NHNHNR^4_B$ 、 $-OR^4_A$ 、 $-OR^4_B$ 、 $-ASO_2R^4_B$ 、 $-NR^4_A$ 、 $-NR^4_B$ 、 $-AC(O)R^4_B$ 、 $-NR^4_A$ 、 $-AC(O)OR^4_B$ 、 $-NR^4_A$ 、 $-OR^4_B$ 、 $-N_3$ 、（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 X^4 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

10

20

30

40

50

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、 $-NCH_3OCH_3$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換ヘテロアリール (例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員) である。いくつかの実施形態では、 R^4 が置換される場合、 R^4 は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 が置換される場合、 R^4 はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 が置換される場合、 R^4 は低級置換基で置換される。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、 $-NCH_3OCH_3$ 、非置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$)、非置換ヘテロアルキル (例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール (例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員) である。

【0102】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $C(R^5)_2$ である。

【0103】

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2NR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHC(O)NR^5$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHNR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5$ 、 $-C(O)NHNR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素、ハロゲン (例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$)、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2NR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHC(O)NR^5$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHNR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5$ 、 $-C(O)NHNR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-N_3$ 、(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC$

H₃、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂CH₃、-NHC(O)H、-NCH₃C(O)H、-NHC(O)OH、-NCH₃C(O)OH、-NHOH、-NCH₃OH、又は-NCH₃OCH₃）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、又はC₁~C₄）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2~8員、2~6員、又は2~4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、又はC₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員、3~6員、又は5~6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、C₆~C₁₀、C₆、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員）である。X⁵は独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。

10

【0105】

いくつかの実施形態では、R⁵は、水素、-F、-Cl、Br、-I、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-N₃、-CN、-SH、-SCH₃、-SO₂H、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-C(O)H、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-OH、-OCH₃、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂CH₃、-NHC(O)H、-NCH₃C(O)H、-NHC(O)OH、-NCH₃C(O)OH、-NHOH、-NCH₃OH、又は-NCH₃OCH₃）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、又はC₁~C₄）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2~8員、2~6員、又は2~4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、又はC₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員、3~6員、又は5~6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、C₆~C₁₀、C₆、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員）である。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵は低級置換基で置換される。

20

30

40

【0106】

いくつかの実施形態では、R⁵は、水素、-F、-Cl、Br、-I、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-N₃、-CN、-SH、-SCH₃、-SO₂H、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-C(O)H、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-OH、-OCH₃、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂CH₃、-NHC(O)H、-NCH₃C(O)H、-NHC(O)OH、-NCH₃C(O)OH、-NHOH、-NCH₃OH、又は-NCH₃OCH₃）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、又はC₁~C₄）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2~8員、2~6員、又は2~4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、又はC₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員、3~6員、又は5~6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、C₆~C₁₀、C₆、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員）である。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁵が置換される場合、R⁵は低級置換基で置換される。

50

O_2CH_3 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{OH}$ 、又は $-\text{NCH}_3\text{OCH}_3$ ）、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0107】

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^1_3$ 、 $-\text{CHX}^1_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCX}^1_3$ 、 $-\text{OCHX}^1_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{NHNR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNR}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{N}_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル；置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 、 $-\text{I}$ ）、 $-\text{CX}^1_3$ 、 $-\text{CHX}^1_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCX}^1_3$ 、 $-\text{OCHX}^1_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{NHNR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNR}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{N}_3$ 、（例えば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{OH}$ 、又は $-\text{NCH}_3\text{OCH}_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 X^1 は独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{OH}$ 、又は $-\text{NCH}_3\text{OCH}_3$ ）である。

10

20

30

40

50

20

30

40

50

R^2 は、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-SR^2_A$ 、 $-NR^2_AR^2_B$ 、 $-NHN R^2_AR^2_B$ 、 $-OR^2_A$ 、 $-NR^2_AS O_2 R^2_B$ 、 $-NR^2_AC(O)R^2_B$ 、 $-NR^2_AC(O)OR^2_B$ 、 $-NR^2_AOR^2_B$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は R^2 及び R^3 が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素、 $-CX^3$ 、 $-CHX^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3$ 、 $-OCHX^3$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-NR^3A$ 、 $-NR^3B$ 、 $-NHN R^3$ 、 $-NR^3A$ 、 $-NR^3ASO_2R^3$ 、 $-NR^3AC(O)R^3$ 、 $-NR^3AC(O)OR^3$ 、 $-NR^3AOR^3$ 、（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ

限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。 X^3 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。いくつかの実施形態では、 R^3 が置換される場合、 R^3 は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 が置換される場合、 R^3 はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 が置換される場合、 R^3 は低級置換基で置換される。

20

30

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$)、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、非置換

40

50

シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は連結して、置換又は非置換ピペリジニル環を形成する。いくつかの実施形態では、ピペリジニルは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、窒素含有3員～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0120】

R^{12} は独立して、 $-OH$ 又は NHR^{12} である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、 NHR^{12} である。

【0121】

R^{12} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、サイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、低級置換基で置換される。

【0122】

R^1 、 R^1 、 R^1 、 R^2 、 R^2 、 R^3 、 R^3 、 R^4 、 R^4 、 R^5 、 R^5 及び R^5 は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は同じ窒素原子に結合した R^2 及び R^2 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、又は同じ窒素原子に結合した R^3 及び R^3 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^1 、 R^2 、 R^2 、 R^3 、 R^3 、 R^4 、 R^4 、 R^5 、 R^5 及び R^5 は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C^1 \sim C^8$ 、 $C^1 \sim C^6$ 、又は $C^1 \sim C^4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若

10

20

30

40

50

しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は置換されており、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は置換されており、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は置換されており、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 A は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 、 B は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 A は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 A は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 A は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 、 B は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 A は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 A は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 A は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 B は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 A は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 A は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 A は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 、 B は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 A は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 A は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 A は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 B は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 B は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 、 B は、低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 A 、 R^1 、 B 、 R^2 、 A 、 R^2 、 B 、 R^3 、 A 、 R^3 、 B 、 R^4 、 A 、 R^4 、 B 、 R^5 、 A 、及び R^5 、 B は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$

、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ 、 $\text{C}^1\sim\text{C}^6$ 、又は $\text{C}^1\sim\text{C}^4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0125】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物を式（II）の化合物と反応させることは、別個の触媒の不在下で行われる。

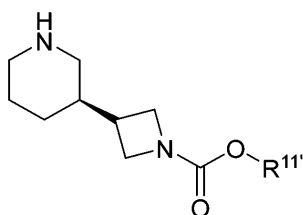
10

【0126】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、

【0127】

【化9】



20

であり、

式中、 $\text{R}^{11'}$ は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0128】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{11'}$ は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{11'}$ が置換される場合、 $\text{R}^{11'}$ は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{11'}$ が置換される場合、 $\text{R}^{11'}$ はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{11'}$ が置換される場合、 $\text{R}^{11'}$ は低級置換基で置換される。

30

40

【0129】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{11'}$ は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$

50

、又は $C_1 \sim C_4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^{11} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。

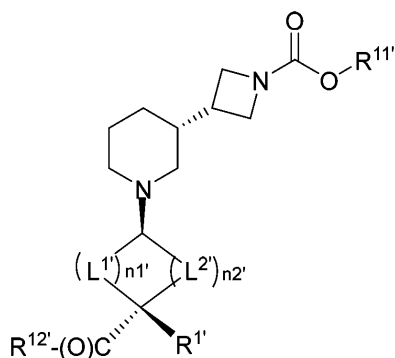
10

【0131】

式IIIの化合物は、

【0132】

【化10】



20

であり、

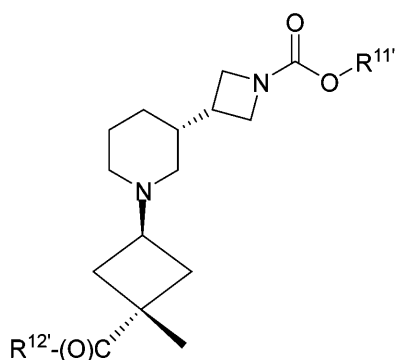
式中、 R^{11} は、置換又は非置換アルキルであり、 n_1 及び n_2 は各々1又は2である。 R^1 、 L^1 、 L^2 、及び R^{12} は、いくつかの実施形態など上記のとおりである。

【0133】

式IIIの化合物は、

【0134】

【化11】



40

であり、

式中、 R^{11} は、置換又は非置換アルキルである。

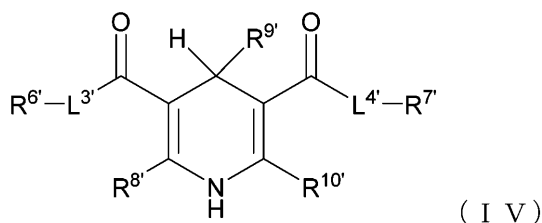
【0135】

本明細書で提供される合成方法において、カルボン酸指向性還元剤は、式(IV)：

【0136】

50

【化 1 2】



の 1, 4-ジヒドロピリジンである。

L^3 及び L^4 は独立して、O 又は NR^{20} であり、 R^{20} は、水素又は R^{21} であり、 R^{21} は、水素、 $-CX^{21}_3$ 、 $-CHX^{21}_2$ 、 $-CH_2X^{21}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^6 は、水素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は 1, 4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、 R^7 は、水素、 $-CX^7_3$ 、 $-CHX^7_2$ 、 $-CH_2X^7_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は 1, 4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、 R^8 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8_1$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $-OCH_2X^8_1$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^8_A$ 、 $-SR^8_A$ 、 $-S(O)R^8_A$ 、 $-SO_2NR^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-NHC(O)NR^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-NHNr^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-C(O)R^8_A$ 、 $-C(O)-OR^8_A$ 、 $-C(O)NR^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-C(O)NHNr^8_A$ 、 Ar^8_B 、 $-OR^8_A$ 、 $-NR^8_A$ 、 $ASO_2R^8_B$ 、 $-NR^8_A$ 、 $Ac(O)R^8_B$ 、 $-NR^8_A$ 、 $Ac(O)OR^8_B$ 、 $-NR^8_A$ 、 $AcOR^8_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^9 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^9_3$ 、 $-CHX^9_2$ 、 $-CH_2X^9_1$ 、 $-OCX^9_3$ 、 $-OCHX^9_2$ 、 $-OCH_2X^9_1$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^9_A$ 、 $-SR^9_A$ 、 $-S(O)R^9_A$ 、 $-SO_2NR^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-NHC(O)NR^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-N(O)_2$ 、 $-R^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-NHNr^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-C(O)R^9_A$ 、 $-C(O)-OR^9_A$ 、 $-C(O)NR^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-C(O)NHNr^9_A$ 、 Ar^9_B 、 $-OR^9_A$ 、 $-NR^9_A$ 、 $ASO_2R^9_B$ 、 $-NR^9_A$ 、 $Ac(O)R^9_B$ 、 $-NR^9_A$ 、 $Ac(O)OR^9_B$ 、 $-NR^9_A$ 、 $AcOR^9_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}_1$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-OCH_2X^{10}_1$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{10}_A$ 、 $-SR^{10}_A$ 、 $-S(O)R^{10}_A$ 、 $-SO_2NR^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-NHC(O)NR^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-NHNr^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-C(O)R^{10}_A$ 、 $-C(O)-OR^{10}_A$ 、 $-C(O)NR^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-C(O)NHNr^{10}_A$ 、 Ar^{10}_B 、 $-OR^{10}_A$ 、 $-NR^{10}_A$ 、 $ASO_2R^{10}_B$ 、 $-NR^{10}_A$ 、 $Ac(O)R^{10}_B$ 、 $-NR^{10}_A$ 、 $Ac(O)OR^{10}_B$ 、 $-NR^{10}_A$ 、 $AcOR^{10}_B$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^8_A 、 R^8_B 、 R^9_A 、 R^9_B 、 R^{10}_A 及び R^{10}_B は独立して、水素、

10

20

30

40

50

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰は独立して、ハロゲンである。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、L³は、O又はNR²⁰である。いくつかの実施形態では、L³は、Oである。いくつかの実施形態では、L³は、NR²⁰である。いくつかの実施形態では、L³は、O又はNR²¹である。

【0138】

いくつかの実施形態では、L⁴は、O又はNR²⁰である。いくつかの実施形態では、L⁴は、Oである。いくつかの実施形態では、L⁴は、NR²⁰である。いくつかの実施形態では、L⁴は、O又はNR²¹である。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、R²⁰は、水素又はR²¹である。いくつかの実施形態では、R²⁰は、水素である。実施形態では、R²⁰は、R²¹である。

【0140】

いくつかの実施形態では、R²¹は、水素、-CX²¹₃、-CHX²¹₂、-CH₂X²¹、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0141】

いくつかの実施形態では、R²¹は、-CX²¹₃、-CHX²¹₂、-CH₂X²¹、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、又はC₁～C₄）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、又はC₅～C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀、C₆、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、R²¹が置換される場合、R²¹は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R²¹が置換される場合、R²¹はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R²¹が置換される場合、R²¹は低級置換基で置換される。

30

40

【0142】

いくつかの実施形態では、R²¹は、水素、-CX²¹₃、-CHX²¹₂、-CH₂X²¹、非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、又はC₁～C₄）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、又はC₅～C₆）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀、

50

C₆、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。

【0143】

いくつかの実施形態では、R⁶'は、水素、-CX⁶'₃、-CHX⁶'₂、-CH₂X⁶'、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は1,4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である。X⁶'は独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。

【0144】

いくつかの実施形態では、R⁶'は、-CX⁶'₃、-CHX⁶'₂、-CH₂X⁶'、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アルキル(例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、又はC₁～C₄)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換シクロアルキル(例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、又はC₅～C₆)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アリール(例えば、C₆～C₁₀、C₆、又はフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、又は1,4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である。X⁶'は独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。

【0145】

いくつかの実施形態では、R⁶'は、水素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アルキル(例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、又はC₁～C₄)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換シクロアルキル(例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、又はC₅～C₆)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アリール(例えば、C₆～C₁₀、C₆、又はフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、又は1,4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である。いくつかの実施形態では、R⁶'が置換される場合、R⁶'は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁶'が置換される場合、R⁶'はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁶'が置換される場合、R⁶'は低級置換基で置換される。

【0146】

いくつかの実施形態では、R⁶'は、水素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、非置換アルキル(例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、又はC₁～C₄)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、非置換シクロアルキル(例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、又はC₅～C₆)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、非置換アリール(例えば、C₆～C₁₀、C₆、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、又は1,4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着

させる結合である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、 $-CX^7_3$ 、 $-CHX^7_2$ 、 $-CH_2X^7$ は、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は1,4-ジヒドロピリジンを経ポリマー担体に付着させる結合である。 X^7 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^7 は独立して、水素、 $-CX^7_3$ 、 $-CHX^7_2$ 、 $-CH_2X^7$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）、又は1,4-ジヒドロピリジンを経ポリマー担体に付着させる結合である。 X^7 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^7 は独立して、水素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）、又は1,4-ジヒドロピリジンを経ポリマー担体に付着させる結合である。いくつかの実施形態では、 R^7 が置換される場合、 R^7 は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^7 が置換される場合、 R^7 はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^7 が置換される場合、 R^7 は低級置換基で置換される。

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^7 は独立して、水素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例え

ば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、又は1,4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である。

【0151】

R^8 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^8_A$ 、 $-SR^8_A$ 、 $-S(O)R^8_A$ 、 $-SO_2NR^8_{Ar}$ 、 $-NHC(O)NR^8_{Ar}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-NHNr^8_{Ar}$ 、 $-C(O)R^8_A$ 、 $-C(O)-OR^8_A$ 、 $-C(O)NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)NHNr^8_{Ar}$ 、 $-OR^8_A$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-SO_2R^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)R^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)OR^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 X^8 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^8 は独立して、水素、ハロゲン (例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$)、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^8_A$ 、 $-SR^8_A$ 、 $-S(O)R^8_A$ 、 $-SO_2NR^8_{Ar}$ 、 $-NHC(O)NR^8_{Ar}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-NHNr^8_{Ar}$ 、 $-C(O)R^8_A$ 、 $-C(O)-OR^8_A$ 、 $-C(O)NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)NHNr^8_{Ar}$ 、 $-OR^8_A$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-SO_2R^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)R^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-C(O)OR^8_B$ 、 $-NR^8_{Ar}$ 、 $-N_3$ 、(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換アルキル (例えば、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、又は $C_1\sim C_4$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、又は $C_5\sim C_6$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換アリール (例えば、 $C_6\sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された) 若しくは非置換ヘテロアリール (例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員) である。 X^8 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

20

30

40

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^8 は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NH$

50

C(O)NH₂、-NHC(O)NHCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-C(O)H、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-OH、-OCH₃、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂CH₃、-NHC(O)H、-NCH₃C(O)H、-NHC(O)OH、-NCH₃C(O)OH、-NHOH、-NCH₃OH、又は-NCH₃OCH₃)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アルキル(例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、又はC₁~C₄)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、又は2~4員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換シクロアルキル(例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、又はC₅~C₆)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員、3~6員、又は5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換アリール(例えば、C₆~C₁₀、C₆、又はフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された)若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員)である。いくつかの実施形態では、R⁸が置換される場合、R⁸は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁸が置換される場合、R⁸はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁸が置換される場合、R⁸は低級置換基で置換される。

10

20

【0154】

いくつかの実施形態では、R⁸は独立して、水素、-F、-Cl、Br、-I、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CI₃、-CHI₂、-CH₂I、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-SH、-SCH₃、-SO₂H、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-C(O)H、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-OH、-OCH₃、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂CH₃、-NHC(O)H、-NCH₃C(O)H、-NHC(O)OH、-NCH₃C(O)OH、-NHOH、-NCH₃OH、又は-NCH₃OCH₃)、非置換アルキル(例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、又はC₁~C₄)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、又は2~4員)、非置換シクロアルキル(例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、又はC₅~C₆)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員、3~6員、又は5~6員)、非置換アリール(例えば、C₆~C₁₀、C₆、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員)である。

30

【0155】

R⁹は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-OCX⁹₃、-OCHX⁹₂、-OCH₂X⁹、-CN、-S(O)₂R⁹_A、-SR⁹_A、-S(O)R⁹_A、-SO₂NR⁹_A、-NR⁹_A、-NHC(O)NR⁹_A、-N(O)₂、-NR⁹_A、-NHNHNR⁹_A、-C(O)R⁹_A、-C(O)OR⁹_A、-C(O)NR⁹_A、-C(O)NHNHNR⁹_A、-OR⁹_A、-NR⁹_ASO₂R⁹_B、-NR⁹_AC(O)R⁹_B、-NR⁹_AC(O)OR⁹_B、-NR⁹_AOR⁹_B、-N₃、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。X⁹は独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、R⁹は独立して、水素、ハロゲン(例えば、-F、-Cl、Br、-I)、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-OCX⁹₃、-OCH

50

$X^{9'}_2$ 、 $-OCH_2X^{9'}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{9'}$ 、 $-SR^{9'}$ 、 $-S(O)R^{9'}$ 、 $-SO_2NR^{9'}$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-NHC(O)NR^{9'}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-NHNR^{9'}$ 、 $-C(O)R^{9'}$ 、 $-C(O)-OR^{9'}$ 、 $-C(O)NR^{9'}$ 、 $-C(O)NHNR^{9'}$ 、 $-OR^{9'}$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-SO_2R^{9'}$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-C(O)R^{9'}$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-C(O)OR^{9'}$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-OR^{9'}$ 、 $-N_3$ 、（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 $X^{9'}$ は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

【0157】

いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ が置

換される場合、 R^9 は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^9 が置換される場合、 R^9 はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^9 が置換される場合、 R^9 は低級置換基で置換される。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^9 は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

10

20

【0159】

R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 A 、 $-SR^{10}$ 、 A 、 $-S(O)R^{10}$ 、 A 、 $-SO_2NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHC(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)R^{10}$ 、 A 、 $-C(O)-OR^{10}$ 、 A 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-OR^{10}$ 、 A 、 $-NR^{10}$ 、 ASO_2R^{10} 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)R^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)OR^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 AOR^{10} 、 B 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 X^{10} は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

30

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は独立して、水素、ハロゲン（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 Br 、 $-I$ ）、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 A 、 $-SR^{10}$ 、 A 、 $-S(O)R^{10}$ 、 A 、 $-SO_2NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHC(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-N(O)_2$ 、 $-N^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)R^{10}$ 、 A 、 $-C(O)-OR^{10}$ 、 A 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-C(O)NHNr^{10}$ 、 Ar^{10} 、 B 、 $-OR^{10}$ 、 A 、 $-NR^{10}$ 、 ASO_2R^{10} 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)R^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 $Ac(O)OR^{10}$ 、 B 、 $-NR^{10}$ 、 AOR^{10} 、 B 、 $-N_3$ 、（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)$

40

50

OH、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 X^{10} は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

10

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{10} が置換される場合、 R^{10} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{10} が置換される場合、 R^{10} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{10} が置換される場合、 R^{10} は低級置換基で置換される。

20

30

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NCH_3C(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NCH_3C(O)$

40

50

OH、 $-NHOH$ 、 $-NCH_3OH$ 、又は $-NCH_3OCH_3$ ）、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0163】

$R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0164】

いくつかの実施形態では、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アルキル（例えば、 $C^1 \sim C^8$ 、 $C^1 \sim C^6$ 、又は $C^1 \sim C^4$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は置換されており、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は置換されており、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は置換されており、 $R^{6'}A$ 、 $R^{6'}B$ 、 $R^{7'}A$ 、 $R^{7'}B$ 、 $R^{8'}A$ 、 $R^{8'}B$ 、 $R^{9'}A$ 、 $R^{9'}B$ 、 $R^{10'}A$ 及び $R^{10'}B$ は、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}A$ は、置換基で置換されて

いる。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ Aは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ Aは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ Bは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ Bは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ Bは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Aは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Aは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Aは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Bは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Bは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ Bは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Aは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Aは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Aは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Bは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Bは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ Bは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Aは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Aは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Aは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Bは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Bは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ Bは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Aは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Aは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Aは、低級置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Bは、置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Bは、サイズ限定置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ Bは、低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

【0165】

いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ A、 $R^{8'}$ B、 $R^{9'}$ A、 $R^{9'}$ B、 $R^{10'}$ A 及び $R^{10'}$ Bは独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、非置換アルキル（例えば、 $C^1 \sim C^8$ 、 $C^1 \sim C^6$ 、又は $C^1 \sim C^4$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、又は2～4員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0166】

Xは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2R^{15}$ 、又は $-OCOR^{15}$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-I$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-OSO_2R^{15}$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-OCOR^{15}$ である。

【0167】

R^{15} は、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^{15} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施

50

形態では、 R^{15} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は低級置換基で置換される。

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^{15} は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は低級置換基で置換される。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^{15} は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{15} が置換される場合、 R^{15} は低級置換基で置換される。

20

【0171】

R^{16} は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^{16} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $-C(O)R^{16A}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{16A} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{16A} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{16A} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{16A} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{16A} は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は低級置換基で置換される。

40

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。い

50

くつかの実施形態では、 R^{16} は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は低級置換基で置換される。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{16} が置換される場合、 R^{16} は低級置換基で置換される。

10

【0176】

R^{17} は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^{17A} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^{17} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)R^{17A}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{17A} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{17A} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{17A} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{17A} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{17A} は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は低級置換基で置換される。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換アルキル（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 C_6 、又はフェニル）である。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は低級置換基で置換される。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換された）又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～

50

10員、5～9員、又は5～6員)である。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} はサイズ限定置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{17} が置換される場合、 R^{17} は低級置換基で置換される。

【0181】

いくつかの実施形態では、 n_1' 及び n_2' は、各々0～5の整数であり、 n_1' と n_2' との合計は、少なくとも1かつ6以下である。いくつかの実施形態では、 n_1' は0であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は0であり、 n_2' は2である。いくつかの実施形態では、 n_1' は、0であり、 n_2' は3である。いくつかの実施形態では、 n_1' は0であり、 n_2' は4である。いくつかの実施形態では、 n_1' は0であり、 n_2' は5である。いくつかの実施形態では、 n_1' は0であり、 n_2' は6である。いくつかの実施形態では、 n_1' は1であり、 n_2' は0である。いくつかの実施形態では、 n_1' は1であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は1であり、 n_2' は2である。いくつかの実施形態では、 n_1' は、1であり、 n_2' は3である。いくつかの実施形態では、 n_1' は1であり、 n_2' は4である。いくつかの実施形態では、 n_1' は1であり、 n_2' は5である。いくつかの実施形態では、 n_1' は2であり、 n_2' は0である。いくつかの実施形態では、 n_1' は2であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は2であり、 n_2' は2である。いくつかの実施形態では、 n_1' は2であり、 n_2' は3である。いくつかの実施形態では、 n_1' は2であり、 n_2' は4である。いくつかの実施形態では、 n_3' は1であり、 n_2' は0である。いくつかの実施形態では、 n_1' は3であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は3であり、 n_2' は2である。いくつかの実施形態では、 n_1' は3であり、 n_2' は3である。いくつかの実施形態では、 n_1' は4であり、 n_2' は0である。いくつかの実施形態では、 n_1' は4であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は4であり、 n_2' は2である。いくつかの実施形態では、 n_1' は5であり、 n_2' は0である。いくつかの実施形態では、 n_1' は5であり、 n_2' は1である。いくつかの実施形態では、 n_1' は6であり、 n_2' は0である。

【0182】

いくつかの実施形態では、 n_3' は0～5の整数である。いくつかの実施形態では、 n_3' は0である。いくつかの実施形態では、 n_3' は1である。いくつかの実施形態では、 n_3' は2である。いくつかの実施形態では、 n_3' は3である。いくつかの実施形態では、 n_3' は4である。いくつかの実施形態では、 n_3' は5である。

【0183】

いくつかの実施形態では、 L^1' は、 $C(R^4)_2$ であり、 R^4' は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

【0184】

いくつかの実施形態では、 L^2' は、 $C(R^5)_2$ であり、 R^5' は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

【0185】

いくつかの実施形態では、 L^3' は、0又は NR^{20} である。いくつかの実施形態では、 L^3' は、0である。いくつかの実施形態では、 L^3' は、 NR^{20} であり、 R^{20} は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

【0186】

実施形態では、 L^4' は、0又は NR^{20} である。いくつかの実施形態では、 L^4' は、0である。いくつかの実施形態では、 L^4' は、 NR^{20} であり、 R^{20} は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

【0187】

いくつかの実施形態では、 X^1' は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^1' は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^1' は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^1' は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^1' は、

、 $-I$ である。

【0188】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-I$ である。

【0189】

いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-I$ である。 10

【0190】

いくつかの実施形態では、 X^4 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^4 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^4 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^4 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^4 は、 $-I$ である。

【0191】

いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $-I$ である。 20

【0192】

いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $-I$ である。

【0193】

いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $-I$ である。 30

【0194】

いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $-I$ である。

【0195】

いくつかの実施形態では、 X^9 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^9 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^9 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^9 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^9 は、 $-I$ である。 40

【0196】

いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 $-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 $-I$ である。

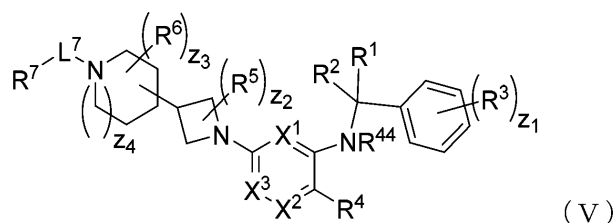
【0197】

化合物

本明細書で提供される合成方法は、構造式 (V) :

【0198】

【化 1 3】



を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の合成に使用することができる。X¹は、CR⁸又はNである。X²は、CR⁹又はNである。X³はCR¹⁰又はNである。記号n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆、n₇、n₈、n₉、n₁₀、及びn₄₄は独立して、0～4の整数である。記号m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆、m₇、m₈、m₉、m₁₀、v₁、v₂、v₃、v₄、v₅、v₆、v₇、v₈、v₉、v₁₀、及びv₄₄は独立して、1又は2である。記号z₁は、0～5の整数である。記号z₂は、0～5の整数である。記号z₃は、0～11の整数である。記号z₄は、0～2の整数である。L⁷は、置換又は非置換シクロアルキレンである。R¹は、水素、ハロゲン、-CX^{1.13}、-CHX^{1.12}、

-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、

-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、

-OCX^{1.13}、-OCHX^{1.12}、-OCH₂X^{1.1}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。R²は、水素、ハロゲン、-CX^{2.13}、-CHX^{2.12}、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHN^{2B}R^{2C}、-ONR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NHN^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2B}R^{2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2B}R^{2C}、-OR^{2A}、-NR^{2B}SO₂R^{2A}、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-NR^{2B}OR^{2D}、-OCX^{2.13}、-OCHX^{2.12}、-OCH₂X^{2.1}、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。R³は独立して、ハロゲン、-CX^{3.13}、-CHX^{3.12}、-CH₂X^{3.1}、-CN、-N₃、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、-NHN^{3B}R^{3C}、-ONR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NHN^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3B}R^{3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3B}R^{3C}、-OR^{3A}、-NR^{3B}SO₂R^{3A}、-NR^{3B}C(O)R^{3D}、-NR^{3B}C(O)OR^{3D}、-NR^{3B}OR^{3D}、-OCX^{3.13}、-OCHX^{3.12}、-OCH₂X^{3.1}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。R⁴は、水素、ハロゲン、-CX^{4.13}、-CHX^{4.12}、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-NHN^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHN^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、-OR^{4A}、-NR^{4B}SO₂R^{4A}、-NR^{4B}C(O)R^{4D}、-NR^{4B}C(O)OR^{4D}、-NR^{4B}OR^{4D}、-OCX^{4.13}、-OCHX^{4.12}、-OCH₂X^{4.1}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

R⁴は、水素、ハロゲン、-CX^{4.13}、-CHX^{4.12}、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-NHN^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHN^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、-OR^{4A}、-NR^{4B}SO₂R^{4A}、-NR^{4B}C(O)R^{4D}、-NR^{4B}C(O)OR^{4D}、-NR^{4B}OR^{4D}、-OCX^{4.13}、-OCHX^{4.12}、-OCH₂X^{4.1}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 X^2 が CR^9 である場合、 R^4 及び R^9 は任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。 R^5 は独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{5 \cdot 1}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 R^6 は独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CX^{6 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{6 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHN^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{6 \cdot 1}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_{m7}$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{7 \cdot 1}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 R^8 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8 \cdot 1}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。 R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9 \cdot 1}_1$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 X^2 が CR^9 であ

10

20

30

40

50

る場合、 R^4 及び R^9 は任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る、又は X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} は任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10 \cdot 1}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は、 X^2 が CR^9 であり、 X^3 が CR^{10} である場合、 R^9 及び R^{10} は任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。 R^{44} は、水素、 $-CX^{44 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{44 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{44 \cdot 1}$ 、 $-SO_{n44}R^{44A}$ 、 $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールある。 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 $R^{7 \cdot 2B}$ 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{44A} 、 R^{44B} 、 R^{44C} and R^{44D} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{44B} 、及び R^{44C} 置換基は任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 、 $X^{5 \cdot 1}$ 、 $X^{6 \cdot 1}$ 、 $X^{7 \cdot 1}$ 、 $X^{8 \cdot 1}$ 、 $X^{9 \cdot 1}$ 、 $X^{10 \cdot 1}$ 、及び $X^{44 \cdot 1}$ は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、又は $-F$ であり、 X^1 、 X^2 及び X^3 のうちの少なくとも1つは N である。

【0199】

本明細書に記載の方法は、2020年6月16日に Jackson et al. に発行された米国特許第10,683,280号に記載されている、あるクラスのC~Cケモカイン受容体4(CCR4)阻害剤／アンタゴニスト、又はその中間体及び前駆体の合成に使用することができ、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。構造式(VI)：

【0200】

10

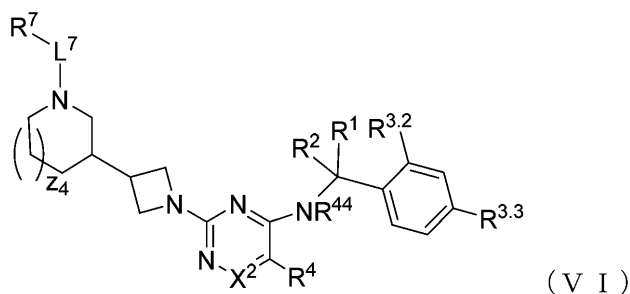
20

30

40

50

【化 1 4】



を有するこれらの化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{44} 、 X^2 、 Z^4 、 L^7 、及び R^7 は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ は独立して、 R^3 の定義に包含される置換基である。いくつかの実施形態では、 $R^{3.2}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3.2}_3$ 、 $-CHX^{3.2}_2$ 、 $-CH_2X^{3.2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3.2}R^{3.2A}$ 、 $-SO_{v3.2}NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHN R^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-ONR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-N(O)_{m3.2}$ 、 $-NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-C(O)R^{3.2D}$ 、 $-C(O)OR^{3.2D}$ 、 $-C(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}$ 、 $-OR^{3.2A}$ 、 $-NR^{3.2B}SO_2R^{3.2A}$ 、 $-NR^{3.2B}C(O)R^{3.2D}$ 、 $-NR^{3.2B}C(O)OR^{3.2D}$ 、 $-NR^{3.2B}OR^{3.2D}$ 、 $-OCX^{3.2}_3$ 、 $-OCHX^{3.2}_2$ 、 $-OCH_2X^{3.2}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^{3.3}$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3.3}_3$ 、 $-CHX^{3.3}_2$ 、 $-CH_2X^{3.3}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3.3}R^{3.3A}$ 、 $-SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHN R^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-ONR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-N(O)_{m3.3}$ 、 $-NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-C(O)R^{3.3D}$ 、 $-C(O)OR^{3.3D}$ 、 $-C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$ 、 $-OR^{3.3A}$ 、 $-NR^{3.3B}SO_2R^{3.3A}$ 、 $-NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}$ 、 $-NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}$ 、 $-NR^{3.3B}OR^{3.3D}$ 、 $-OCX^{3.3}_3$ 、 $-OCHX^{3.3}_2$ 、 $-OCH_2X^{3.3}$ 、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のヘテロアルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。記号 $n_{3.2}$ 及び $n_{3.3}$ は独立して、0～4の整数である。記号 $m_{3.2}$ 、 $m_{3.3}$ 、 $v_{3.2}$ 、及び $v_{3.3}$ は独立して、1又は2である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^{3.2A}$ 、 $R^{3.2B}$ 、 $R^{3.2C}$ 、 $R^{3.2D}$ 、 $R^{3.3A}$ 、 $R^{3.3B}$ 、 $R^{3.3C}$ 、及び $R^{3.3D}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。同じ窒素原子に結合した $R^{3.2B}$ 、 $R^{3.2C}$ 、 $R^{3.3B}$ 、及び $R^{3.3C}$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、 $X^{3.2}$ 及び $X^{3.3}$ は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。

【0201】

本明細書に記載される方法を使用して、置換又は非置換シクロアルキレンである L^7 部分及びカルボン酸又はカルボン酸様部分、例えば $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-CH_2C(O)OR^{7D}$ 又は $-NHC(O)OR^{7D}$ である R^{7D} 部分を有する式 (VI) の化合物のトランス異性体形態を合成することができ、 R^{7D} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、置換又は非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである L^7 部分を有する式 (VI) の化合物を合成することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、置換又は非置換 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキレンである L^7 部分を有する式 (VI) の化合物を合成することができる。他の実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、置換又は非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロブチレンである L^7 部分を有する式 (VI) の化合物を合成することができる。

10

【0203】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、上記の L^7 部分及び R^7 部分のうちの1つを有する式 (VI) の化合物を合成することができ、 R^7 部分は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、又は $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ である。

20

【0204】

特定の実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、上記の L^7 部分及び R^7 部分のうちの1つを有する式 (VI) の化合物を合成することができ、 R^7 部分は $-C(O)OH$ である。

【0205】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、上記の L^7 部分及び R^7 部分のうちの1つを有する式 (VI) の化合物を合成することができ、 R^7 部分は、 z_4 は1である、 z_3 は0である、及び／又は z_2 は0であるのうちの1つ以上である。

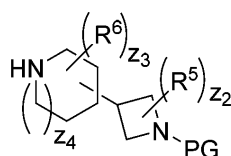
30

【0206】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、式 (VII)：

【0207】

【化15】



40

の化合物を合成することができ、式中、 z_2 、 z_3 、 z_4 、 R^5 、及び R^6 は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

【0208】

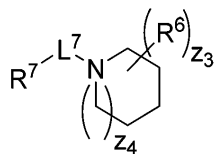
当業者は、5個以上の環を有する上記のクラスの化合物が、典型的には複数の工程を使用して合成され、中間体は、最終CCR4阻害剤／アンタゴニストを調製するための成分として使用されることを認識するであろう。このような合成アプローチにおいて、カルボン酸指向性還元剤を使用して、高トランス異性体純度で所望のトランス異性体を合成する工程は、典型的には、最終CCR4阻害剤／アンタゴニストの中間体又は前駆体に対して行われる。したがって、カルボン酸指向性還元剤を使用して、高トランス異性体純度で所望のトランス異性体を合成する工程は、典型的には、以下の部分に類似した中間体又は前

50

駆体化合物を合成するためにのみ使用され、追加のブロッキング及び／又は脱離部分が結合している可能性があり、必ずしも最終CCR4阻害剤／アンタゴニストの残り部分：

【0209】

【化16】



ではなく、 L^7 、 R^6 、 R^7 、 z_3 、及び z_4 は、いくつかの実施形態など本明細書に記載のとおりである。

10

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、以下の構造：

【0211】

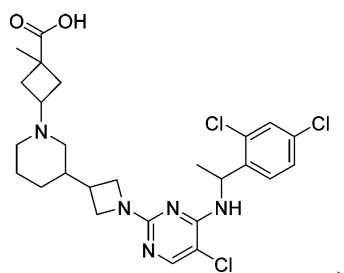
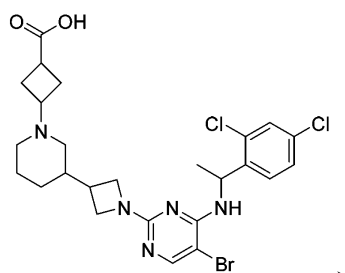
20

30

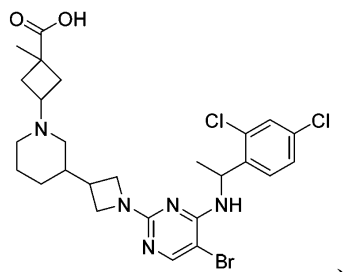
40

50

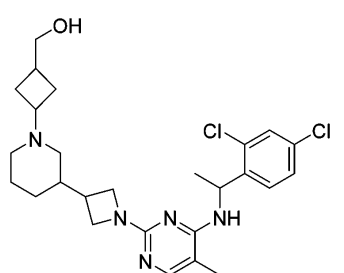
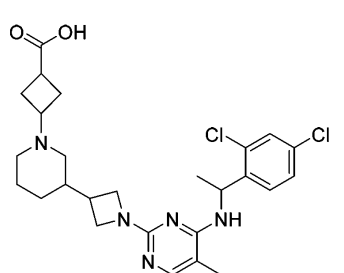
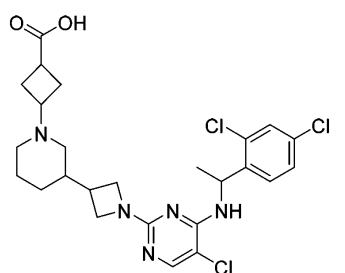
【化 1 7】



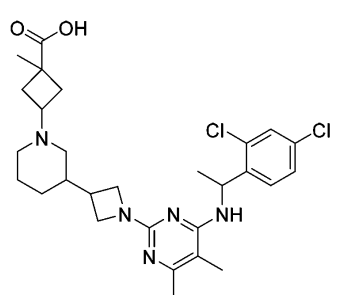
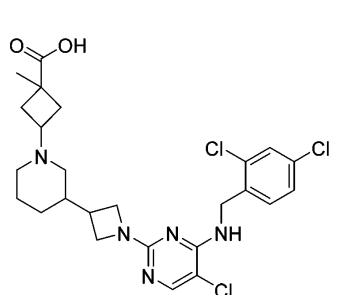
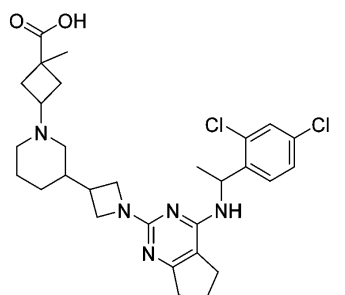
10



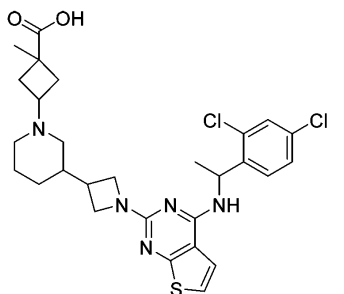
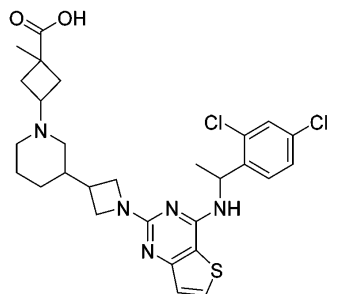
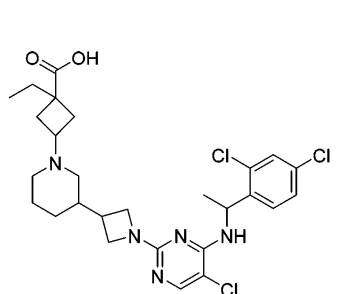
20



30



40



【 0 2 1 2】

50

10



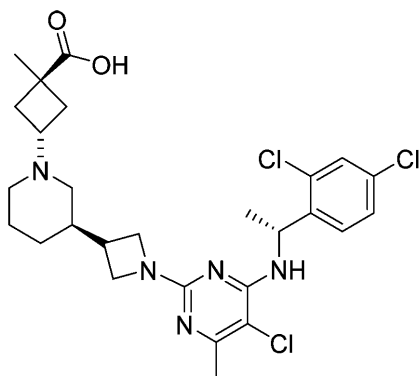
30

40

50

【 0 2 1 4 】

【化 1 9】

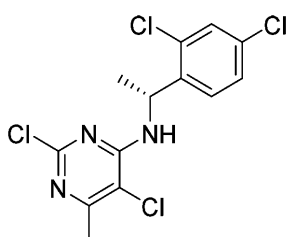


10

の化合物は、式（I I I）の化合物を式：

【0 2 1 5】

【化 2 0】



20

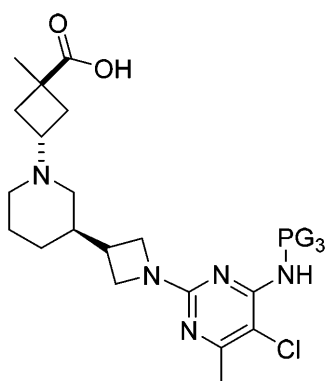
の化合物と、 $t\text{BuOH}$ 、 H_2O 及び塩基の存在下で反応させることによって形成される。

【0 2 1 6】

いくつかの実施形態では、式：

【0 2 1 7】

【化 2 1】

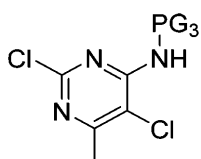


30

の化合物は、式（I I I）の化合物を式：

【0 2 1 8】

【化 2 2】



40

の化合物と、 $t\text{BuOH}$ 、 H_2O 及び塩基の存在下で反応させることによって形成される。

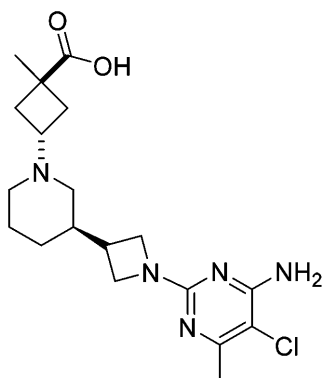
【0 2 1 9】

50

いくつかの実施形態では、式：

【0220】

【化23】

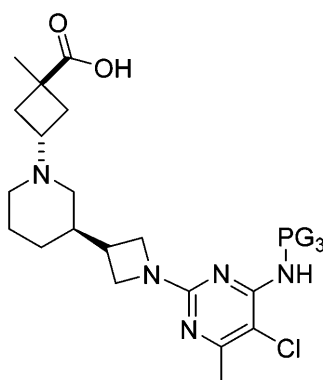


10

の化合物は、保護基 PG₃ を、式：

【0221】

【化24】



20

の化合物から除去することによって形成される。

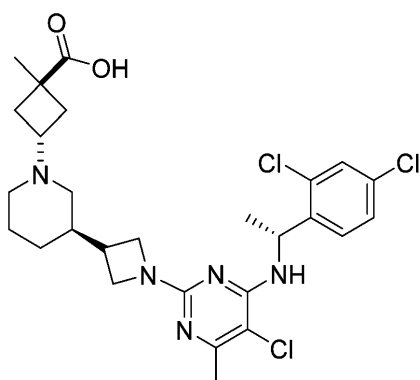
【0222】

30

いくつかの実施形態では、式：

【0223】

【化25】



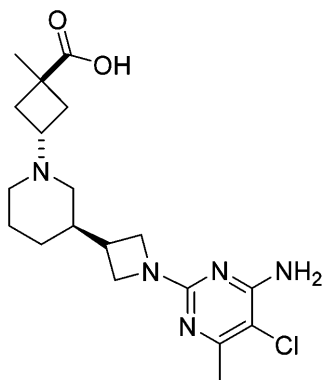
40

の化合物は、式：

【0224】

50

【化 2 6】

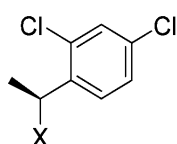


10

の化合物を式：

【0 2 2 5】

【化 2 7】



20

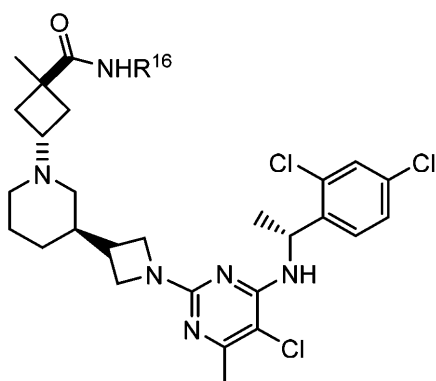
の化合物と、塩基及び溶媒の存在下で反応させることによって形成され、式中、Xは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2R^{15}$ 又は $-OCOR^{15}$ であり、 R^{15} は置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0 2 2 6】

いくつかの実施形態では、式：

【0 2 2 7】

【化 2 8】

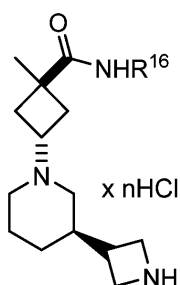


30

の化合物は、式：

【0 2 2 8】

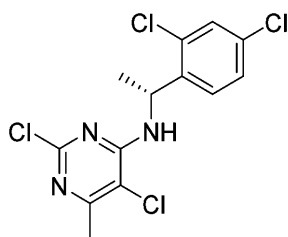
【化 2 9】



40

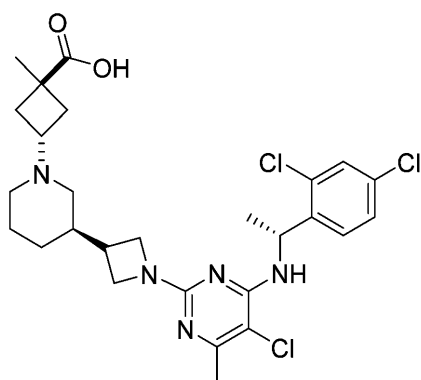
50

【化 3 0】



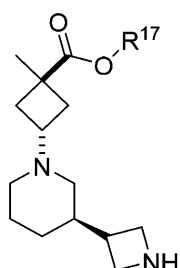
の化合物と、塩基及び溶媒の存在下で反応させることによって形成され、式中、 n は0～5の整数であり、 R^{16} は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^{16A} は水素又は置換若しくは非置換アルキルである。

【化 3 1】



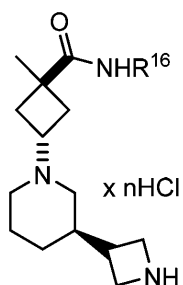
30

【化 3 2】



【 0 2 3 4 】

【化 3 3】



10

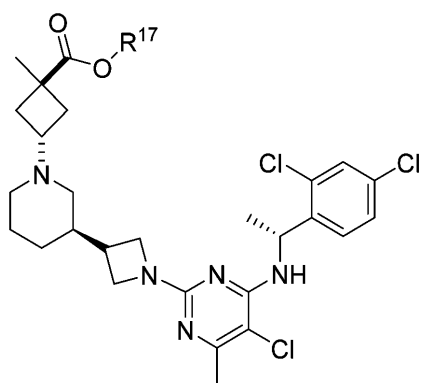
の化合物の加水分解によって形成され、式中、 R^{17} は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、 R^{17A} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、式：

【0 2 3 6】

【化 3 4】



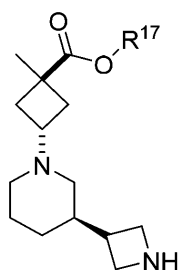
20

の化合物は、式：

30

【0 2 3 7】

【化 3 5】

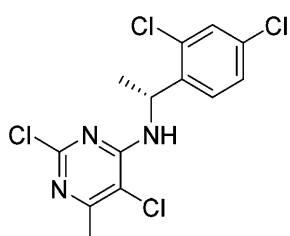


40

の化合物を式：

【0 2 3 8】

【化 3 6】



50

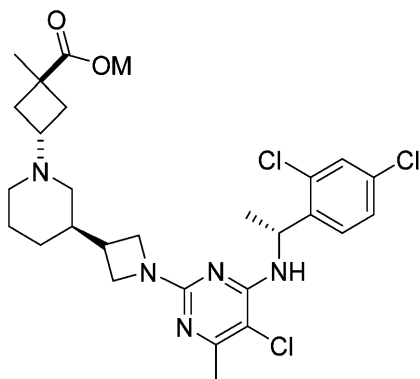
の化合物と、塩基及び溶媒の存在下で反応させることによって形成される。

【0239】

いくつかの実施形態では、式：

【0240】

【化37】

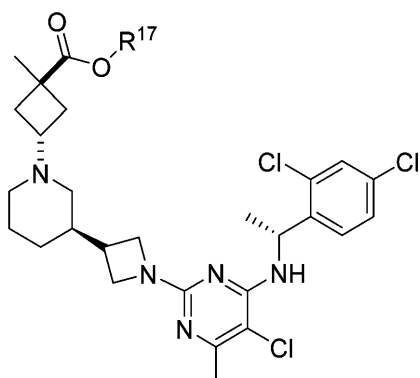


10

の化合物は、式：

【0241】

【化38】



20

30

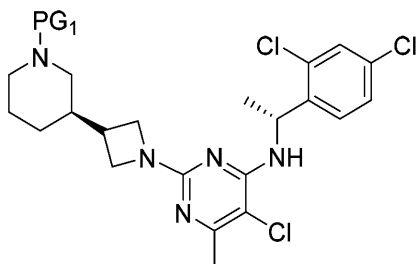
の化合物を、式 $M(OH)_{n3}$ の塩基と、有機溶媒の存在下で反応させることによって形成され、式中、MはLi、Na、K、Cs、Ba、Ca、Mg、Be、Rb又はSrであり、 $n3'$ は1～2の整数である。

【0242】

いくつかの実施形態では、式：

【0243】

【化39】



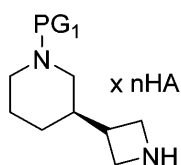
40

の化合物は、式 (I)：

【0244】

50

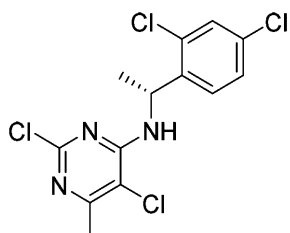
【化 4 0】



の化合物を式：

【 0 2 4 5】

【化 4 1】



10

の化合物と、溶媒及び塩基の存在下で反応させることによって形成され、式中、 PG_1 は保護基であり、 n は 0 ～ 5 の整数である。

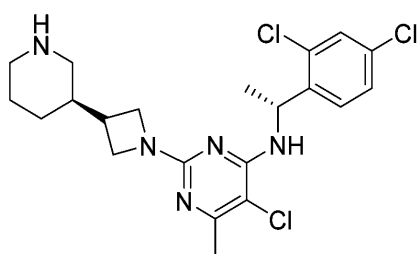
【 0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、式：

20

【 0 2 4 7】

【化 4 2】

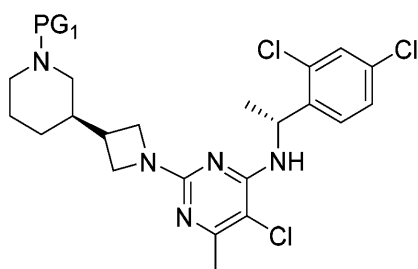


30

の化合物は、保護基 PG_1 を、式：

【 0 2 4 8】

【化 4 3】



40

の化合物から除去することによって形成される。

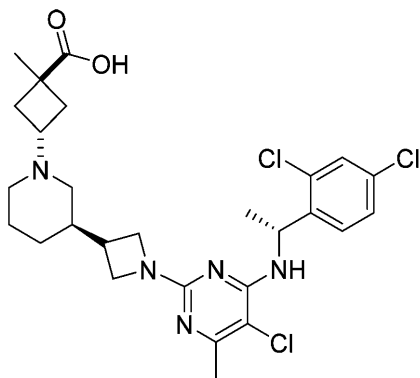
【 0 2 4 9】

いくつかの実施形態では、式：

【 0 2 5 0】

50

【化 4 4】

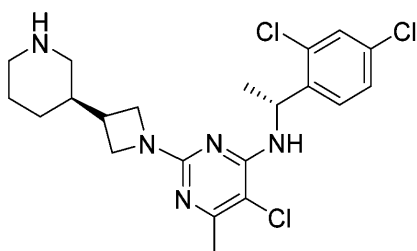


10

の化合物は、式：

【 0 2 5 1】

【化 4 5】



20

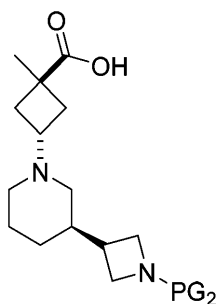
の化合物を式（ⅠⅠ）の化合物と、1，4－ジヒドロピリジン及びトルエンの存在下で反応させることによって形成される。

【 0 2 5 2】

いくつかの実施形態では、式：

【 0 2 5 3】

【化 4 6】

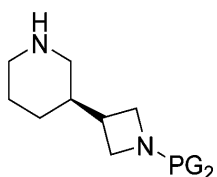


30

の化合物は、式：

【 0 2 5 4】

【化 4 7】



40

の化合物を

【 0 2 5 5】

式（ⅠⅠ）の化合物と、1，4－ジヒドロピリジンの存在下で反応させることによって

50

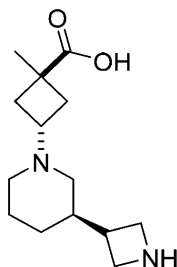
形成され、式中、PG₂は保護基である。

【0256】

いくつかの実施形態では、式：

【0257】

【化48】

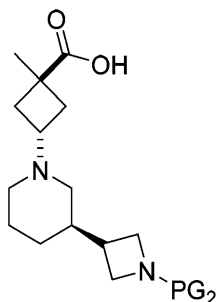


10

の化合物は、保護基PG₂を、式：

【0258】

【化49】



20

の化合物から除去することによって形成される。

【0259】

実施形態では、化合物は、比較化合物として有用である。実施形態では、比較化合物は、アッセイ（例えば、本明細書、例えば、実施例セクション、図、又は表に記載されるようなアッセイ）における試験化合物の活性を評価するために使用され得る。

30

【0260】

実施例

全般的な合成手順

Gタンパク質共役型受容体モジュレーターのトランス異性体形態を合成するために使用される中間体化合物の還元的アミノ化は、以下の全般的な合成手順A又はBのいずれかを使用して行うことができる。

【0261】

全般的な手順A

トルエン（0.2M）中の一級又は二級アミン（10mmol、1当量）、1-メチル-3-オキシシクロブタン-1-カルボン酸（1.66g、13mmol、1.3当量）及び還元剤（13mmol、1.3当量）の溶液を、Dean-Stark装置を用いて加熱還流する。残留水がトラップ中に現れた後、反応物を周囲温度に冷却する。次いで、以下のプロトコルのうちの1つに従ってワークアップを行うことができる：（1）最初にトルエンを真空中で除去し、残渣を水（30mL）とメチルtertブチルエーテル（50mL）との間で分配する。水層をメチルtertブチルエーテルで更に2回洗浄する（各50mL）。高真空中で水を除去した後、シス／トランス異性体の比率をHPLCによって測定する。（2）トルエンを酢酸エチルで置換し、ヘプタンを加えて固体物質を得、これを濾過し、真空中で乾燥させ、シス／トランスジアステレオマーの比率をHPLCによって測定する。

40

【0262】

50

シス／トランスジアステレオマー比を測定するために使用する方法は、(a) X B r i d g e C 1 8 3 . 5 m M 4 . 6 × 1 5 0 m m H P L C カラム、流速 1 m L / 分、3 0 分かけて 0 ~ 1 0 0 % の水 (+ 0 . 1 % アンモニア) / アセトニトリル (+ 0 . 1 % アンモニア) ; 又は (b) ^1H N M R であり得る。

【0263】

全般的な手順 B

トルエン (0 . 2 M) 中の一級又は二級アミン (1 当量)、g - ケトカルボン酸 (1 . 0 ~ 1 . 3 当量)、及び H a n t z s c h エステル (1 . 0 ~ 1 . 3 当量) の溶液を、D e a n - S t a r k 装置を用いて加熱還流する。残留水がトラップ中に現れた後、反応物を周囲温度に冷却する。トルエンを真空中で除去し、残渣を水とメチルターブチルエーテルとの間で分配した。必要に応じて、5 当量の 3 M N a O H 水溶液を加える。次いで、水層をメチルターブチルエーテルで更に 2 回洗浄し、次いで、N a O H を使用する場合は、3 M H C l 溶液を加えることにより pH を中性にする。生成物をジクロロメタンで抽出し、シス／トランスジアステレオマーの比率を H P L C 又は N M R で測定する。

10

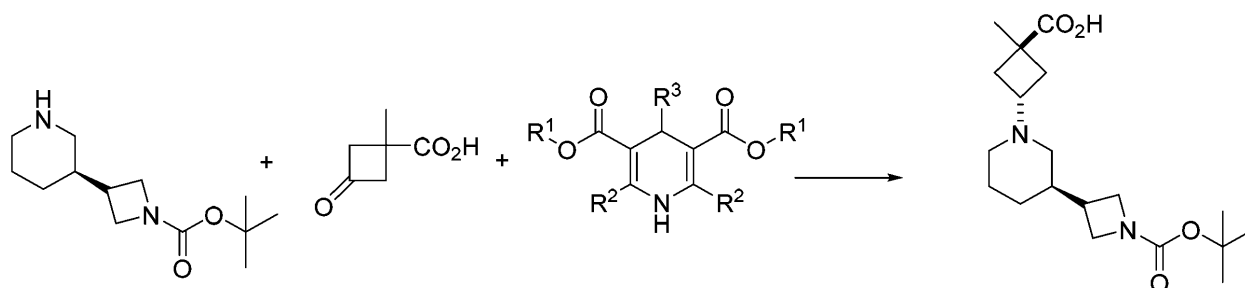
【0264】

実施例 1 - 5 . t r a n s - 3 - ((R) - 3 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボン酸の調製において全般的な手順 A を使用する還元的アミノ化。

【0265】

【化 5 0】

20



トルエン (480 mL、0 . 2 M) 中の t e r t - ブチル 3 - [(3 R) - 3 - ピペリジ] アゼチジン - 1 - カルボキシレート (23 . 2 g、96 . 5 m m o l)、1 - メチル - 3 - オキシシクロブタン - 1 - カルボン酸 (16 . 1 g、125 . 5 m m o l、1 . 3 当量)、及び還元剤 (表 1 を参照) の溶液を、D e a n - S t a r k トラップを用い、凝縮器を装着して加熱還流した。水がトラップ中に現れた後、反応物を周囲温度に冷却した。トルエンを真空中で除去し、残渣を水 (300 mL) とメチルターブチルエーテル (500 mL) との間で分配した。次いで、水層をメチルターブチルエーテル更に 2 回洗浄した (各 500 mL)。高真空中で水を除去した後、H P L C で測定した、シス／トランスジアステレオマーの比率は 3 : 97 であった。トランスジアステレオマーは 9 . 1 分において保持され、シスジアステレオマーは 10 . 1 分において保持された。

30

【0266】

^1H N M R (400 MHz, C D C l 3) トランスジアステレオマー: 3 . 82 (q, J = 8 . 0 H z, 2 H), 3 . 60 (d t, J = 28 . 6, 7 . 6 H z, 2 H), 3 . 24 - 2 . 97 (m, 3 H), 2 . 51 (s, 2 H), 2 . 15 (d, J = 8 . 6 H z, 3 H), 2 . 08 - 1 . 86 (m, 2 H), 1 . 84 - 1 . 57 (m, 4 H), 1 . 31 (s, 9 H), 1 . 25 (s, 3 H), 0 . 92 - 0 . 70 (m, 1 H) p p m。

40

【0267】

^{13}C N M R (400 MHz, C D C l 3) トランスジアステレオマー: 181 . 25, 156 . 14, 79 . 32, 55 . 75, 51 . 95, 51 . 93, 49 . 40, 38 . 28, 37 . 16, 36 . 15, 31 . 94, 28 . 31, 26 . 03, 25 . 94, 22 . 18 p p m。

50

【0268】

LCMS [M+H]⁺: 353.1。

【0269】

【表1】

実施例	還元剤	R ¹	R ²	R ³	モル	当量	トランス/シス	収率
1	ジエチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート	Et	Me	H	125.5 mmol	1.3	97.5:2.5	94%
2	ジメチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート	Me	Me	H	125.5 mmol	1.3	98.0:2.0	94%
3	ジエチル2,6-ジエチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート	Et	Et	H	125.5 mmol	1.3	97.0:3.0	95%
4	ジエチル2,4,6-トリメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート	Et	Me	Me	125.5 mmol	1.3	97.5:2.5	52%
5	ジ-tert-ブチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート	t-Bu	Me	H	125.5 mmol	1.3	98.5:1.5	99%

10

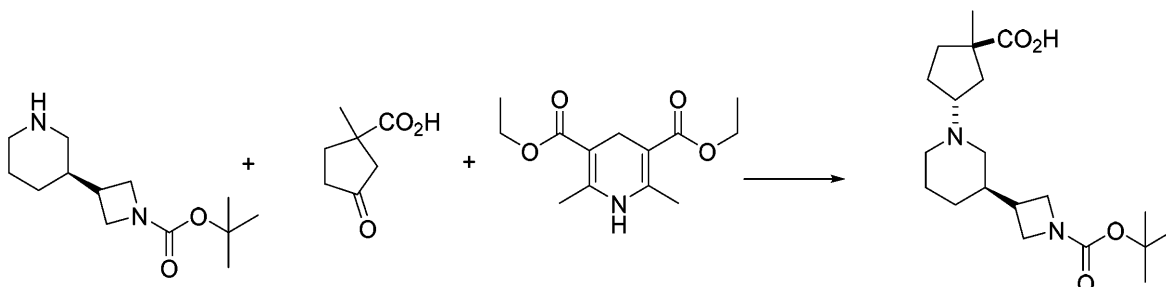
【0270】

実施例6. trans-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸 (ジアステレオマーの混合物) の調製において全般的な手順Bを使用する還元的アミノ化。

20

【0271】

【化51】



30

25 mL 丸底フラスコに、1-メチル-3-オキソシクロペンタンカルボン酸 (231 mg、1.62 mmol)、tert-ブチル 3-[(3R)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.25 mmol)、及び 6 mL のトルエンを加えた。ジエチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート (411 mg、1.62 mmol) を溶液に加え、フラスコに Dean-Stark 装置を装着し、次いで混合物を加熱還流した。還流を3時間継続し、次いで反応物を周囲温度に冷却した。反応混合物を真空中で濃縮してトルエンを除去し、残渣を水とメチルtert-ブチルエーテルとの間で分配した。次いで、分離した相をメチルtert-ブチルエーテルで洗浄した (4×5 mL)。次いで、水相を真空中で濃縮して、362 mg の trans-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た (収率79%)。シス/トランスジアステレオマー比は、¹H NMR によって、1:20 未満である (すなわち、トランスジアステレオマーの量がシスジアステレオマーの20倍超である) と測定した。

40

【0272】

トランス異性体の ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 混合物: δ 4.07–3.90 (m, 2H), 3.83–3.65 (m, 2H), 3.65–3.47 (m, 2H), 3.45–3.31 (m, 1H), 2.87–2.65 (m, 1H), 2.5

50

5-2.34 (m, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.12-1.91 (m, 4H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.61 (ddd, J=13.2, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.23-1.06 (m, 1H)。

【0273】

LCMS [M+H] : 367.2。

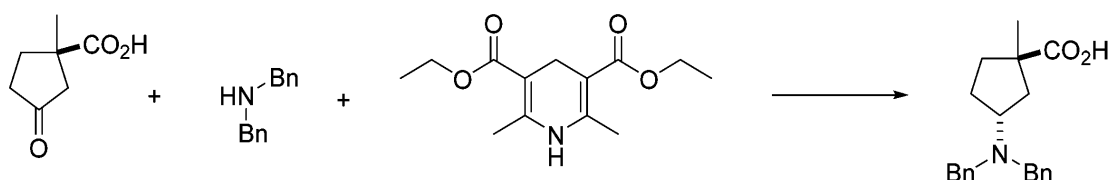
【0274】

実施例7. trans-3-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸 (鏡像異性体の混合物) の調製において全般的な手順Bを使用する還元的アミノ化。

10

【0275】

【化52】



1-メチル-3-オキソシクロペンタンカルボン酸 (72mg、0.51mmol、1当量)、ジベンジルアミン (100mg、0.51mmol、1当量)、及び Hantzsch エステル (141mg、0.56mmol、1.1当量) を 3mL のトルエン (0.17M) に溶解した。反応混合物を Dean-Stark 装置で 2 時間還流し、次いで周囲温度にした。トルエンを真空中で除去し、残渣を 5 当量の 3M NaOH を含む水 (5mL) とメチル tert-ブチルエーテル (5mL) との間で分配した。水層を更に 2 回分のメチル tert-ブチルエーテルで洗浄し (各 5mL)、次いで 3M HCl で pH 7 に中和した。次いで、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗 trans-3-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸 (2 つのトランス鏡像異性体の混合物) の収率は 100mg (61%) であり、鏡像異性体のシス/トランス比は、¹H NMR で測定した 1:9 であった。

20

【0276】

トランス異性体の ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 混合物: δ 7.36-7.21 (m, 10H), 3.93 (s, 0.2H), 3.74 (s, 3.8H), 3.62-3.53 (m, 0.1H), 3.52-3.40 (m, 0.9H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.17-2.06 (1H), 2.03-1.70 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 2.7H), 1.21 (s, 0.3H) ppm。

30

【0277】

LCMS [M+H] : 324.1。

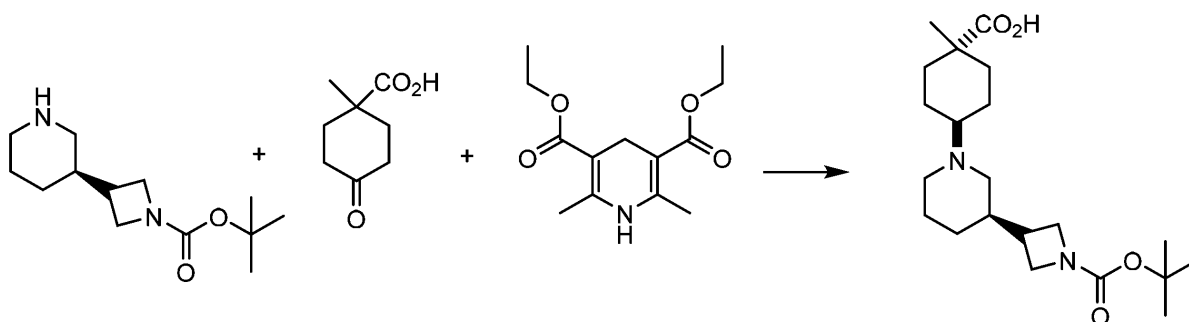
【0278】

実施例8. trans-4-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロヘキサ-1-カルボン酸の調製において全般的な手順Aを使用する還元的アミノ化。

40

【0279】

【化 5 3】



10

4. 5 mL のトルエン中の 1-メチル-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボン酸 (169 mg、1.08 mmol、1.3 当量) を、tert-ブチル 3-[(3R)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.83 mmol、1 当量) 及び Hantzsch エステル (274 mg、1.08 mmol、1.3 当量) と混合し、混合物を Dean-Stark 装置を用いて不活性雰囲気下で 3 時間還流した。次いで、トルエンを真空中で除去し、3 M NaOH (5 当量) を添加して、水 (10 mL) とメチル tert-ブチルエーテル (10 mL) との間で残渣を分配した。水層をメチル tert-ブチルエーテルで更に 2 回洗浄し、次いで、3 M HCl で pH 7 に中和した。混合物をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。トランス-4-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸の収率は 75% (236 mg) であり、シス/トランスジアステレオマー比は、¹H NMR によって、1:20 未満である (すなわち、トランスジアステレオマーの量がシスジアステレオマーの 20 倍超である) と測定した。

20

【0280】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.03-3.94 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.44 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.29 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.83 (td, J=12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.55 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.09-1.62 (m, 12H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.12-1.03 (m, 1H) ppm。

30

【0281】

LCMS [M+H]⁺: 381.0。

【0282】

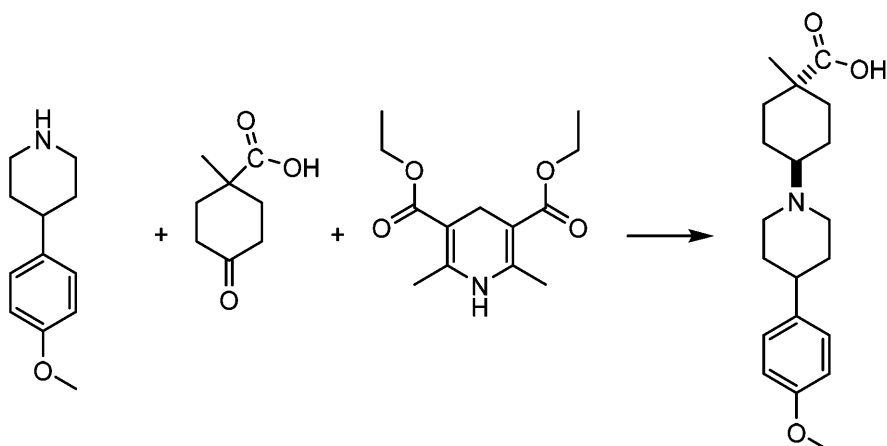
実施例 9. trans-4-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸の調製において全般的な手順 A を使用する還元的アミノ化。

【0283】

40

50

【化 5 4】



10

1-メチル-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸（169mg、1.08mmol、1.3当量）を、4.5mLのトルエン中のtert-ブチル4-（4-メトキシフェニル）ピペリジン（159mg、0.83mmol、1当量）及びHantzschエステル（274mg、1.08mmol、1.3当量）と混合し、混合物をDean-Stark装置を用いて不活性雰囲気下で3時間還流した。次いで、トルエンを真空中で除去し、3M NaOH（5当量）を添加して、水（10mL）とメチルtert-ブチルエーテル（10mL）との間で残渣を分配した。水層をメチルtert-ブチルエーテルで更に2回洗浄し、次いで、3M HClでpH7に中和した。混合物をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。トランス-4-（4-（4-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸の収率は63%（173mg）であり、シス／トランス異性体比は、¹H NMRによって、1：20未満である（すなわち、トランス異性体の量がシス異性体の20倍超である）と測定した。

20

【0284】

¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 7.20-7.13（m，2H），6.90-6.85（m，2H），3.77（s，3H），3.62-3.55（m，2H），3.16-3.07（m，3H），2.81（tt，J=12.0，4.0Hz，1H），2.11-1.66（m，12H），1.22（s，3H）ppm。

30

【0285】

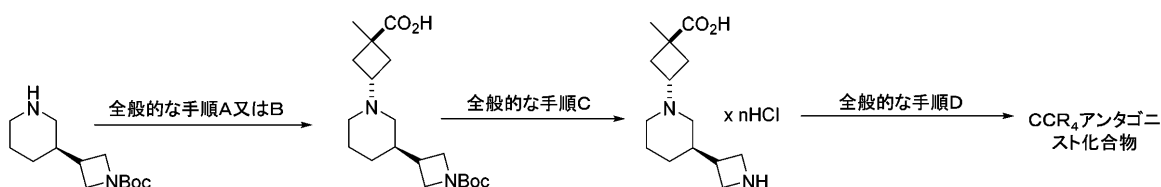
LCMS [M+H]：332.0。

【0286】

CCR4アンタゴニストの合成の全般的な合成手順：

【0287】

【化 5 5】



40

【0288】

全般的な手順 C

Trans-3-（（R）-3-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）ピペリジン-1-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸を水に溶解し（全般的な手順Aの多段階水溶液（telescoped aqueous solution）もこの工程に使用することができる）、5当量の濃HClを溶液に加え、完全な変換がLC-MS

50

によって観察されるまで混合物を室温で攪拌する。溶液を 6 N NaOH で pH 7 に中和し、次の工程で使用する。

【0289】

あるいは、trans-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸に、酢酸エチル中 5 当量の 1 N HCl を周囲温度で加え、完全な変換に達するまで溶液を攪拌し、脱保護された固体生成物を沈殿させる。固体の trans-3-((R)-3-(アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸塩酸塩を濾過し、高真空中で乾燥させる。HCl に加えて、他の強酸（例えば、硫酸、メシッチ酸、トシッチ酸、安息香酸 (bezic acid)、リン酸、HBr、HI など）を全般的な手順 C において脱保護に使用することができる。

10

【0290】

全般的な手順 D

求電子中間体化合物を最初に選択し（すなわち、実施例 10～19 の CCR4 アンタゴニストの合成用の表 1 の中間体化合物のうちの 1 つ）；1 当量）、等体積の水及び tert-ブタノールに溶解することによって trans-3-((R)-3-(アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸（1.2～1.5 当量）と混合して、0.2～0.5 M 二相溶液を調製した。6 当量の水酸化ナトリウム（50 重量%水溶液として）を当該溶液に加え、LC-MS によって完全な変換が観察されるまで、反応混合物を 80 °C に加熱する。次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、層を分離する。水層を未使用の tert-ブタノールで洗浄し、有機画分を合わせる。tert-ブタノールを減圧下で除去して、所望の CCR4 アンタゴニスト化合物を得る。tert-ブタノールに加えて、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ジオキサン類、THF、MeTHF、DMSO など他の有機溶媒を全般的な手順 D で使用することができる。NaOH に加えて、KOH、LiOH、Ba(OH)₂、Ca(OH)₂、アミン類、リン酸塩、炭酸塩など他の塩基を全般的な手順 D で使用することができる。

20

【0291】

実施例 10～19

以下の CCR4 アンタゴニストの合成を、全般的な手順 A、C、及び D に従って実施し、全般的な手順 D を、表 1 に示される中間体と共に使用して、表 1 に示される最終 CCR4 アンタゴニスト化合物を生成した。これらの中間体において、X は、F、Cl、Br、I、又は -OS(O)₂R であり、R は、アルキル、ペルフルオロアルキル、又はアリー

30

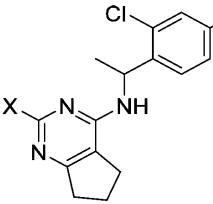
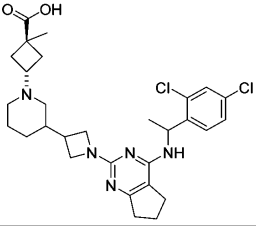
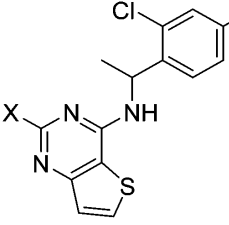
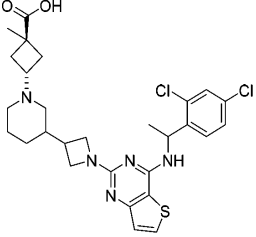
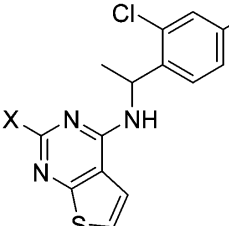
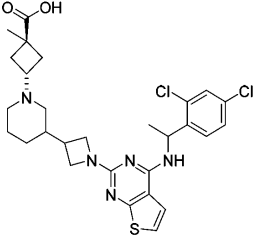
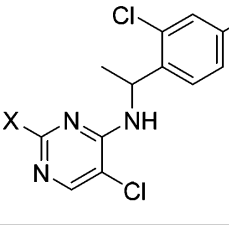
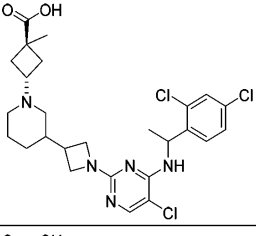
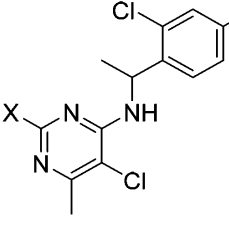
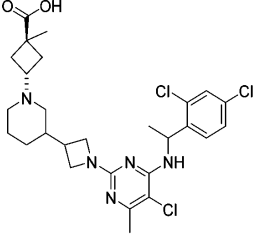
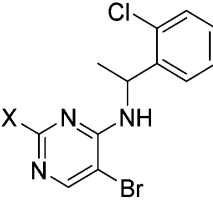
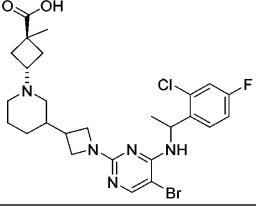
【0292】

40

50

【表 2－1】

表 1.

実施例	全般的な手順Dの中間体	CCR4アンタゴニスト
10		
11		
12		
13		
14		
15		

【0293】

10

20

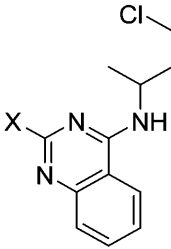
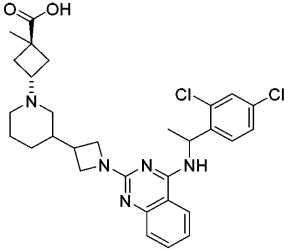
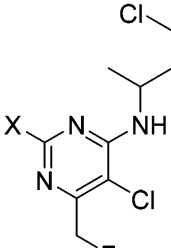
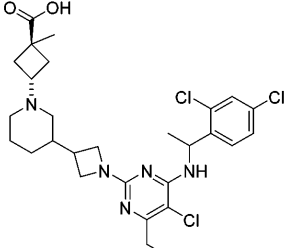
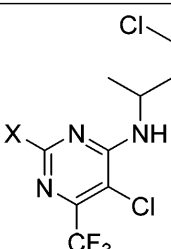
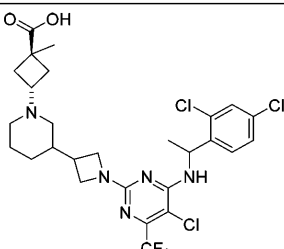
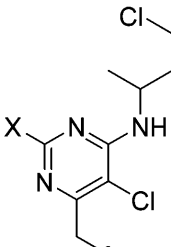
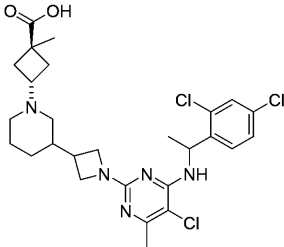
30

40

50

【表 2 - 2】

(表 1 の続き)

実施例	全般的な手順Dの中間体	CCR4アンタゴニスト
16		
17		
18		
19		

10

20

30

【0294】

実施例 20

CCR4アンタゴニスト *trans*-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成は、以下のように行う。トルエン(69 L、0.80 M)中の *tert*-ブチル 3-[(3R)-3-ピペリジル]アゼチジン-1-カルボキシレート(55.6 mol)の溶液を、1-メチル-3-オキシシクロブタン-1-カルボン酸(9.27 kg、72.3 mol、1.3 当量)及び Hantzsch エステルジエチル 2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート(18.3 kg、72.3 mmol、1.3 当量)を含有する反応器に加えた。トルエン(170 L)を入れ、Dean-Stark トラップを装着し、反応混合物を100~110℃に3時間以上加熱する。反応物の体積を真空中で(合計約115 Lに)減少させ、*n*BuOAc(230 L)を加え、混合物を再び(合計200~230 Lに)濃縮する。ヘプタン(135 L)を加える前に、このサイクルを更に2回繰り返す。得られた固体を濾過により回収し、EtOAc/ヘプタンの1:1混合物(約60 L)で洗浄し、真空下で乾燥させて、*trans*-3-((R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸を白色固体として得た(16.7 kg、47.4 mol、収率85%、HPLCにより>99% *t*

40

50

r a n s) 。

【0295】

本開示の好ましい実施形態の前述の詳細な説明を考慮すると、当業者は、本開示が広範な有用性及び適用を受け入れやすいことを容易に理解するであろう。様々な態様がスクリーンショットの文脈で説明されてきたが、本開示の更なる態様、特徴、及び方法は、それらから容易に認識可能であろう。本明細書に記載された実施形態及び適応以外の本開示の多くの実施形態及び適応、並びに多くの変形形態、修正形態、並びに等価な構成及び方法論は、本開示の実体又は範囲から逸脱することなく、本開示及びその前述の説明から明らかであるか、又はそれらによって合理的に示唆されるであろう。更に、本明細書に記載され特許請求される様々なプロセスの工程の任意のシーケンス及び／又は時間的順序は、本開示を実施するために企図される最良の形態であると考えられるものである。様々なプロセスの工程が好ましいシーケンス又は時間的順序で示され説明され得るが、任意のそのようなプロセスの工程は、特定の意図された結果を達成するためのそのような特定の指示がない限り、任意の特定のシーケンス又は順序で実行されることに限定されないことも理解されたい。ほとんどの場合、そのようなプロセスの工程は、依然として本発明の範囲内にありながら、様々な異なるシーケンス及び順序で実行され得る。更に、複数の工程が同時に実行され得る。したがって、本開示は、好ましい実施形態に関連して本明細書において詳細に説明されているが、この開示は、本開示の単なる説明及び例示であり、本開示の完全かつ有効な開示を提供する目的のためだけに示されていることを理解されたい。前述の開示は、本開示を限定すること、そうでなければ、任意のそのような他の実施形態、適応、変形形態、修正形態、及び等価な構成を排除することを意図するものでも、そのように解釈されるものでもなく、本開示は、本明細書に添付される特許請求の範囲及びその等価物によってのみ限定される。

10

20

【0296】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は説明のみを目的とし、それらを考慮した様々な修正形態又は変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきであると理解される。本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

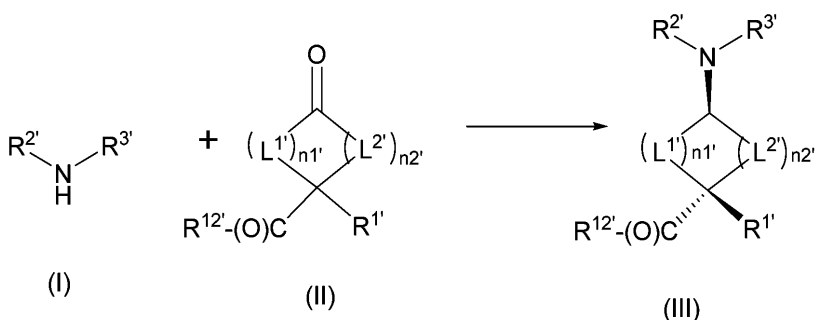
【0297】

実施形態

実施形態1．式(III)の化合物を合成する方法であって、当該方法は、カルボン酸指向性還元剤の存在下で式(I)の化合物を式(II)の化合物と反応させて式(III)の化合物を形成することを含み、

【0298】

【化56】



40

式中、

$n1'$ 及び $n2'$ は、各々独立して、0～5の整数であり、 $n1'$ と $n2'$ との合計は、少なくとも1かつ6以下であり、

$L^{1'}$ は、 $C(R^4)_2$ であり、

$L^{2'}$ は、 $C(R^5)_2$ であり、

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2NR^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-NHC(O)NR^1$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^1$ 、 $-NHNR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)NR^1$ 、 $-C(O)NHNR^1$ 、 $-OR^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-AC(O)R^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-AC(O)OR^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-AOR^1$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 は、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-NHNR^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-AC(O)R^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-AC(O)OR^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-AOR^2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は R^2 及び R^3 が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

R^3 は、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-NHNR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-AC(O)R^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-AC(O)OR^3$ 、 $-NR^3$ 、 $-AOR^3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は R^2 及び R^3 が任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成し得、

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-SO_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-NHC(O)NR^4$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^4$ 、 $-NHNR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-C(O)NHNR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-AC(O)R^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-AC(O)OR^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-AOR^4$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2NR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHC(O)NR^5$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^5$ 、 $-NHNR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5$ 、 $-C(O)NHNR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-AC(O)R^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-AC(O)OR^5$ 、 $-NR^5$ 、 $-AOR^5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{12} は独立して、 $-OH$ 又は NHR^{12} であり、

R^{12} は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH$

$2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又は同じ窒素原子に結合した $R^{2'}$ 及び $R^{2'}$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、又は同じ窒素原子に結合した $R^{3'}$ ^A 及び $R^{3'}$ 置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

10

$X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 、 $X^{4'}$ 、及び $X^{5'}$ は独立して、ハロゲンである、方法。

【0299】

実施形態2．前記方法は、 $C \sim C$ ケモカイン受容体タイプ4 (CCR4) のアンタゴニスト、又はその塩若しくはエステルを調製するために使用される、実施形態1に記載の方法。

【0300】

実施形態3．式 (III) の化合物は、トランス異性体的に少なくとも80%純粋な形態である、実施形態1又は2に記載の方法。

【0301】

実施形態4．カルボン酸指向性還元剤は1，4-ジヒドロピリジンである、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

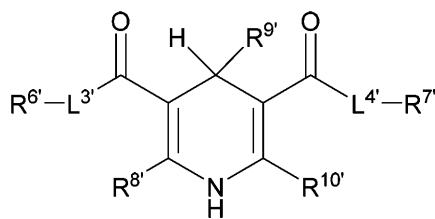
20

【0302】

実施形態5．カルボン酸指向性還元剤が、式 (IV)：

【0303】

【化57】



(IV)、

30

の1，4-ジヒドロピリジンであり、式中、

$L^{3'}$ 及び $L^{4'}$ は独立して、O又は $NR^{20'}$ であり、

$R^{20'}$ は独立して、水素又は $R^{21'}$ であり、

$R^{21'}$ は独立して、水素、 $-CX^{21'}_3$ 、 $-CHX^{21'}_2$ 、 $-CH_2X^{21'}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

$R^{6'}$ は独立して、水素、 $-CX^{6'}_3$ 、 $-CHX^{6'}_2$ 、 $-CH_2X^{6'}$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は1，4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、

$R^{7'}$ は独立して、水素、 $-CX^{7'}_3$ 、 $-CHX^{7'}_2$ 、 $-CH_2X^{7'}$ は、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は1，4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合であり、

50

R^8 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-SO_2NR^8$ 、 $-NHC(O)NR^8$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^8$ 、 $-NHNR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8$ 、 $-C(O)NHNR^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^9 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^9_3$ 、 $-CHX^9_2$ 、 $-CH_2X^9$ 、 $-OCX^9_3$ 、 $-OCHX^9_2$ 、 $-OCH_2X^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^9$ 、 $-NHC(O)NR^9$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^9$ 、 $-NHNR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9$ 、 $-C(O)NHNR^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2NR^{10}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-NHNR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 $-C(O)NHNR^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10} は独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、及び X^{21} は独立して、ハロゲンである、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0304】

実施形態 6. L^3 及び L^4 は、いずれも 0 である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0305】

実施形態 7. R^6 及び R^7 は独立して、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は 1, 4-ジヒドロピリジンをポリマー担体に付着させる結合である、実施形態 1～5 の

いずれか 1 つに記載の方法。

【0306】

実施形態 8. $R^{8'}$ 、 $R^{9'}$ 、及び $R^{10'}$ は独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0307】

実施形態 9. n_1' 及び n_2' は独立して、1 又は 2 であり、 R' は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0308】

実施形態 10. n_1' 及び n_2' は、独立して 1 であり、 L^1 及び L^2 は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_2$ アルキルである、実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0309】

実施形態 11. R^2 及び R^3 は連結して、置換若しくは非置換ピペリジニルを形成する、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0310】

実施形態 12. ピペリジニルは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0311】

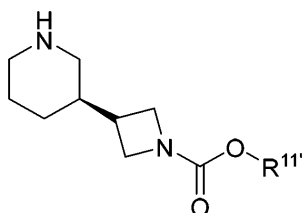
実施形態 13. 置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、窒素含有 3 員～6 員ヘテロシクロアルキルである、実施形態 1～12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0312】

実施形態 14. 式 (I) の化合物は、

【0313】

【化 58】



であり、式中、

$R^{11'}$ は独立して、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-NH_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 1 に記載の方法。

【0314】

実施形態 15. $R^{11'}$ は、置換又は非置換アルキルである、実施形態 14 に記載の方法。

【0315】

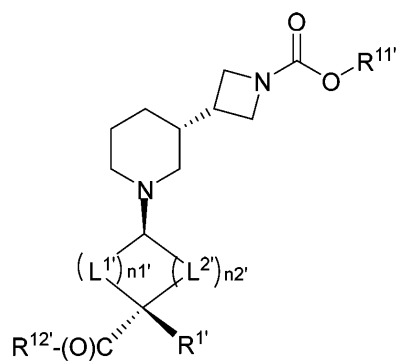
実施形態 16. $R^{11'}$ は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 14 又は 15 に記載の方法。

【0316】

実施形態 17. 式 III の化合物は、

【0317】

【化 5 9】



10

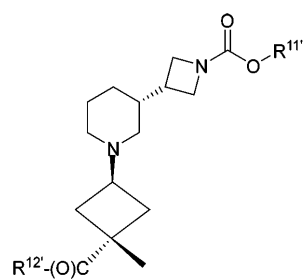
であり、式中、 $R^{11'}$ は、置換又は非置換アルキルであり、 $n1'$ 及び $n2'$ の各々は、1又は2である、実施形態14～16のいずれか1つに記載の方法。

【0318】

実施形態18. 式(III)の化合物は、

【0319】

【化 6 0】



20

であり、式中、 $R^{11'}$ は、*t*-ブチル又はベンジルである、実施形態14～17のいずれか1つに記載の方法。

【0320】

実施形態19. CCR4アンタゴニストは、

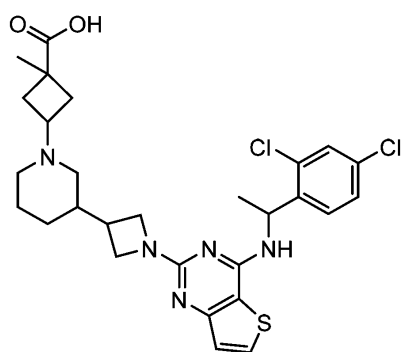
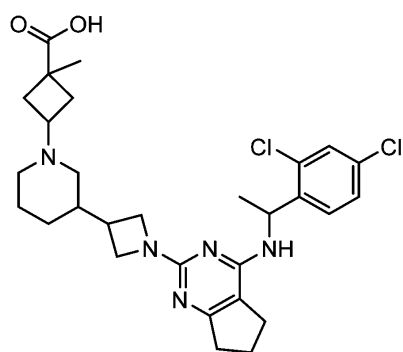
【0321】

30

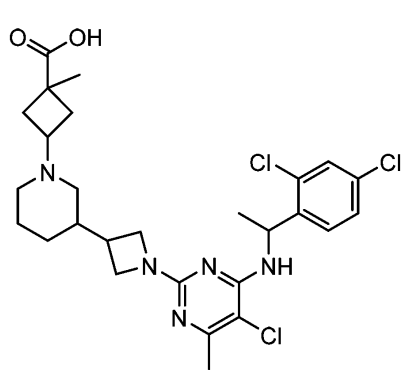
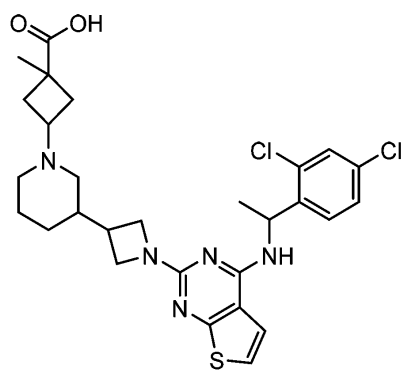
40

50

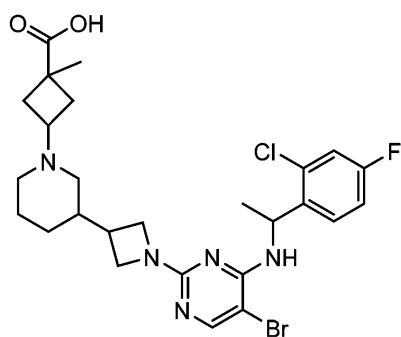
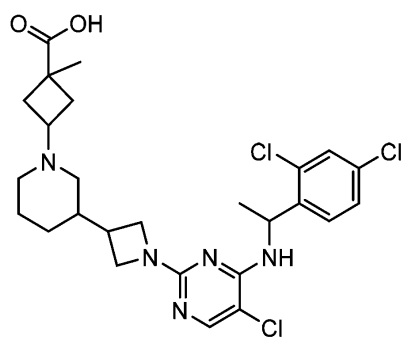
【化 6 1】



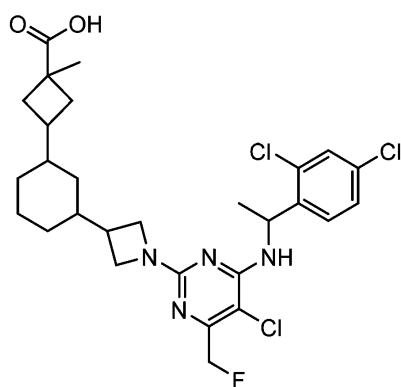
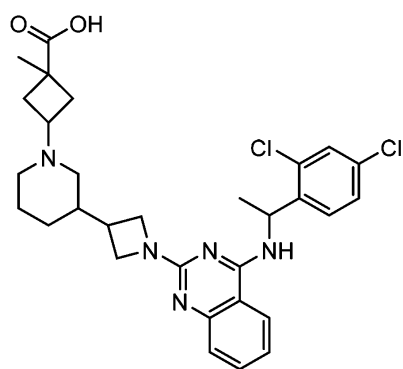
10



20



30

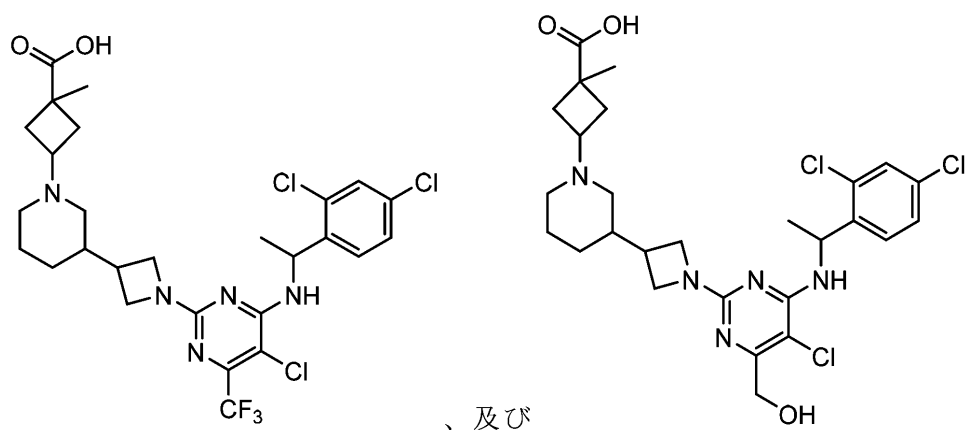


40

【 0 3 2 2】

50

【化 6 2】



10

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルから選択される、実施形態 1 又は 2 に記載の方法。

【0323】

実施形態 20 . CCR4 アンタゴニストは、

【0324】

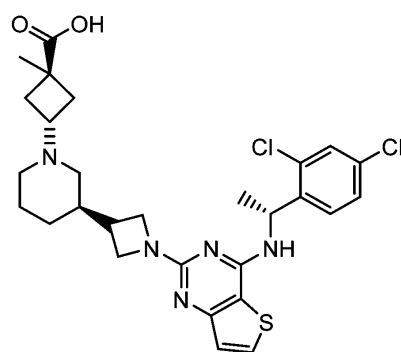
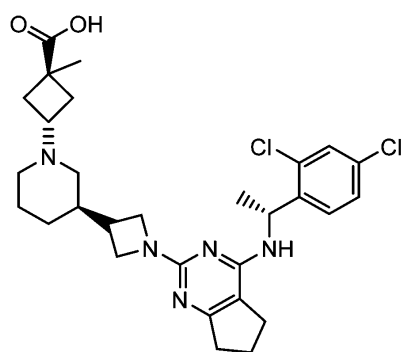
20

30

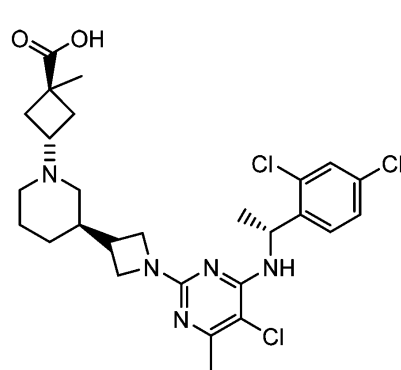
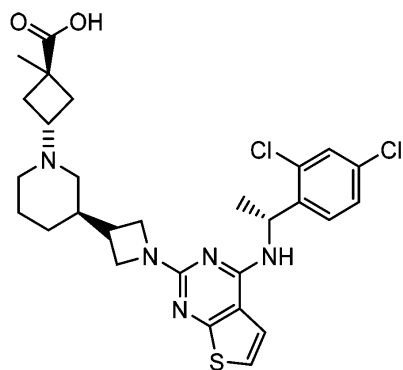
40

50

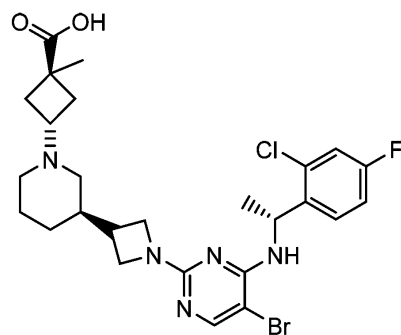
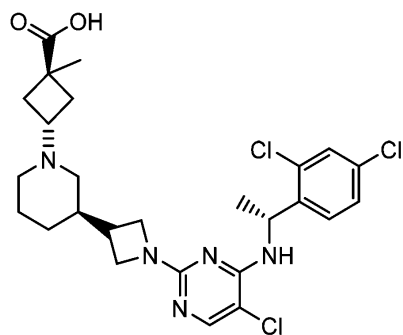
【化 6 3】



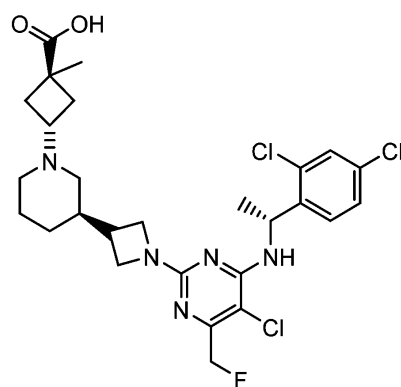
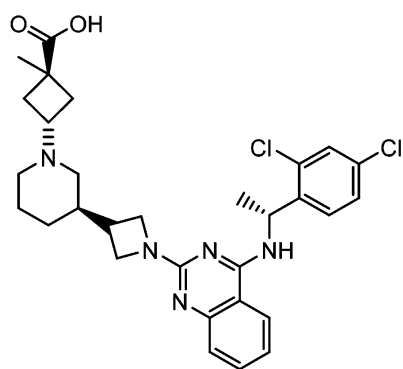
10



20



30

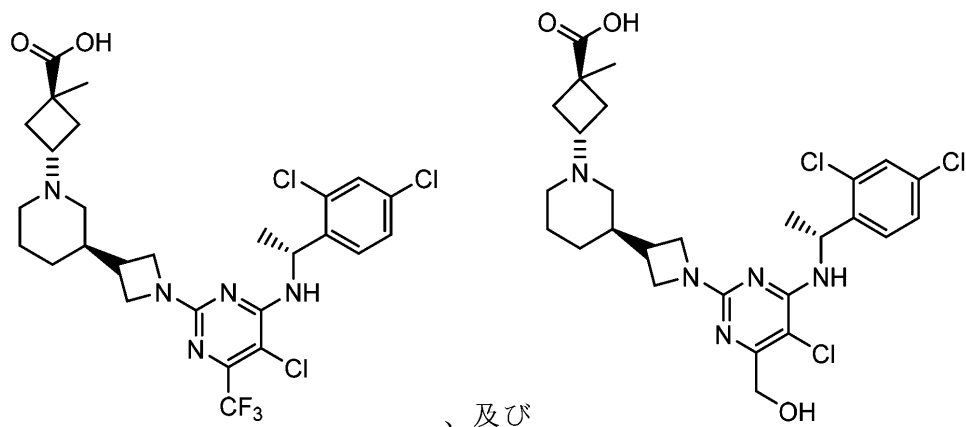


40

【 0 3 2 5】

50

【化 6 4】



又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルから選択される、実施形態 1 又は 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14
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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2019/233397 A1 (JACKSON JEFFREY J [US] ET AL) 1 August 2019 (2019-08-01) cited in the application	1, 2, 4-20
A	Abstract; claims 1, 71, 73, 75; page 127, paragraphs 758-759. -----	3
Y	OUELLET ET AL.: "Enantioselective Organocatalytic Transfer Hydrogenation Reactions using Hantzsch Esters", ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH, vol. 40, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 1327-1339, XP055098662, ISSN: 0001-4842, DOI: 10.1021/ar7001864	1, 2, 4-20
A	Pages 1332-1336, sections "enantioselective organocatalytic reductive amination" and "enantioselective organocatalytic imine reduction". ----- -/--	3

☒ 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

12 April 2022

Date of mailing of the international search report

25/04/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014450

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHENG; YOU: "Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors", CHEM. SOC. REV., vol. 41, no. 6, 27 January 2012 (2012-01-27), pages 2498-2518, XP055736167, UK ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/c1cs15268h	1, 2, 4-20
A	Pages 2504-2511, section "catalytic ATH reactions of C=N double bonds"; in particular, page 2506, paragraph bridging left and right column. -----	3
Y	WAKCHAURE ET AL.: "Towards a Practical Brønsted Acid Catalyzed and Hantzsch Ester Mediated Asymmetric Reductive Amination of Ketones with Benzylamine", SYNLETT, vol. 2010, no. 18, 14 November 2010 (2010-11-14), pages 2708-2710, XP055910547, DE ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-0030-1259003	1, 2, 4-20
A	Tables 1-2; scheme 1; paragraph bridging pages 2709 and 2710: "general procedure". -----	3
Y	Tripathi et al.: "Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications", Current Organic Chemistry, September 2008 (2008-09), pages 1093-1115, XP055116094, DOI: 10.2174/138527208785740283 Retrieved from the Internet: URL: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=13852728&volume=12&issue=13&page=1093	1, 2, 4-20
A	Pages 22-26, sections 5.1 to 5.3. -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/014450**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-3, 9-20 (all partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2022 /014450

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-3, 9-20(all partially)

The term "carboxylic acid directed reducing agent" in claim 1 is technically incomprehensible, thereby resulting in a lack of clarity of claims 1-3 and 9-20 (Article 6 PCT). The search has thus been limited in as far as the claims relate to a "carboxylic acid directed reducing agent" as defined in claims 4-8.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/014450

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2019233397 A1	01-08-2019	AU 2019212478 A1	06-08-2020
		BR 112020015056 A2	08-12-2020
		CA 3089380 A1	01-08-2019
		CN 111971279 A	20-11-2020
		EP 3743418 A1	02-12-2020
		JP 2021512152 A	13-05-2021
		KR 20200125932 A	05-11-2020
		RU 2020128176 A	02-03-2022
		SG 11202007072R A	28-08-2020
		TW 201945356 A	01-12-2019
		US 2019233397 A1	01-08-2019
		US 2020325117 A1	15-10-2020
		US 2020339539 A1	29-10-2020
		WO 2019147862 A1	01-08-2019

フロントページの続き

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

エクルズ・アベニュー・ 5 6 1

(72)発明者 ジャクソン, ジェフリー・ジェイ

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

(72)発明者 コ, ミッシェル・ユ・ミン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 1 1 0、サン・フランシスコ、アラバマ・ストリート・ 1
4 6 7

(72)発明者 シブヤ, グラント

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、アントワネット・
レイン・ 9 5 0, アpartment・ 3

(72)発明者 ウストロー, デイビッド・ジェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、エクルズ・アベ
ニュー・ 5 6 1

(72)発明者 ユーナイ, アシュカーン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 1 5、デリー・シティ、インペリアル・ウェイ・ 3 9
7、アpartment・ 1 4 3

(72)発明者 ジビンスキー, ミハイル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 6 1、レッドウッド・シティ、ハドソン・ストリート・
1 5 8 2

F ターム (参考) 4C063 AA03 BB02 CC29 CC31 DD02 EE01

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH18 JJ01 JJ05 KK14

LL01