(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-527044
(P2021-527044A)
(43)公表日　令和3年10月11日(2021.10.11)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 211/98	(2006.01)	C07D	211/98	4B064
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00	4B065
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	4C037
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	37/06	4C055
A61P 3/00	(2006.01)	A61P	3/00	4C063

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 299 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-567794 (P2020-567794)
(86)(22)出願日　令和1年6月5日 (2019.6.5)
(85)翻訳文提出日　令和3年2月2日 (2021.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/035593
(87)国際公開番号　WO2019/236710
(87)国際公開日　令和1年12月12日 (2019.12.12)
(31)優先権主張番号　62/681,071
(32)優先日　平成30年6月5日 (2018.6.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　520209727
プラクシス　バイオテック　エルエルシー
アメリカ合衆国　９４１５８　カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート　５１５，オーウェンズ　ストリート　１７００
(74)代理人　110002572
特許業務法人平木国際特許事務所
(72)発明者　デルガド　オヤルゾ，ルズ　マリーナ
チリ　サンティアゴ，アベニーダ　ザニャルトゥ　１４８２，メルケン　バイオテック　エスピーエー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】統合的ストレス応答経路の阻害剤

(57)【要約】
本開示は、概して、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路の阻害剤として有用であり得る治療剤に関する。
【選択図】図３

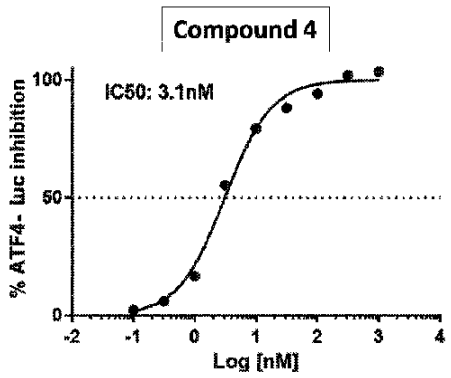
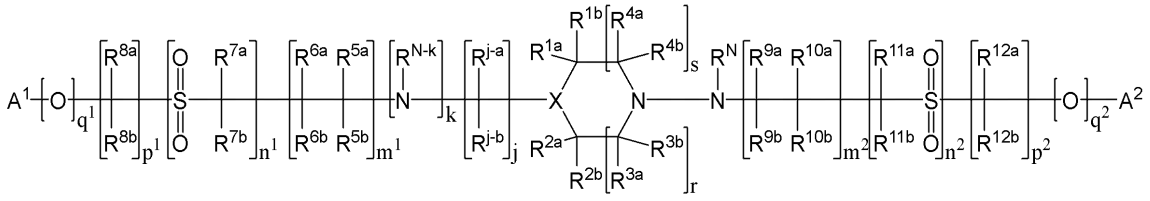


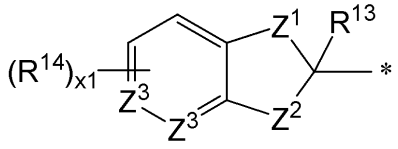
FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、
【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
ｍ^{1}、ｍ^{2}、ｎ^{1}、ｎ^{2}、ｐ^{1}、ｐ^{2}、ｑ^{1}、およびｑ^{2}が互いに独立して、０または１であり、
ｒおよびｓが互いに独立して、０、１、または２であり、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{X}であり、
Ｒ^{X}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、およびＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルからなる群から選択され、
ｊが、０または１であり、
Ｒ$^{j-a}$およびＲ$^{j-b}$が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはＲ$^{j-a}$およびＲ$^{j-b}$が、両方とも水素であり、
ｋが、０または１であり、
Ｒ$^{N-k}$が、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{N}が、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ａ^{1}が以下からなる群から選択され、
式（Ａ^{1}－ａ）の置換基であって、
【化２】



（Ａ^{1}－ａ）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Ｚ^{1}が、ＣＲ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$、ＮＲ$^{Z1-2}$、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｎ（Ｒ$^{Z1-2}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Z1-1}$＝ＣＲ$^{Z1-1}$－からなる群から選択され、
Ｒ$^{Z1-1}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、Ｒ$^{Z1-2}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、
Ｚ^{2}が、ＣＲ$^{Z2-1}$Ｒ$^{Z2-2}$、ＮＲ$^{Z2-2}$、Ｃ（Ｒ$^{Z2-1}$Ｒ$^{Z2-2}$）Ｎ（Ｒ$^{Z2-2}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Z2-1}$Ｒ$^{Z2-2}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Z2-1}$Ｒ$^{Z2-2}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Z2-1}$＝ＣＲ$^{Z2-1}$－からなる群から選択され、
Ｒ$^{Z2-1}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、Ｒ$^{Z2-2}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、
Ｚ^{3}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{14}、またはＮであり、
Ｒ^{13}が、水素もしくはＲ^{14}であるか、またはＲ^{13}およびＲ$^{Z1-2}$が一緒になって、Ｒ^{13}を有する炭素原子とＺ^{1}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{13}およびＲ$^{Z2-2}$が一緒になって、Ｒ^{13}を有する炭素原子とＺ^{2}との間に二重結合を形成し、
ｘ１が、０、１、２、３、または４である、式（Ａ^{1}－ａ）の置換基、

任意選択的に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6－C_{14}アリール、ならびに

任意選択的に１つ以上のR^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、

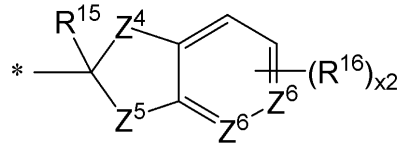
R^{14}が、各出現において独立して、ハロゲン、NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、－ＯＨ、－Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（C_1－C_6ハロアルキル）、－NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨ（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）$_2$、－$NR^{14-a}R^{14-b}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{14-a}R^{14-b}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NH_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（$C_1$－$C_6$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（$C_1$－$C_6$ハロアルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$C_1$－$C_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$C_1$－$C_6$ハロアルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^{14-a}R^{14-b}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）（$C_1$－$C_6$アルキル）、－ＯＣ（Ｏ）（$C_1$－$C_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル）、および－Ｎ（C_1－C_6ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6ハロアルキル）からなる群から選択され、

R^{14-a}およびR^{14-b}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、

A^2が以下からなる群から選択され、

式（A^2－ａ）の置換基であって、

【化３】



（A^2－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Z^4が、$CR^{Z4-1}R^{Z4-2}$、NR^{Z4-2}、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})N(R^{Z4-2})$、Ｏ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})S$、および－$CR^{Z4-1}$＝$CR^{Z4-1}$－からなる群から選択され、

R^{Z4-1}が、ＨまたはR^{16}であり、R^{Z4-2}が、ＨまたはR^{16}であり、

Z^5が、$CR^{Z5-1}R^{Z5-2}$、NR^{Z5-2}、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})N(R^{Z5-2})$、Ｏ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})S$、および－$CR^{Z5-1}$＝$CR^{Z5-1}$－からなる群から選択され、

R^{Z5-1}が、HまたはR^{16}であり、R^{Z5-2}が、HまたはR^{16}であり、

Z^6が、各出現において独立して、CH、CR^{16}、またはNであり、

R^{15}が、水素もしくはR^{16}であるか、またはR^{15}およびR^{Z4-2}が一緒になって、R^{15}を有する炭素原子とZ^4との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{15}およびR^{Z5-2}が一緒になって、R^{15}を有する炭素原子とZ^5との間に二重結合を形成し、

ｘ２が、０、１、２、３、または４である、式（A^2-a）の置換基、

任意選択的に１つ以上のR^{16}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリール、ならびに

任意選択的に１つ以上のR^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{16}が、各出現において独立して、ハロゲン、NO_2、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、－OH、－O（C_1-C_6アルキル）、－O（C_1-C_6ハロアルキル）、－SH、－S（C_1-C_6アルキル）、－S（C_1-C_6ハロアルキル）、$-NH_2$、－NH（C_1-C_6アルキル）、－NH（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）$_2$、－N（C_1-C_6ハロアルキル）$_2$、$-NR^{16-a}R^{16-b}$、－CN、－C（O）OH、－C（O）O（C_1-C_6アルキル）、－C（O）O（C_1-C_6ハロアルキル）、$-C(O)NH_2$、－C（O）NH（C_1-C_6アルキル）、－C（O）NH（C_1-C_6ハロアルキル）、－C（O）N（C_1-C_6アルキル）$_2$、－C（O）N（C_1-C_6ハロアルキル）$_2$、$-C(O)NR^{16-a}R^{16-b}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2O$（C_1-C_6アルキル）、$-S(O)_2O$（C_1-C_6ハロアルキル）、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH$（C_1-C_6アルキル）、$-S(O)_2NH$（C_1-C_6ハロアルキル）、$-S(O)_2N$（C_1-C_6アルキル）$_2$、$-S(O)_2N$（C_1-C_6ハロアルキル）$_2$、$-S(O)_2NR^{16-a}R^{16-b}$、－OC（O）H、－OC（O）（C_1-C_6アルキル）、－OC（O）（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（H）C（O）H、－N（H）C（O）（C_1-C_6アルキル）、－N（H）C（O）（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）C（O）H、－N（C_1-C_6アルキル）C（O）（C_1-C_6アルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）C（O）（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（C_1-C_6ハロアルキル）C（O）H、－N（C_1-C_6ハロアルキル）C（O）（C_1-C_6アルキル）、－N（C_1-C_6ハロアルキル）C（O）（C_1-C_6ハロアルキル）、$-OS(O)_2$（C_1-C_6アルキル）、$-OS(O)_2$（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（H）$S(O)_2$（C_1-C_6アルキル）、－N（H）$S(O)_2$（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）$S(O)_2$（C_1-C_6アルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）$S(O)_2$（C_1-C_6ハロアルキル）、－N（C_1-C_6ハロアルキル）$S(O)_2$（C_1-C_6アルキル）、および－N（C_1-C_6ハロアルキル）$S(O)_2$（C_1-C_6ハロアルキル）からなる群から選択され、

R^{16-a}およびR^{16-b}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、

R^{1a}が、水素、C_1-C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1-C_6アルキル）、－C（O）O（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、または

R^{1a}が、R^{2a}と一緒になって、C_1-C_6アルキレン部分を形成するか、または

R^{1a}が、R^{3a}部分と一緒になって、C_1-C_6アルキレン部分を形成し、

R^{1b}が、水素、C_1-C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1-C_6アルキル）、－C（O）O（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{2a}が、水素、C_1-C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1-C_6アルキル）、－C（O）O（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{2b}が、水素、C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{3a}が、各出現において独立して、水素、C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、またはR^{3a}が、R^{4a}と一緒になって、C_1-C_6アルキレン部分を形成し、

R^{3b}が、各出現において独立して、水素、C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{4a}が、各出現において独立して、水素、C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{4b}が、各出現において独立して、水素、C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1-C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{5a}およびR^{5b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはR^{5a}およびR^{5b}が、両方とも水素であり、

R^{6a}が、水素、$-OR^{6a-a}$、および$-NR^{6a-b}R^{6a-c}$からなる群から選択され、

R^{6b}が、水素であり、

もしくは、R^{6a}およびR^{6b}が一緒になって、$-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、および$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$からなる群から選択される部分を形成し、

R^{7a}およびR^{7b}が、両方とも水素であり、

R^{8a}およびR^{8b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはR^{8a}およびR^{8b}が、両方とも水素であり、

R^{9a}およびR^{9b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはR^{9a}およびR^{9b}が、両方とも水素であり、

R^{10a}が、水素、$-OR^{10a-a}$、および$-NR^{10a-b}R^{10a-c}$からなる群から選択され、R^{10b}が、水素であるか、またはR^{10a}およびR^{10b}が一緒になって、$-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、および$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$からなる群から選択される部分を形成し、

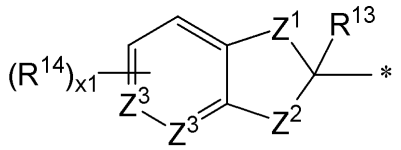
R^{11a}およびR^{11b}が、両方とも水素であり、

R^{12a}およびR^{12b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはR^{12a}およびR^{12b}が、両方とも水素であり、

R^{6a-a}が、水素、C_1-C_6アルキル、およびC_1-C_6ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはR^{6a-a}が、R^{N-k}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、

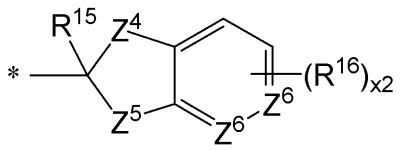
R^{10a-a}が、水素、C_1-C_6アルキル、およびC_1-C_6ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはR^{10a-a}が、R^{N}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、

R^{6a-b}およびR^{6a-c}は互いに独立して、水素、C_1-C_6アルキル、およびC_1-C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
R^{10a-b}およびR^{10a-c}が互いに独立して、水素、C_1-C_6アルキル、およびC_1-C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
但し、
（ｉ）ｊが１である場合、ｋは１であり、
（ｉｉ）m^1が０であり、n^1が０であり、q^1が０であり、p^1が１である場合、R^{8a}およびR^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、A^1は、式（A^1-a）の置換基であり、
【化４】



（A^1-a）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Z^1が、$CR^{Z1-1}R^{Z1-2}$、NR^{Z1-2}、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})N(R^{Z1-2})$、Ｏ、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})S$、および$-CR^{Z1-1}=CR^{Z1-1}-$からなる群から選択され、
R^{Z1-1}が、ＨまたはR^{14}であり、R^{Z1-2}が、ＨまたはR^{14}であり、
Z^2が、$CR^{Z2-1}R^{Z2-2}$、NR^{Z2-2}、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})N(R^{Z2-2})$、Ｏ、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})S$、および$-CR^{Z2-1}=CR^{Z2-1}-$からなる群から選択され、
R^{Z2-1}が、ＨまたはR^{14}であり、R^{Z2-2}が、ＨまたはR^{14}であり、
Z^3が、各出現において独立して、ＣＨ、CR^{14}、またはＮであり、
R^{13}が、水素もしくはR^{14}であるか、またはR^{13}およびR^{Z1-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^1との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{13}およびR^{Z2-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^2との間に二重結合を形成し、
ｘ１は、０、１、２、３、または４であり、
（ｉｉｉ）m^2が０であり、n^2が０であり、q^2が０であり、p^2が１である場合、R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、A^2は、式（A^2-a）の置換基であり、
【化５】



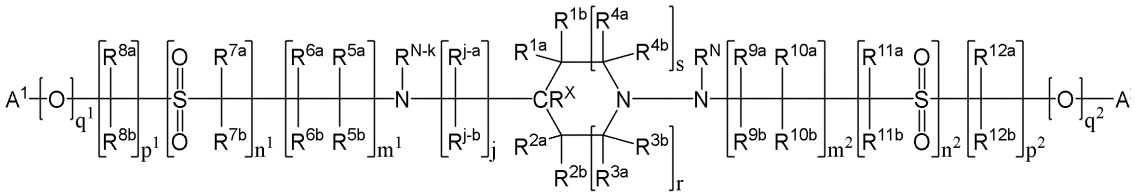
（A^2-a）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Z^4が、$CR^{Z4-1}R^{Z4-2}$、NR^{Z4-2}、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})N(R^{Z4-2})$、Ｏ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})S$、および$-CR^{Z4-1}=CR^{Z4-1}-$からなる群から選択され、
R^{Z4-1}が、ＨまたはR^{16}であり、R^{Z4-2}が、ＨまたはR^{16}であり、
Z^5が、$CR^{Z5-1}R^{Z5-2}$、NR^{Z5-2}、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})N(R^{Z5-2})$、Ｏ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})S$、お

よび－ＣＲ$^{Ｚ５－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ５－１}$－からなる群から選択され、
Ｒ$^{Ｚ５－１}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、Ｒ$^{Ｚ５－２}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、
Ｚ^{６}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{１６}、またはＮであり、
Ｒ^{１５}が、水素もしくはＲ^{１６}であるか、またはＲ^{１５}およびＲ$^{Ｚ４－２}$が一緒になって、Ｒ^{１５}を有する炭素原子とＺ^{４}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{１５}およびＲ$^{Ｚ５－２}$が一緒になって、Ｒ^{１５}を有する炭素原子とＺ^{５}との間に二重結合を形成し、
ｘ２が、０、１、２、３、または４である、式（Ａ^{２}－ａ）の置換基、
（ｉｖ）ＸがＣＲ^{Ｘ}である場合、ｋは１であり、
（ｖ）ＸがＮであり、ｊが１であり、ｋが１である場合、Ｒ$^{ｊ－ａ}$およびＲ$^{ｊ－ｂ}$は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、
（ｖｉ）ＸがＮであり、ｊが０であり、ｋが１である場合、（ｖｉ－ａ）、（ｖｉ－ｂ）、（ｖｉ－ｃ）、または（ｖｉ－ｄ）のうちの少なくとも１つが適用され、
（ｖｉ－ａ）Ａ^{１}が、１つ以上のＲ^{１４}置換基で置換されているＣ$_{６}$－Ｃ$_{１４}$アリールであり、
（ｖｉ－ｂ）Ａ^{１}が、任意選択的に１つ以上のＲ^{１４}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールであり、
（ｖｉ－ｃ）Ａ^{２}が、１つ以上のＲ^{１６}置換基で置換されているＣ$_{６}$－Ｃ$_{１４}$アリールであり、
（ｖｉ－ｄ）Ａ^{２}が、任意選択的に１つ以上のＲ^{１６}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールであり、かつ
（ｖｉｉ）ＸがＮであり、ｊが０であり、ｋが０であり、ｍ^{１}が１であり、ｎ^{１}が０であり、ｐ^{１}が０であり、ｑ^{１}が０である場合、Ａ^{１}は、式（Ａ^{１}－ａ）の置換基であることを条件とする。

【請求項２】
ｋが、１であり、Ｘが、ＣＲ^{Ｘ}であり、前記式（Ｉ）の化合物が、式（ＩＩ）の化合物である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

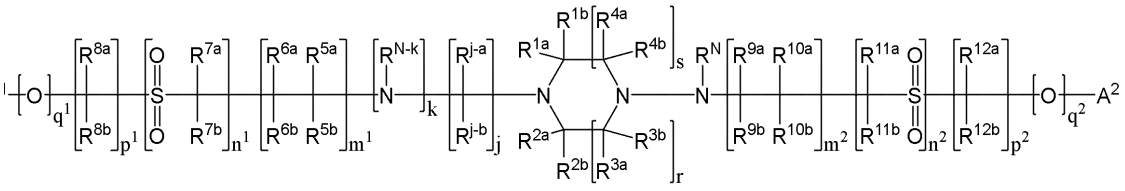
【化６】



（ＩＩ）

【請求項３】
Ｘが、Ｎであり、前記式（Ｉ）の化合物が、式（ＩＩＩ）の化合物である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

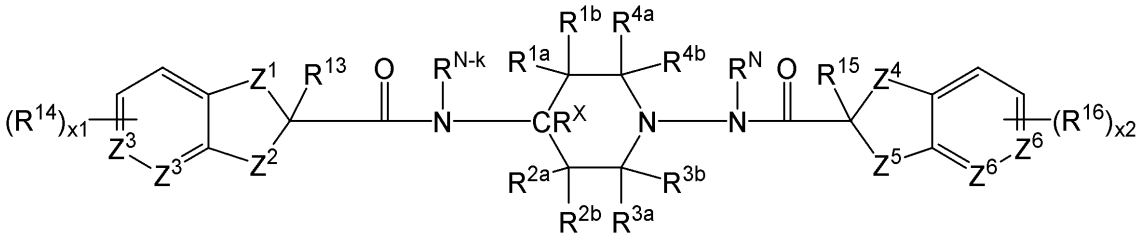
【化７】



（ＩＩＩ）

【請求項４】
前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－１－１）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化８】

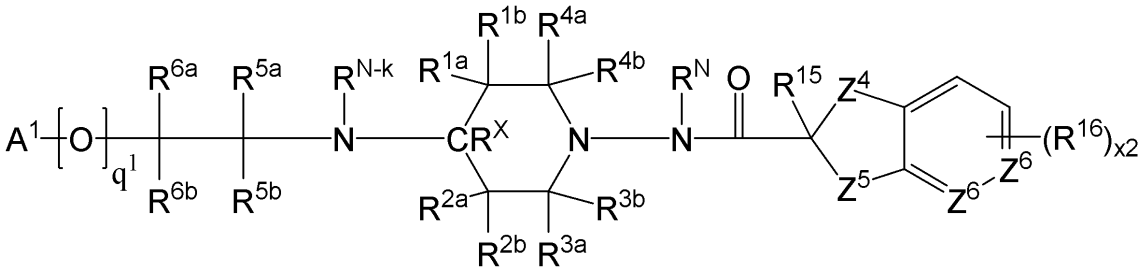


（ＩＩ－１－１）

【請求項５】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－１－２）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化９】

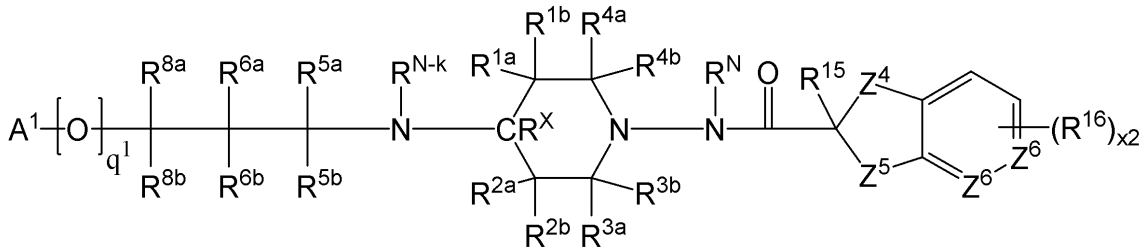


（ＩＩ－１－２）

【請求項６】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－１－３）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１０】

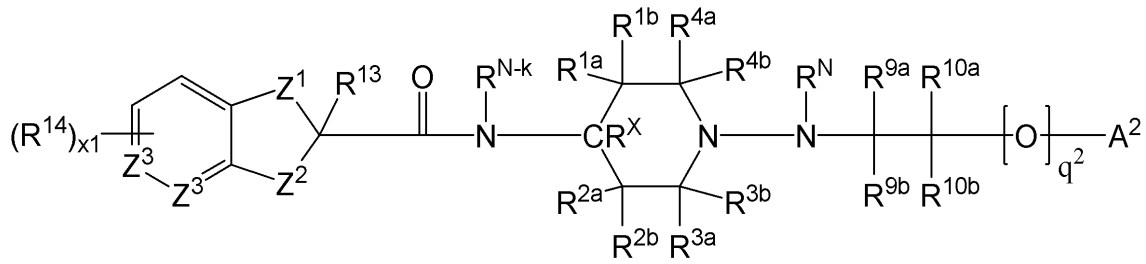


（ＩＩ－１－３）

【請求項７】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－２－１）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１１】

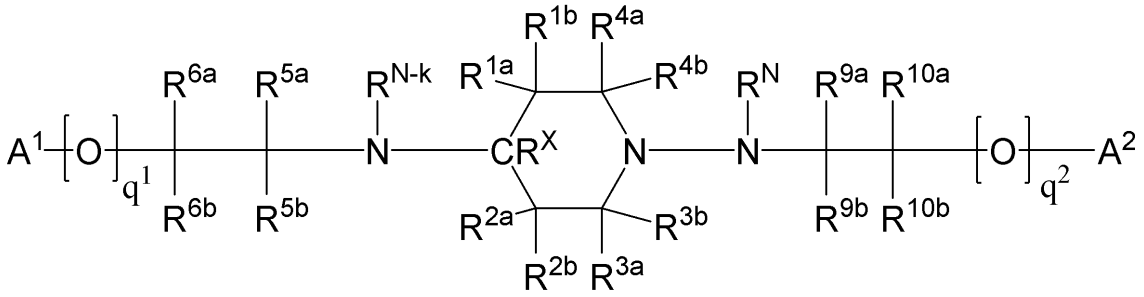


（ＩＩ－２－１）

【請求項８】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－２－２）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１２】

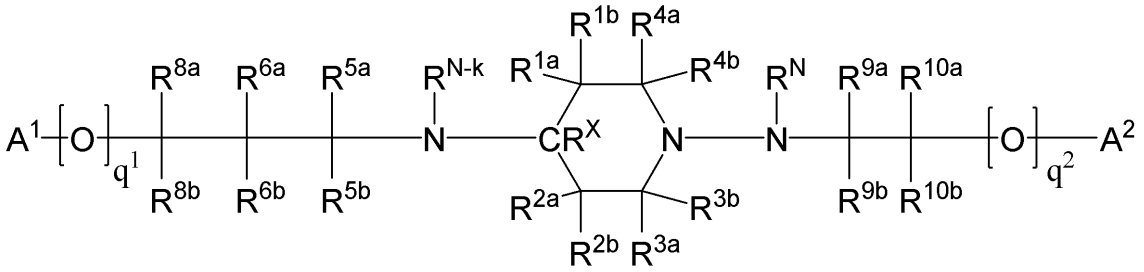


（ＩＩ－２－２）

【請求項９】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－２－３）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３】

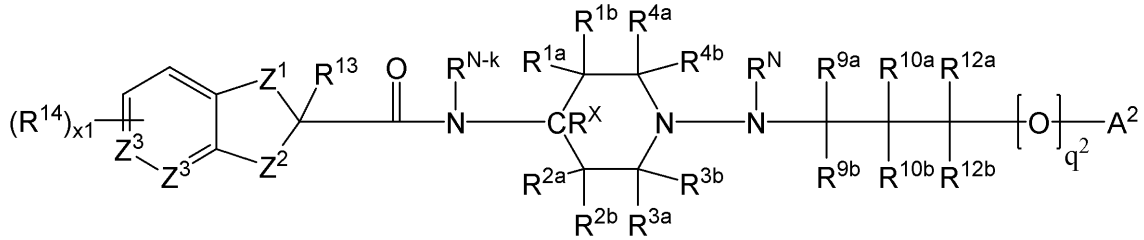


（ＩＩ－２－３）

【請求項１０】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－３－１）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１４】

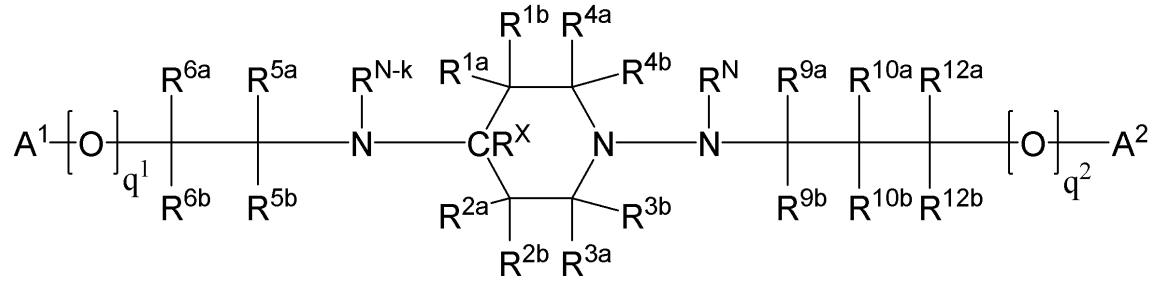


（ＩＩ－３－１）

【請求項１１】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－３－２）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１５】

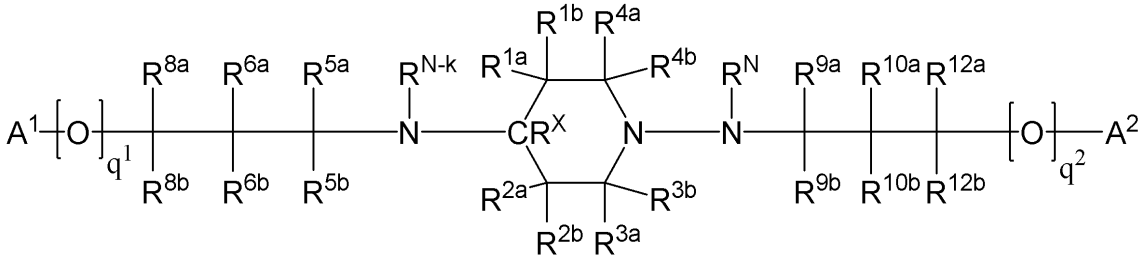


（ＩＩ－３－２）

【請求項１２】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩ－３－３）の化合物である、請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１６】

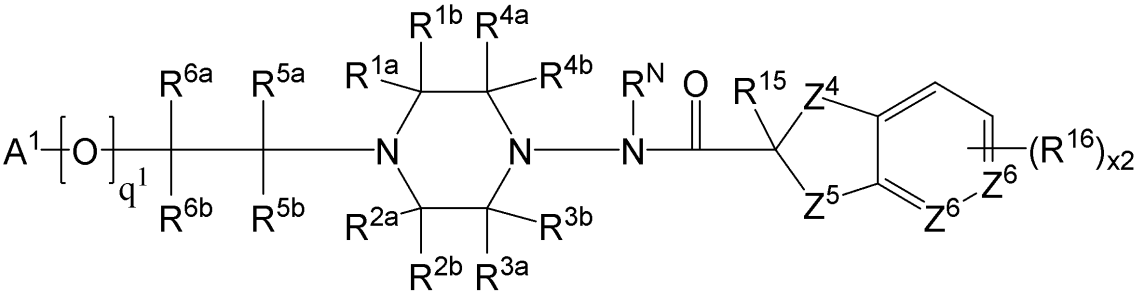


（ＩＩ－３－３）

【請求項１３】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－１－２）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１７】

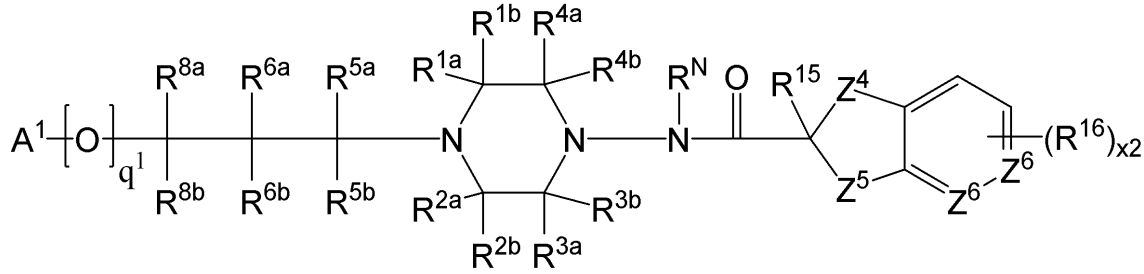


（ＩＩＩ－１－２）

【請求項１４】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－１－３）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１８】

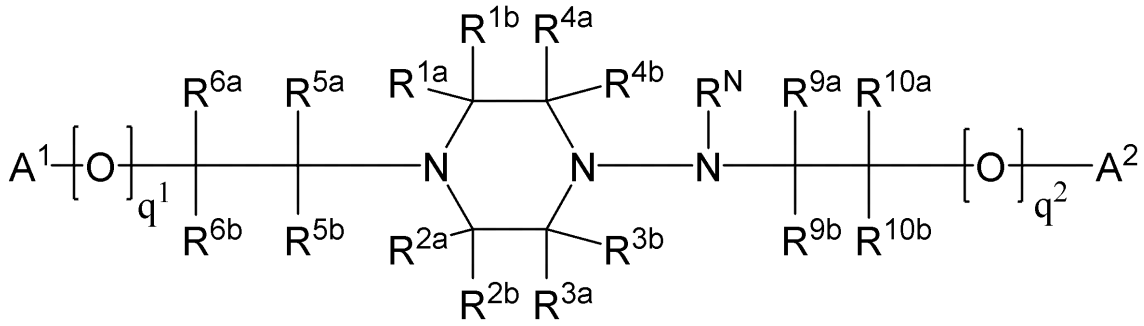


（ＩＩＩ－１－３）

【請求項１５】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－２－２）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１９】

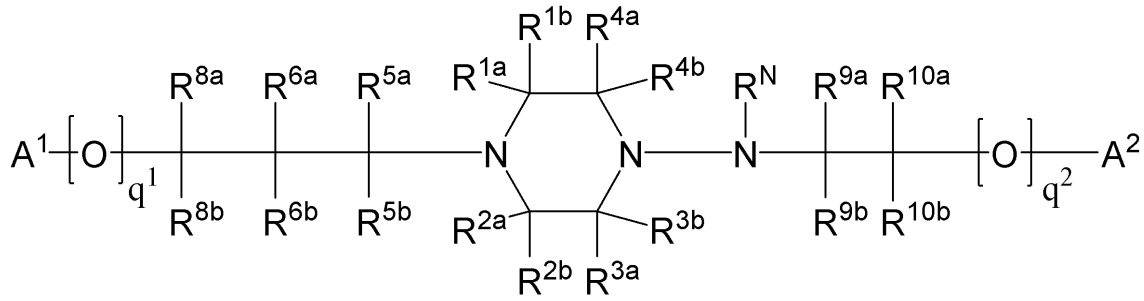


（ＩＩＩ－２－２）

【請求項１６】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－２－３）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化２０】

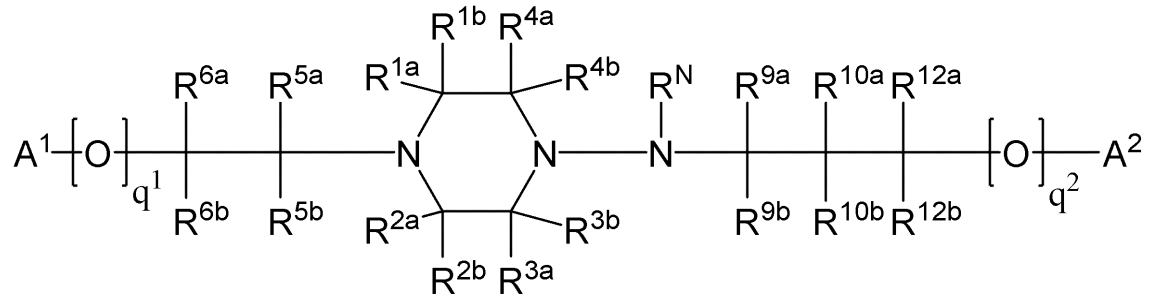


（ＩＩＩ－２－３）

【請求項１７】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－３－２）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化２１】

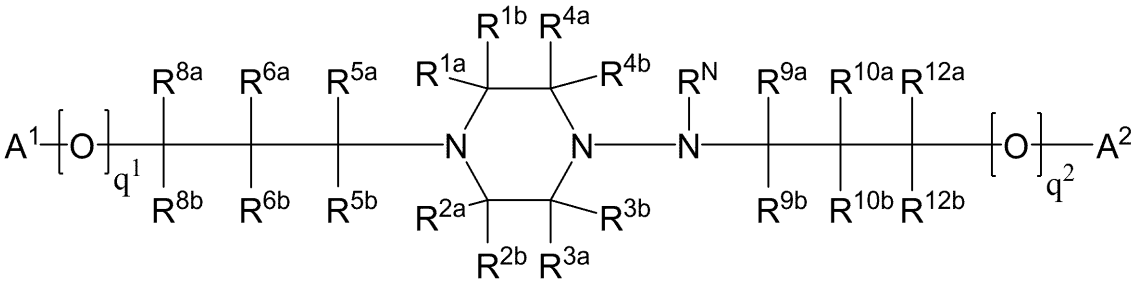


（ＩＩＩ－３－２）

【請求項１８】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－３－３）の化合物である、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化２２】

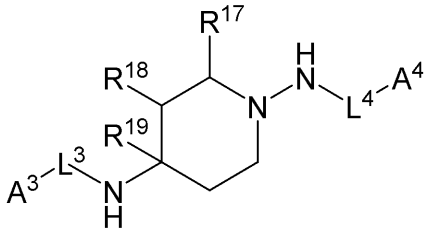


（ＩＩＩ－３－３）

【請求項１９】

式（ＩＶ）の化合物、

【化２３】



（ＩＶ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

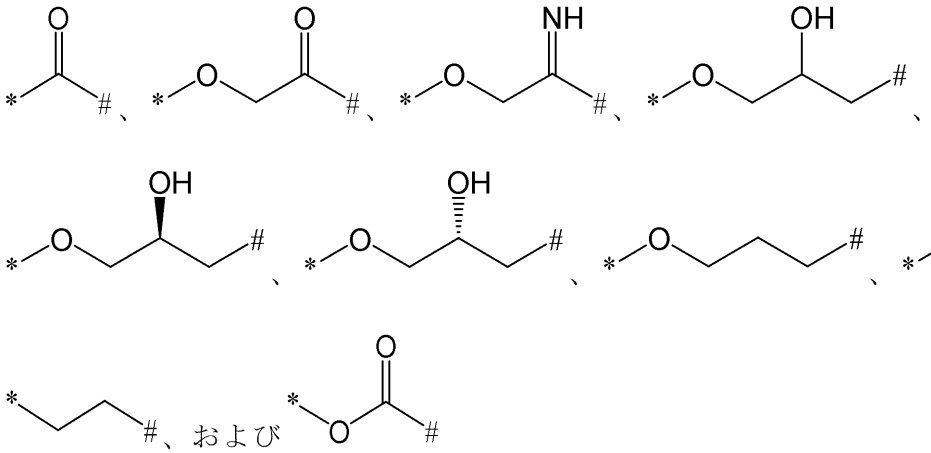
Ｒ^{17}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{18}が、水素またはハロゲンであり、

Ｒ^{19}は、水素またはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり、

Ｌ^{3}が、

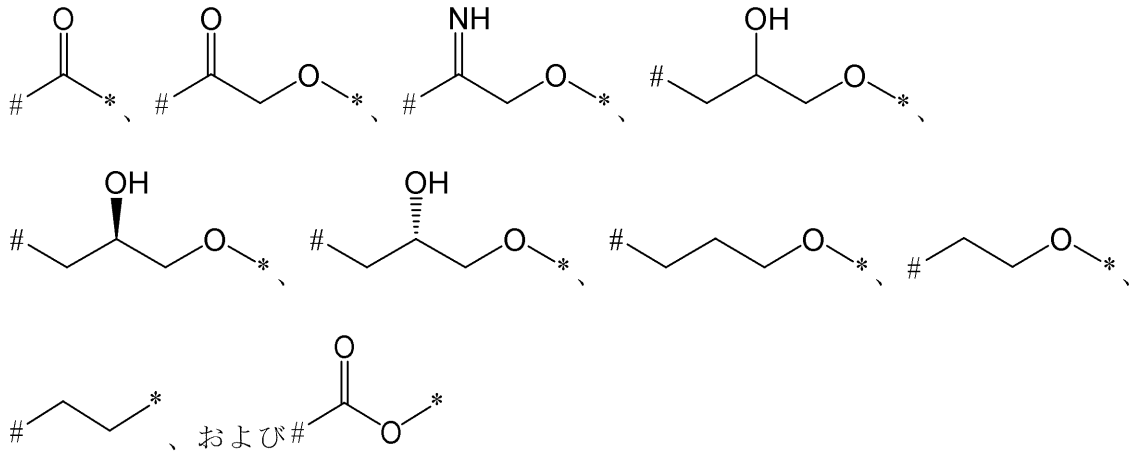
【化２４】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{3}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{4}が、

【化２５】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{4}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

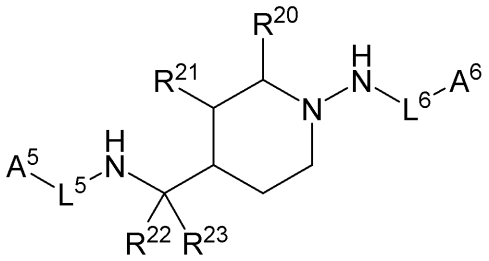
Ａ^{3}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

Ａ^{4}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＩＶ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

式（Ｖ）の化合物、

【化２６】



（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

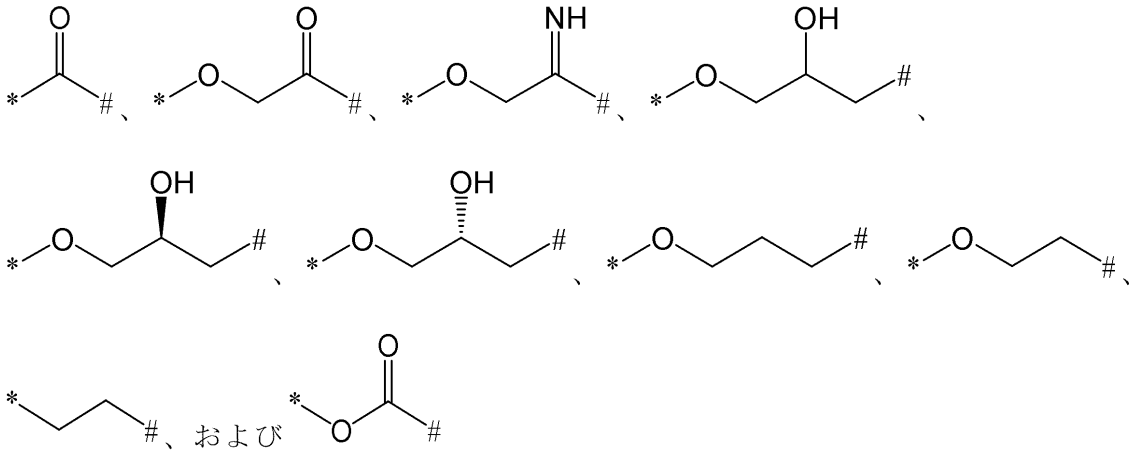
Ｒ^{20}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{21}が、水素またはハロゲンであり、

R^{22}およびR^{23}は両方とも水素であるか、またはR^{22}およびR^{23}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、

L^5が、

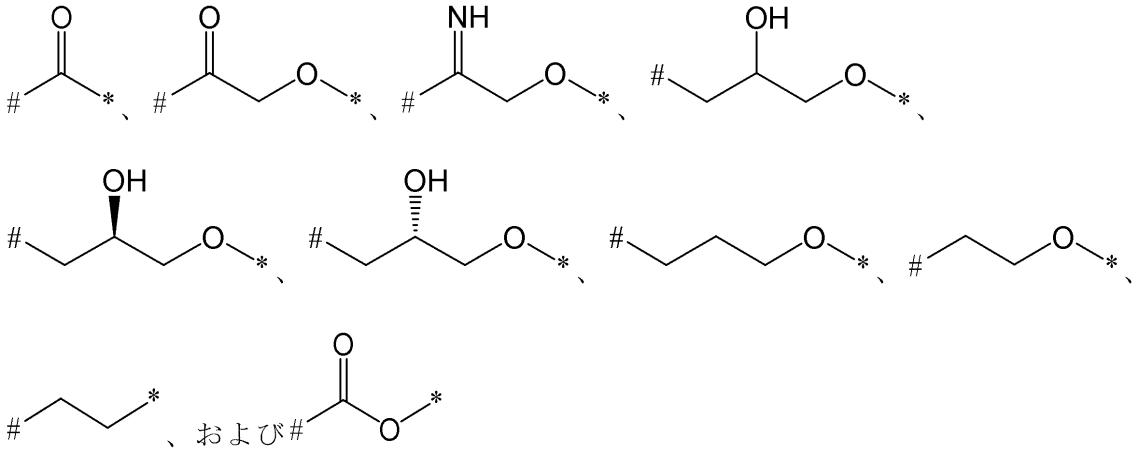
【化２７】



からなる群から選択され、式中、＊が、A^5への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

L^6が、

【化２８】



からなる群から選択され、式中、＊が、A^6への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

A^5が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

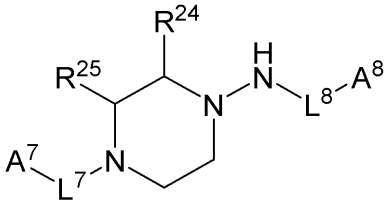
A^6が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキ

ル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

式（ＶＩ）の化合物、

【化２９】



（ＶＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

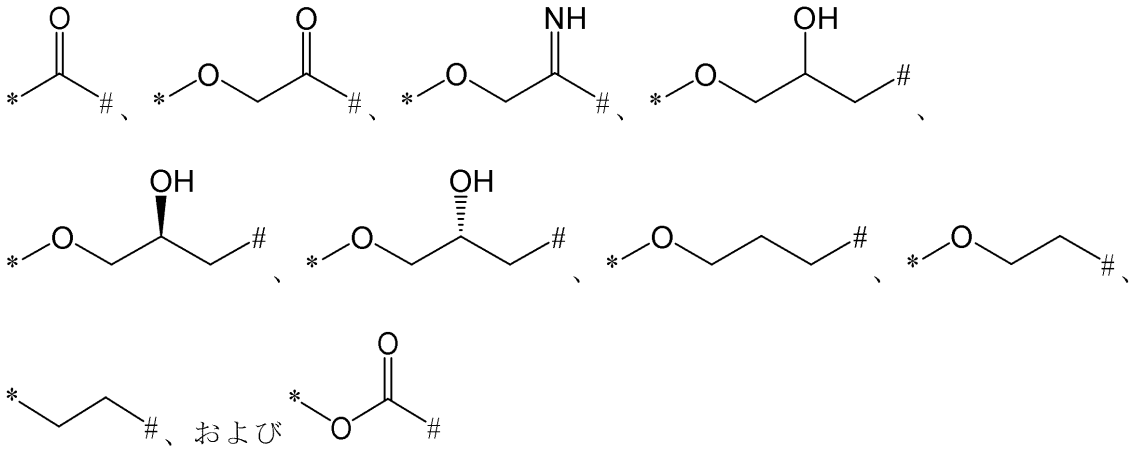
式中、

Ｒ^{24}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{25}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{7}が、

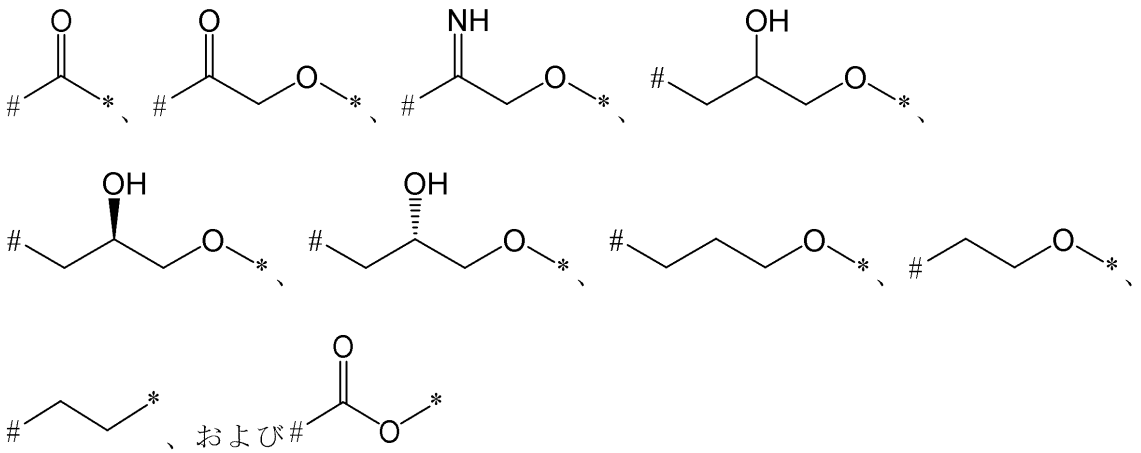
【化３０】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{7}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{8}が、

【化３１】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{8}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

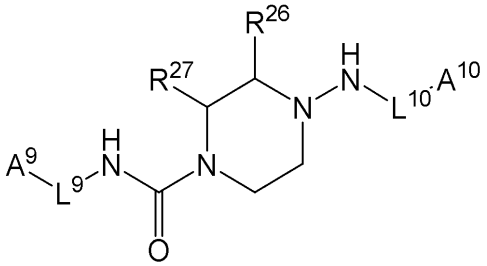
A^7が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

A^8が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＶＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

式（ＶＩＩ）の化合物、

【化３２】



（ＶＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

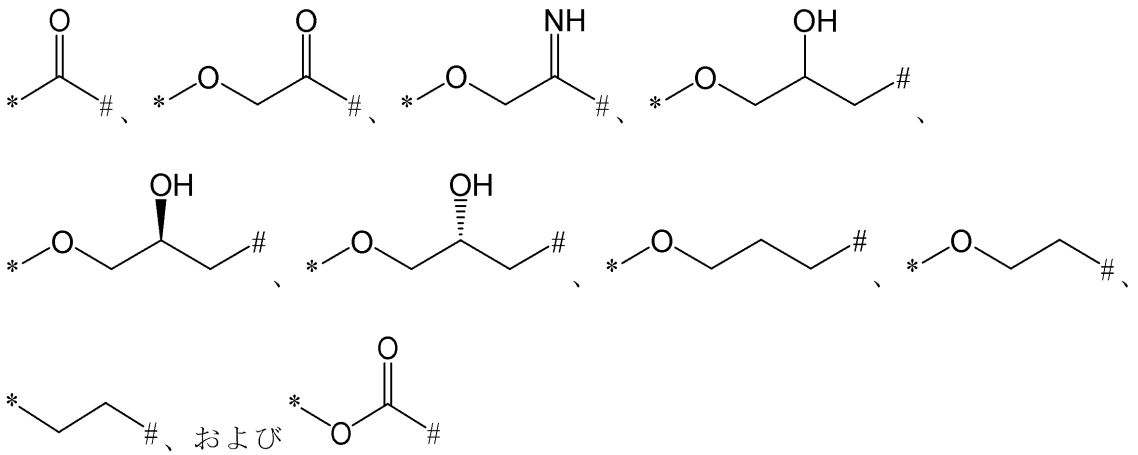
式中、

R^{26}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

R^{27}は、水素またはハロゲンであり、

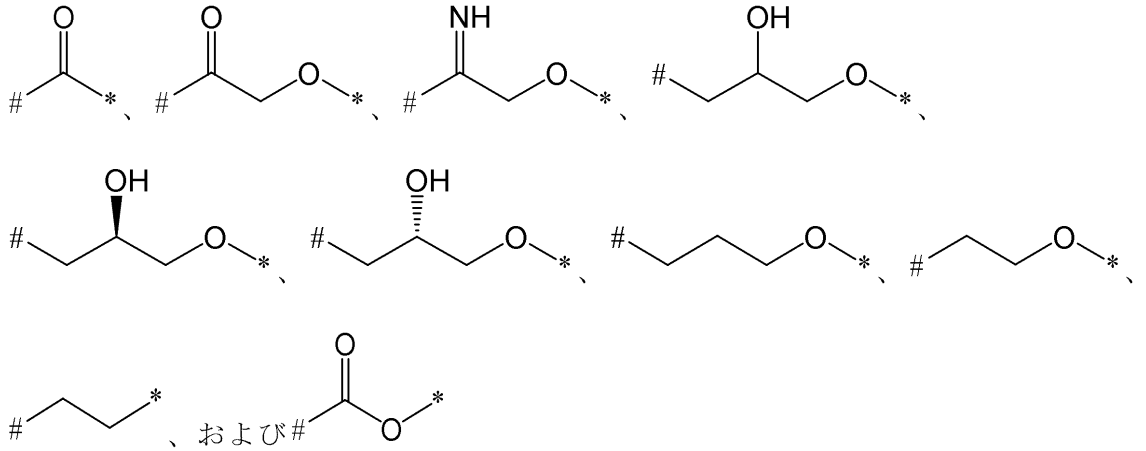
L^9が、

【化３３】

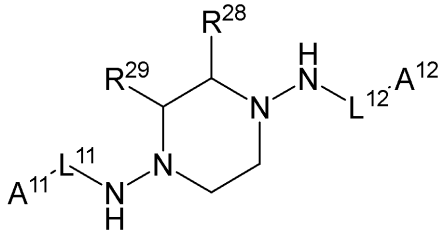


からなる群から選択され、式中、＊が、A^9への結合点を表し、＃が、分子の残部への結

合点を表し、
L^{10}が、
【化３４】



からなる群から選択され、式中、＊が、A^{10}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
A^{9}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、
A^{10}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＶＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
式（ＶＩＩＩ）の化合物、
【化３５】



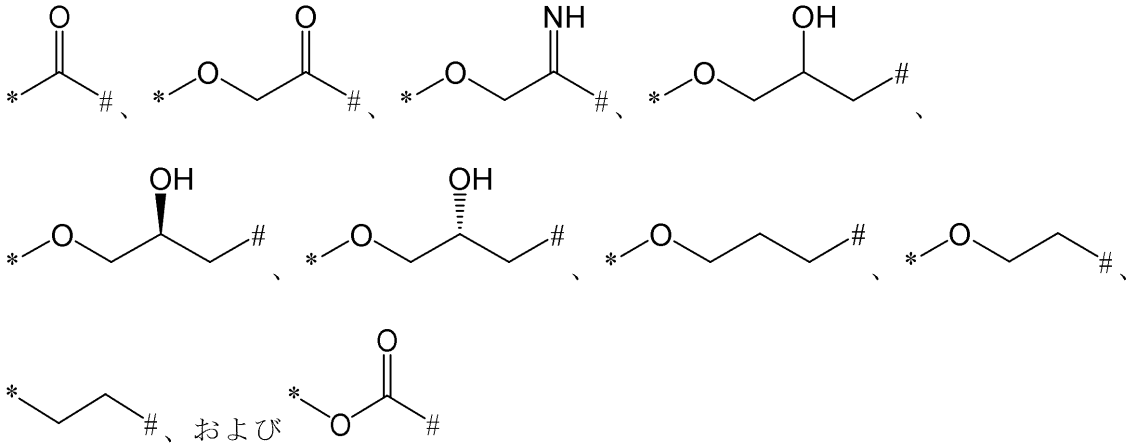
（ＶＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
R^{28}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

R^{29}は、水素またはハロゲンであり、

L^{11}が、

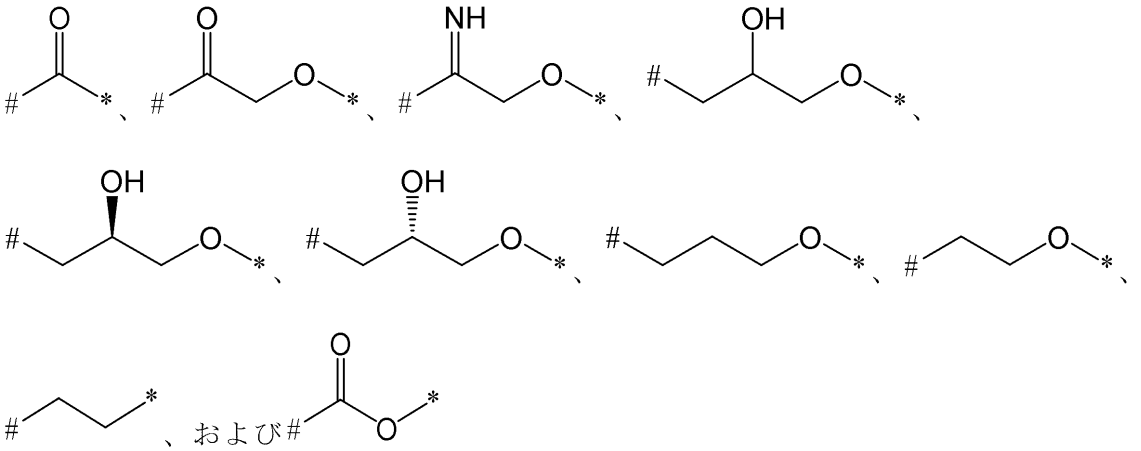
【化３６】



からなる群から選択され、式中、＊が、A^{11}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

L^{12}が、

【化３７】

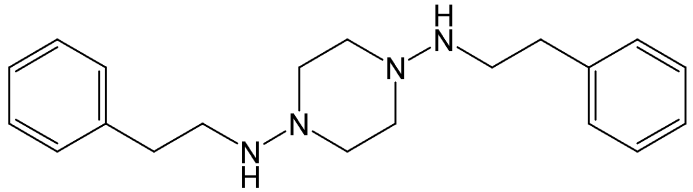


からなる群から選択され、式中、＊が、A^{12}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

A^{11}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

A^{12}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個

の置換基で任意選択的に置換され、
但し、前記式（ＶＩＩＩ）の化合物は、
【化３８】



ではないことを条件とする、式（ＶＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
表１の化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
化合物１～７５からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
請求項１～２５のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。
【請求項２７】
統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路によって媒介される疾患または障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の、請求項２６に記載の薬学的組成物を前記個体に投与することを含む、方法。
【請求項２８】
前記化合物、前記薬学的に許容される塩、または前記薬学的組成物が、治療有効量の１つ以上の追加の抗癌剤と組み合わせて投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記疾患または障害が、ｅＩＦ２αのリン酸化および／またはｅＩＦ２Ｂのグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性によって媒介される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記疾患または障害が、タンパク質合成の減少によって媒介される、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記疾患または障害が、ＡＴＦ４、ＣＨＯＰ、またはＢＡＣＥ－１の発現によって媒介される、請求項２７～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記疾患または障害が、神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、代謝症候群、癌、血管疾患、眼疾患、筋骨格疾患、または遺伝子障害である、請求項２７～３１のいずれかに記載の方法。
【請求項３３】
前記疾患が、白質消失病、ＣＮＳ髄鞘形成不全を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）疾患、認知障害、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、外傷性脳損傷、術後認知機能障害（ＰＣＤ）、神経耳科症候群、聴力損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症もしくは認知障害、関節炎、乾癬性関節症、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植拒絶、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎もしくは炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、全身性エリテマトーデス、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、アルコール性脂肪肝、肥満、ブドウ糖不耐症、インスリン抵抗性、高血糖症、脂肪肝、脂質異常症、

高脂血症、２型糖尿病、膵臓癌、乳癌、腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、腎臓癌、食道癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、多発性骨髄腫、分泌細胞癌、甲状腺癌、胃腸癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸癌、黒色腫、悪性神経膠腫、膠芽腫、多形膠芽腫、星細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、導管癌、腺扁平上皮癌、腎芽腫、腺房細胞癌、肺癌、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（ＭＧＵＳ）、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ペリツェウス・メルツバッハー病、アテローム性動脈硬化症、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、血管拡張症もしくはリンパ浮腫、緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管疾患、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、酒さ、シェーグレン症候群もしくは増殖性網膜症における新血管形成、高ホモシステイン血症、骨格筋萎縮、ミオパシー、筋ジストロフィー、筋消耗、サルコペニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、ベッカー病、筋強直性ジストロフィー、Ｘ連鎖性拡張型心筋症、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、ダウン症候群、ＭＥＨＭＯ症候群、骨幹端軟骨異形成症、シュミット型（ＭＣＤＳ）、うつ病、または社会的行動障害である、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】

タンパク質を生成する方法であって、前記タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物または塩と接触させることを含む、方法。

【請求項３５】

前記化合物または塩を含むインビトロ培養培地内で前記細胞を培養することを含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を培養する方法であって、前記真核細胞を、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物または塩を含むインビトロ培養培地と接触させることを含む、方法。

【請求項３７】

前記タンパク質をコードする前記核酸が、組換え核酸である、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３８】

前記細胞が、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である、請求項３４～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

前記細胞が、酵母細胞、小麦胚芽細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸癌細胞、ベビーハムスター腎臓細胞、マウス骨髄腫細胞、ＨＴ－１０８０細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、またはヒト血液由来白血球である、請求項３４～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４０】

タンパク質を生成する方法であって、真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）と、タンパク質をコードする核酸とを含む無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系を、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物または塩と接触させることを含む、方法。

【請求項４１】

前記タンパク質が、抗体またはその断片である、請求項３４～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】

前記タンパク質が、組換えタンパク質、酵素、アレルゲンペプチド、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、または凝固因子である、請求項３４～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４３】
前記タンパク質を精製することを含む、請求項３４～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物または塩、および細胞成長のための栄養素を含む、インビトロ細胞培養培地。
【請求項４５】
タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を含む、請求項４４に記載の細胞培養培地。
【請求項４６】
タンパク質発現を誘導するための化合物をさらに含む、請求項４４または４５に記載の細胞培養培地。
【請求項４７】
前記タンパク質をコードする前記核酸が、組換え核酸である、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項４８】
前記タンパク質が、抗体またはその断片である、請求項４４～４７のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項４９】
前記タンパク質が、組換えタンパク質、酵素、アレルゲンペプチド、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、または凝固因子である、請求項４４～４７のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項５０】
前記真核細胞が、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である、請求項４４～４９のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項５１】
前記細胞が、酵母細胞、小麦胚芽細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸癌細胞、ベビーハムスター腎臓細胞、マウス骨髄腫細胞、ＨＴ－１０８０細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、またはヒト血液由来白血球である、請求項４４～４９のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項５２】
真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）と、タンパク質をコードする核酸とを、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物または塩と共に含む、無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系。
【請求項５３】
ｅＩＦ２を含む真核細胞抽出物を含む、請求項５２に記載のＣＦＰＳ系。
【請求項５４】
ｅＩＦ２Ｂをさらに含む、請求項５２または５３に記載のＣＦＰＳ系。
【請求項５５】
前記タンパク質が、抗体またはその断片である、請求項５２～５４のいずれか一項に記載のＣＦＰＳ系。
【請求項５６】
前記タンパク質が、組換えタンパク質、酵素、アレルゲンペプチド、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、または凝固因子である、請求項５２～５５のいずれか一項に記載のＣＦＰＳ系。
【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、２０１８年６月５日に出願された米国仮特許出願第６２／６８１，０７１号の優先権の利益を主張するものであり、その開示は参照によりその全体において本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本開示は、概して、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路の阻害剤として有用であり得る治療剤に関する。

【背景技術】

【０００３】

多様な細胞条件およびストレスは、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路と呼ばれる幅広く保存されたシグナル伝達経路を活性化する。ＩＳＲ経路は、ウイルス感染、低酸素、ブドウ糖およびアミノ酸欠失、癌遺伝子活性化、ＵＶ放射線、ならびに小胞体ストレスなどの内在的および外在的ストレスに応答して活性化される。これらの因子のうちの１つ以上によるＩＳＲの活性化時、真核生物開始因子２（α、β、およびγの３つのサブユニットからなるｅＩＦ２）は、そのα－サブユニット内でリン酸化され、ｅＩＦ２Ｂ複合体と結合することによって全体的なタンパク質翻訳を急速に低減する。このリン酸化は、ＧＤＰからＧＴＰへのｅＩＦ２Ｂ媒介交換（すなわち、グアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性）を阻害し、ｅＩＦ２との複合体中でｅＩＦ２Ｂを隔離し、細胞中のほとんどのｍＲＮＡの一般的なタンパク質翻訳を低減する。逆説的には、ｅＩＦ２αリン酸化はまた、それらの５'非翻訳領域（ＵＴＲ）に１つ以上の上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）を含むｍＲＮＡのサブセットの翻訳を増加させる。これらの転写産物には、転写調節因子活性化転写因子４（ＡＴＦ４）、転写因子ＣＨＯＰ、成長停止およびＤＮＡ損傷誘導性タンパク質ＧＡＤＤ３４、ならびにβ－セクレターゼＢＡＣＥ－１が含まれる。

【０００４】

動物において、ＩＳＲは、とりわけ、学習記憶、免疫、中間代謝、インスリン生成、および小胞体における変性タンパク質ストレスに対する抵抗などの多様なプロセスに関与する広範な翻訳および転写プログラムを調節する。ＩＳＲ経路の活性化はまた、癌、神経変性疾患（筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン疾患、または以前の疾患など）、代謝疾患（代謝症候群）、自己免疫疾患、炎症性疾患（嚢胞性線維症など）、筋骨格疾患（ミオパシーなど）、血管疾患、および眼疾患を含む多数の病理学的状態に関連している。

【発明の概要】

【０００５】

化合物またはその塩の製造および使用方法と同様に、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路の阻害剤が記載される。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】ＩＳＲＩＢ（トランス－Ｎ，Ｎ'－１，４－シクロヘキサンジイルビス［２－（４－クロロフェノキシ）－アセトアミド）についてのルシフェラーゼアッセイを使用した、ストレスＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＡＴＦ４の阻害のためのＩＣ$_{50}$滴定を示す。ＩＳＲＩＢのＩＣ$_{50}$は、５ｎＭであることが見出された。

【図２】１０ｎＭ、３１．６ｎＭ、１００ｎＭ、３１６ｎＭ、または１０００ｎＭのＩＳＲＩＢへの曝露後のストレスＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるタンパク質翻訳の回復パーセントを示す。

【図３】化合物４のルシフェラーゼアッセイを使用した、ストレスＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＡＴＦ４の阻害のためのＩＣ$_{50}$滴定を示す。化合物４のＩＣ$_{50}$は、３．１ｎＭであることが見出された。

【図４】１μＭのＩＳＲＩＢまたは化合物４への曝露後のストレスＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるタンパク質翻訳の回復パーセントを示す。

【図５Ａ】ＩＳＲＩＢとのインキュベーションありまたはなしで、ＷＴ　Ｃ５７ＢＬ／６マウスまたはトランスジェニックＡＰＰ／ＰＳ１マウスからの刺激海馬スライスの長期増

強（ＬＴＰ）を示す。ＬＴＰは、シータバースト刺激（ＴＢＳ）の２０分前からＴＢＳの６０分後まで測定したフィールド興奮性シナプス後電位（ｆＥＰＳＰ）の傾斜に基づいていた。
【図５Ｂ】６０分後の刺激された海馬スライスのＬＴＰ（ｆＥＰＳＰに基づく）を示す。
【図６】非ストレス状態（ビヒクル）での、またはＴｇストレス単独での、または示される濃度の化合物５８の存在下でのＡＴＦ４発現を示す。
【図７】７ＰＡ２　ＣＨＯ細胞からのＣＭと共に単独でインキュベートした後、または示される濃度の化合物５８の存在下でのＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるＡＴＦ４発現を示す。
【図８Ａ】摂食マウスおよびビヒクルまたは化合物５８のいずれかで処置された絶食マウスの重量を示す。
【図８Ｂ】摂食マウスおよびビヒクルまたは化合物５８のいずれかで処置された絶食マウスにおける大腿四頭筋の重量を示す。
【図８Ｃ】ビヒクルまたは化合物５８で処置された摂食または絶食動物からの各マウスの大腿四頭筋試料におけるピューロマイシン標識の免疫ブロットを提示する。各レーンは、各マウスに由来する試料に対応する。
【図８Ｄ】ビヒクルまたは化合物５８で処置された摂食または絶食動物からの筋肉におけるタンパク質合成のパーセントを示す。
【図８Ｅ】摂食マウス、またはビヒクルもしくは化合物５８で処置された絶食マウスに由来する大腿四頭筋のＡＴＦ４および筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１の発現を示す。
【図８Ｆ】摂食マウス、またはビヒクルもしくは化合物５８で処置された絶食マウスに由来する大腿四頭筋のＡＴＦ４発現のパーセントを示す。
【図８Ｇ】摂食マウス、またはビヒクルもしくは化合物５８で処置された絶食マウスに由来する大腿四頭筋のアトロギン発現のパーセントを示す。
【図９Ａ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスからの可動および固定後肢の腓腹筋試料におけるピューロマイシン標識の免疫ブロットを提示する。各レーンは、示される後肢に由来する試料に対応する。
【図９Ｂ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスに由来する腓腹筋からの可動および固定後肢切片におけるタンパク質合成のパーセントを示す。
【図９Ｃ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの可動および固定後肢に由来する腓腹筋のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を示す。
【図９Ｄ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの可動および固定後肢に由来する腓腹筋のＡＴＦ４発現のパーセントを示す。
【図９Ｅ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの可動および固定後肢に由来する腓腹筋のアトロギン－１発現のパーセントを示す。
【図９Ｆ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの可動および固定後肢に由来する腓腹筋のＭｕＲＦ－１発現のパーセントを示す。
【図１０Ａ】対照およびビヒクルまたは化合物５８で処置されたＣＴ２６腫瘍を有するマウスに由来する腓腹筋のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を示す。
【図１０Ｂ】対照およびビヒクルまたは化合物５８で処置されたＣＴ２６腫瘍を有するマウスに由来する腓腹筋のＡＴＦ４発現のパーセントを示す。
【図１０Ｃ】対照およびビヒクルまたは化合物５８で処置されたＣＴ２６腫瘍を有するマウスに由来する腓腹筋のアトロギン－１発現のパーセントを示す。
【図１０Ｄ】対照およびビヒクルまたは化合物５８で処置されたＣＴ２６腫瘍を有するマウスに由来する腓腹筋のＭｕＲＦ－１発現のパーセントを示す。
【図１１Ａ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの対照および脱神経後肢に由来する前脛骨のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を示す。

【図１１Ｂ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの対照および脱神経後肢に由来する前脛骨のＡＴＦ４発現のパーセントを示す。
【図１１Ｃ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの対照および脱神経後肢に由来する前脛骨のアトロギン－１発現のパーセントを示す。
【図１１Ｄ】ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの対照および脱神経後肢に由来する前脛骨のＭｕＲＦ－１発現のパーセントを示す。
【図１２Ａ】未処理（ビヒクル）または１μＭもしくは５μＭの化合物５８による処置ＣＨＯ細胞における２４時間後のＧＦＰの発現を示す。
【図１２Ｂ】未処理（ビヒクル）または１μＭもしくは５μＭの化合物５８による処置ＣＨＯ細胞における２４時間後のＧＦＰの発現パーセントを示す。
【図１３】未処理ＭＥＦ細胞（未処理）、またはｓｉＲＮＡ混合物なしのトランスフェクション培地で処理された（ビヒクル）もしくはｓｉＲＮＡ混合物単独でのトランスフェクション培地で処理されるか（ＧＲＮ７）、１μＭもしくは５μＭの化合物５８の存在下でのＭＥＦにおける４８時間後のＰＧＲＮの発現を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００７】
ＩＳＲ経路を阻害することができる治療剤を含む化合物が本明細書に記載される。これらの化合物は、本明細書に記載されるある特定の病理学的状態の予防および／もしくは治療、ならびに／またはタンパク質翻訳の増加より益を得るであろうバイオテクノロジー用途において使用することができる。
【０００８】
定義
本明細書で使用される場合、別途明示されない限り、「ａ」、「ａｎ」などの用語の使用は、１つ以上を指す。
【０００９】
本明細書における値またはパラメータの「約」への言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（および説明する）。例えば、「約Ｘ」を参照する説明は、「Ｘ」の説明を含む。
【００１０】
本明細書で使用される「アルキル」は、別段の記載がない限り、指定された炭素原子の数を有する飽和直鎖（すなわち、非分岐状）または分岐状の一価炭化水素鎖またはこれらの組み合わせを指し、これらを含む（すなわち、C_1－C_{10}は、１～１０個の炭素原子を意味する）。特定のアルキル基は、１～２０個の炭素原子（「C_1－C_{20}アルキル」）、１～１０個の炭素原子（「C_1－C_{10}アルキル」）、６～１０個の炭素原子（「C_6－C_{10}アルキル」）、１～６個の炭素原子（「C_1－C_6アルキル」）、２～６個の炭素原子（「C_2－C_6アルキル」）、または１～４個の炭素原子（「C_1－C_4アルキル」）を有するものである。アルキル基の例には、これらに限定されないが、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、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、および同等のものなどの基が挙げられる。
【００１１】
本明細書で使用される「アルキレン」は、アルキルと同じ残基を指すが、二価性を有する。特定のアルキレン基は、１～２０個の炭素原子（「C_1－C_{20}アルキレン」）、１～１０個の炭素原子（「C_1－C_{10}アルキレン」）、６～１０個の炭素原子（「C_6－C_{10}アルキレン」）、１～６個の炭素原子（「C_1－C_6アルキレン」）、１～５個の炭素原子（「C_1－C_5アルキレン」）、１～４個の炭素原子（「C_1－C_4アルキレン」）、または１～３個の炭素原子（「C_1－C_3アルキレン」）を有するものである。アルキレンの例には、これらに限定されないが、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、イソプロピレン（－$CH_2CH(CH_3)$－）、ブチレン（－$CH_2(CH_2)_2CH_2$－）、イソブチレン（－CH

$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－）、ペンチレン（－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_3$ＣＨ$_2$－）、ヘキシレン（－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ$_2$－）、ヘプチレン（－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_5$ＣＨ$_2$－）、オクチレン（－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_6$ＣＨ$_2$－）、および同等のものなどの基が挙げられる。

【００１２】

本明細書で使用される「アルケニル」は、別段の記載がない限り、少なくとも１つのオレフィン不飽和部位（すなわち、式Ｃ＝Ｃの少なくとも１つの部分を有する）を有し、かつ指定された炭素原子の数（すなわち、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$は、２～１０個の炭素原子を意味する）を有する、不飽和直鎖（すなわち、非分岐状）または分岐状一価炭化水素鎖またはこれらの組み合わせを指し、かつそれを含む。アルケニル基は、「シス」もしくは「トランス」配置を有し得るか、または代替的に「Ｅ」もしくは「Ｚ」配置を有し得る。特定のアルケニル基は、２～２０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{20}$アルケニル」）を有する、６～１０個の炭素原子（「Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アルケニル」）を有する、２～８個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル」）を有する、２～６個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル」）を有する、または２～４個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル」）を有するものである。アルケニル基の例には、これらに限定されないが、エテニル（またはビニル）、プロプ－１－エニル、プロプ－２－エニル（またはアリル）、２－メチルプロプ－１－エニル、ブタ－１－エニル、ブタ－２－エニル、ブタ－３－エニル、ブタ－１，３－ジエニル、２－メチルブタ－１，３－ジエニル、ペント－１－エニル、ペント－２－エニル、ヘキサ－１－エニル、ヘキサ－２－エニル、ヘキサ－３－エニル、および同等のものなどの基が挙げられる。

【００１３】

本明細書で使用される「アルケニレン」は、アルケニルと同じ残基を指すが、二価性を有する。特定のアルケニレン基は、２～２０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{20}$アルケニレン」）を有する、２～１０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニレン」）を有する、６～１０個の炭素原子（「Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アルケニレン」）を有する、２～６個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン」）、２～４個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニレン」）、または２～３個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_3$アルケニレン」）を有するものである。アルケニレンの例には、これらに限定されないが、エテニレン（またはビニレン）（－ＣＨ＝ＣＨ－）、プロペニレン（－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－）、１，４－ブタ－１－エニレン（－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、１，４－ブタ－２－エニレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－）、１，６－ヘキサ－１－エニレン（－ＣＨ＝ＣＨ－（ＣＨ$_2$）$_3$ＣＨ$_2$－）、および同等のものなどの基が挙げられる。

【００１４】

本明細書で使用される「アルキニル」は、別段の記載がない限り、少なくとも１つのアセチレン不飽和部位（すなわち、式Ｃ≡Ｃの少なくとも１つの部分を有する）を有し、かつ指定された炭素原子の数（すなわち、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$は、２～１０個の炭素原子を意味する）を有する、不飽和直鎖（すなわち、非分岐状）または分岐状一価炭化水素鎖またはこれらの組み合わせを指し、かつそれを含む。特定のアルキニル基は、２～２０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{20}$アルキニル」）を有する、６～１０個の炭素原子（「Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アルキニル」）を有する、２～８個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキニル」）を有する、２～６個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル」）を有する、または２～４個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニル」）を有するものである。アルキニル基の例には、これらに限定されないが、エチニル（またはアセチレニル）、プロプ－１－イニル、プロプ－２－イニル（またはプロパルギル）、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ブタ－３－イニル、および同等のものなどの基が挙げられる。

【００１５】

本明細書で使用される「アルキニレン」は、アルキニルと同じ残基を指すが、二価性を有する。特定のアルキニレン基は、２～２０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{20}$アルキニレン」）を有する、２～１０個の炭素原子（「Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニレン」）を有する、６～

１０個の炭素原子（「C_{6}－C_{10}アルキニレン」）を有する、２～６個の炭素原子（「C_{2}－C_{6}アルキニレン」）、２～４個の炭素原子（「C_{2}－C_{4}アルキニレン」）、または２～３個の炭素原子（「C_{2}－C_{3}アルキニレン」）を有するものである。アルキニレンの例には、これらに限定されないが、エチニレン（またはアセチレニレン）（－Ｃ≡Ｃ－）、プロピニレン（－Ｃ≡ＣＣH_{2}－）、および同等のものなどの基が挙げられる。

【００１６】

本明細書で使用される「シクロアルキル」は、別段の記載がない限り、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、C_{3}－C_{10}は、３～１０個の炭素原子を意味する）飽和環式一価炭化水素構造を指し、かつそれを含む。シクロアルキルは、シクロヘキシルなどの１つの環、またはアダマンチルなどの複数の環からなることができる。２つ以上の環を含むシクロアルキルは、融合、スピロ、もしくは架橋、またはこれらの組み合わせであってもよい。特定のシクロアルキル基は、３～１２個の環状炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキルは、３～８個の環状炭素原子（「C_{3}－C_{8}シクロアルキル」）を有する、３～６個の炭素原子（「C_{3}－C_{6}シクロアルキル」）を有する、または３～４個の環状炭素原子（「C_{3}－C_{4}シクロアルキル」）を有する環式炭化水素である。シクロアルキルの例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、および同等のものが挙げられる。

【００１７】

本明細書で使用される「シクロアルキレン」は、シクロアルキルと同じ残基を指すが、二価性を有する。シクロアルキレンは、融合、スピロ、または架橋され得る１つの環もしくは複数の環、またはそれらの組み合わせからなることができる。特定のシクロアルキレン基は、３～１２個の環状炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキレンは、３～８個の環状炭素原子（「C_{3}－C_{8}シクロアルキレン」）を有する、３～６個の炭素原子（「C_{3}－C_{6}シクロアルキレン」）を有する、または３～４個の環状炭素原子（「C_{3}－C_{4}シクロアルキレン」）を有する環式炭化水素である。シクロアルキレンの例には、これらに限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、ノルボニレン、および同等のものが挙げられる。シクロアルキレンは、同じ環炭素原子または異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合し得る。シクロアルキレンが２つの異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合するとき、接続結合は、互いにシスまたはトランスであり得る。例えば、シクロプロピレンは、１，１－シクロプロピレンおよび１，２－シクロプロピレン（例えば、シス－１，２－シクロプロピレンまたはトランス－１，２－シクロプロピレン）、またはそれらの混合物を含んでもよい。

【００１８】

「シクロアルケニル」は、別段の記載がない限り、少なくとも１つのオレフィン不飽和部位（すなわち、式Ｃ＝Ｃの少なくとも１つの部分を有する）を有し、指定された炭素原子の数（すなわち、C_{2}－C_{10}は、２～１０個の炭素原子を意味する）を有する、不飽和環式非芳香族一価炭化水素構造を指し、かつこれらを含む。シクロアルケニルは、シクロヘキセニルなどの１つの環、またはノルボルネニルなどの複数の環からなることができる。好ましいシクロアルケニルは、３～８個の環状炭素原子を有する不飽和環式炭化水素である（「C_{3}－C_{8}シクロアルケニル」）。シクロアルケニル基の例には、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニル、および同等のものが挙げられる。

【００１９】

本明細書で使用される「シクロアルケニレン」は、シクロアルケニルと同じ残基を指すが、二価性を有する。

【００２０】

本明細書で使用される「アリール」または「Ａｒ」は、縮合環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまた

はアントリル）を有する不飽和芳香族炭素環式基を指す。特定のアリール基は、６～１４個の環状炭素原子（「C_6－C_{14}アリール」）を有するものである。少なくとも１つの環が非芳香族である２つ以上の環を有するアリール基は、芳香族環位置または非芳香族環位置のいずれかで親構造に接続されてもよい。一変形例では、少なくとも１つの環が非芳香族である２つ以上の環を有するアリール基は、芳香族環位置で親構造に接続される。

【００２１】

本明細書で使用される「アリーレン」は、アリールと同じ残基を指すが、二価性を有する。特定のアリーレン基は、６～１４個の環状炭素原子（「C_6－C_{14}アリーレン」）を有するものである。

【００２２】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、１～１４個の環状炭素原子およびこれらに限定されないが、窒素、酸素、および硫黄などのヘテロ原子を含む、少なくとも１つの環状ヘテロ原子を有する不飽和芳香族環式基を指す。ヘテロアリール基は、縮合環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい単環（例えば、ピリジル、フリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有し得る。特定のヘテロアリール基は１～１２個の環状炭素原子および、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個の環状ヘテロ原子を有する５～１４員環、１～８個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する５～１０員環、または１～５個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する５、６、もしくは７員環である。有する５、６、もしくは７員環である。一変形例では、特定のヘテロアリール基は、１～６個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する単環式芳香族５、６、または７員環である。別の変形例では、特定のヘテロアリール基は、１～１２個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個の環状ヘテロ原子を有する多環式芳香族環である。少なくとも１つの環が非芳香族である２つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香族環位置または非芳香族環位置のいずれかで親構造に接続されてもよい。一変形例では、少なくとも１つの環が非芳香族である２つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香族環位置で親構造に接続される。ヘテロアリール基は、環炭素原子または環ヘテロ原子で親構造に接続され得る。

【００２３】

本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリールと同じ残基を指すが、二価性を有する。

【００２４】

本明細書で使用される「複素環」、「複素環式」、または「ヘテロシクリル」は、単環または複数の縮合環を有し、１～１４個の環状炭素原子および１～６個の環状ヘテロ原子、例えば、窒素、硫黄、または酸素、および同類のものを有する飽和または不飽和の非芳香族環基を指す。２つ以上の環を含む複素環は、縮合、架橋、もしくはスピロ、またはそれらの任意の組み合わせであってもよいが、ヘテロアリールを除外する。ヘテロシクリル基は、任意に独立して、本明細書に記載の１つ以上の置換基で置換され得る。特定のヘテロシクリル基は、１～１３個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個の環状ヘテロ原子を有する３～１４員環、１～１１個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個の環状ヘテロ原子を有する３～１２員環、１～９個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する３～１０員環、１～７個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する３～８員環、または１～５個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～４個の環状ヘテロ原子を有する３～６員環である。一変形例では、ヘテロシクリルは、１～２、１～３、１～４、１～５、または１～６個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～２、１～３、または１～４個の環状ヘテロ原子を有する単環式３、４、５、６、または７員環を含む。別の変形例で

は、ヘテロシクリルは、１～１２個の環状炭素原子および独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個の環状ヘテロ原子を有する多環式非芳香族環を含む。

【００２５】

本明細書で使用される「ヘテロシクリレン」は、ヘテロシクリルと同じ残基を指すが、二価性を有する。

【００２６】

「ハロ」または「ハロゲン」は、原子番号９～８５を有する第１７族の元素を指す。好ましいハロ基には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素のラジカルが挙げられる。残基が２つ以上のハロゲンで置換される場合、それは、結合されたハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって称されてもよく、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、２つ（「ジ」）または３つ（「トリ」）のハロ基で置換されているアリールおよびアルキルを指し、これは同じハロゲンであり得るが必ずしも同じではない；したがって、４－クロロ－３－フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内にある。各水素がハロ基で置き換えられるアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。好ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロメチル（－CF_3）である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、ハロゲンがアルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各Ｈの位置を取るアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の一例は、トリフルオロメトキシ（－OCF_3）である。

【００２７】

「カルボニル」は、基Ｃ＝Ｏを指す。

【００２８】

「チオカルボニル」は、基Ｃ＝Ｓを指す。

【００２９】

「オキソ」は、部分＝Ｏを指す。

【００３０】

「任意に置換されている」とは、別段の定めがない限り、基が、置換基が同じであっても異なっていてもよいその基のために列挙される置換基のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５個）によって非置換または置換され得ることを意味する。一実施形態では、任意に置換されている基は、１つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換されている基は、２つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換されている基は、３つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換されている基は、４つの置換基を有する。いくつかの実施形態では、任意に置換されている基は、１～２、１～３、１～４、１～５、２～３、２～４、または２～５個の置換基を有する。一実施形態では、任意に置換されている基は、非置換である。

【００３１】

別途明示されない限り、本明細書で使用される「個体」は、これらに限定されないが、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、またはげっ歯類を含む哺乳動物を意図する。一変形例では、個体は、ヒトである。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。この開示の目的のために、有益または所望の結果には、これらに限定されないが、以下のうちの１つ以上が挙げられる：疾患に起因するもう１つの症状を減少させること、疾患の程度を軽減させること、疾患を安定させること（例えば、疾患の悪化を予防または遅延させること）、疾患の拡散を予防または遅延させること、疾患の発生または再発を遅延させること、疾患の進行を遅延または減速させること、疾患状態を改善すること、疾患の寛解（部分的または全体的にかかわらず）を提供すること、疾患を治療するために必要とされる１つ以上の他の薬剤の用量を減少させること、別の薬剤の効果を増強すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、および／または生存期間を延長すること。本開示の方法は、治療のこれらの態様のうちの任意の１つ以上を企図している。

【００３３】
本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所与の治療形態で有効であるべき本発明の化合物のかかる量を意図する。当該技術分野で理解されるように、有効量は、１つ以上の用量であってもよく、すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために単回用量または複数回用量が必要とされ得る。有効量は、１つ以上の治療剤（例えば、化合物、またはその薬学的に許容される塩）を投与する文脈において考慮されてもよく、１つ以上の他の薬剤と併せて、所望または有益な結果が得られ得るか、または達成される場合、単一の薬剤は、有効量で投与されると考えてもよい。併用投与される化合物のうちのいずれかの好適な用量は、化合物の併用作用（例えば、添加効果または相乗効果）に起因して任意に低減され得る。

【００３４】
「治療有効量」は、所望の治療転帰を生じるのに十分な化合物またはその塩の量を指す。

【００３５】
本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、各単位が、必要な薬学的担体と関連して所望の治療効果を生成するように計算された所定の量の活性成分を含む、単位剤として好適な物理的に別個の単位を指す。単位剤形は、単一療法または併用療法を含み得る。

【００３６】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学的でないまたはそうでなければ望ましくない材料を意味し、例えば、材料は、いかなる有意な望ましくない生物学的効果も引き起こすことなく、またはそれに含まれる組成物の他の構成成分のいずれかと有害な様式で相互作用することなく、患者に投与される薬学的組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、好ましくは、毒性学的および製造試験の必要な基準を満たしており、かつ／または米国食品医薬品局によって準備された非活性成分ガイドに含まれる。

【００３７】
「薬学的に許容される塩」は、遊離（非塩）化合物の生物活性の少なくとも一部を保持し、個体に薬物または医薬品として投与することができる塩である。かかる塩には、例えば、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、および同類のものなどの無機酸で形成されるか、または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸で形成される酸付加塩；（２）親化合物中に存在する酸性陽子が金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土イオン、またはアルミニウムイオンで置き換えられるか、または有機塩基と配位するときに形成される塩が挙げられる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、および同等のものが挙げられる。許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、および同等のものが挙げられる。薬学的に許容される塩は、製造工程において、またはその遊離酸もしくは塩基形態の本開示の精製された化合物を、それぞれ好適な有機もしくは無機塩基または酸と別々に反応させ、その後の精製中にそのように形成された塩を単離することによって、その場で調製することができる。

【００３８】
本明細書で使用される「賦形剤」という用語は、活性成分として本開示の化合物を含む錠剤などの薬物または医薬品の製造に使用され得る不活性または非活性物質を意味する。様々な物質は、限定することなく、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮／封入補助剤、クリームもしくはローション、潤滑剤、非経口投与のための溶液、咀嚼性錠剤のため材料、甘味料もしくは調味料、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質を含む、賦形剤という用語によって包含され得る。結合剤には、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ；コーティング剤には、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゲランガム、マルトデキストリン、腸溶性コーティングなどが挙げられ；圧縮／封入補助剤には、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース

、フルクトースｄｃ（ｄｃ＝「直接圧縮可能」）、ハチミツｄｃ、ラクトース（無水または一水和物；任意に、アスパルテーム、セルロース、または微結晶セルロースと組み合わせて）、デンプンｄｃ、スクロースなどが挙げられ；崩壊剤には、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ゲランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ；クリームまたはローションには、例えば、マルトデキストリン、カラゲナンなどが挙げられ；潤滑剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウムなどが挙げられ；咀嚼性錠剤のため材料には、例えば、デキストロース、フルクトースｄｃ、ラクトース（一水和物、任意に、アスパルテームまたはセルロースと組み合わせて）などが挙げられ；懸濁剤／ゲル化剤には、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが挙げられ；甘味料には、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースｄｃ、ソルビトール、スクロースｄｃなどが挙げられ；湿式造粒剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが挙げられる。

【００３９】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の抗原結合活性を呈する限り、これらに限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片を含む様々な抗体構造を包含する。

【００４０】

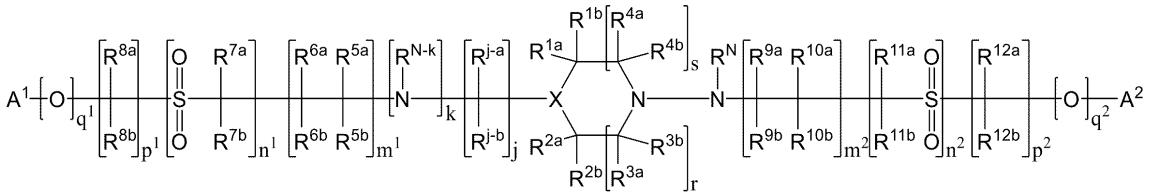
「抗体断片」は、インタクト抗体が結合する抗原に結合するインタクト抗体の一部を含む、インタクト抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、これらに限定されないが、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ'、Ｆａｂ'－ＳＨ、Ｆ（ａｂ'）２、ダイアボディ、線形抗体、一本鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【００４１】

化合物

一態様では、式（Ｉ）の化合物、

【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

m^1、m^2、n^1、n^2、p^1、p^2、q^1、およびq^2が互いに独立して、０または１であり、

ｒおよびｓが互いに独立して、０、１、または２であり、

Ｘが、ＮまたはＣR^Xであり、

R^Xが、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、およびC_2－C_6アルキニルからなる群から選択され、

ｊが、０または１であり、

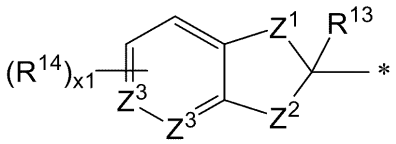
R^{j-a}およびR^{j-b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはR^{j-a}およびR^{j-b}が、両方とも水素であり、

ｋが、０または１であり、

R^{N-k}が、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

R^Nが、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

A^1が以下からなる群から選択され、
式（A^1-a）の置換基であって、
【化２】



（A^1-a）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Z^1が、$CR^{Z1-1}R^{Z1-2}$、NR^{Z1-2}、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})N(R^{Z1-2})$、O、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})O$、S、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})S$、および$-CR^{Z1-1}=CR^{Z1-1}-$からなる群から選択され、
R^{Z1-1}が、HまたはR^{14}であり、R^{Z1-2}が、HまたはR^{14}であり、
Z^2が、$CR^{Z2-1}R^{Z2-2}$、NR^{Z2-2}、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})N(R^{Z2-2})$、O、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})O$、S、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})S$、および$-CR^{Z2-1}=CR^{Z2-1}-$からなる群から選択され、
R^{Z2-1}が、HまたはR^{14}であり、R^{Z2-2}が、HまたはR^{14}であり、
Z^3が、各出現において独立して、CH、CR^{14}、またはNであり、
R^{13}が、水素もしくはR^{14}であるか、またはR^{13}およびR^{Z1-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^1との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{13}およびR^{Z2-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^2との間に二重結合を形成し、
ｘ１が、０、１、２、３、または４である、式（A^1-a）の置換基、
任意選択的に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリール、ならびに
任意選択的に１つ以上のR^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、
R^{14}が、各出現において独立して、ハロゲン、NO_2、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6ハロアルキル、－ＯＨ、$-O(C_1-C_6$アルキル）、$-O(C_1-C_6$ハロアルキル）、－ＳＨ、$-S(C_1-C_6$アルキル）、$-S(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$アルキル）、$-NH(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-N(C_1-C_6$アルキル）$_2$、$-N(C_1-C_6$ハロアルキル）$_2$、$-NR^{14-a}R^{14-b}$、－ＣＮ、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_1-C_6$アルキル）、$-C(O)O(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1-C_6$アルキル）、$-C(O)NH(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-C(O)N(C_1-C_6$アルキル）$_2$、$-C(O)N(C_1-C_6$ハロアルキル）$_2$、$-C(O)NR^{14-a}R^{14-b}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2O(C_1-C_6$アルキル）、$-S(O)_2O(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH(C_1-C_6$アルキル）、$-S(O)_2NH(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-S(O)_2N(C_1-C_6$アルキル）$_2$、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ハロアルキル）$_2$、$-S(O)_2NR^{14-a}R^{14-b}$、$-OC(O)H$、$-OC(O)(C_1-C_6$アルキル）、$-OC(O)(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-N(H)C(O)H$、$-N(H)C(O)(C_1-C_6$アルキル）、$-N(H)C(O)(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-N(C_1-C_6$アルキル）$C(O)H$、$-N(C_1-C_6$アルキル）$C(O)(C_1-C_6$アルキル）、$-N(C_1-C_6$アルキル）$C(O)(C_1-C_6$ハロアルキル）、$-N(C_1-C_6$ハロアルキル）$C(O)H$、$-N(C_1-C_6$ハロアルキル）$C(O)(C_1-C_6$アルキル）、$-N(C_1-C_6$ハロアルキル）$C(O)(C_1-C_6$ハロアルキ

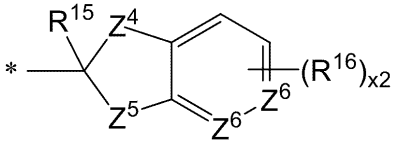
ル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）からなる群から選択され、

Ｒ$^{14-a}$およびＲ$^{14-b}$が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、

Ａ^{2}が以下からなる群から選択され、

式（Ａ^2－ａ）の置換基であって、

【化３】



（Ａ^2－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Ｚ^{4}が、ＣＲ$^{Z4-1}$Ｒ$^{Z4-2}$、ＮＲ$^{Z4-2}$、Ｃ（Ｒ$^{Z4-1}$Ｒ$^{Z4-2}$）Ｎ（Ｒ$^{Z4-2}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Z4-1}$Ｒ$^{Z4-2}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Z4-1}$Ｒ$^{Z4-2}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Z4-1}$＝ＣＲ$^{Z4-1}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Z4-1}$が、ＨまたはＲ^{16}であり、Ｒ$^{Z4-2}$が、ＨまたはＲ^{16}であり、

Ｚ^{5}が、ＣＲ$^{Z5-1}$Ｒ$^{Z5-2}$、ＮＲ$^{Z5-2}$、Ｃ（Ｒ$^{Z5-1}$Ｒ$^{Z5-2}$）Ｎ（Ｒ$^{Z5-2}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Z5-1}$Ｒ$^{Z5-2}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Z5-1}$Ｒ$^{Z5-2}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Z5-1}$＝ＣＲ$^{Z5-1}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Z5-1}$が、ＨまたはＲ^{16}であり、Ｒ$^{Z5-2}$が、ＨまたはＲ^{16}であり、

Ｚ^{6}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{16}、またはＮであり、

Ｒ^{15}が、水素もしくはＲ^{16}であるか、またはＲ^{15}およびＲ$^{Z4-2}$が一緒になって、Ｒ^{15}を有する炭素原子とＺ^{4}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{15}およびＲ$^{Z5-2}$が一緒になって、Ｒ^{15}を有する炭素原子とＺ^{5}との間に二重結合を形成し、

ｘ２が、０、１、２、３、または４である、式（Ａ^2－ａ）の置換基、

任意選択的に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_6$－Ｃ$_{14}$アリール、ならびに

任意選択的に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、

Ｒ^{16}が、各出現において独立して、ハロゲン、ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）$_2$、－ＮＲ$^{16-a}$Ｒ$^{16-b}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$^{16-a}$Ｒ$^{16-b}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｓ

（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$^{16-a}$Ｒ$^{16-b}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）からなる群から選択され、

Ｒ$^{16-a}$およびＲ$^{16-b}$が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、

Ｒ^{1a}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、または

Ｒ^{1a}が、Ｒ^{2a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成するか、または

Ｒ^{1a}が、Ｒ^{3a}部分と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、

Ｒ^{1b}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{2a}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{2b}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{3a}が、各出現において独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、またはＲ^{3a}が、Ｒ^{4a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、

Ｒ^{3b}が、各出現において独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{4a}が、各出現において独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{4b}が、各出現において独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはＲ^{5a}およびＲ^{5b}が、両方とも水素であり、

Ｒ^{6a}が、水素、－ＯＲ$^{6a-a}$、および－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$からなる群から選択され、

Ｒ^{6b}が、水素であり、

もしくは、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}が一緒になって、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－

Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成し、

Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}が、両方とも水素であり、

Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはＲ^{8a}およびＲ^{8b}が、両方とも水素であり、

Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはＲ^{9a}およびＲ^{9b}が、両方とも水素であり、

Ｒ^{10a}が、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択され、Ｒ^{10b}が、水素であるか、またはＲ^{10a}およびＲ^{10b}が一緒になって、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成し、

Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}が、両方とも水素であり、

Ｒ^{12a}およびＲ^{12b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはＲ^{12a}およびＲ^{12b}が、両方とも水素であり、

Ｒ$^{6a-a}$が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはＲ$^{6a-a}$が、Ｒ$^{N-k}$と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、

Ｒ$^{10a-a}$が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはＲ$^{10a-a}$が、Ｒ^{N}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、

Ｒ$^{6a-b}$およびＲ$^{6a-c}$は互いに独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択され、

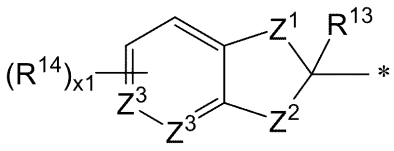
Ｒ$^{10a-b}$およびＲ$^{10a-c}$は互いに独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択され、

但し、

（ｉ）ｊが１である場合、ｋは１であり、

（ｉｉ）ｍ^{1}が０であり、ｎ^{1}が０であり、ｑ^{1}が０であり、ｐ^{1}が１である場合、Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ａ^{1}は、式（Ａ^1－ａ）の置換基であり、

【化４】



（Ａ^1－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Ｚ^{1}が、ＣＲ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$、ＮＲ$^{Z1-2}$、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｎ（Ｒ$^{Z1-2}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Z1-1}$Ｒ$^{Z1-2}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Z1-1}$＝ＣＲ$^{Z1-1}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Z1-1}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、Ｒ$^{Z1-2}$が、ＨまたはＲ^{14}であり、

Z^2が、$CR^{Z2-1}R^{Z2-2}$、NR^{Z2-2}、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})N(R^{Z2-2})$、O、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})O$、S、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})S$、および$-CR^{Z2-1}=CR^{Z2-1}-$からなる群から選択され、

R^{Z2-1}が、HまたはR^{14}であり、R^{Z2-2}が、HまたはR^{14}であり、

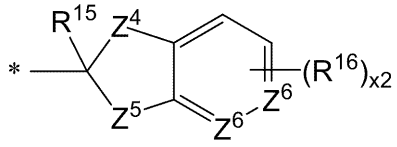
Z^3が、各出現において独立して、CH、CR^{14}、またはNであり、

R^{13}は、水素もしくはR^{14}であるか、またはR^{13}およびR^{Z1-2}は一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^1との間に二重結合を形成するか、あるいはR^{13}およびR^{Z2-2}は一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^2との間に二重結合を形成し、

x1は、0、1、2、3、または4であり、

（iii）m^2が0であり、n^2が0であり、q^2が0であり、p^2が1である場合、R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、オキソ（＝O）置換基を形成し、A^2は、式（A^2-a）の置換基であり、

【化５】



（A^2-a）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Z^4が、$CR^{Z4-1}R^{Z4-2}$、NR^{Z4-2}、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})N(R^{Z4-2})$、O、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})O$、S、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})S$、および$-CR^{Z4-1}=CR^{Z4-1}-$からなる群から選択され、

R^{Z4-1}が、HまたはR^{16}であり、R^{Z4-2}が、HまたはR^{16}であり、

Z^5が、$CR^{Z5-1}R^{Z5-2}$、NR^{Z5-2}、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})N(R^{Z5-2})$、O、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})O$、S、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})S$、および$-CR^{Z5-1}=CR^{Z5-1}-$からなる群から選択され、

R^{Z5-1}は、HまたはR^{16}であり、R^{Z5-2}は、HまたはR^{16}であり、

Z^6が、各出現において独立して、CH、CR^{16}、またはNであり、

R^{15}が、水素もしくはR^{16}であるか、またはR^{15}およびR^{Z4-2}が一緒になって、R^{15}を有する炭素原子とZ^4との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{15}およびR^{Z5-2}が一緒になって、R^{15}を有する炭素原子とZ^5との間に二重結合を形成し、

x2が、0、1、2、3、または4である、式（A^2-a）の置換基、

（iv）XがCR^Xである場合、kは1であり、

（v）XがNであり、jが1であり、kが1である場合、R^{j-a}およびR^{j-b}は一緒になって、オキソ（＝O）置換基を形成し、

（vi）XがNであり、jが0であり、kが1である場合、（vi－a）、（vi－b）、（vi－c）、または（vi－d）のうちの少なくとも1つが適用され、

（vi－a）A^1が、1つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリールであり、

（vi－b）A^1が、任意選択的に1つ以上のR^{14}置換基で置換されている5～14員ヘテロアリールであり、

（vi－c）A^2が、1つ以上のR^{16}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリールであり、

（vi－d）A^2が、任意選択的に1つ以上のR^{16}置換基で置換されている5～14員ヘテロアリールであり、かつ

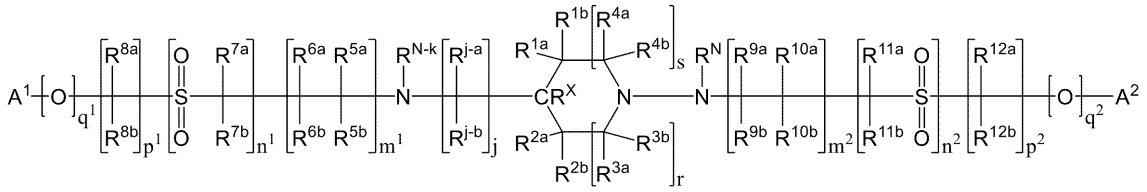
（vii）XがNであり、jが0であり、kが0であり、m^1が1であり、n^1が0で

あり、p^1が０であり、q^1が０である場合、A^1は、式（A^1－ａ）の置換基であることを条件とする。

【００４２】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｘは、CR^Xであり、ｋは、１であり、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の化合物、

【化６】



（ＩＩ）

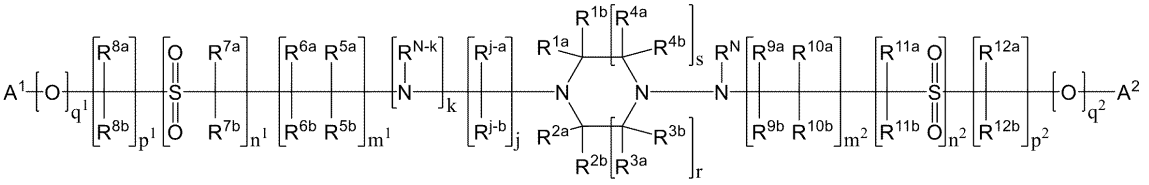
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、m^1、m^2、n^1、n^2、p^1、p^2、q^1、q^2、ｒ、ｓ、R^X、ｊ、R^{j-a}、R^{j-b}、R^{N-k}、R^N、A^1、A^2、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、式（Ｉ）の化合物に定義される通りである。

【００４３】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｘは、Ｎであり、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）の化合物、

【化７】



（ＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、m^1、m^2、n^1、n^2、p^1、p^2、q^1、q^2、ｒ、ｓ、ｊ、R^{j-a}、R^{j-b}、ｋ、R^{N-k}、R^N、A^1、A^2、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、式（Ｉ）の化合物に定義される通りである。

【００４４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、０である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、１である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、２である。

【００４５】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｓは、０である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｓは、１である。式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｓは、２である。

【００４６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは１であり、ｓは、１である。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、水素、C_1－C_6アルキル

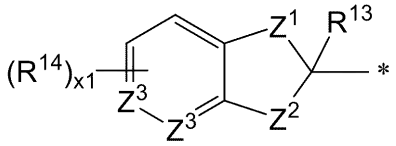
、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、またはＲ^{1a}は、Ｒ^{2a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成するか、またはＲ^{1a}は、Ｒ^{3a}部分と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{2a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{2b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{3a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、あるいは、Ｒ^{3a}は、Ｒ^{4a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、Ｒ^{3b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2b}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3a}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3b}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3b}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形

態では、R^{3b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、－C（O）OHである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、－C（O）OHである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、およびR^{2b}は、すべてC_1－C_6アルキルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、およびR^{2b}は、すべてメチルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}およびR^{2a}は、両方ともC_1－C_6アルキルであり、R^{1b}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}およびR^{2a}は、両方ともメチルであり、R^{1b}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、－C（O）OHであり、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R3aは、フルオロであり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００４７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、m^1は、０であり、n^1は、０であり、p^1は、１であり、q^1は、０であり、R^{8a}およびR^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、A^1は、式（A^1－ａ）の置換基であり、

【化８】



（Ａ^{1}－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Ｚ^{1}が、ＣＲ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$、ＮＲ$^{Ｚ１－２}$、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｚ１－２}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Ｚ１－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ１－１}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Ｚ１－１}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、Ｒ$^{Ｚ１－２}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、

Ｚ^{2}が、ＣＲ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$、ＮＲ$^{Ｚ２－２}$、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｚ２－２}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Ｚ２－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ２－１}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Ｚ２－１}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、Ｒ$^{Ｚ２－２}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、

Ｚ^{3}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{１４}、またはＮであり、

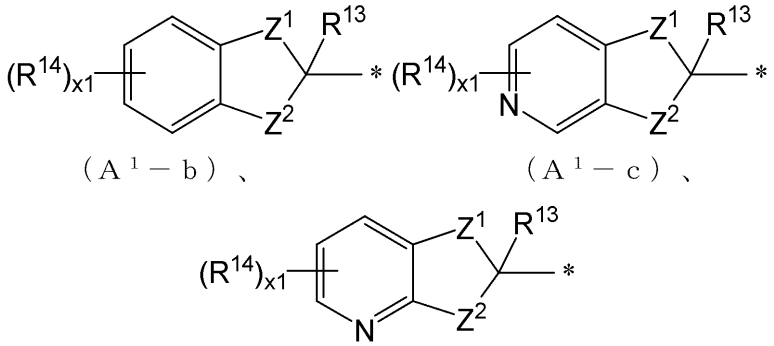
Ｒ^{１３}が、水素もしくはＲ^{１４}であるか、またはＲ^{１３}およびＲ$^{Ｚ１－２}$が一緒になって、Ｒ^{１３}を有する炭素原子とＺ^{1}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{１３}およびＲ$^{Ｚ２－２}$が一緒になって、Ｒ^{１３}を有する炭素原子とＺ^{2}との間に二重結合を形成し、

ｘ１は、０、１、２、３、または４である。

【００４８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、０であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、１であり、ｑ^{1}は、０であり、Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ａ^{1}は、

【化９】



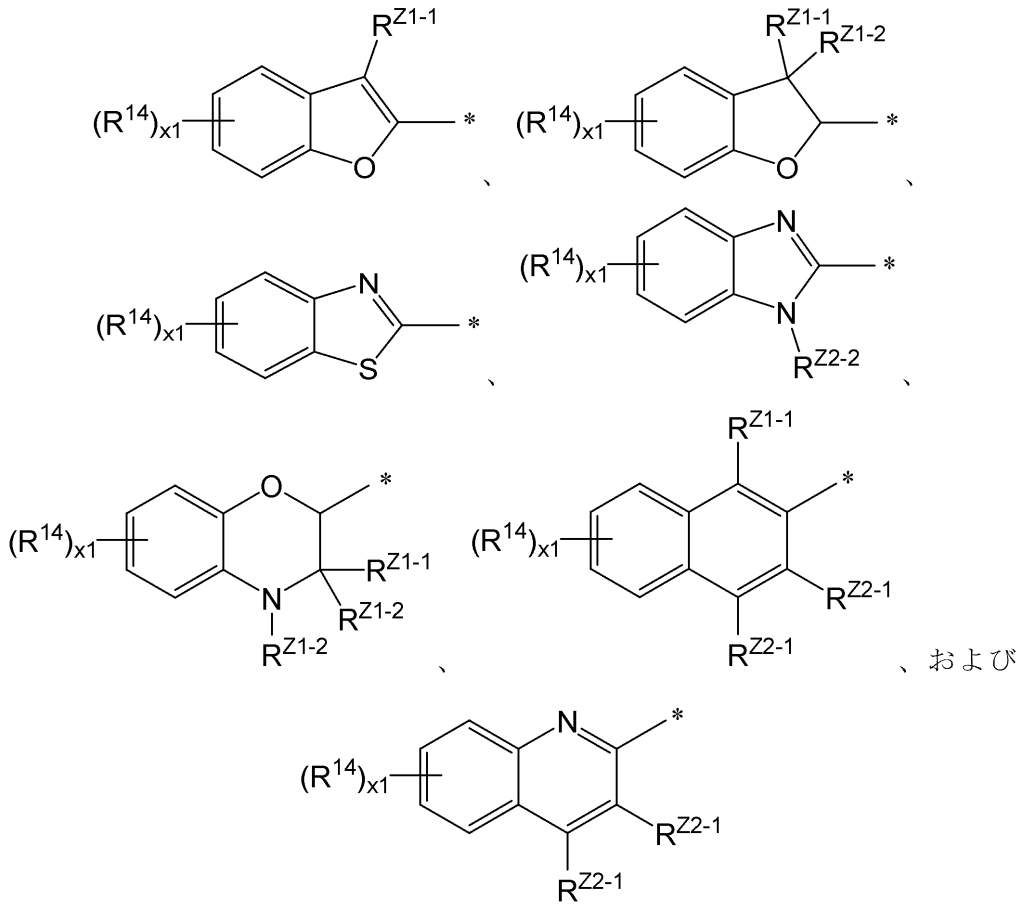
（Ａ^{1}－ｂ）、　（Ａ^{1}－ｃ）、

および（Ａ^{1}－ｄ）

からなる群から選択される式（Ａ^{1}－ａ）の置換基である。

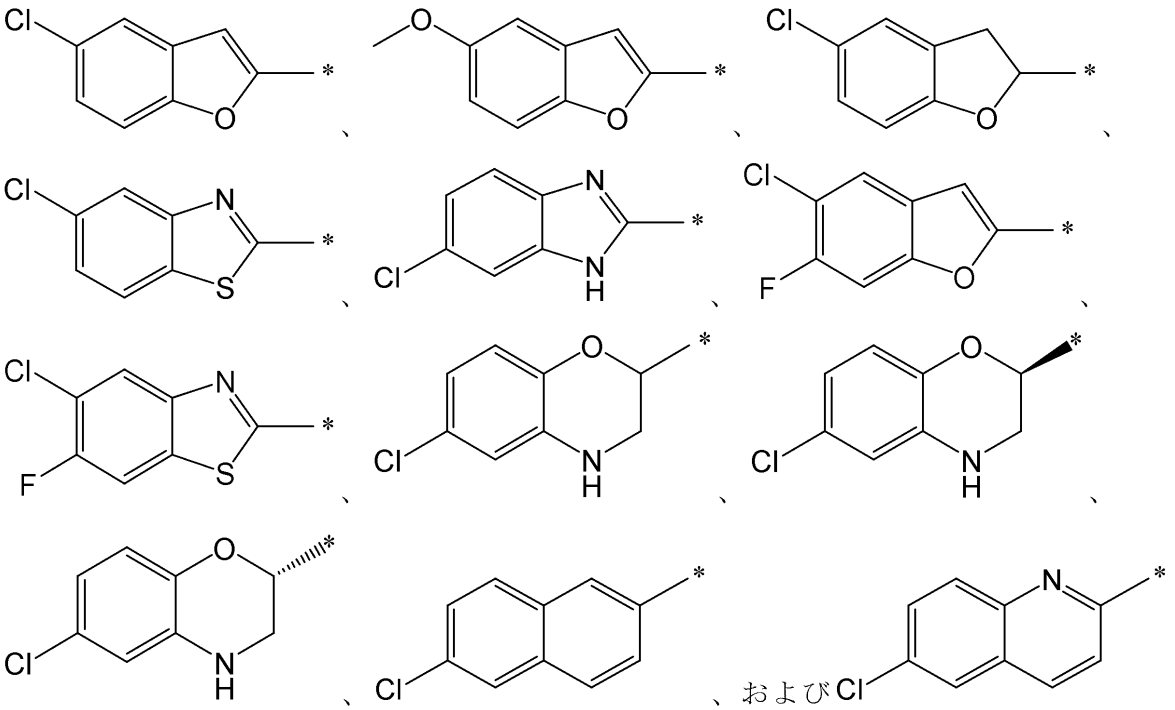
いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｂ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｃ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｄ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１０】



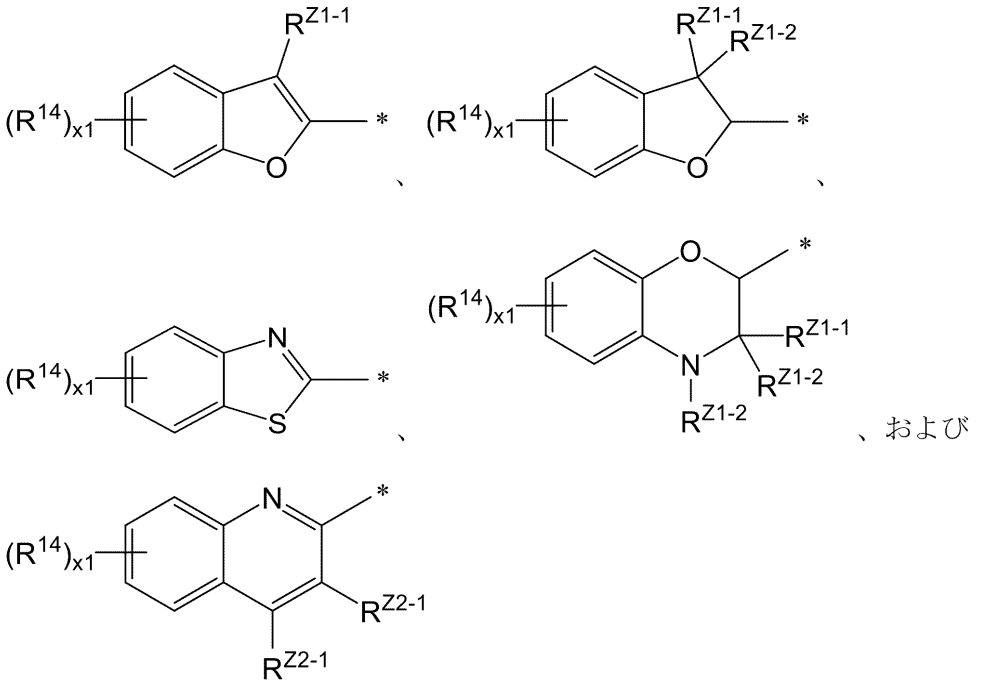
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１１】



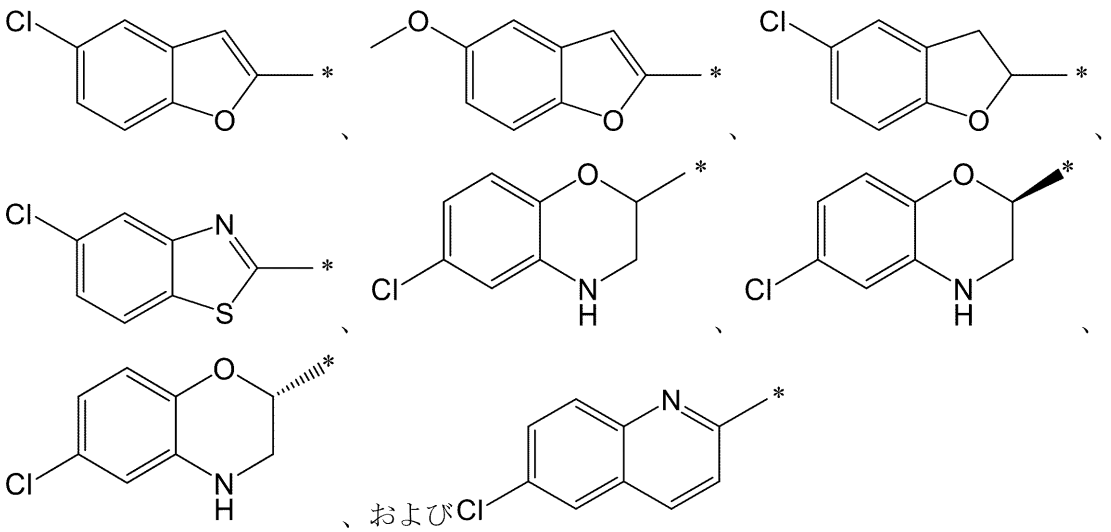
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２】



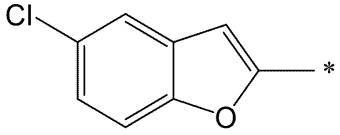
からなる群から選択される部分ではなく、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３】



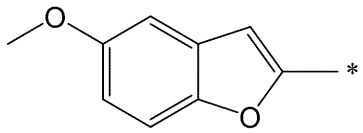
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１４】



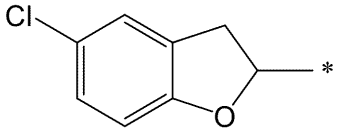
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１５】



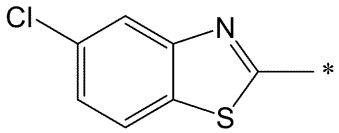
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１６】



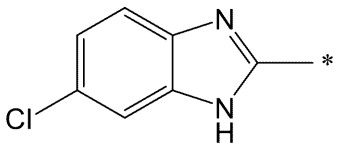
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１７】



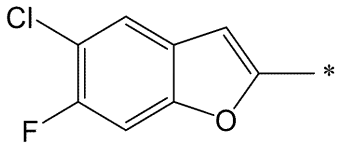
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１８】



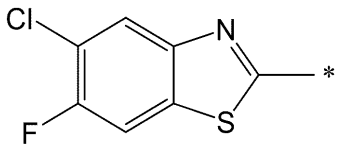
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１９】



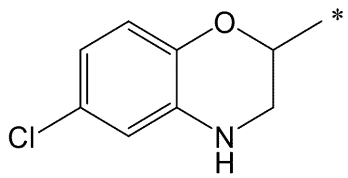
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２０】



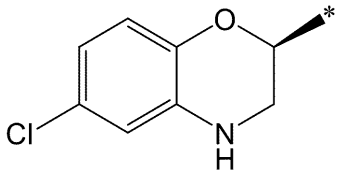
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２１】



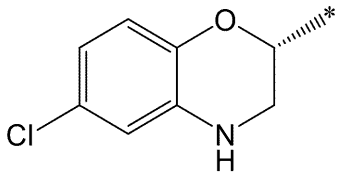
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２２】



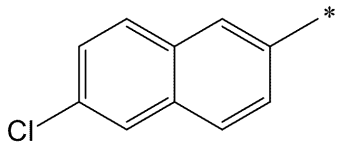
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２３】



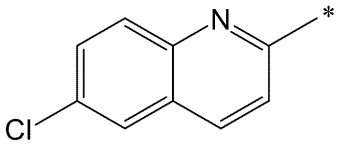
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２４】



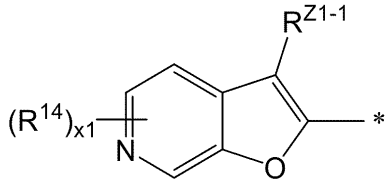
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化２５】

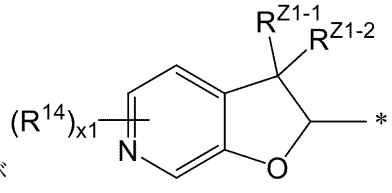


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化２６】

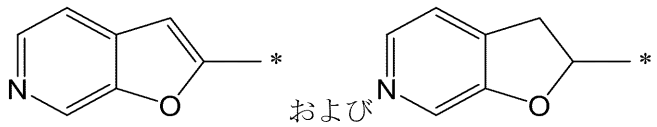


および



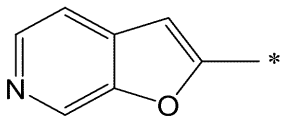
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化２７】



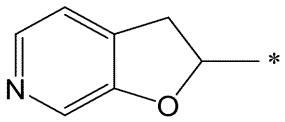
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化２８】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化２９】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【００４９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、０であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、１であり、ｑ^{1}は、１であり、Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成する。

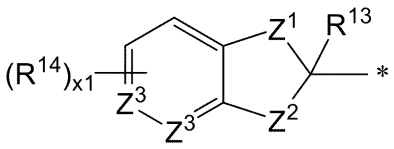
【００５０】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、０であり、ｑ^{1}は、１である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6a}、およびＲ^{6b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、両方とも水素であり、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}は一緒になって、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、両方とも水素であり、Ｒ^{6a}およびＲ^{6b}は一緒になって、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－部分を形成する。

【００５１】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩの化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、０であり、ｑ^{1}は、０であり、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6a}、およびＲ^{6b}は、すべて水素であり、Ａ^{1}は、式（Ａ^{1}－ａ）の置換基であり、

【化３０】



（Ａ^{1}－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

Ｚ^{1}が、ＣＲ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$、ＮＲ$^{Ｚ１－２}$、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｚ１－２}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ１－１}$Ｒ$^{Ｚ１－２}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Ｚ１－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ１－１}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Ｚ１－１}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、Ｒ$^{Ｚ１－２}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、

Ｚ^{2}が、ＣＲ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$、ＮＲ$^{Ｚ２－２}$、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｚ２－２}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ２－１}$Ｒ$^{Ｚ２－２}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Ｚ２－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ２－１}$－からなる群から選択され、

Ｒ$^{Ｚ２－１}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、Ｒ$^{Ｚ２－２}$が、ＨまたはＲ^{１４}であり、

Ｚ^{3}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{１４}、またはＮであり、

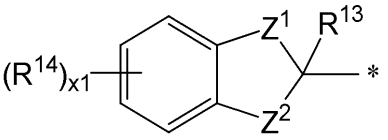
Ｒ^{１３}が、水素もしくはＲ^{１４}であるか、またはＲ^{１３}およびＲ$^{Ｚ１－２}$が一緒になって、Ｒ^{１３}を有する炭素原子とＺ^{1}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{１３}およびＲ$^{Ｚ２－２}$が一緒になって、Ｒ^{１３}を有する炭素原子とＺ^{2}との間に二重結合を形成し、

ｘ１は、０、１、２、３、または４である。

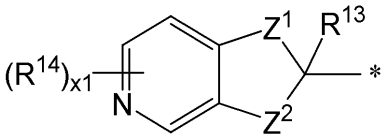
【００５２】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩの化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、０であり、ｑ^{1}は、０であり、Ｒ^{５ａ}、Ｒ^{５ｂ}、Ｒ^{６ａ}、およびＲ^{６ｂ}は、すべて水素であり、Ａ^{1}は、

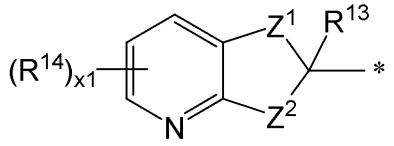
【化３１】



（Ａ^{1}－ｂ）、



（Ａ^{1}－ｃ）、

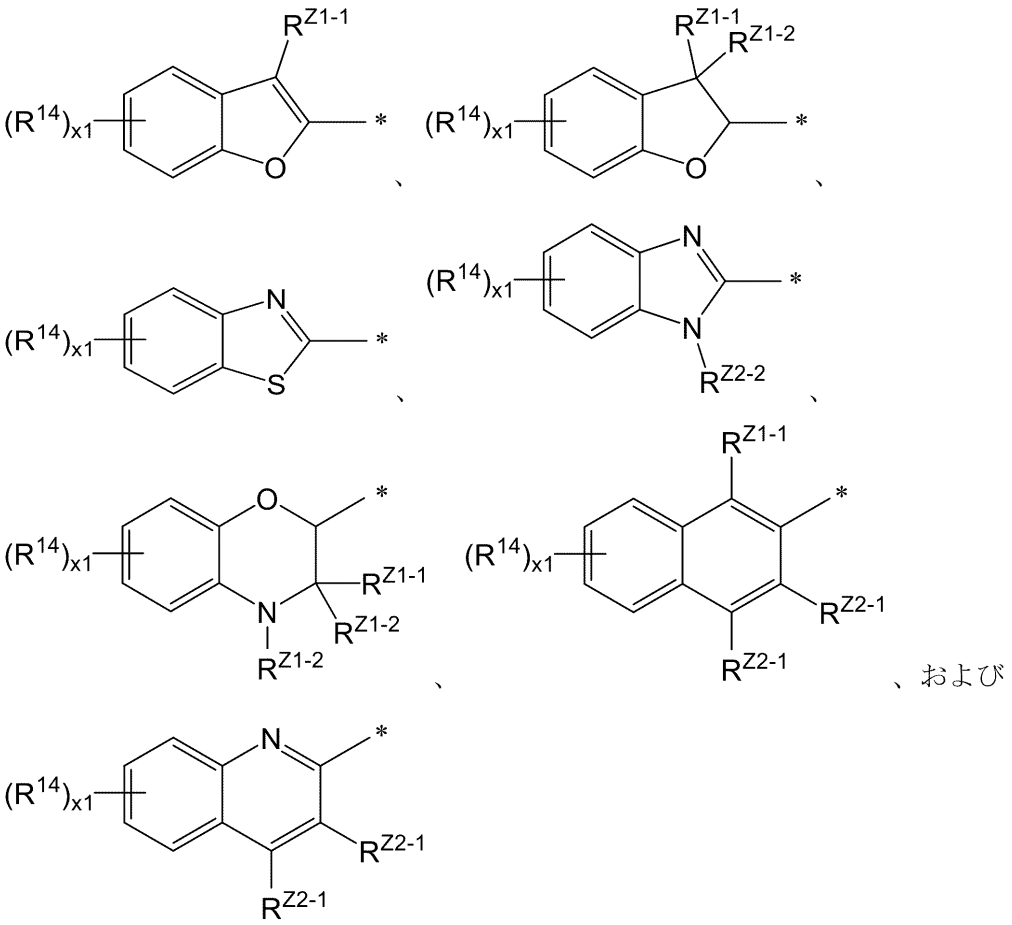


および（Ａ^{1}－ｄ）

からなる群から選択される式（Ａ^{1}－ａ）の置換基である。

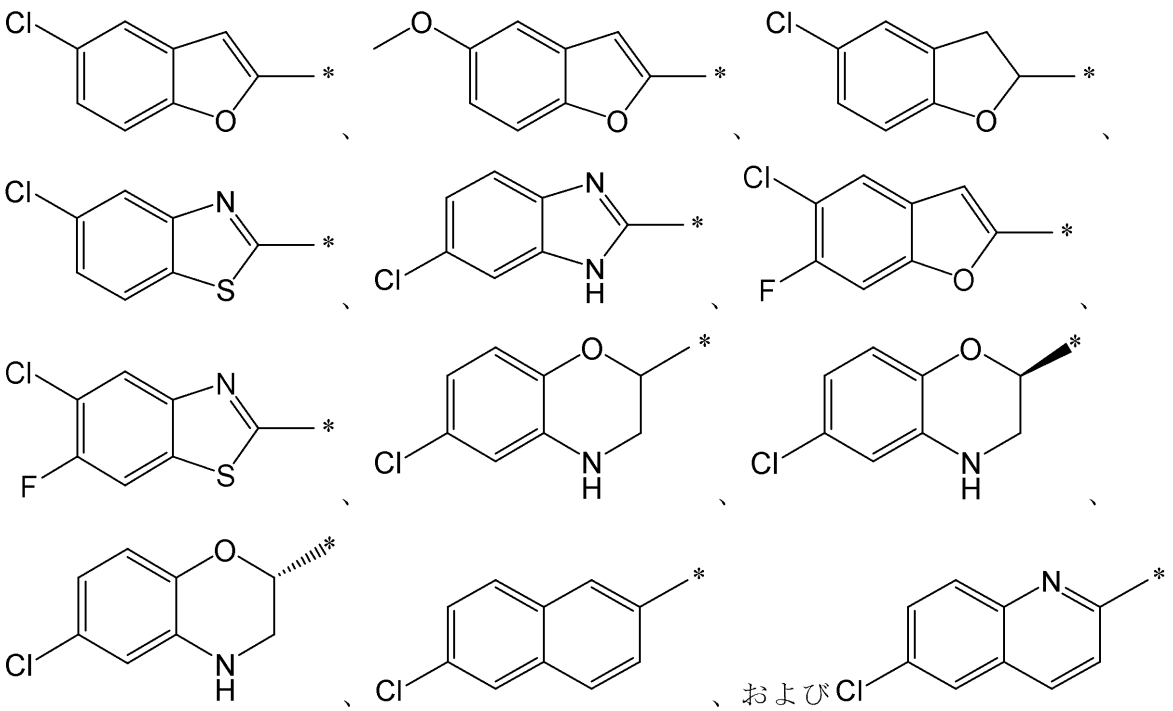
いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｂ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｃ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｄ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３２】



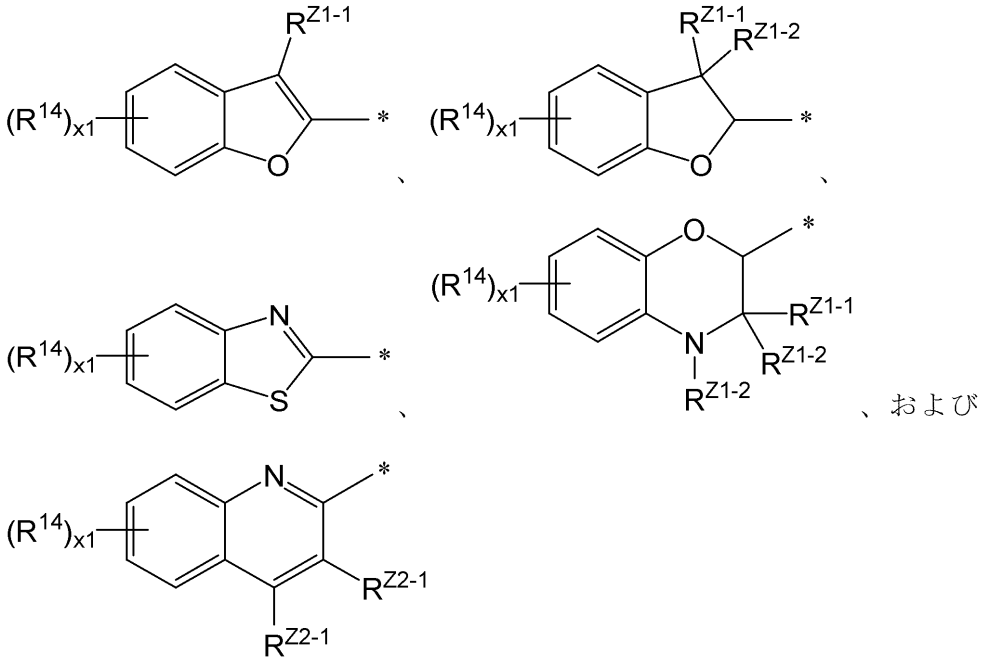
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３３】



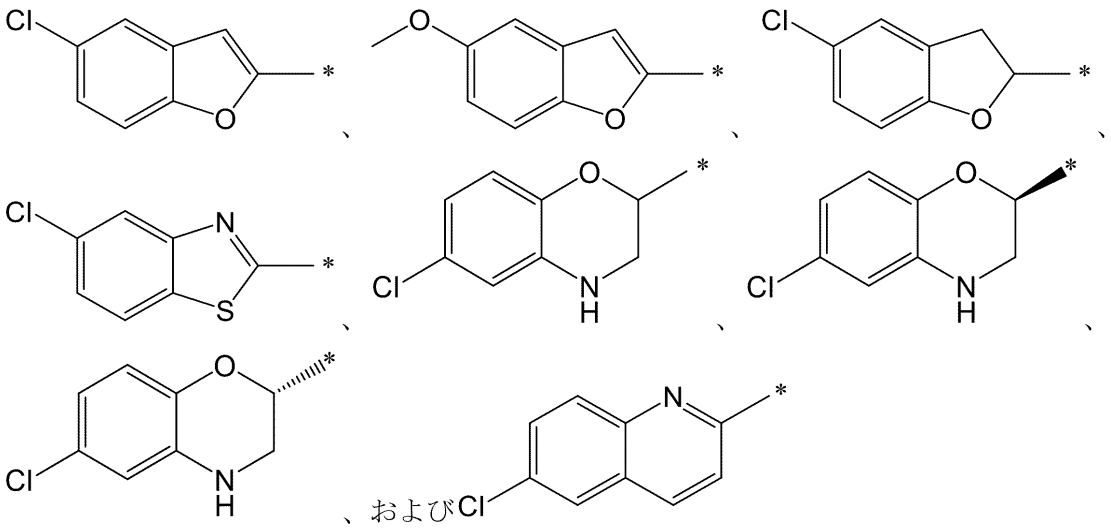
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３４】



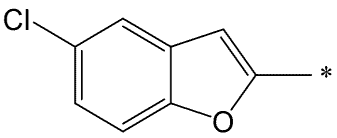
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３５】



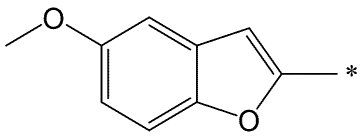
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３６】



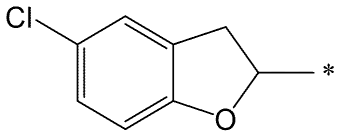
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３７】



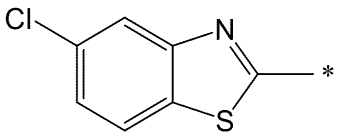
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３８】



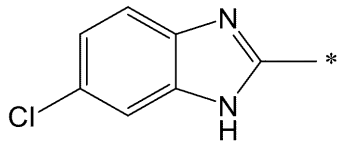
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化３９】



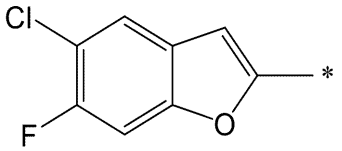
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４０】



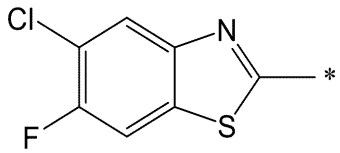
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４１】



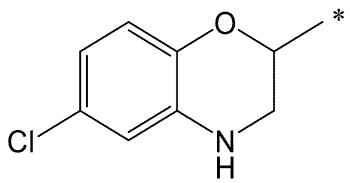
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４２】



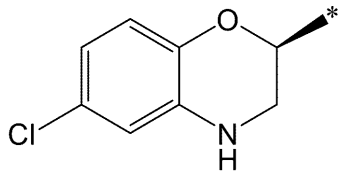
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４３】



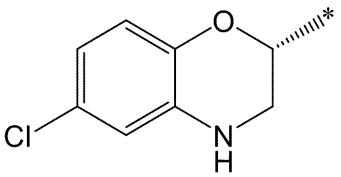
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４４】



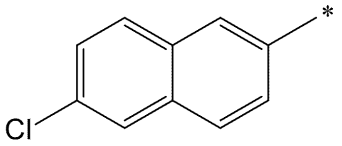
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４５】



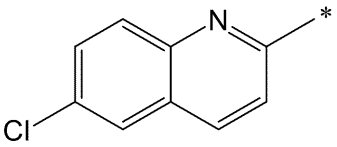
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４６】



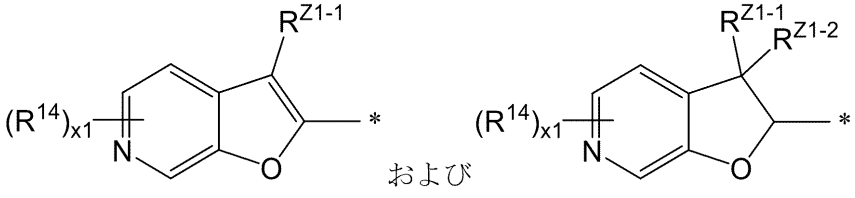
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化４７】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化４８】



および

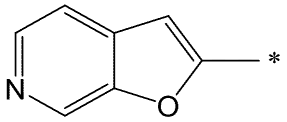
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化４９】



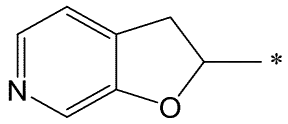
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化５０】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化５１】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【００５３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、０であり、ｑ^{1}は、０であり、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、およびＲ^{6b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、－ＯＲ$^{6a-a}$または－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6a}は、－ＯＲ$^{6a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6a}は、－ＯＲ$^{6a-a}$であり、Ｒ$^{6a-a}$は、水素である。

【００５４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、１であり、ｑ^{1}は、１である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、水素、－ＯＲ$^{6a-a}$、および－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、－ＯＲ$^{6a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、－ＯＲ$^{6a-a}$であり、Ｒ$^{6a-a}$は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$であり、Ｒ$^{6a-b}$およびＲ$^{6a-c}$は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素であり、Ｒ^{6a}は、水素、－ＯＲ$^{6a-a}$、および－ＮＲ$^{6a-b}$Ｒ$^{6a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、およびＲ^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{6b}、Ｒ^{8a}、お

よびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝O）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝O）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－NR^{6a-b}R^{6a-c}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝O）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－NR^{6a-b}R^{6a-c}であり、R^{6a-b}およびR^{6a-c}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、水素、－OR^{6a-a}、および－NR^{6a-b}R^{6a-c}からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6a}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－NR^{6a-b}R^{6a-c}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝NH）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－NR^{6a-b}R^{6a-c}であり、R^{6a-b}およびR^{6a-c}は、両方とも水素である。

【００５５】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｋは、１であり、ｍ^{1}は、１であり、ｎ^{1}は、０であり、ｐ^{1}は、１であり、ｑ^{1}は、１であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、R^{N-k}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。

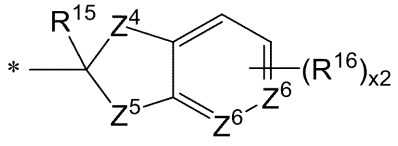
【００５６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{1}は、０であり、ｎ^{1}は、１であり、ｐ^{1}は、１であり、ｑ^{1}は、１であり、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。

【００５７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{2}は、０であり、ｎ^{2}は、０であり、ｐ^{2}は、１であり、ｑ^{2}は、０であり、R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ａ^{2}は、式（Ａ^{2}－ａ）の置換基であり、

【化５２】



（Ａ^{2}－ａ）

式中、

＊が、分子の残部への結合点を表し、

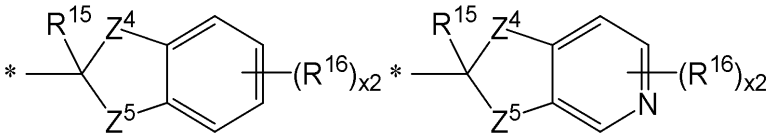
Ｚ^{4}が、ＣR^{Z4-1}R^{Z4-2}、ＮR^{Z4-2}、Ｃ（R^{Z4-1}R^{Z4-2}）Ｎ（R^{Z4-2}）、Ｏ、Ｃ（R^{Z4-1}R^{Z4-2}）Ｏ、Ｓ、Ｃ（R^{Z4-1}R^{Z4-2}）Ｓ

、および－ＣＲ$^{Ｚ４－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ４－１}$－からなる群から選択され、
　Ｒ$^{Ｚ４－１}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、Ｒ$^{Ｚ４－２}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、
　Ｚ^{５}が、ＣＲ$^{Ｚ５－１}$Ｒ$^{Ｚ５－２}$、ＮＲ$^{Ｚ５－２}$、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ５－１}$Ｒ$^{Ｚ５－２}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｚ５－２}$）、Ｏ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ５－１}$Ｒ$^{Ｚ５－２}$）Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ$^{Ｚ５－１}$Ｒ$^{Ｚ５－２}$）Ｓ、および－ＣＲ$^{Ｚ５－１}$＝ＣＲ$^{Ｚ５－１}$－からなる群から選択され、
　Ｒ$^{Ｚ５－１}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、Ｒ$^{Ｚ５－２}$が、ＨまたはＲ^{１６}であり、
　Ｚ^{６}が、各出現において独立して、ＣＨ、ＣＲ^{１６}、またはＮであり、
　Ｒ^{１５}が、水素もしくはＲ^{１６}であるか、またはＲ^{１５}およびＲ$^{Ｚ４－２}$が一緒になって、Ｒ^{１５}を有する炭素原子とＺ^{４}との間に二重結合を形成するか、もしくはＲ^{１５}およびＲ$^{Ｚ５－２}$が一緒になって、Ｒ^{１５}を有する炭素原子とＺ^{５}との間に二重結合を形成し、
　ｘ２が、０、１、２、３、または４である、式（Ａ^{２}－ａ）の置換基、

【００５８】

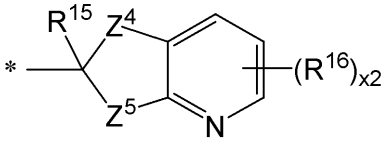
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{２}は、０であり、ｎ^{２}は、０であり、ｐ^{２}は、１であり、ｑ^{２}は、０であり、Ｒ^{１２ａ}およびＲ^{１２ｂ}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ａ^{２}は、

【化５３】



（Ａ^{２}－ｂ）、

（Ａ^{２}－ｃ）、

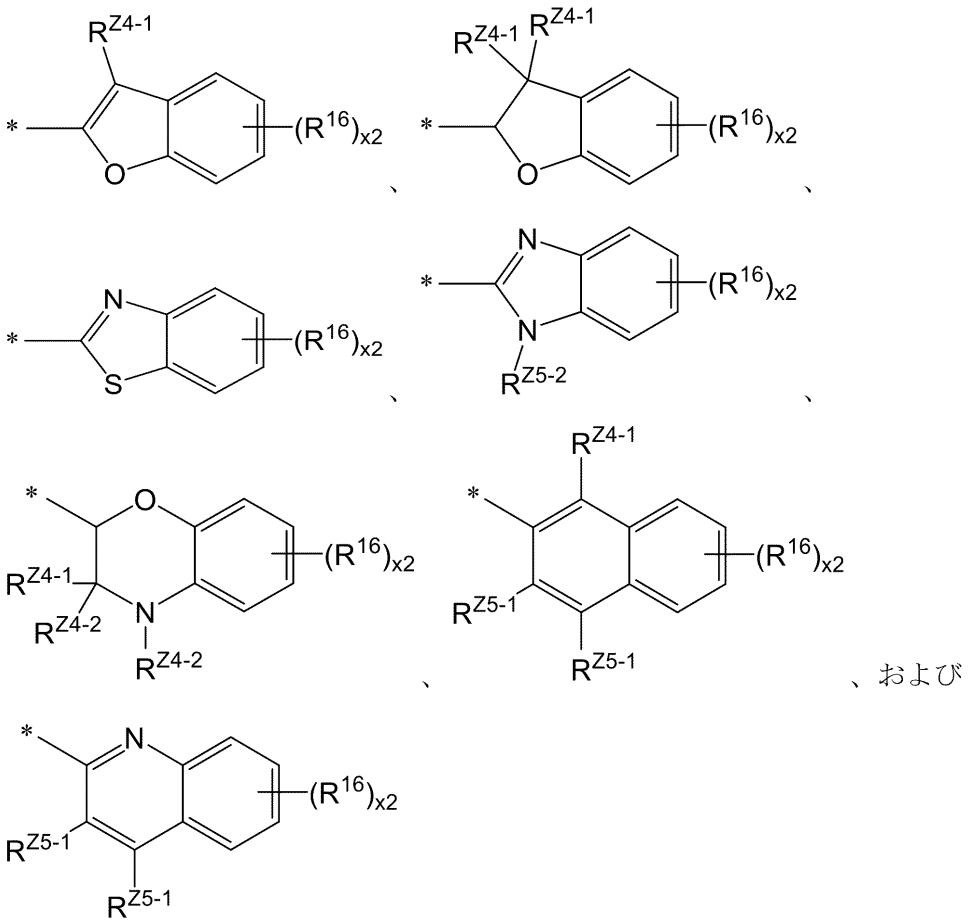


および（Ａ^{２}－ｄ）

からなる群から選択される式（Ａ^{２}－ａ）の置換基である。

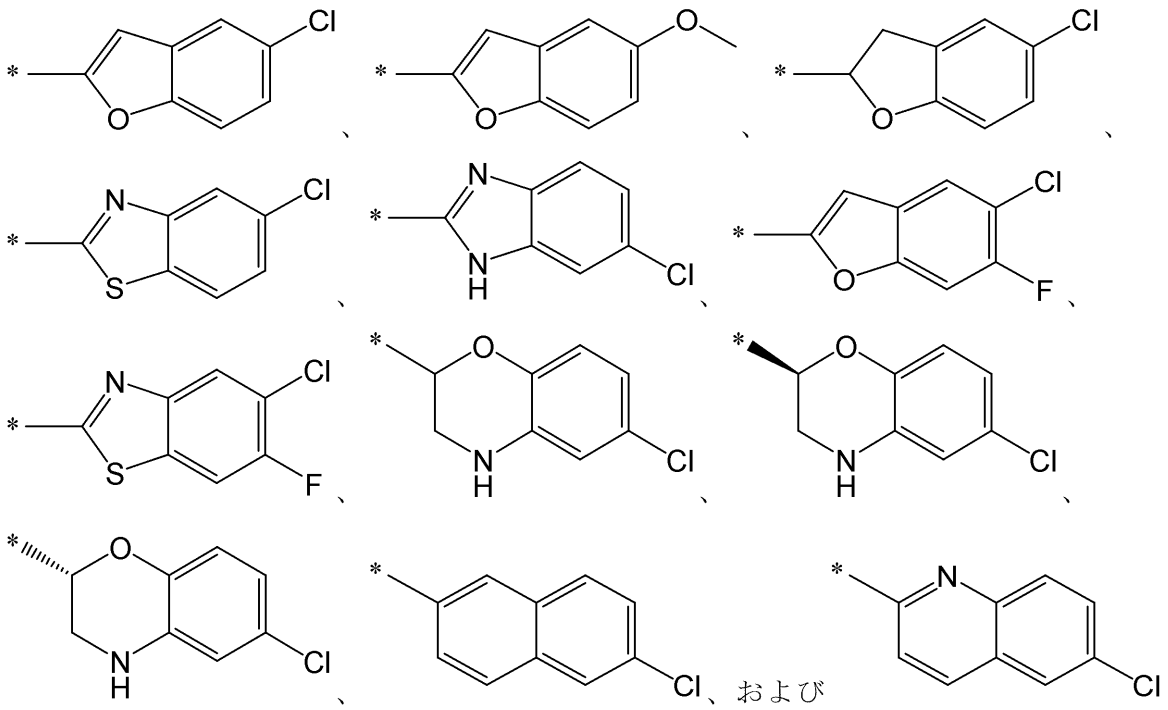
式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{２}－ａ）は、（Ａ^{２}－ｂ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{２}－ａ）は、（Ａ^{２}－ｃ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{２}－ａ）は、（Ａ^{２}－ｄ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{２}－ａ）または（Ａ^{２}－ｂ）は、

【化５４】



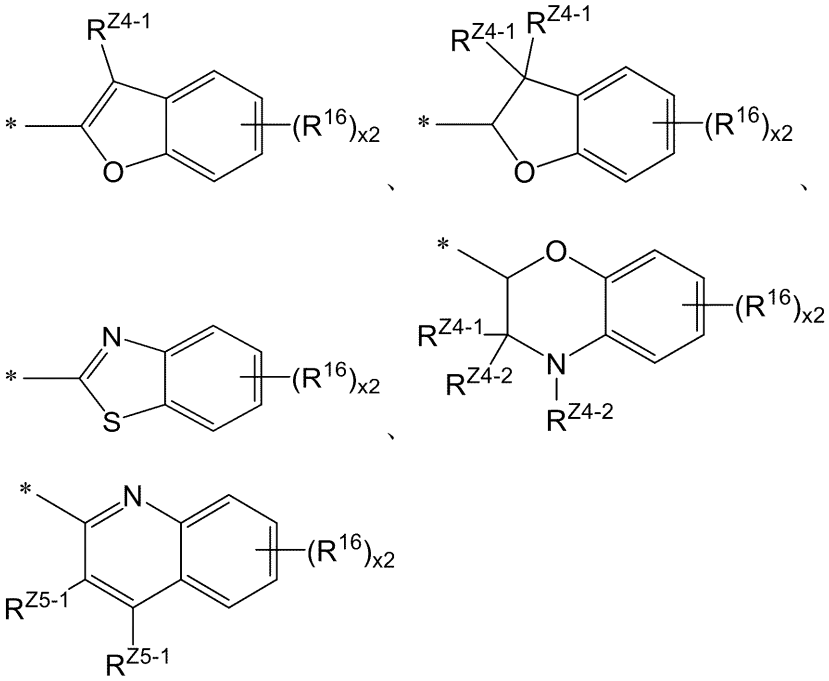
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化５５】



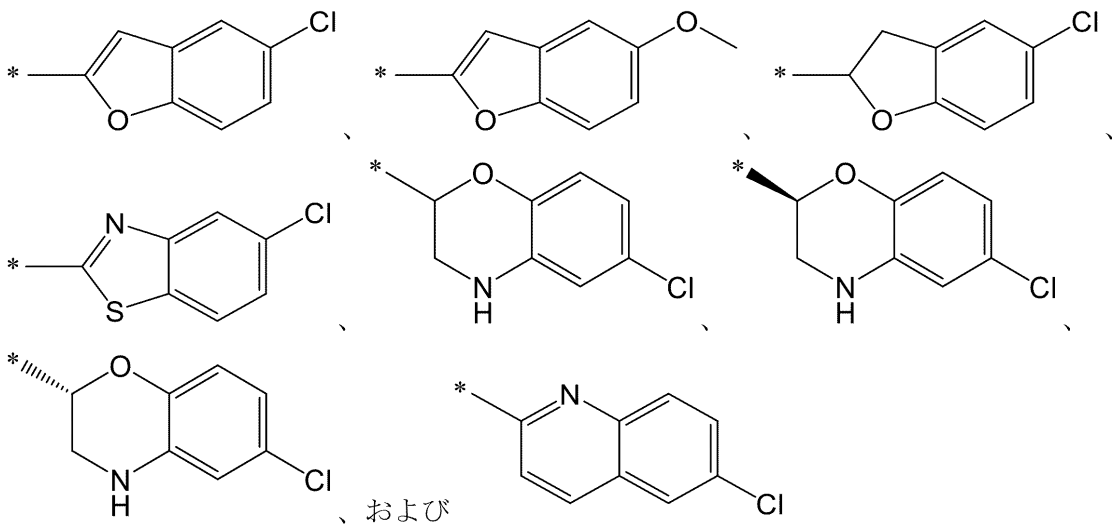
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化５６】



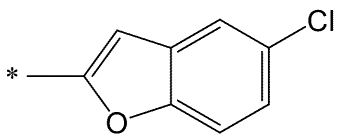
からなる群から選択される部分ではなく、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化５７】



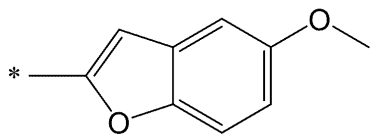
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化５８】



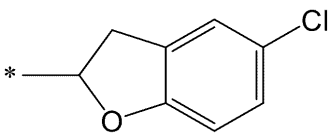
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化５９】



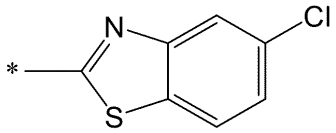
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６０】



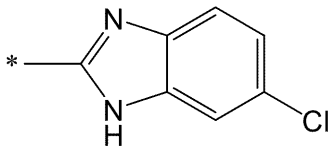
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６１】



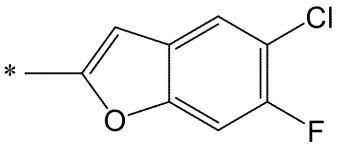
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６２】



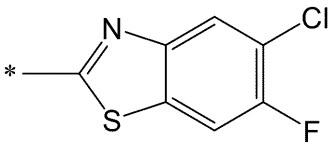
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６３】



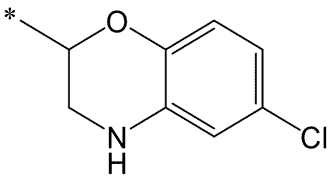
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６４】



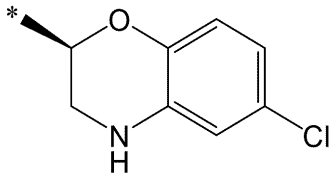
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６５】



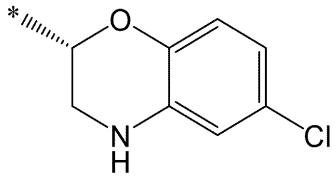
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６６】



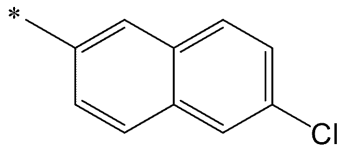
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６７】



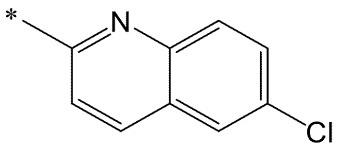
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６８】



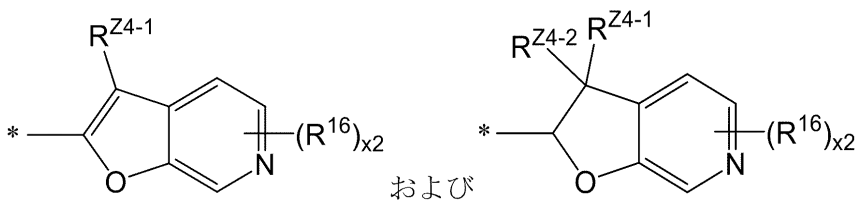
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化６９】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化７０】



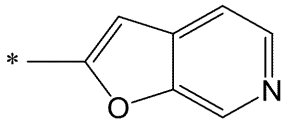
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化７１】



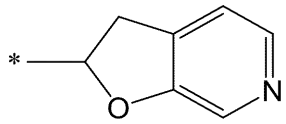
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化７２】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化７３】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【００５９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{2}は、０であり、ｎ^{2}は、０であり、ｐ^{2}は、１であり、ｑ^{2}は、１であり、Ｒ^{12a}およびＲ^{12b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成する。

【００６０】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{2}は、１であり、ｎ^{2}は、０であり、ｐ^{2}は、０であり、ｑ^{2}は、１である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10a}、およびＲ^{10b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、両方とも水素であり、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は一緒になって、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－、および－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、両方とも水素であり、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は一緒になって、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－部分を形成する。

【００６１】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｍ^{2}は、１であり、ｎ^{2}は、０であり、ｐ^{2}は、０であり、ｑ^{2}は、０である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、およびＲ^{10b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、水素である。

【００６２】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、m^2は、１であり、n^2は、０であり、p^2は、１であり、q^2は、１である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、水素、－OR^{10a-a}、および－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}であり、R^{10a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$であり、R^{10a-b}およびR^{10a-c}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成する。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、水素、－OR^{10a-a}、および－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10a}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}であり、R^{10a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$であり、R^{10a-b}およびR^{10a-c}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、水素、－OR^{10a-a}、および－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10a}、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－OR^{10a-a}であり、R^{10a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素であり、R^{10a}は、－$NR^{10a-b}R^{10a-c}$であり、R^{10a-b}およびR^{10a-c}は、両方とも水素である。

【００６３】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、m^2は、１であり、n^2は、０であり、p^2は、１であり、q^2は、１であり、R^{10a}は、－Ｏ

R^{10a-a}であり、R^{10a-a}は、R^Nと一緒になって、カルボニル（C＝O）部分を形成し、R^{9a}、R^{9b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素である。

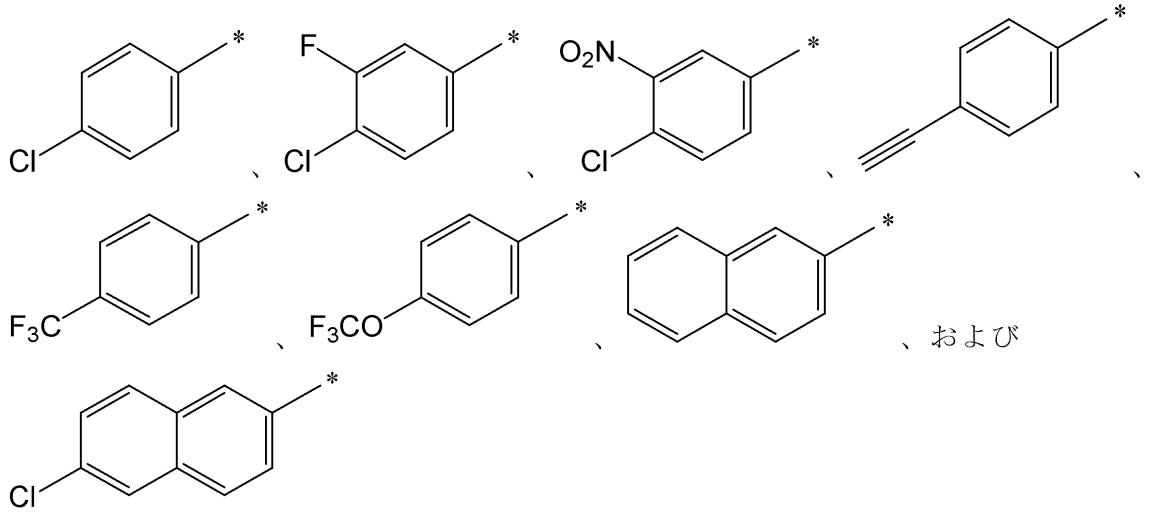
【００６４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、m^2は、０であり、n^2は、１であり、p^2は、１であり、q^2は、１であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}は、すべて水素である。

【００６５】

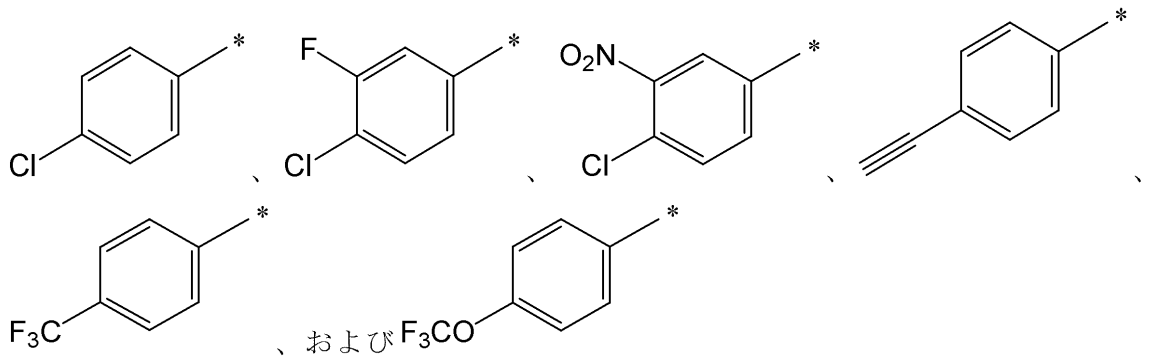
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^1は、任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリール、および任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、A^1は、任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6-C_{14}アリールである。いくつかの実施形態では、A^1は、任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6-C_{10}アリールである。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７４】



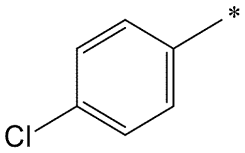
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７５】



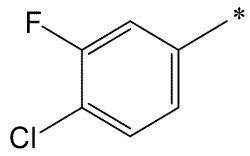
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７６】



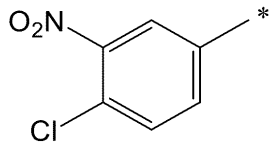
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７７】



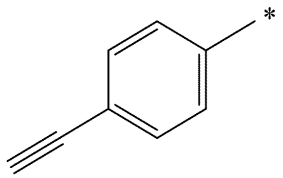
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７８】



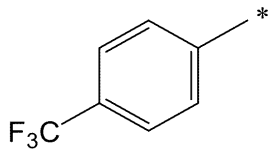
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化７９】



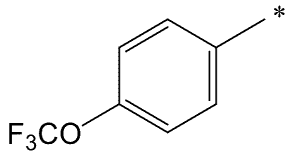
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化８０】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化８１】



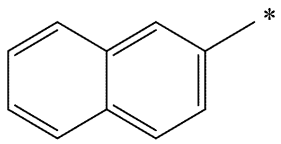
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、任意に１つ以上のR^{14}置換基で置換されているナフチルである。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化８２】



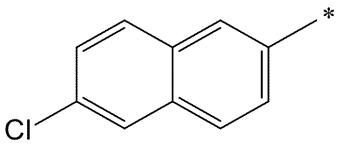
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８３】



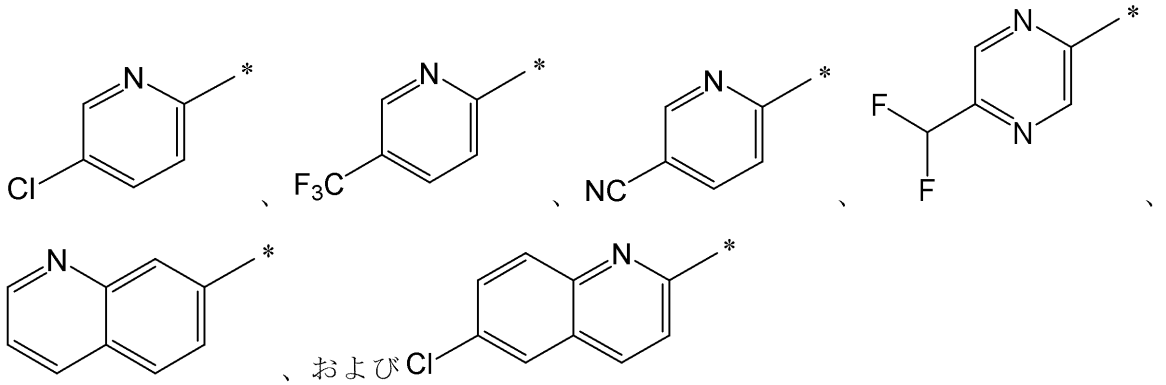
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８４】



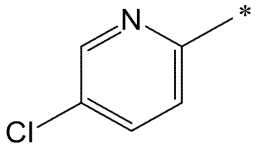
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８５】



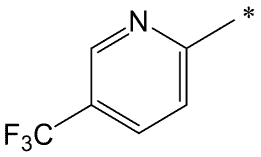
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているピリジルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８６】



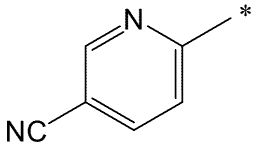
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８７】



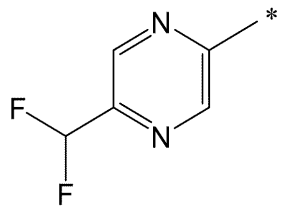
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８８】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているピラジニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８９】



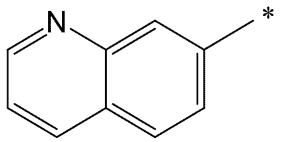
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているキノリニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化９０】



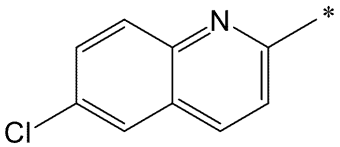
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化９１】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化９２】



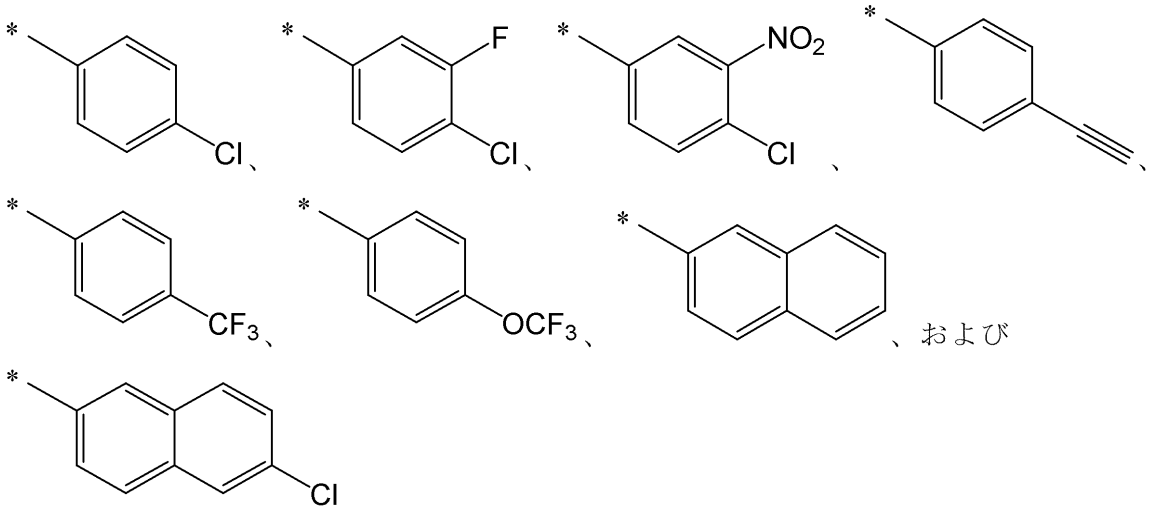
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【００６６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

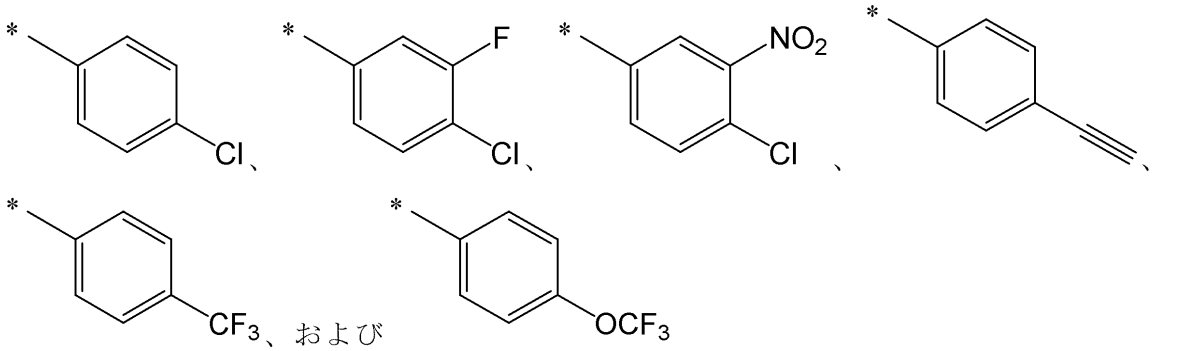
任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリール、および任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化９３】



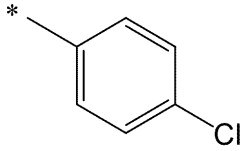
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化９４】



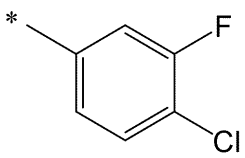
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化９５】

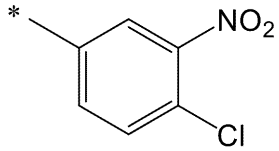


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

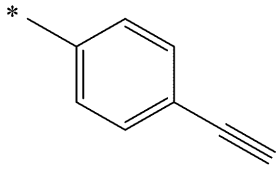
【化９６】



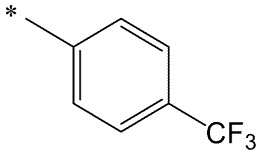
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化９７】



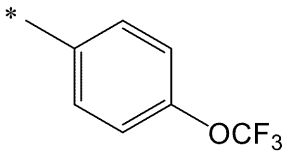
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化９８】



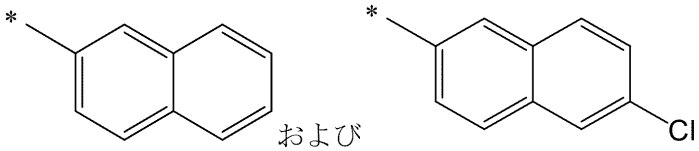
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化９９】



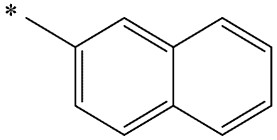
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化１００】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、任意に１つ以上のR^{16}置換基で置換されているナフチルである。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化１０１】

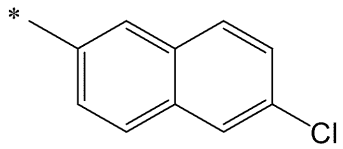


からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、
【化１０２】



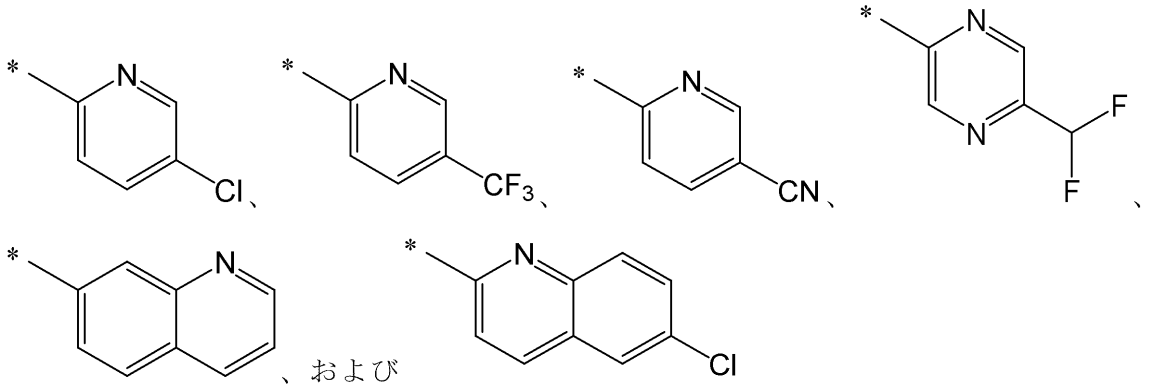
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、

【化１０３】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

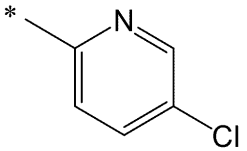
【化１０４】



、および

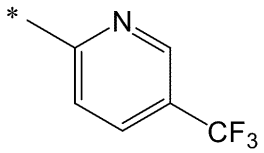
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているピリジルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０５】



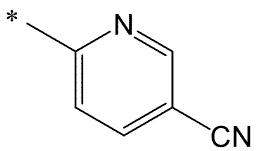
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０６】



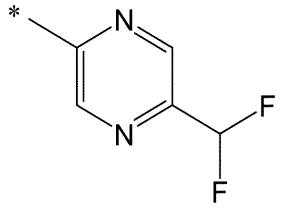
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０７】



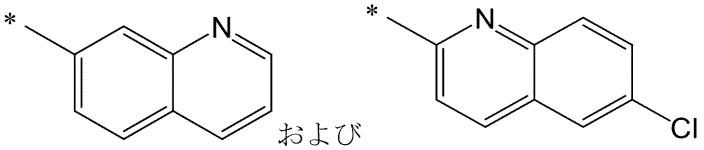
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているピラジニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０８】



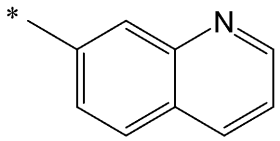
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、任意に１つ以上のA^{16}置換基で置換されているキノリニルである。いくつかの実施形態では、A^2は、

【化１０９】



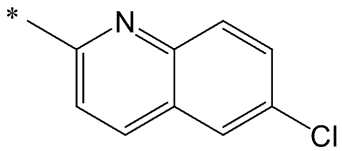
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、

【化１１０】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^2は、

【化１１１】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【００６７】

ＸがＣＲ^{X}であり、ｋが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｊは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｊは、０である。いくつかの実施形態では、ｊは、１である。いくつかの実施形態では、ｊは、１であり、R^{j-a}およびR^{j-b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成する。いくつかの実施形態では、ｊは、１であり、R^{j-a}およびR^{j-b}は、両方とも水素である。

【００６８】

ＸがＣＲ^{X}であり、ｋが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、およびC_2－C_6アルキニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^Xは、水素またはC_2－C_6アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^Xは、水素である。いくつかの実施形態では、R^Xは、C_2－C_6アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^Xは、エチニルである。

【００６９】

ＸがＣＲ^{X}であり、ｋが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、１であり、ｓは、１であり、R^{1a}、

R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素であり、R^{X}は、エチニルである。

【００７０】

XがCR^{X}であり、kが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素であり、R^{X}は、水素である。

【００７１】

XがCR^{X}であり、kが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素であり、R^{3a}は、フルオロであり、R^{X}は、水素である。

【００７２】

XがCR^{X}であり、kが１である式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、および式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}は、－C（Ｏ）ＯＨであり、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素であり、R^{X}は、水素である。

【００７３】

XがＮである式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、jは、０であり、kは、０である。いくつかの実施形態では、jは、０であり、kは、０であり、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００７４】

XがＮである式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、jは、０であり、kは、１である。いくつかの実施形態では、jは、０であり、kは、１であり、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

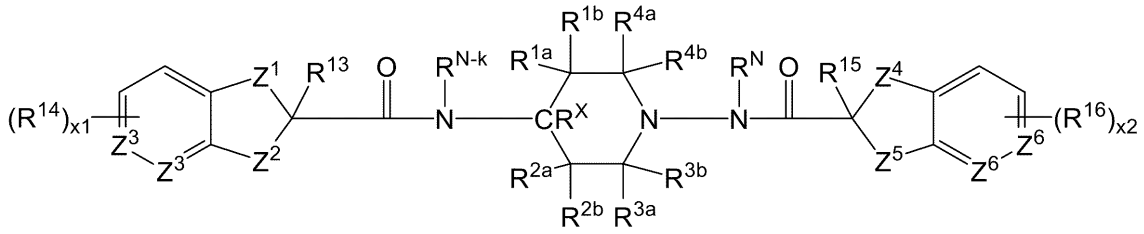
【００７５】

XがＮである式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態、式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、jは、１であり、R^{j-a}およびR^{j-b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、kは、１である。いくつかの実施形態では、jは、１であり、R^{j-a}およびR^{j-b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、kは、１であり、rは、１であり、sは、１であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

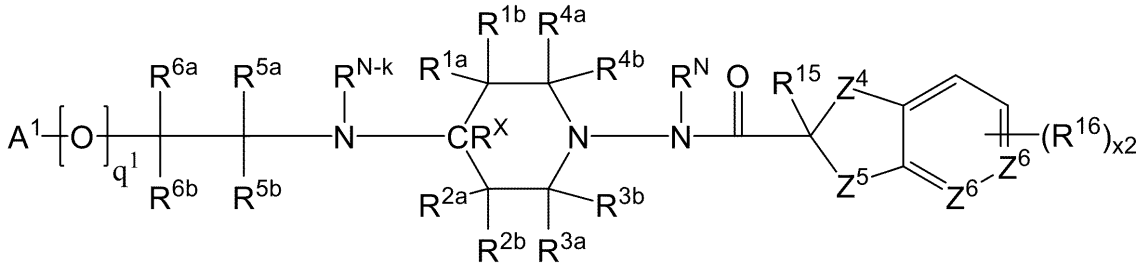
【００７６】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、または（ＩＩ－１－３）の化合物である。

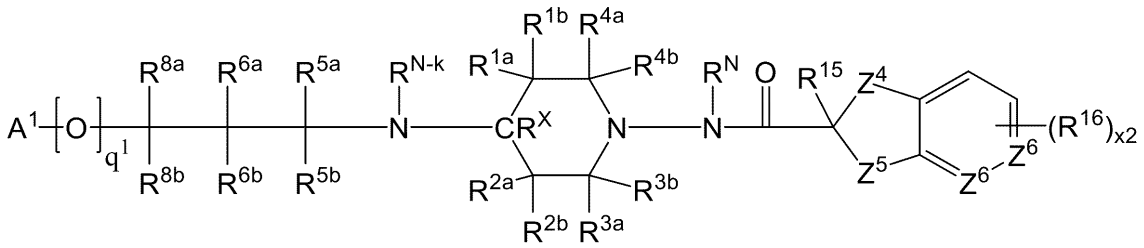
【化１１２】



（ＩＩ－１－１）



（ＩＩ－１－２）

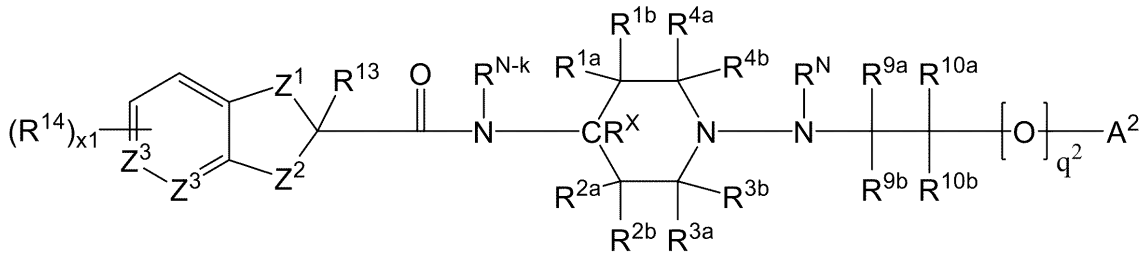


（ＩＩ－１－３）

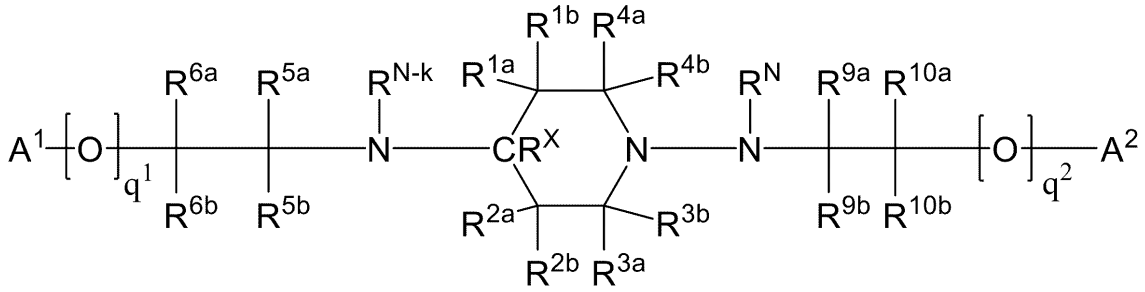
【００７７】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、または（ＩＩ－２－３）の化合物である。

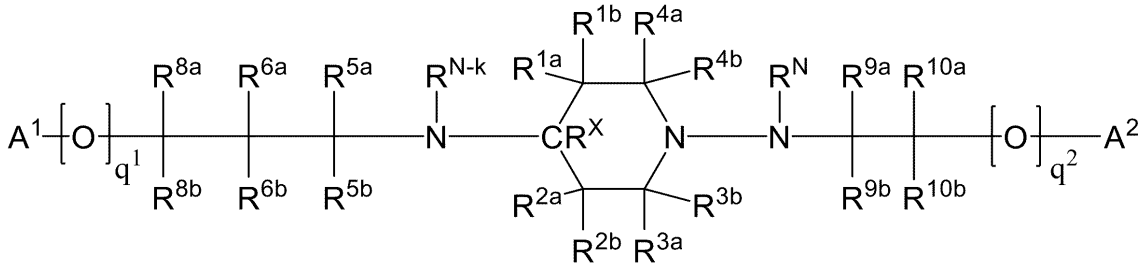
【化１１３】



（ＩＩ－２－１）



（ＩＩ－２－２）

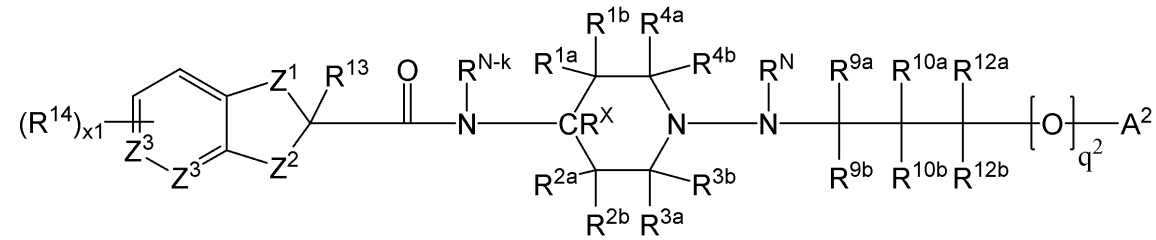


（ＩＩ－２－３）

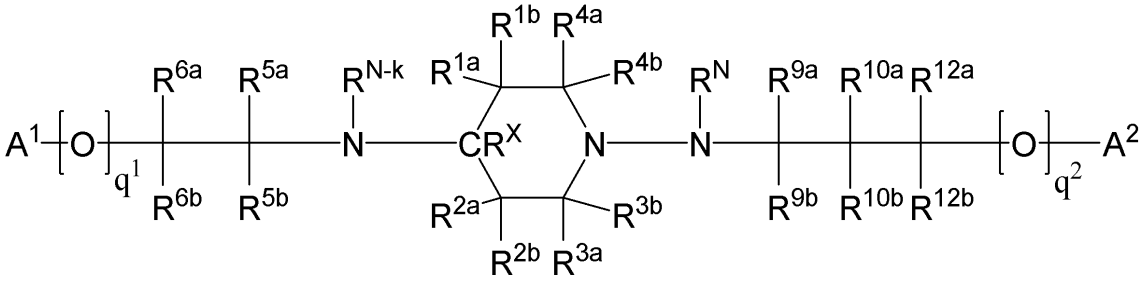
【００７８】

式（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、または（ＩＩ－３－３）の化合物である。

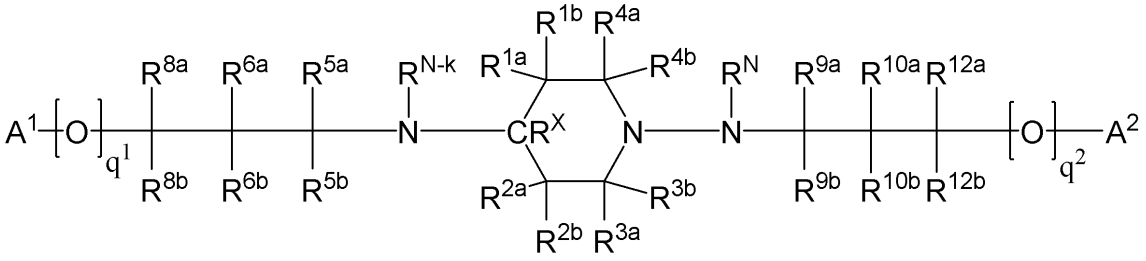
【化１１４】



（ＩＩ－３－１）



（ＩＩ－３－２）



（ＩＩ－３－３）

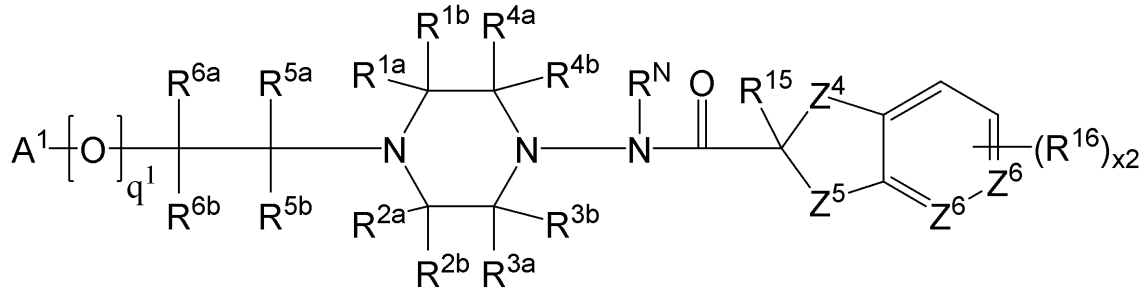
【００７９】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、および（ＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、およびC_2－C_6アルキニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^Xは、水素またはC_2－C_6アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^Xは、水素である。いくつかの実施形態では、R^Xは、C_2－C_6アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^Xは、エチニルである。

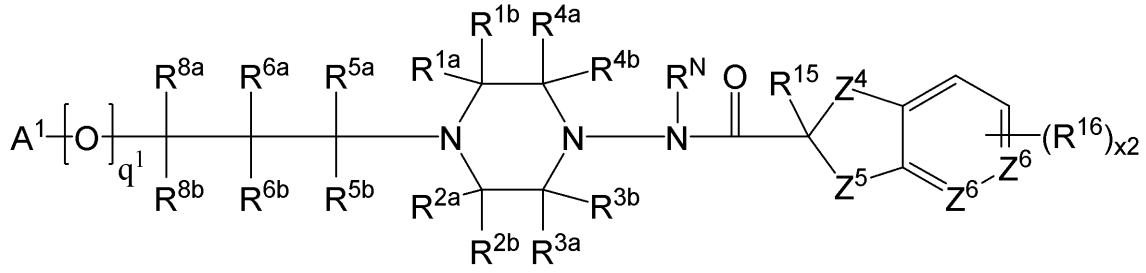
【００８０】

式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－１－２）または（ＩＩＩ－１－３）の化合物である。

【化１１５】



（ＩＩＩ－１－２）

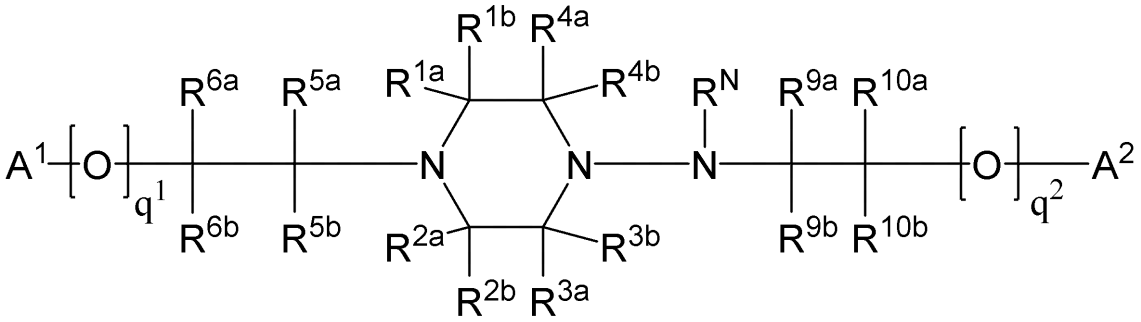


（ＩＩＩ－１－３）

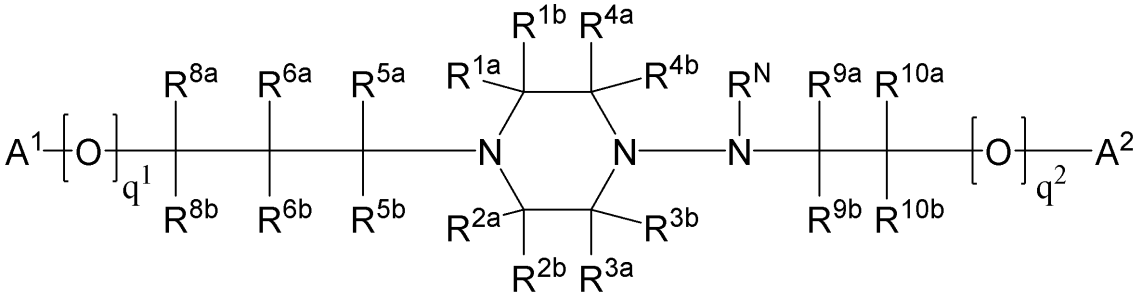
【００８１】

式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－２－２）または（ＩＩＩ－２－３）の化合物である。

【化１１６】



（ＩＩＩ－２－２）

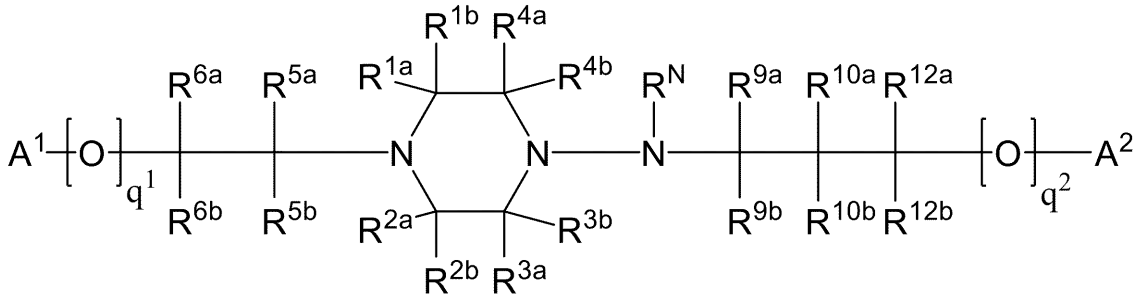


（ＩＩＩ－２－３）

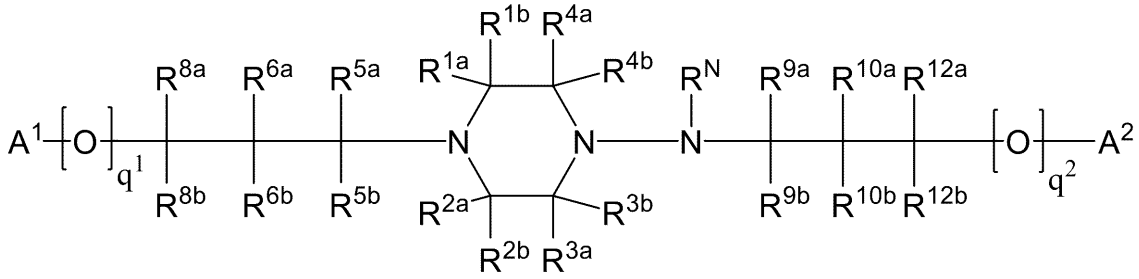
【００８２】

式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－３－２）または（ＩＩＩ－３－３）の化合物である。

【化１１７】



（ＩＩＩ－３－２）



（ＩＩＩ－３－３）

【００８３】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6

アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、またはＲ^{1a}は、Ｒ^{2a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成するか、またはＲ^{1a}は、Ｒ^{3a}部分と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{2a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{2b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{3a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、あるいは、Ｒ^{3a}は、Ｒ^{4a}と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン部分を形成し、Ｒ^{3b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択される。

【００８４】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1a}は、フルオロである。

【００８５】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}は、フルオロである。

【００８６】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施

形態では、R^{2a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{2a}は、フルオロである。

【００８７】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{2b}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{2b}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、ハロゲンである。

【００８８】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{3a}は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{3b}は、フルオロである。

【００８９】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{4a}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4a}は、フルオロである。

【００９０】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{4b}は、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4b}は、フルオロである。

【００９１】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{2a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。

【００９２】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{1a}は、R^{3a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。

【００９３】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、メチレン（－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、エチレン（－CH_2－CH_2－）部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{3a}は、R^{4a}と一緒になって、プロピレン（－CH_2－CH_2－CH_2－）部分を形成する。

【００９４】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、およびR^{2b}は、すべてC_1－C_6アルキルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、およびR^{2b}は、すべてメチルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００９５】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}およびR^{2a}は、両方ともC_1－C_6アルキルであり、R^{1b}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}およびR^{2a}は、両方ともメチルであり、R^{1b}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００９６】
式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（Ｉ

Ｉ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{1a}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００９７】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、R^{3a}は、フルオロであり、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4a}、およびR^{4b}は、すべて水素である。

【００９８】

式（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－２－２）、および（ＩＩＩ－３－２）の化合物のいくつかの実施形態では、q^1は、１である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、およびR^{6b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6a}およびR^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6a}およびR^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6a}およびR^{6b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、両方とも水素であり、R^{6a}およびR^{6b}は一緒になって、－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、および－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成する。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、両方とも水素であり、R^{6a}およびR^{6b}は一緒になって、－CH_2－Ｏ－CH_2－部分を形成する。

【００９９】

式（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－２－２）、および（ＩＩＩ－３－２）の化合物のいくつかの実施形態では、q^1は、０であり、R^{5a}、R^{5b}、およびR^{6b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}または－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{6a}は、－OR^{6a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。

【０１００】

式（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－３）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、q^1は、１である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、水素、－OR^{6a-a}、および－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－NR^{6}

$^{a-b}R^{6a-c}$であり、R^{6a-b}およびR^{6a-c}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成する。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、水素、－OR^{6a-a}、および－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6a}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$であり、R^{6a-b}およびR^{6a-c}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、水素、－OR^{6a-a}、および－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6a}、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、水素である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$である。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{6b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素であり、R^{6a}は、－$NR^{6a-b}R^{6a-c}$であり、R^{6a-b}およびR^{6a-c}は、両方とも水素である。

【０１０１】

式（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－３）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、q^1は、１であり、R^{6a}は、－OR^{6a-a}であり、R^{6a-a}は、R^{N-k}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、すべて水素である。

【０１０２】

式（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－２－２）、および（ＩＩＩ－２－３）の化合物のいくつかの実施形態では、q^2は、１である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、およびR^{10b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10a}およびR^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、R^{10a}およびR^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、R^{10a}およびR^{10b}は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、R^{9a}およびR^{9b}は、両方とも水素であり、R^{10a}およびR^{10b}は一緒になって、－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、

－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、両方とも水素であり、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は一緒になって、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－部分を形成する。

【０１０３】

式（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－２－２）、および（ＩＩＩ－２－３）の化合物のいくつかの実施形態では、ｑ^{2}は、０である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、およびＲ^{10b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、水素である。

【０１０４】

式（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、ｑ^{2}は、１である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$であり、Ｒ$^{10a-b}$およびＲ$^{10a-c}$は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基またはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$であり、Ｒ$^{10a-b}$およびＲ$^{10a-c}$は、両方とも水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、水素、－ＯＲ$^{10a-a}$、および－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になっ

て、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は一緒になって、イミド（＝ＮＨ）置換基を形成し、Ｒ^{10b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素であり、Ｒ^{10a}は、－ＮＲ$^{10a-b}$Ｒ$^{10a-c}$であり、Ｒ$^{10a-b}$およびＲ$^{10a-c}$は、両方とも水素である。

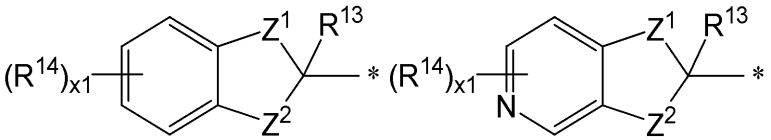
【０１０５】

式（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、ｑ^{2}は、１であり、Ｒ^{10a}は、－ＯＲ$^{10a-a}$であり、Ｒ$^{10a-a}$は、Ｒ^{N}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{12a}、およびＲ^{12b}は、すべて水素である。

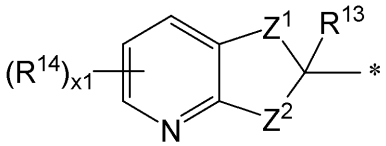
【０１０６】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－２－１）、および（ＩＩ－３－１）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１１８】



（Ａ^{1}－ｂ）　（Ａ^{1}－ｃ）、

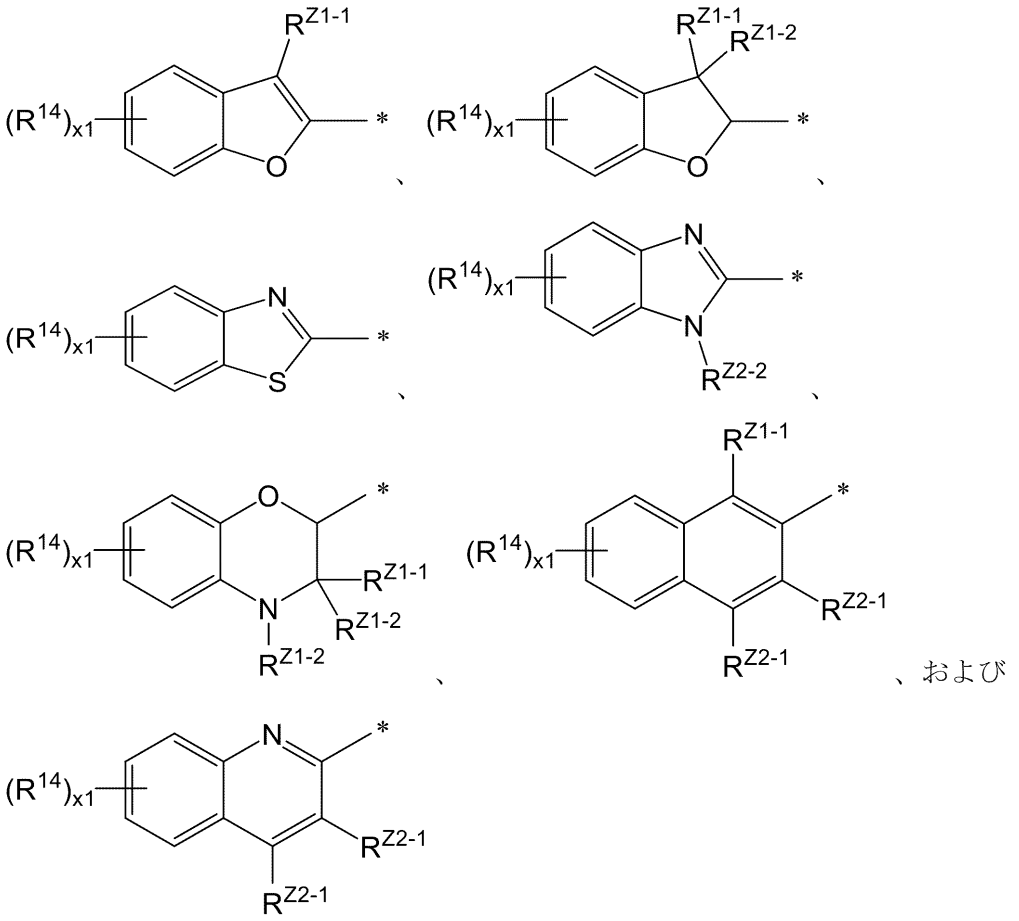


および（Ａ^{1}－ｄ）

からなる群から選択される式（Ａ^{1}－ａ）の置換基である。

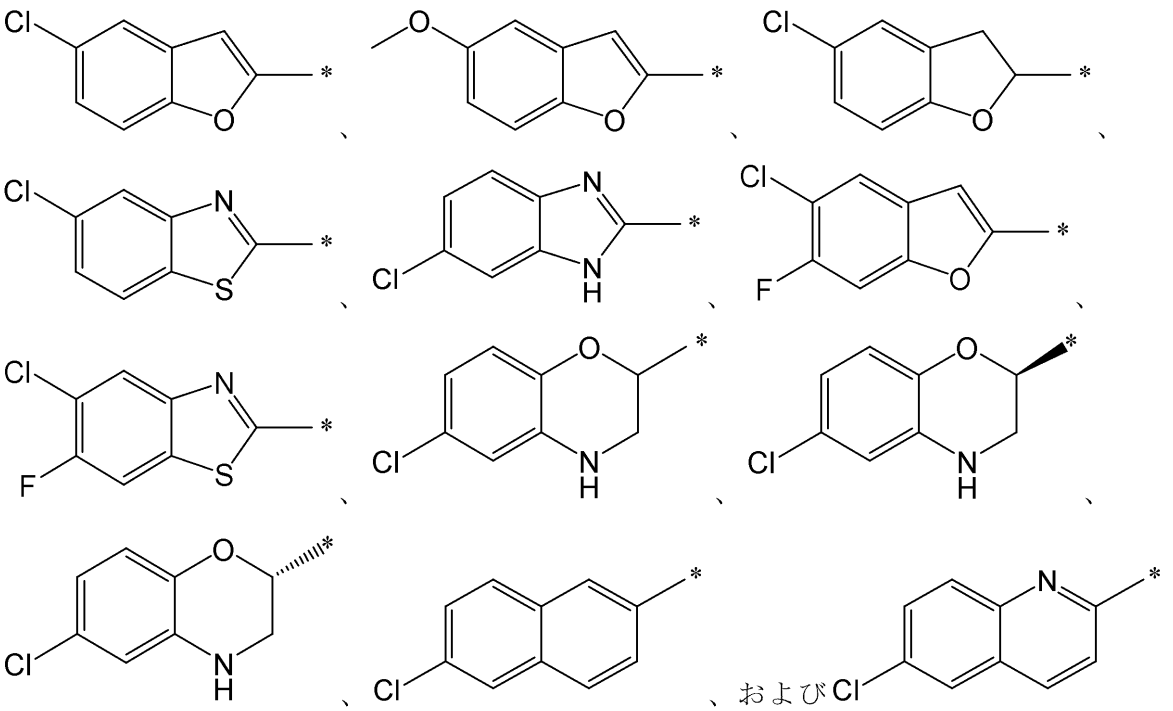
いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｂ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｃ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）は、（Ａ^{1}－ｄ）である。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１１９】



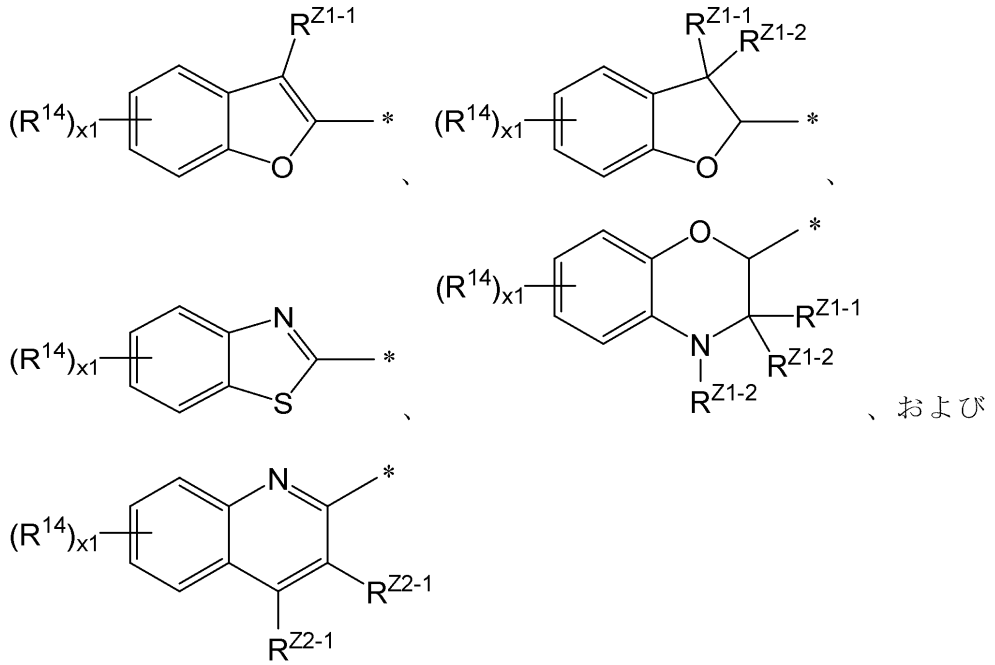
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２０】



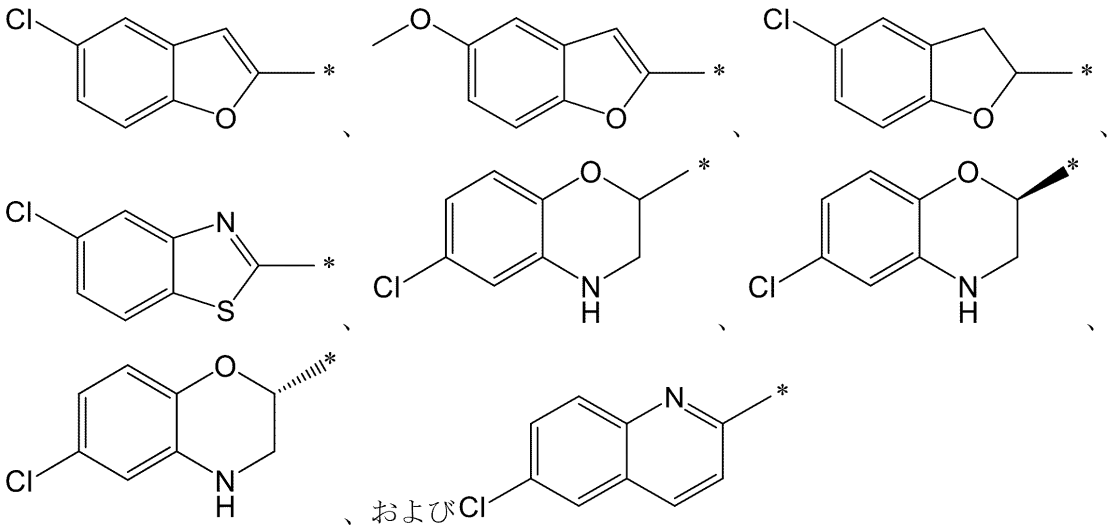
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２１】



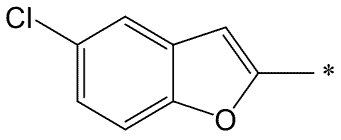
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２２】



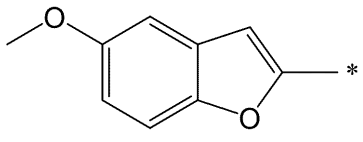
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２３】



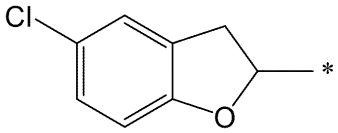
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２４】



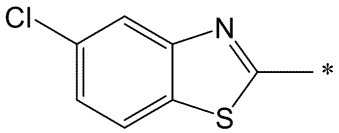
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２５】



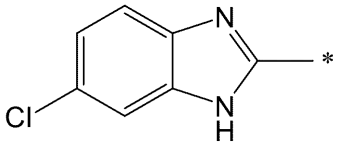
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２６】



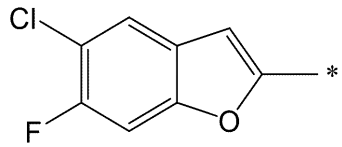
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２７】



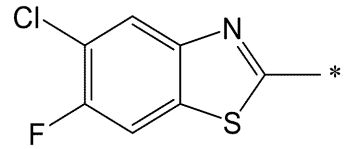
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２８】



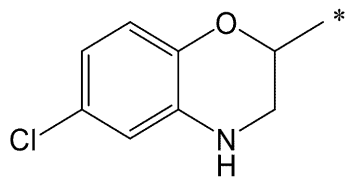
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１２９】



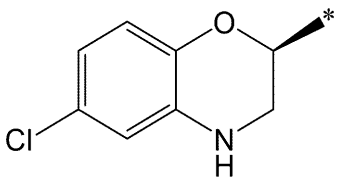
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３０】



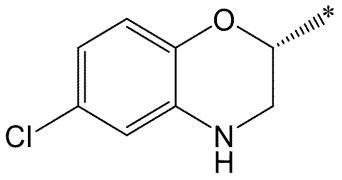
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３１】



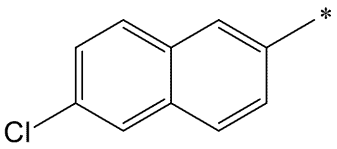
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３２】



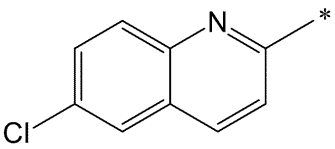
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３３】



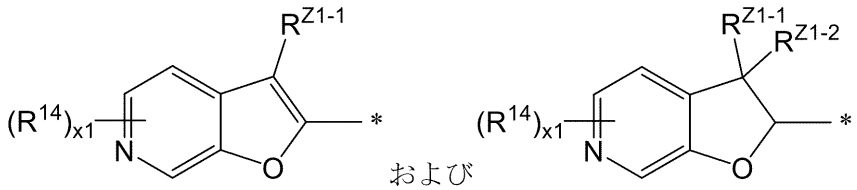
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｂ）は、

【化１３４】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化１３５】



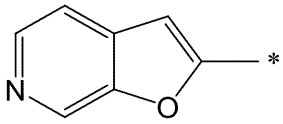
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化１３６】



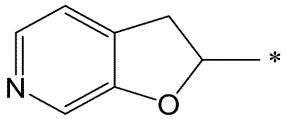
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化１３７】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{1}－ａ）または（Ａ^{1}－ｃ）は、

【化１３８】

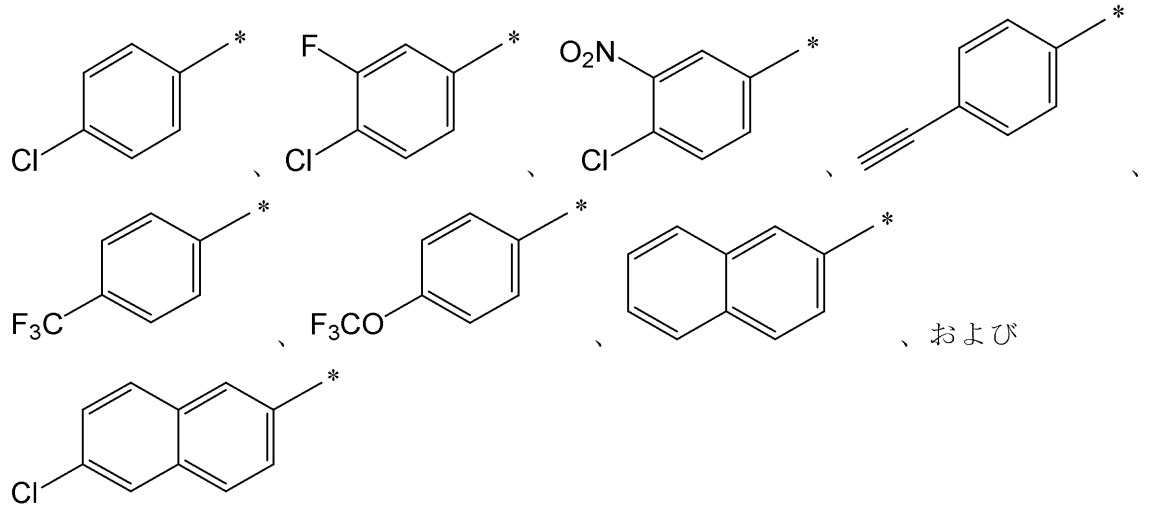


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１０７】

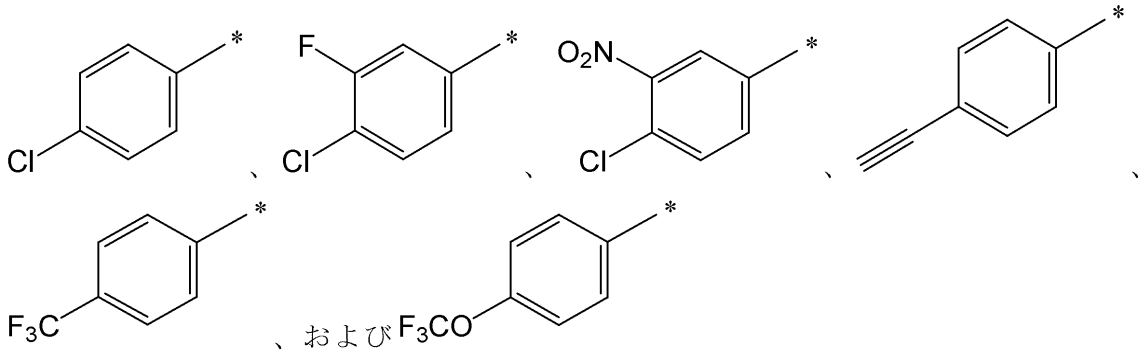
式（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－１－２）、（ＩＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリール、および任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１３９】



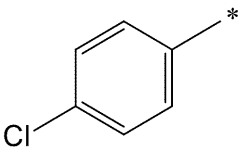
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１４０】



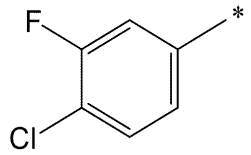
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４１】



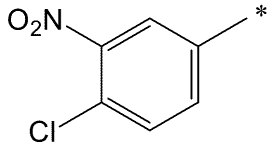
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４２】



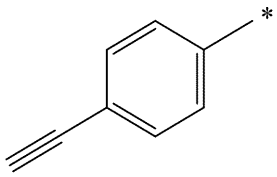
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４３】



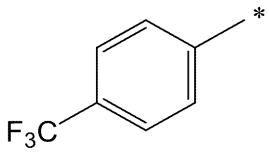
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４４】



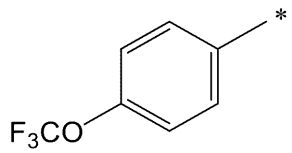
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４５】



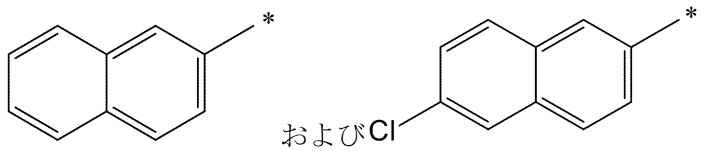
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^1は、

【化１４６】



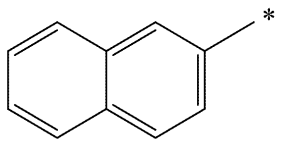
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているナフチルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１４７】



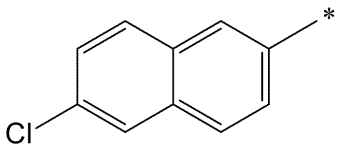
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１４８】



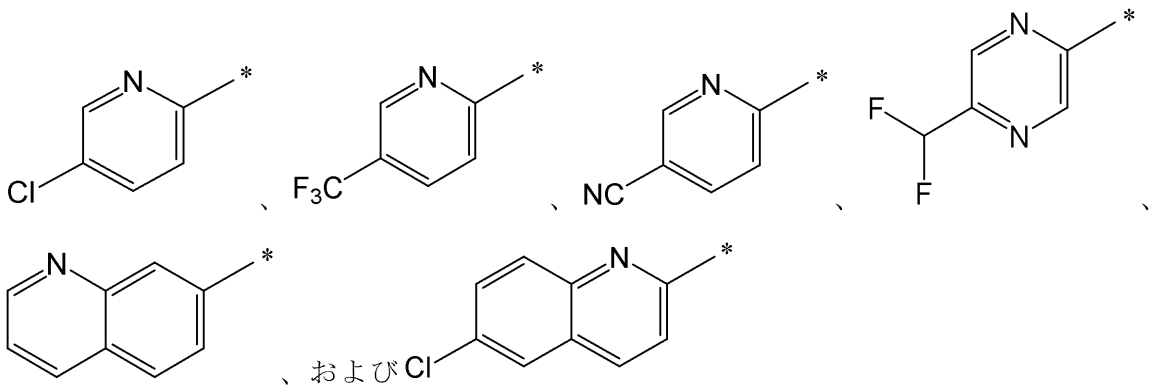
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１４９】



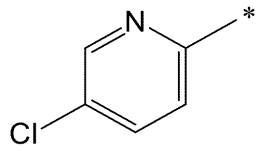
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５０】



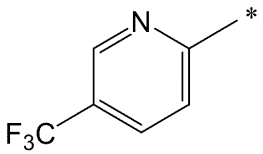
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているピリジルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５１】



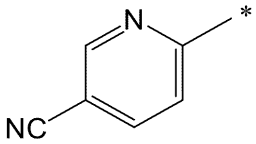
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５２】



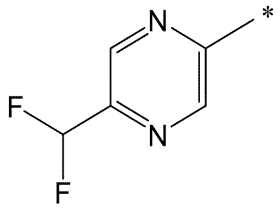
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５３】



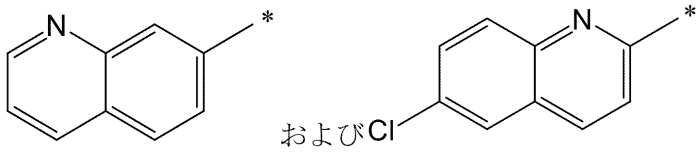
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているピラジニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５４】



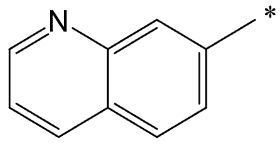
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、任意に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているキノリニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５５】



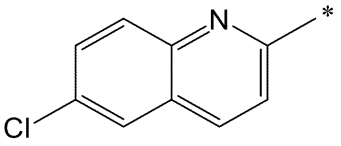
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５６】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１５７】

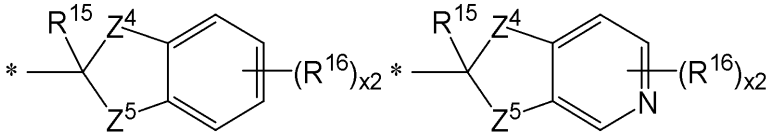


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

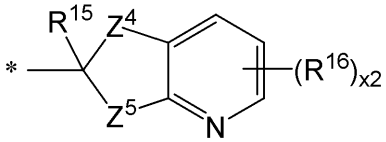
【０１０８】

式（ＩＩ－１－１）、（ＩＩ－１－２）、（ＩＩ－１－３）、（ＩＩＩ－１－３）、および（ＩＩＩ－２－２）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１５８】



（Ａ^{2}－ｂ）、　　（Ａ^{2}－ｃ）、

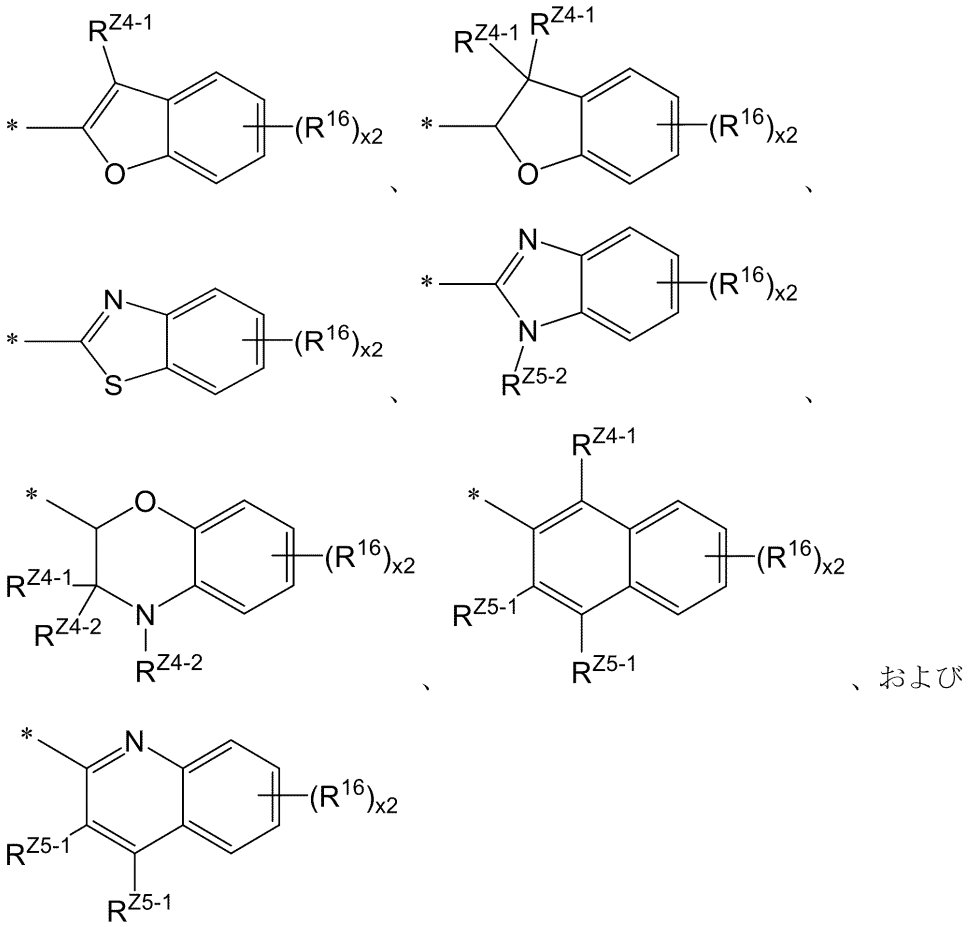


および（Ａ^{2}－ｄ）

からなる群から選択される式（Ａ^{2}－ａ）の置換基である。

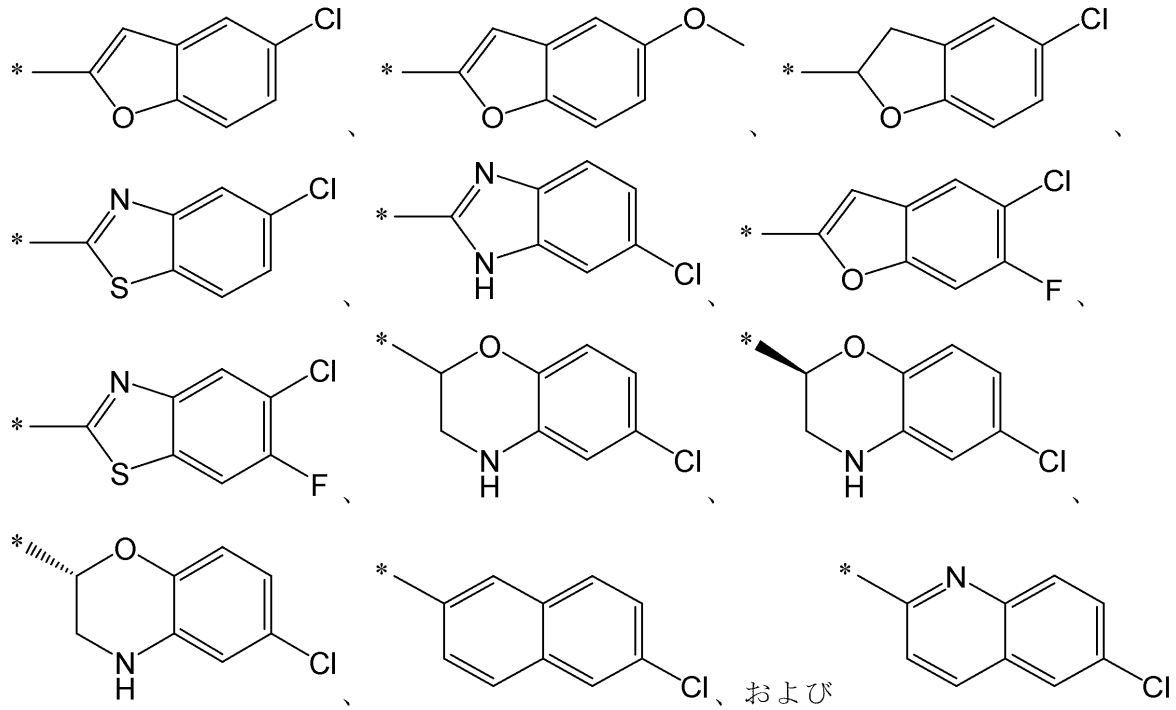
式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）は、（Ａ^{2}－ｂ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）は、（Ａ^{2}－ｃ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）は、（Ａ^{2}－ｄ）である。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１５９】



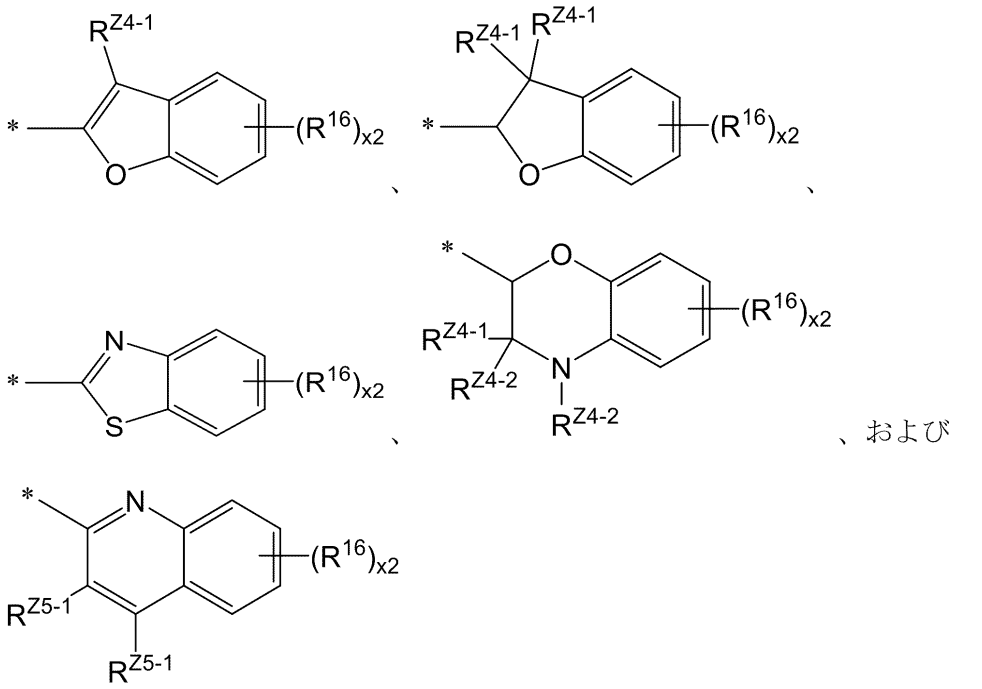
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６０】



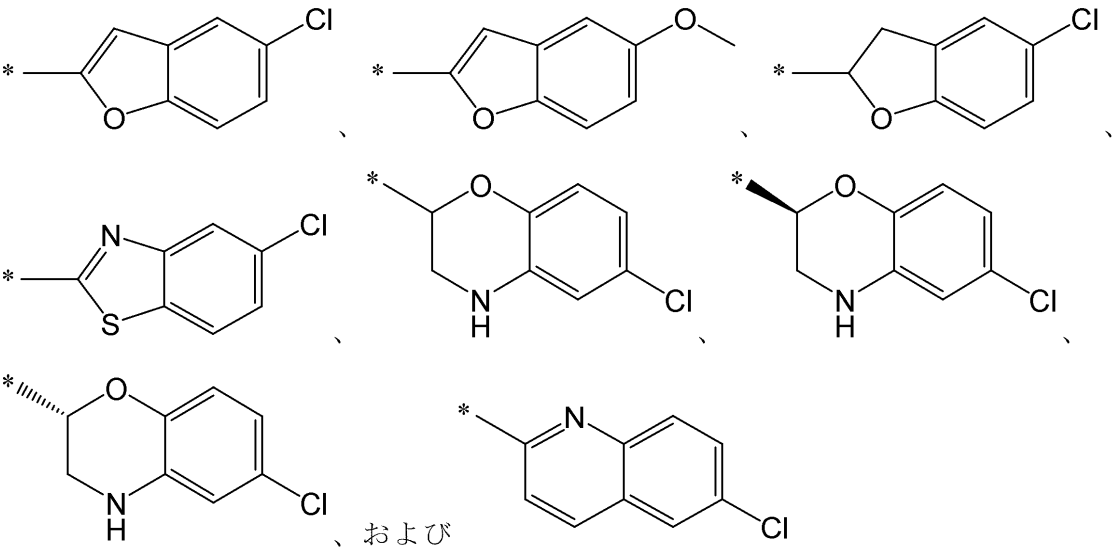
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６１】



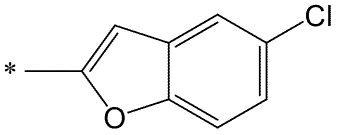
からなる群から選択される部分ではなく、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６２】



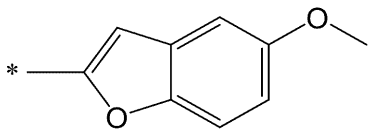
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６３】



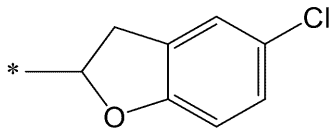
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６４】



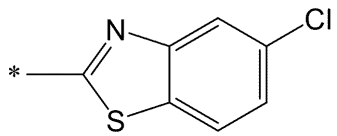
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６５】



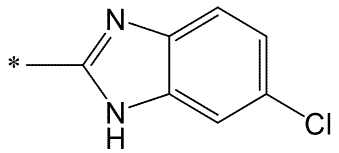
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６６】



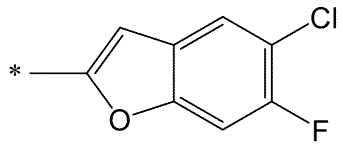
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６７】



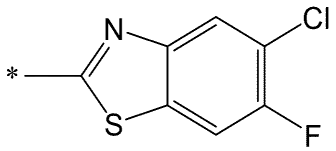
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６８】



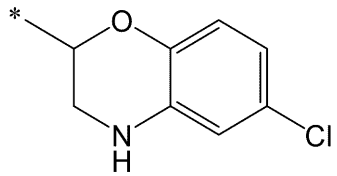
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１６９】



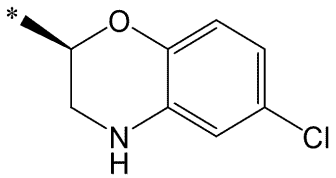
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１７０】



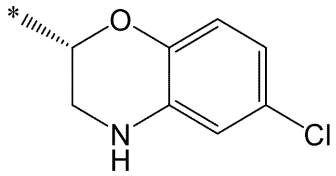
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１７１】



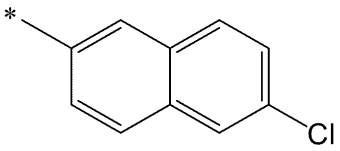
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１７２】



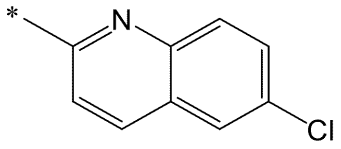
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１７３】



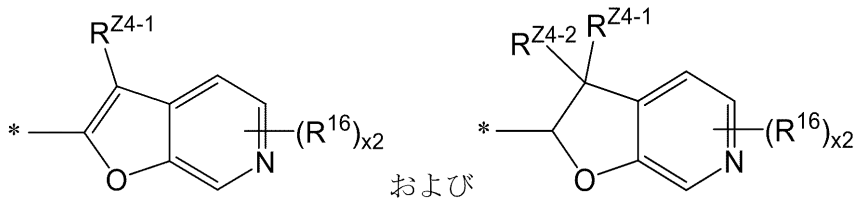
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｂ）は、

【化１７４】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。式（１－１）の化合物のいくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化１７５】



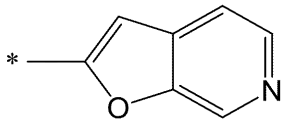
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化１７６】



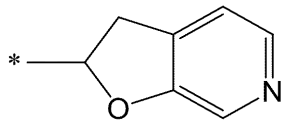
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化１７７】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、（Ａ^{2}－ａ）または（Ａ^{2}－ｃ）は、

【化１７８】

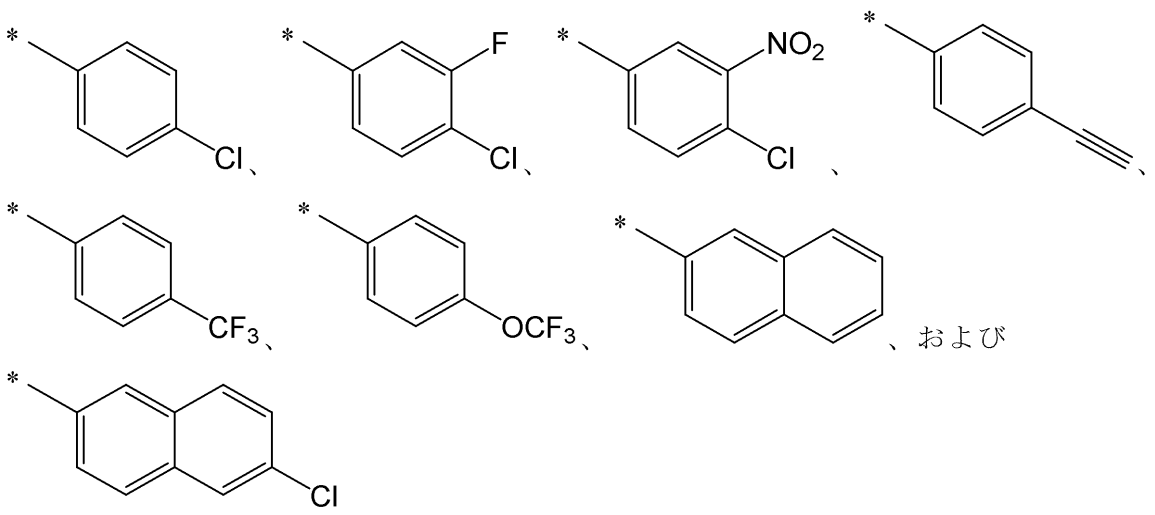


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１０９】

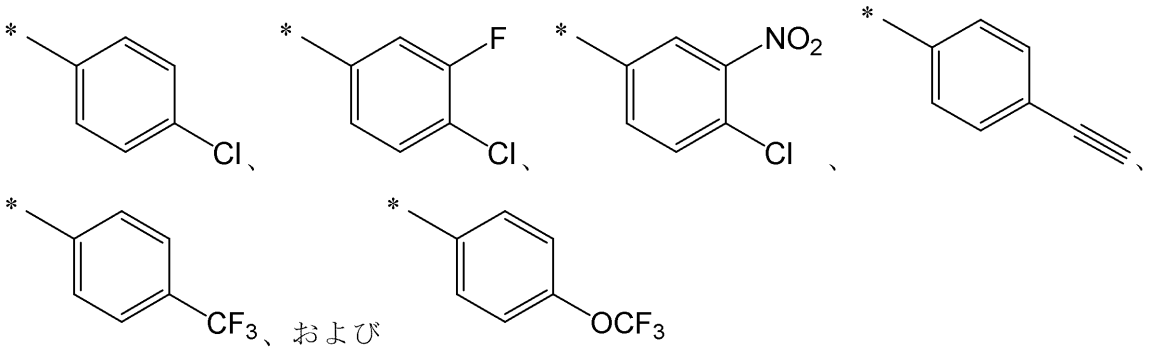
式（ＩＩ－２－１）、（ＩＩ－２－２）、（ＩＩ－２－３）、（ＩＩ－３－１）、（ＩＩ－３－２）、（ＩＩ－３－３）、（ＩＩＩ－２－２）、（ＩＩＩ－２－３）、（ＩＩＩ－３－２）、および（ＩＩＩ－３－３）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリール、および任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５－１４員ヘテロアリールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１７９】



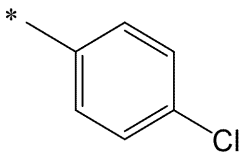
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８０】



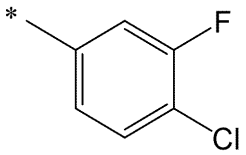
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８１】



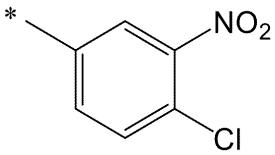
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８２】



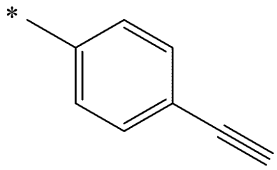
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８３】



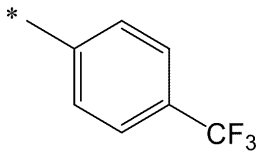
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８４】



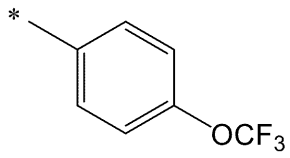
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８５】



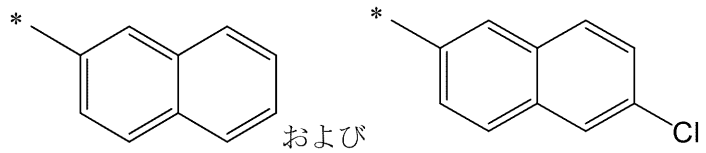
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８６】



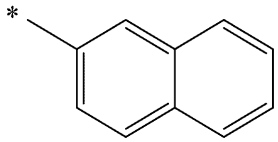
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているナフチルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８７】



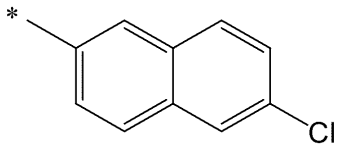
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８８】



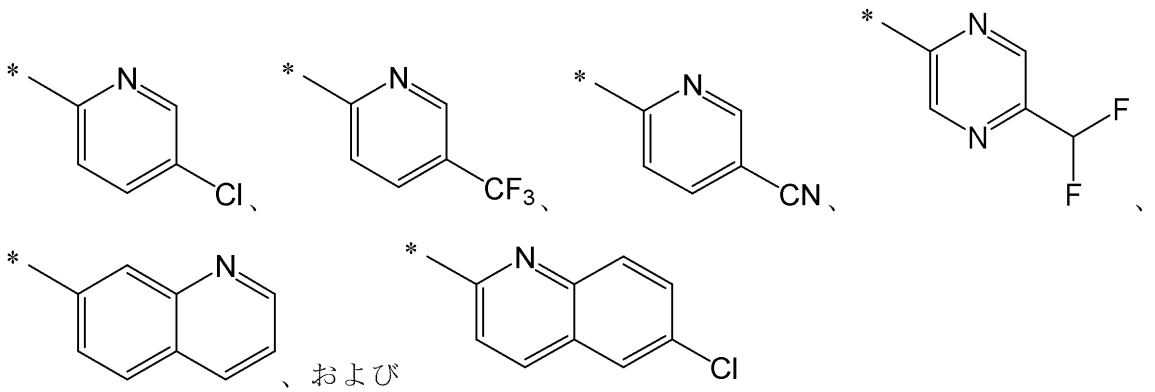
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１８９】



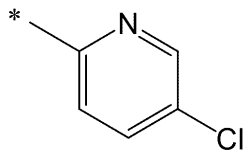
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９０】



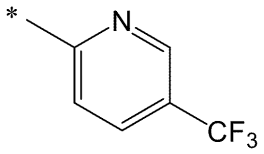
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているピリジルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９１】



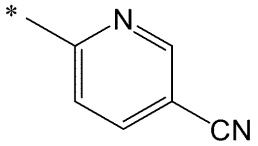
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９２】



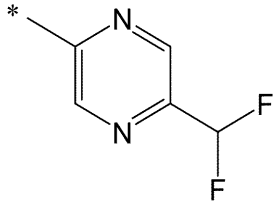
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９３】



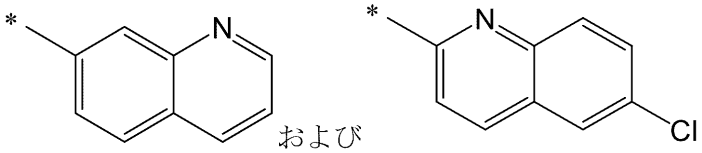
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＲ^{16}置換基で置換されているピラジニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９４】



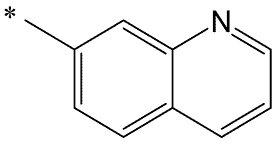
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、任意に１つ以上のＡ^{16}置換基で置換されているキノリニルである。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９５】



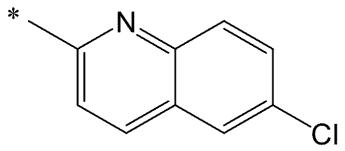
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９６】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１９７】

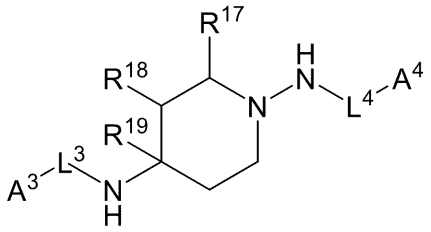


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１１０】

一態様では、式（ＩＶ）の化合物、

【化１９８】



（ＩＶ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

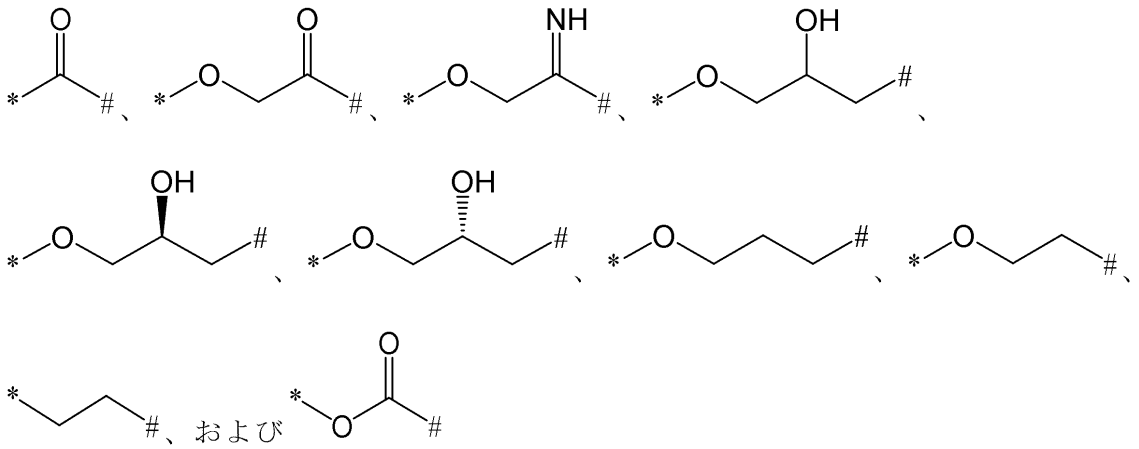
Ｒ^{17}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{18}が、水素またはハロゲンであり、

Ｒ^{19}は、水素またはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり、

Ｌ^{3}は、

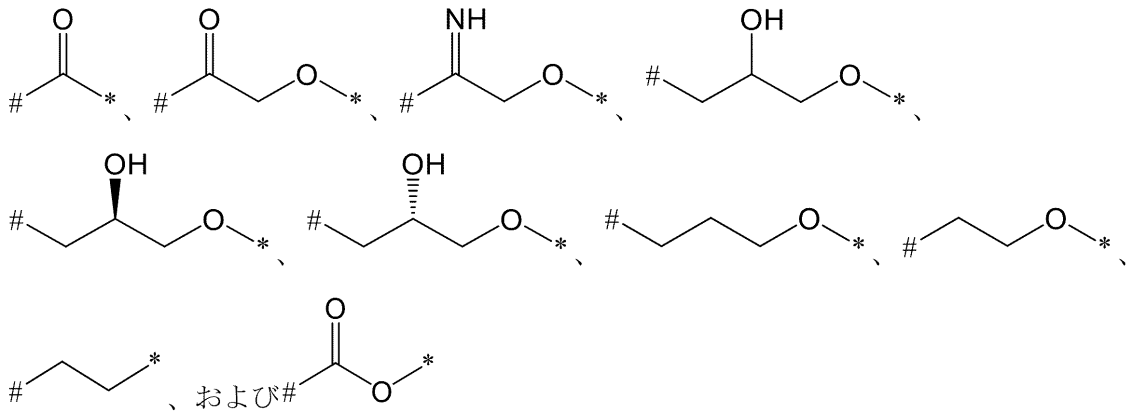
【化１９９】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{3}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{4}は、

【化２００】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{4}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ａ^{3}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

Ａ^{4}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＩＶ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０１１１】

式（ＩＶ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{3}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１１２】

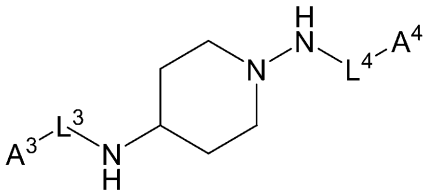
式（ＩＶ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{4}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－

C_6アルキニル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物は、式（ＩＶ－ａ）の化合物、

【化２０１】



（ＩＶ－ａ）

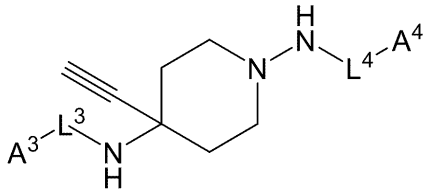
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、L^3、L^4、A^3、およびA^4は、式（ＩＶ）の化合物について定義される通りである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物は、式（ＩＶ－ｂ）の化合物、

【化２０２】



（ＩＶ－ｂ）

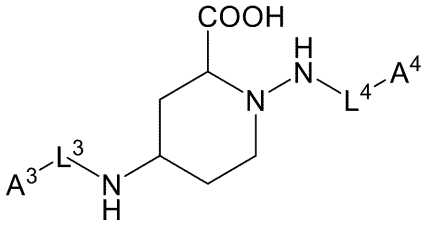
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、L^3、L^4、A^3、およびA^4は、式（ＩＶ）の化合物について定義される通りである。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物は、式（ＩＶ－ｃ）の化合物、

【化２０３】



（ＩＶ－ｃ）

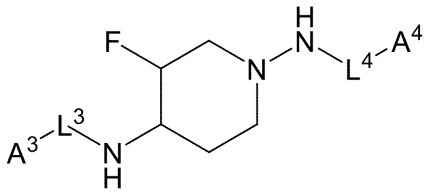
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、L^3、L^4、A^3、およびA^4は、式（ＩＶ）の化合物について定義される通りである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物は、式（ＩＶ－ｄ）の化合物、

【化２０４】



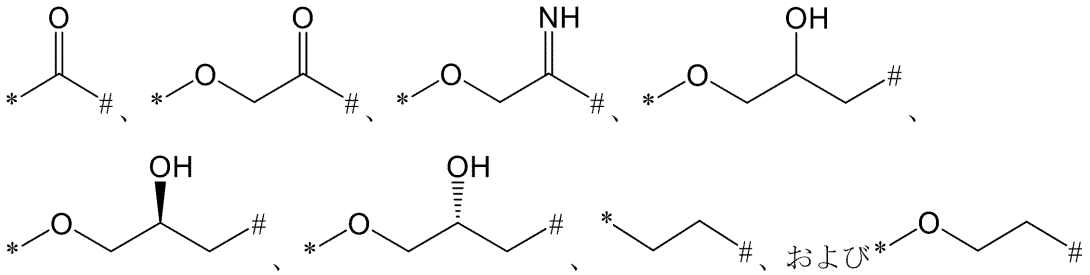
（ＩＶ－ｄ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ａ^{3}、およびＡ^{4}は、式（ＩＶ）の化合物について定義される通りである。

【０１１７】

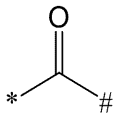
式（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、および（ＩＶ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{3}は、

【化２０５】



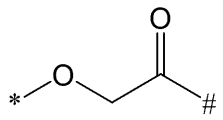
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{3}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{3}は、

【化２０６】



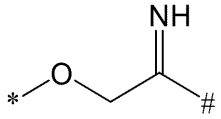
であり、式中、＊は、Ａ^{3}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{3}は、

【化２０７】



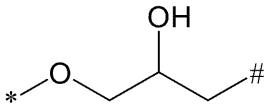
であり、式中、＊は、Ａ^{3}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{3}は、

【化２０８】



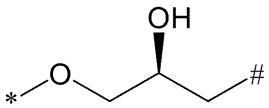
であり、式中、＊は、Ａ^{3}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{3}は、

【化２０９】



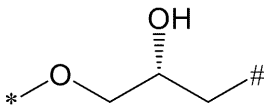
であり、式中、＊は、A^3への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。L^3は、

【化２１０】



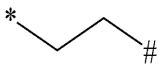
であり、式中、＊は、A^3への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。L^3は、

【化２１１】



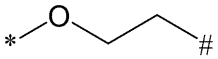
であり、式中、＊は、A^3への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^3は、

【化２１２】



であり、式中、＊は、A^3への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^3は、

【化２１３】

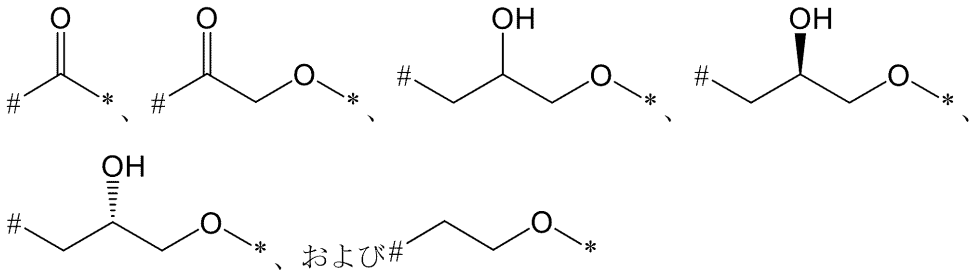


であり、式中、＊は、A^3への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１１８】

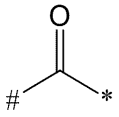
式（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、および（ＩＶ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１４】



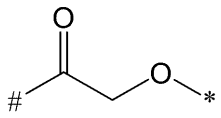
からなる群から選択され、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１５】



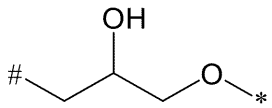
であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１６】



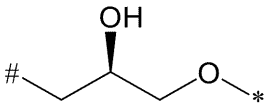
であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１７】



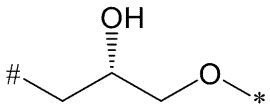
であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１８】



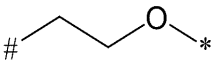
であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２１９】



であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^4は、

【化２２０】

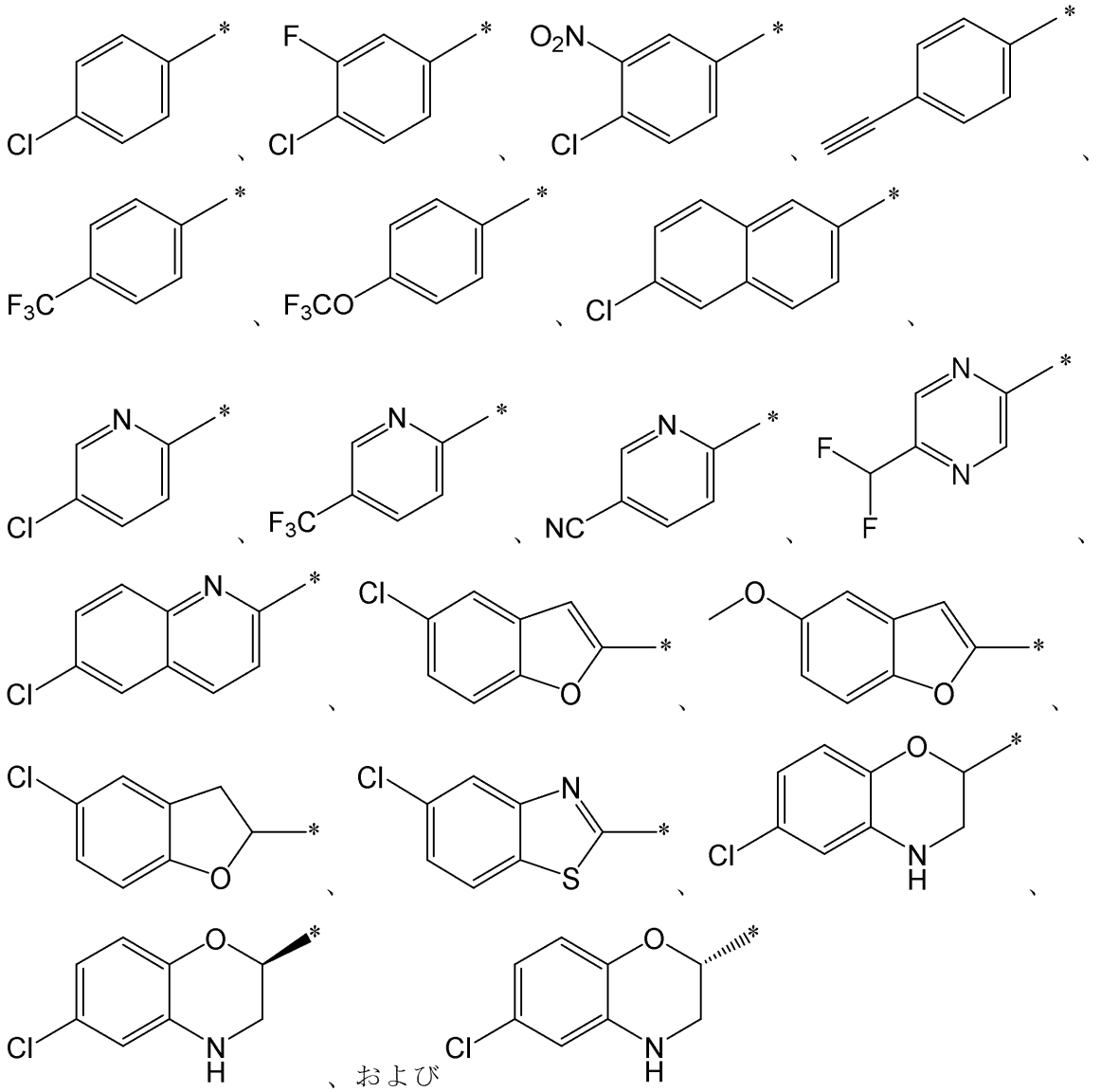


であり、式中、＊は、A^4への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１１９】

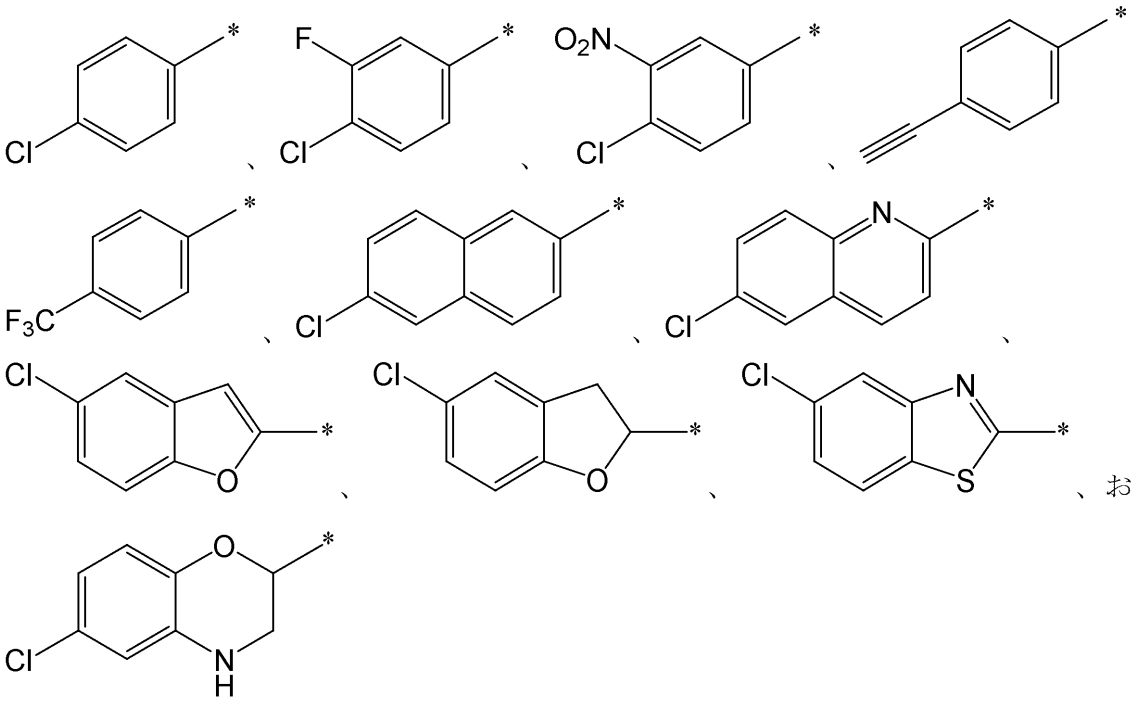
式（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、および（ＩＶ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２１】



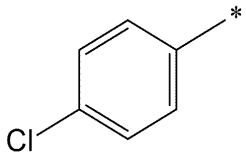
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２２】



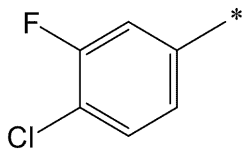
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２３】



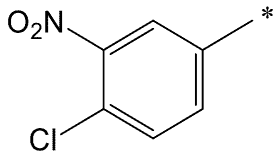
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２４】



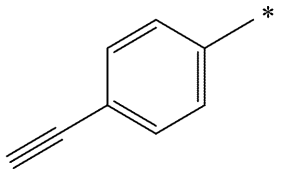
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２５】



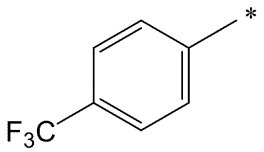
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２６】



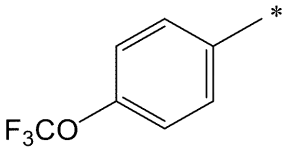
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２７】



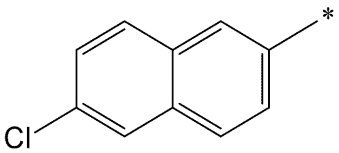
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２８】



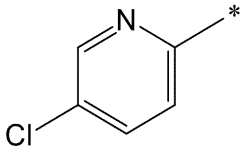
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２２９】



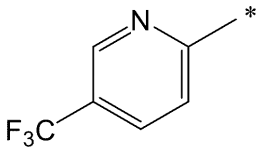
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３０】



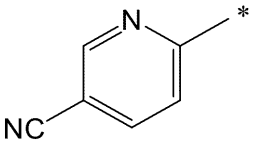
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３１】



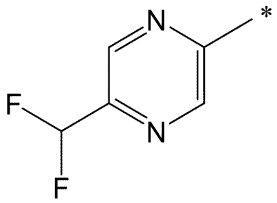
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３２】



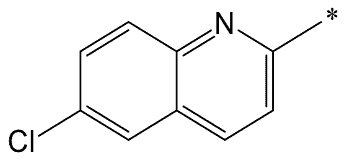
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３３】



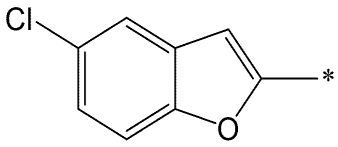
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３４】



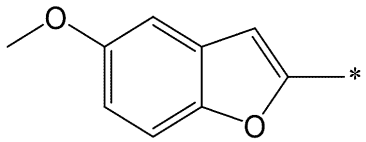
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３５】



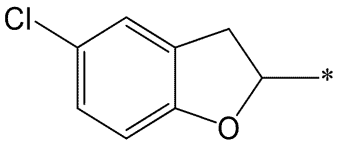
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３６】



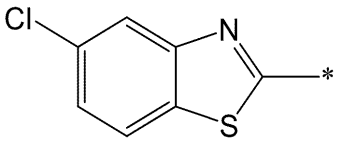
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３７】



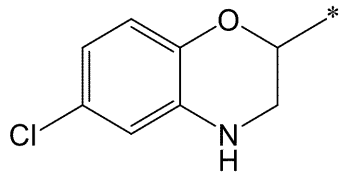
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３８】



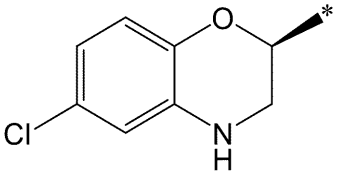
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２３９】



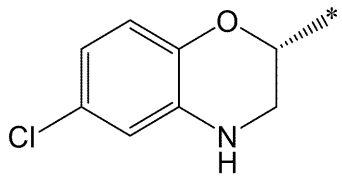
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２４０】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^3は、

【化２４１】

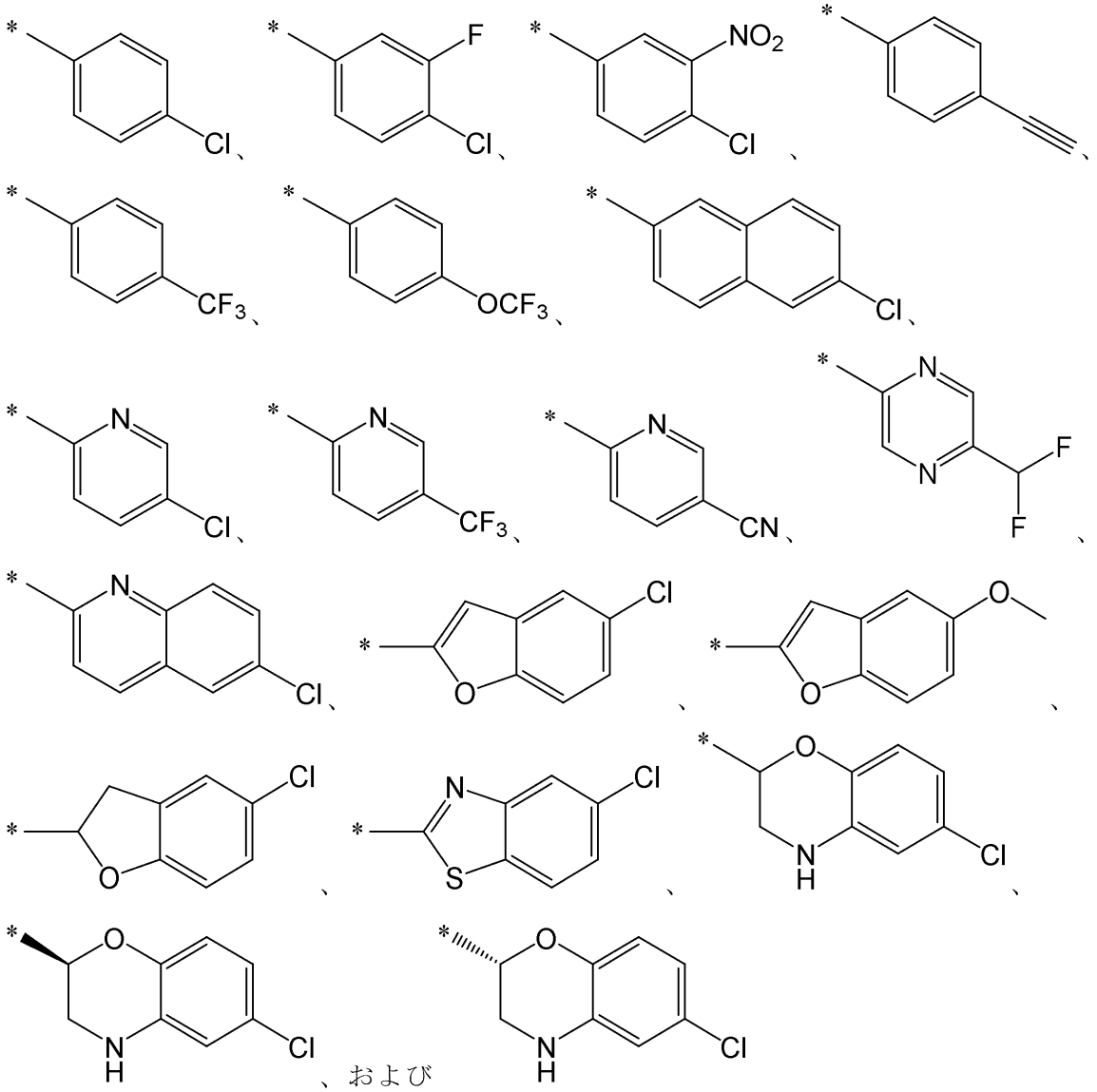


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１２０】

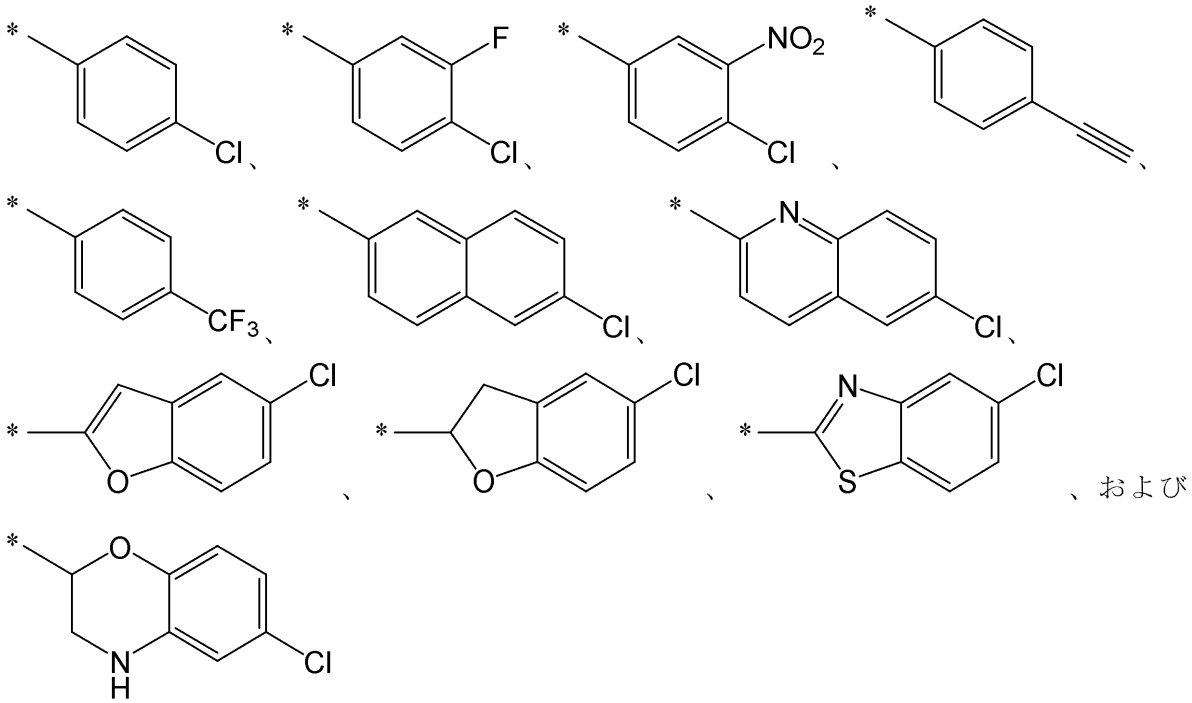
式（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、および（ＩＶ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４２】



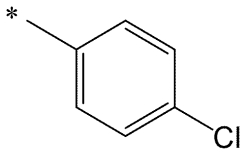
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４３】



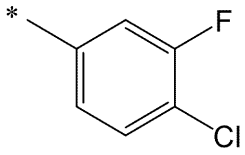
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４４】



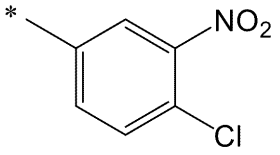
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４５】



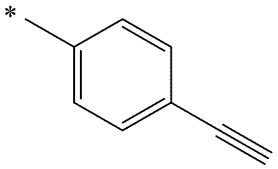
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４６】



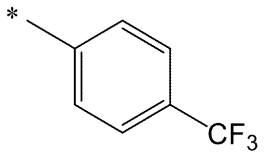
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４７】



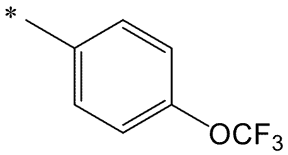
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４８】



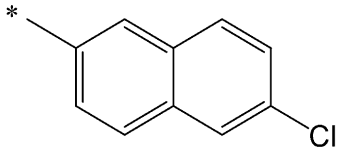
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２４９】



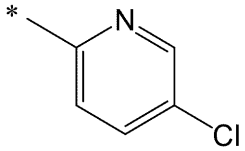
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５０】



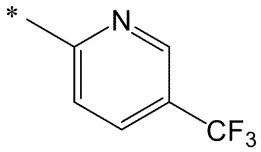
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５１】



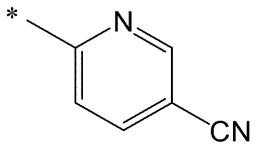
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５２】



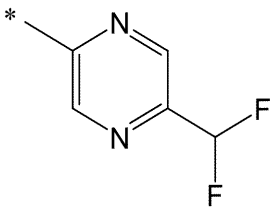
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５３】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

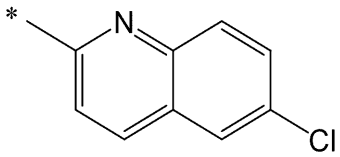
【化２５４】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

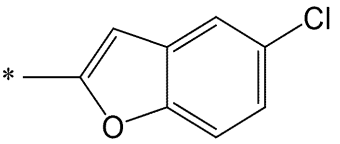
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５５】



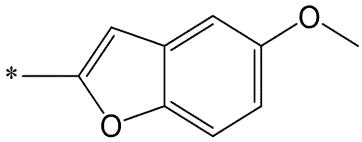
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５６】



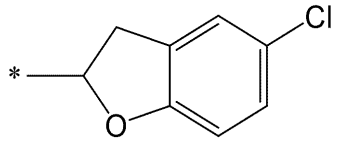
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５７】



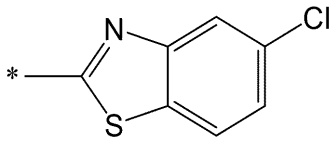
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５８】



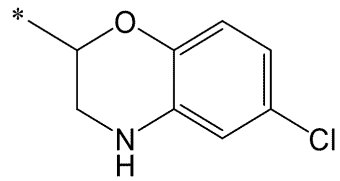
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２５９】



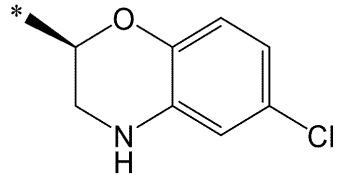
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２６０】



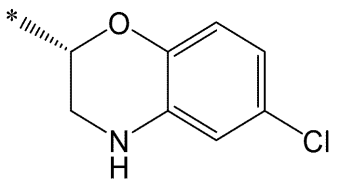
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２６１】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^4は、

【化２６２】

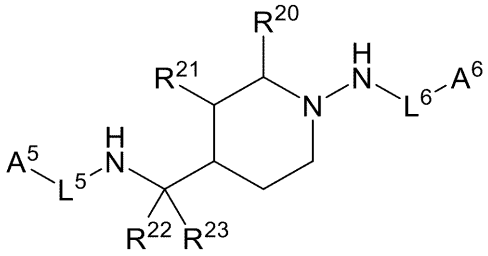


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１２１】

一態様では、式（Ｖ）の化合物、

【化２６３】



（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

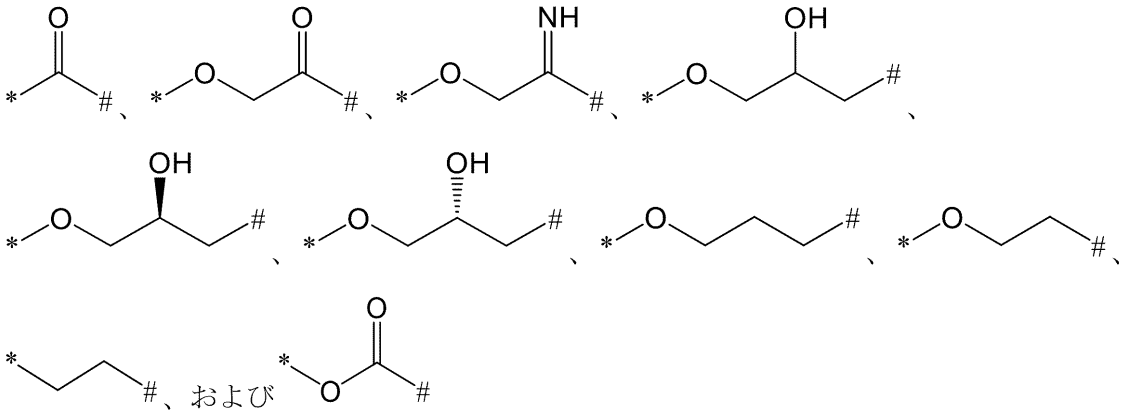
Ｒ^{20}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{21}が、水素またはハロゲンであり、

Ｒ^{22}およびＲ^{23}は両方とも水素であるか、またはＲ^{22}およびＲ^{23}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、

Ｌ^{5}は、

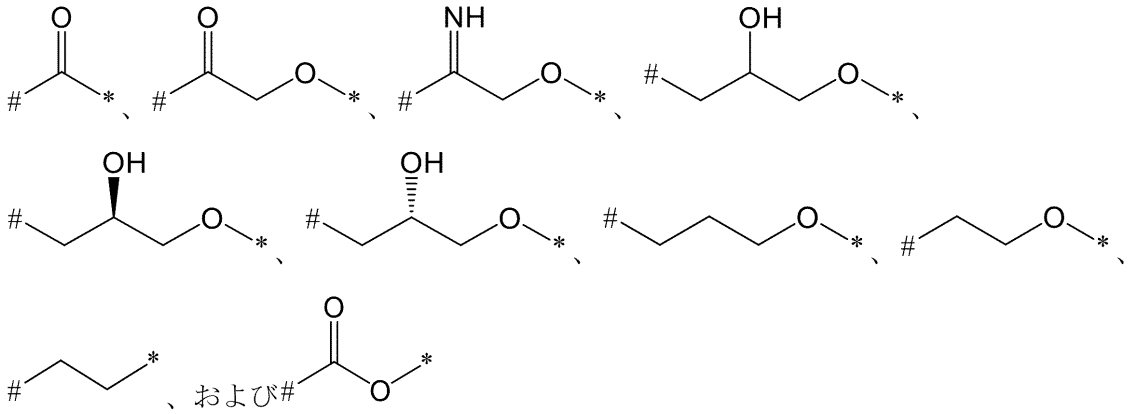
【化２６４】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{6}は、

【化２６５】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ａ^{5}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

Ａ^{6}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０１２２】

式（Ｖ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１２３】

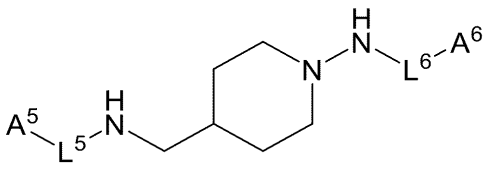
式（Ｖ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、ま

たは４個の置換基で任意に置換される。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ａ）の化合物、

【化２６６】



（Ｖ－ａ）

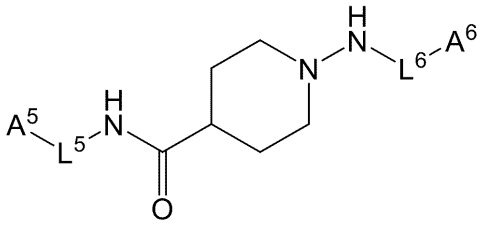
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、Ｌ^{5}、Ｌ^{6}、Ａ^{5}、およびＡ^{6}は、式（Ｖ）の化合物について定義される通りである。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｂ）の化合物、

【化２６７】



（Ｖ－ｂ）

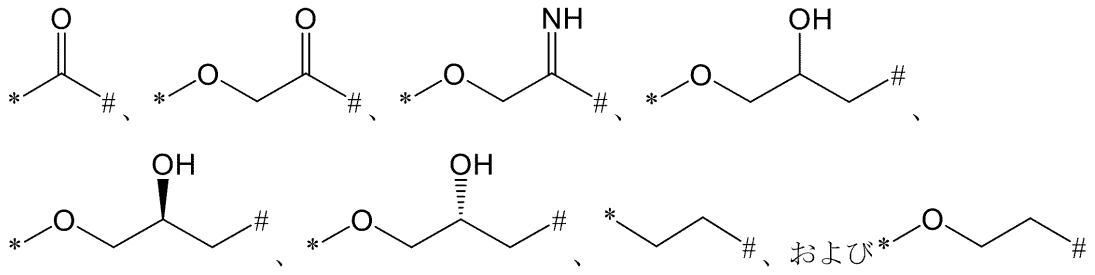
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、Ｌ^{5}、Ｌ^{6}、Ａ^{5}、およびＡ^{6}は、式（Ｖ）の化合物について定義される通りである。

【０１２６】

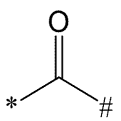
式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、および（Ｖ－ｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２６８】



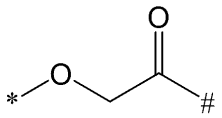
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２６９】



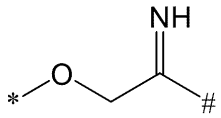
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７０】



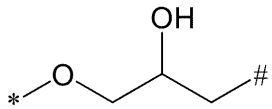
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７１】



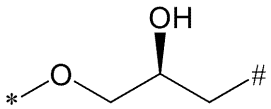
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７２】



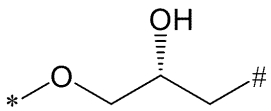
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７３】



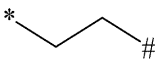
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７４】



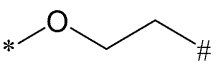
であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７５】



であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{5}は、

【化２７６】

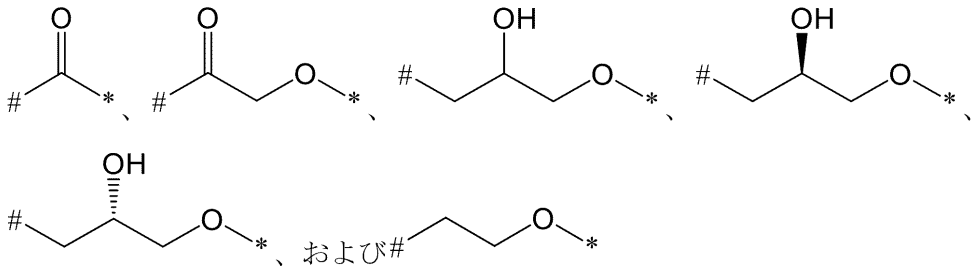


であり、式中、＊は、Ａ^{5}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１２７】

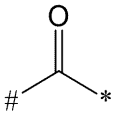
式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、および（Ｖ－ｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２７７】



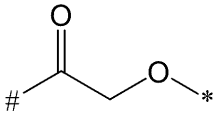
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２７８】



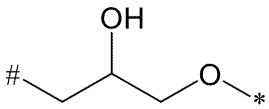
であり、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２７９】



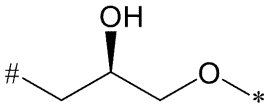
であり、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２８０】



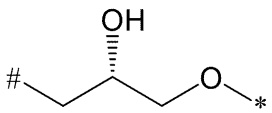
であり、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２８１】



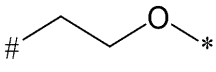
であり、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２８２】



であり、式中、＊は、Ａ^{6}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{6}は、

【化２８３】

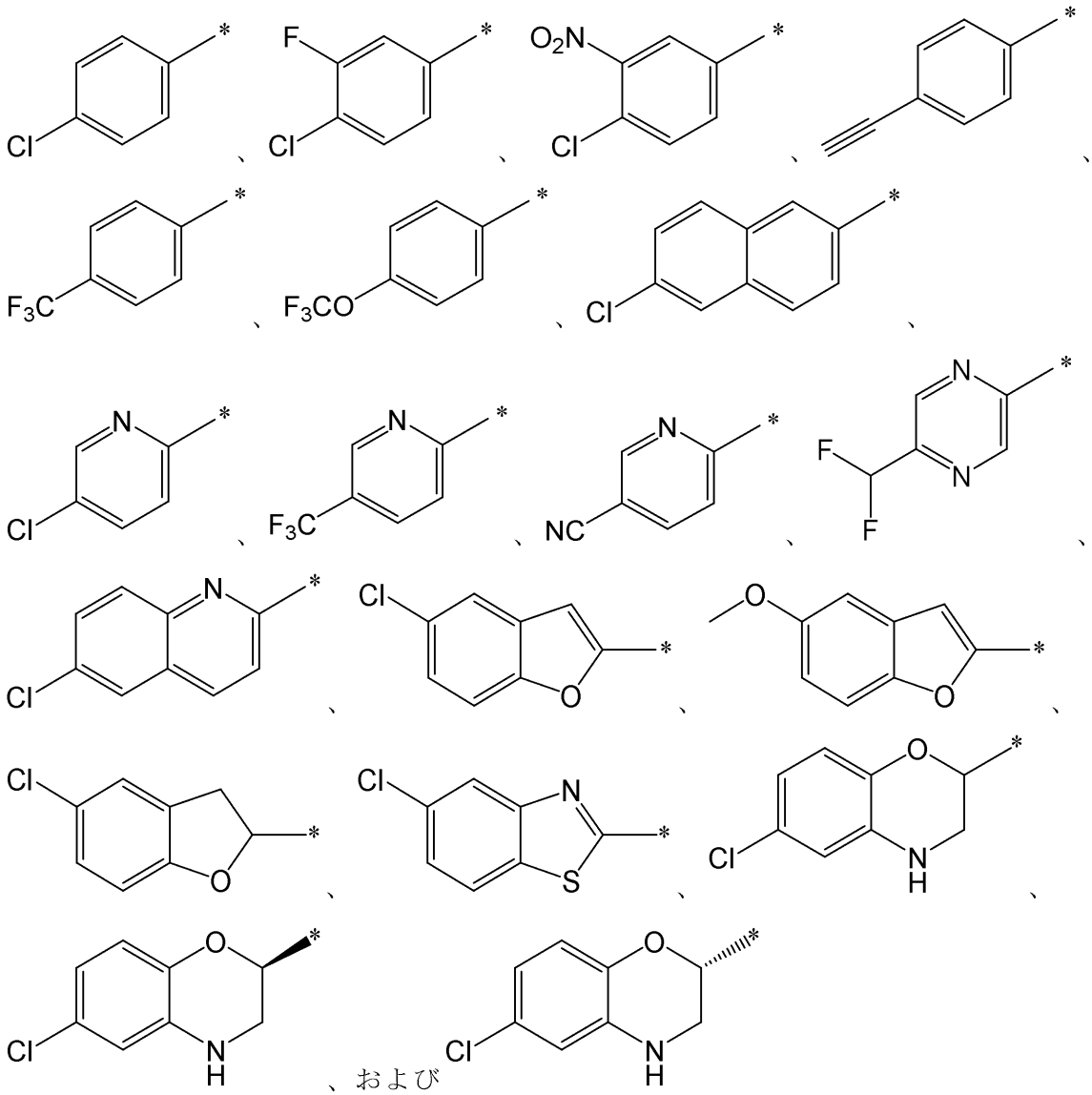


であり、式中、＊は、A^6への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１２８】

式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、および（Ｖ－ｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^5は、

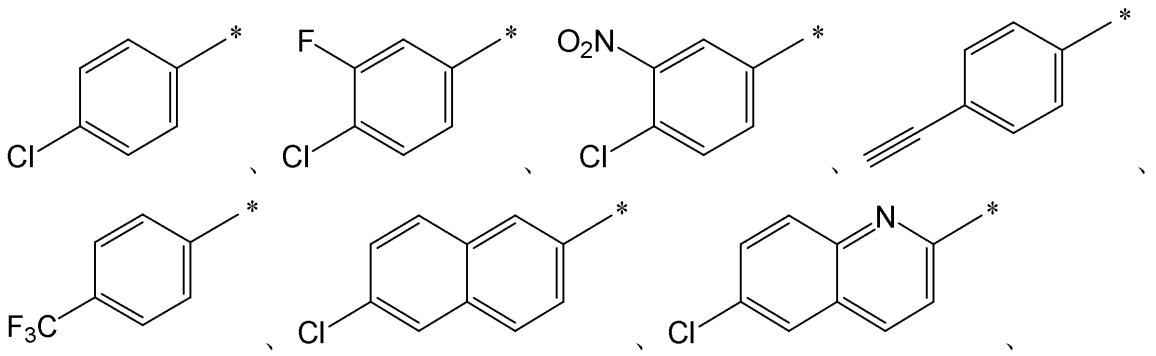
【化２８４】

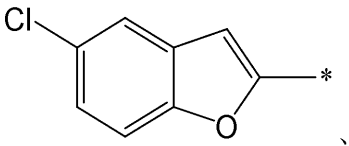
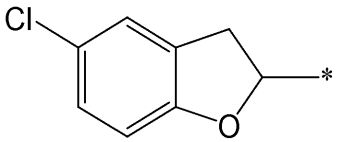
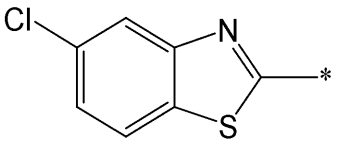
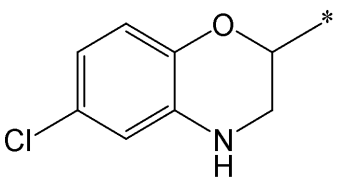


、および

からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

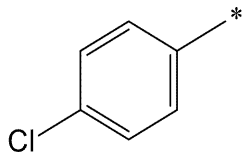
【化２８５】




、

、

、および


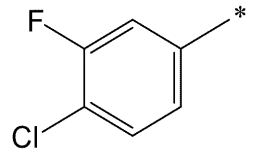
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２８６】



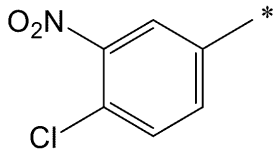
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２８７】



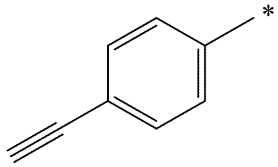
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２８８】



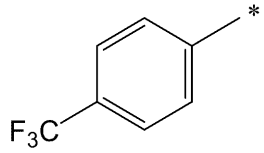
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２８９】



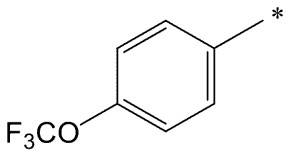
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９０】



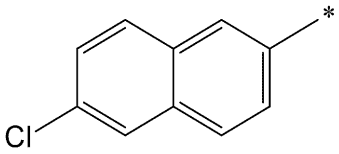
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９１】



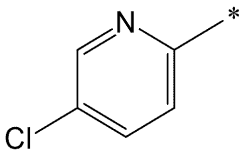
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９２】



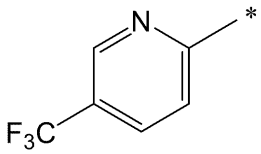
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９３】



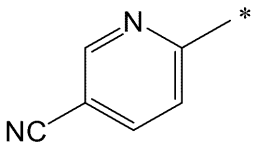
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９４】



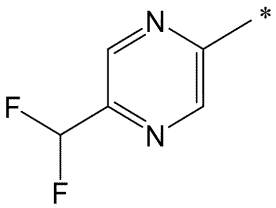
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９５】



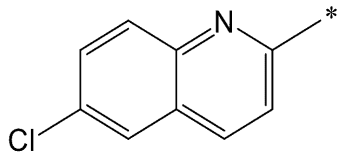
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９６】



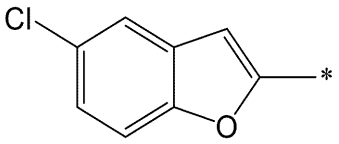
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９７】



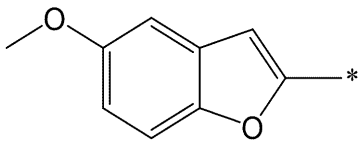
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^5は、

【化２９８】



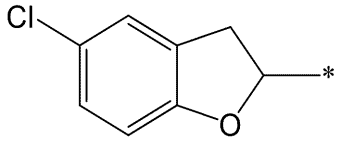
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化２９９】



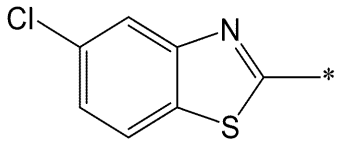
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化３００】



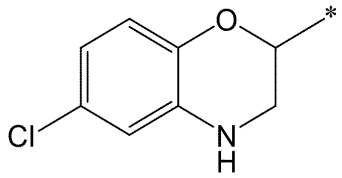
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化３０１】



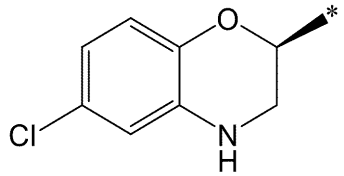
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化３０２】



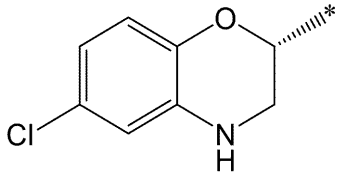
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化３０３】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、

【化３０４】

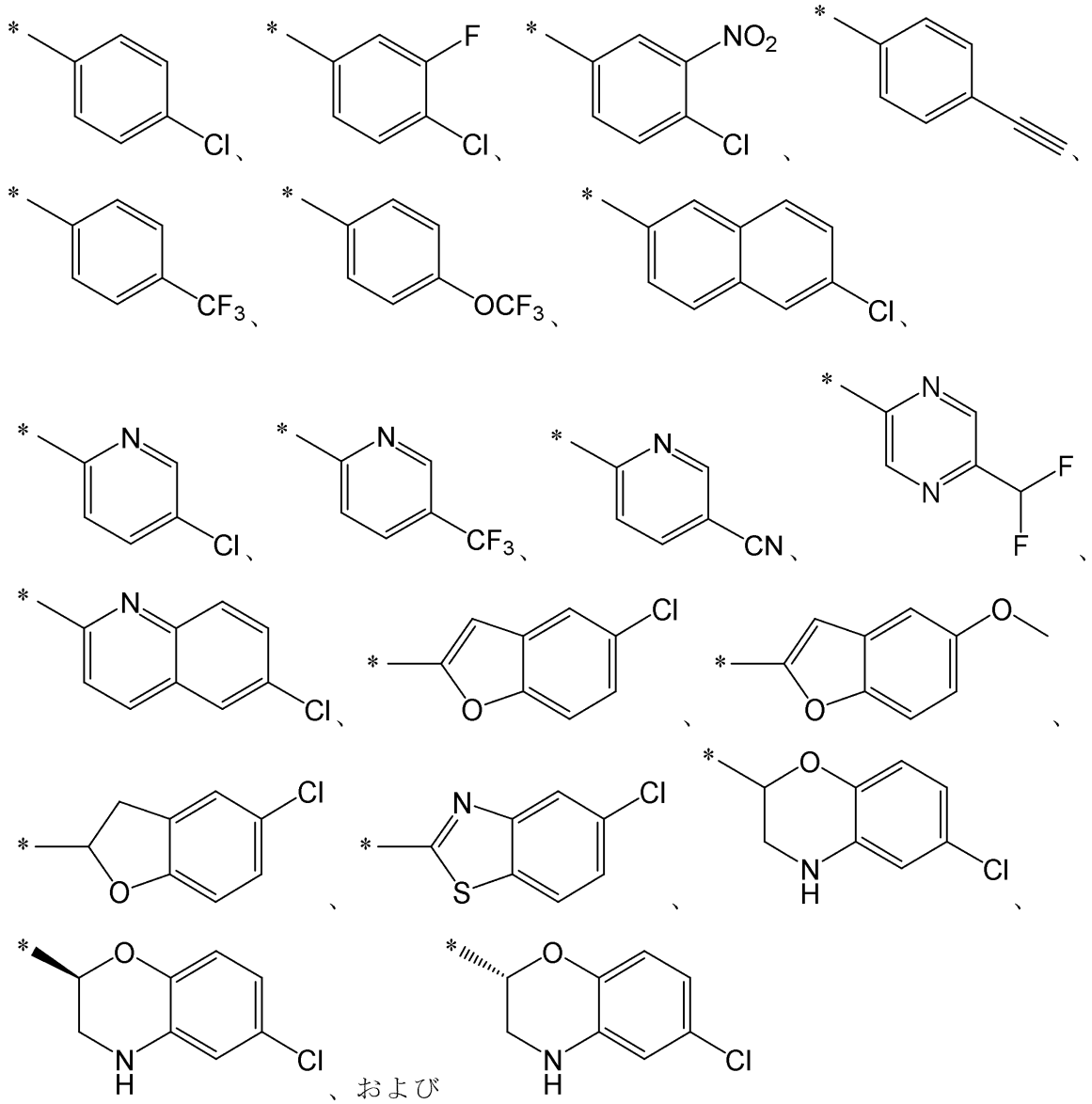


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１２９】

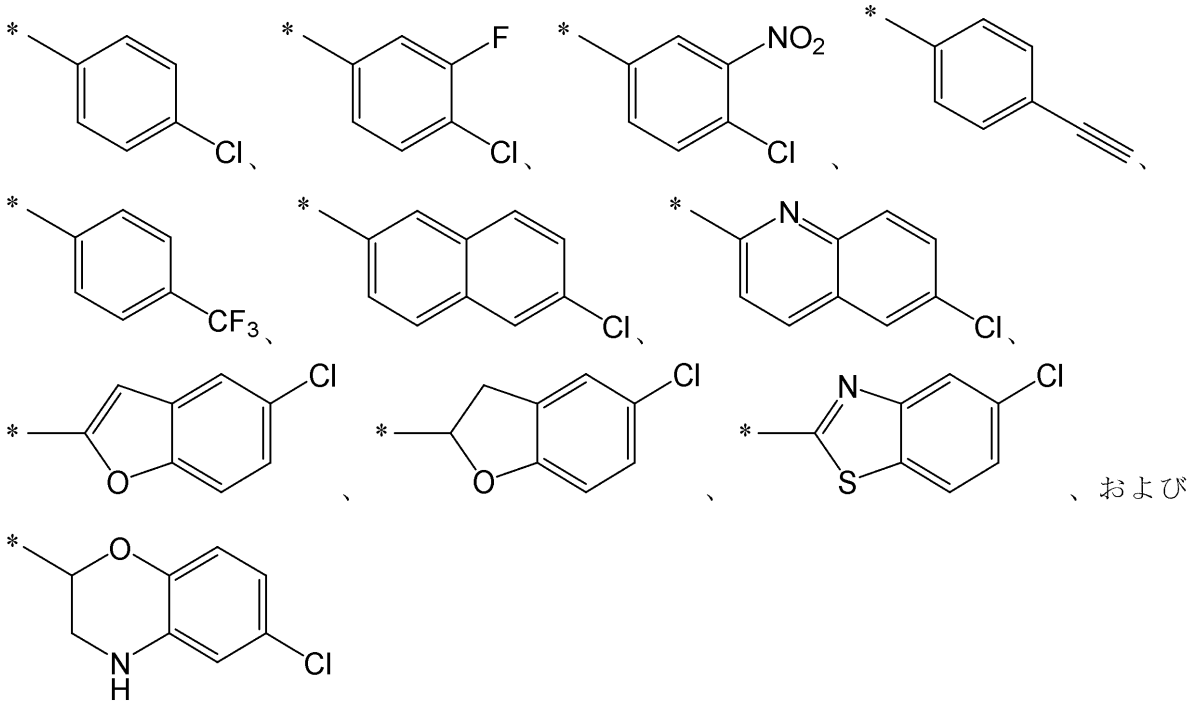
式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、および（Ｖ－ｂ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３０５】



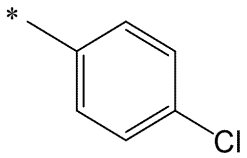
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３０６】



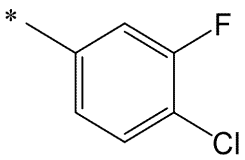
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３０７】



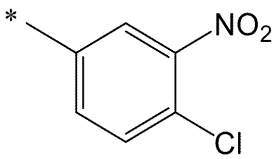
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３０８】



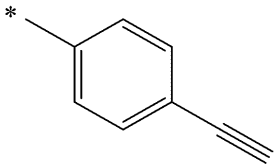
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３０９】



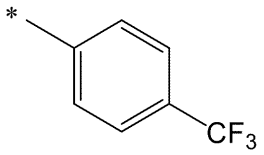
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１０】



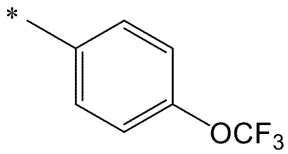
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１１】



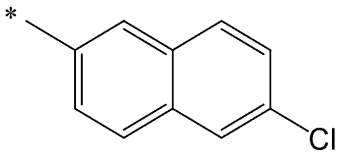
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１２】



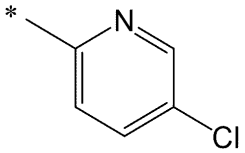
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１３】



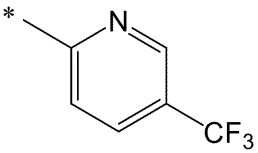
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１４】



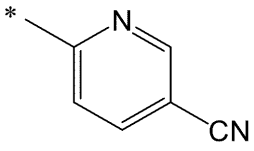
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１５】



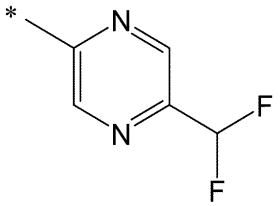
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１６】



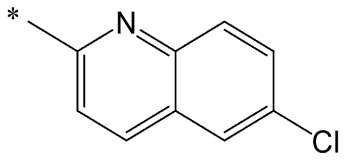
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１７】



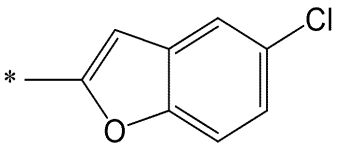
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１８】



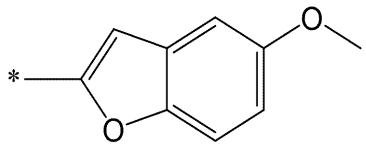
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３１９】



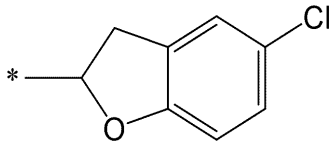
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２０】



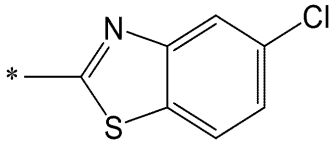
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２１】



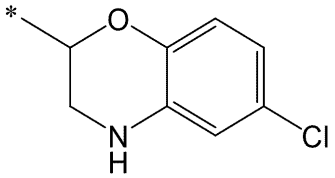
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２２】



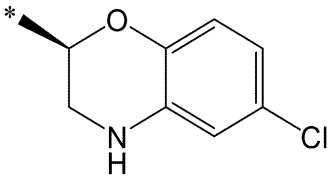
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２３】



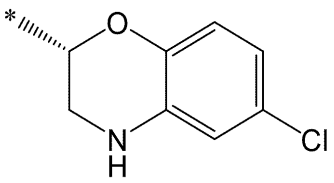
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２４】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、

【化３２５】

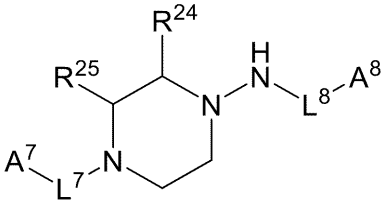


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１３０】

一態様では、式（ＶＩ）の化合物、

【化３２６】



（ＶＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

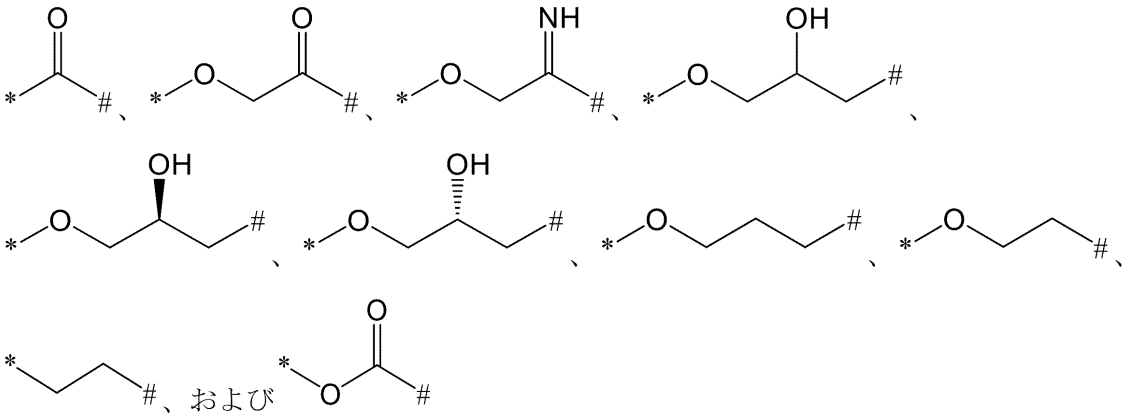
式中、

Ｒ^{24}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{25}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{7}は、

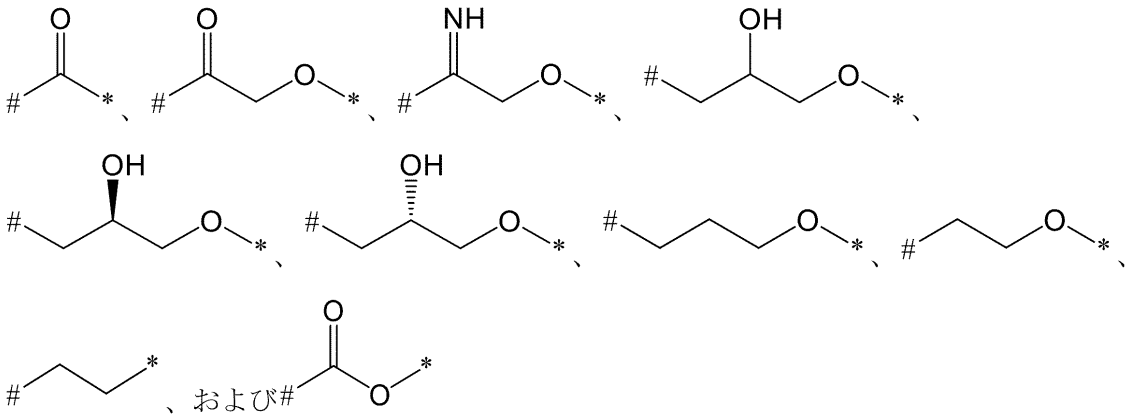
【化３２７】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{8}は、

【化３２８】



からなる群から選択され、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

A^7が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

A^8が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－Ｏ－C_1－C_6ハロアルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＶＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０１３１】

式（ＶＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^7は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１３２】

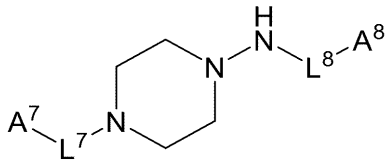
式（ＶＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^8は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－

Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＶＩ－ａ）の化合物、

【化３２９】



（ＶＩ－ａ）

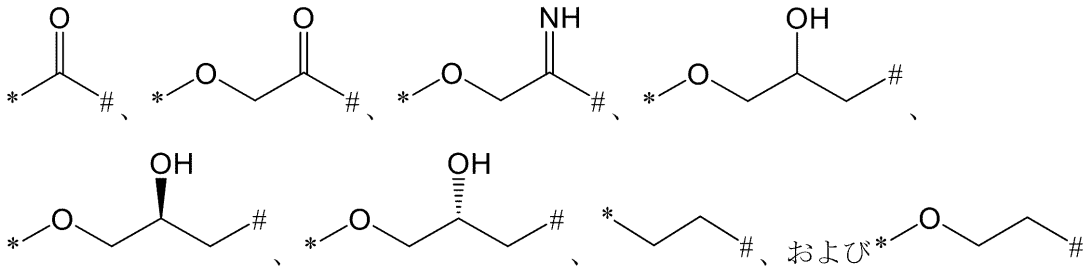
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、Ｌ^{7}、Ｌ^{8}、Ａ^{7}、およびＡ^{8}は、式（ＶＩ）の化合物について定義される通りである。

【０１３４】

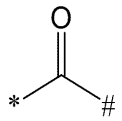
式（ＶＩ）および（ＶＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３０】



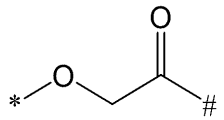
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３１】



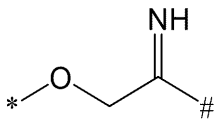
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３２】



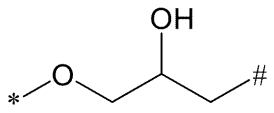
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３３】



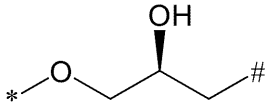
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３４】



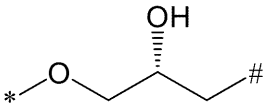
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３５】



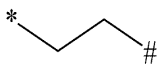
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３６】



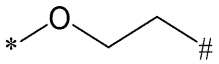
であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３７】



であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{7}は、

【化３３８】

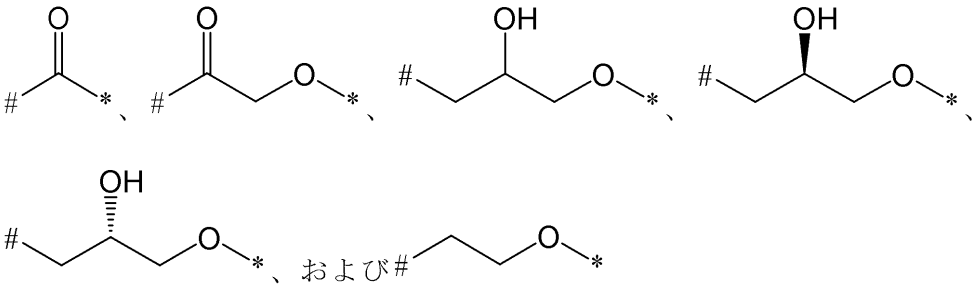


であり、式中、＊は、Ａ^{7}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１３５】

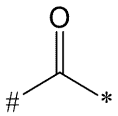
式（ＶＩ）および（ＶＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{8}は、

【化３３９】



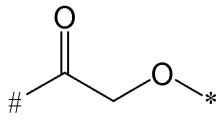
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{8}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{8}は、

【化３４０】



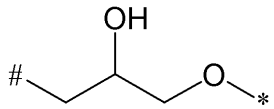
であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^8は、

【化３４１】



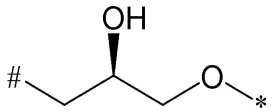
であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^8は、

【化３４２】



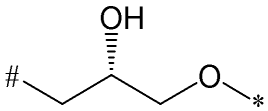
であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^8は、

【化３４３】



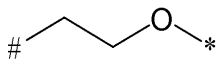
であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^8は、

【化３４４】



であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^8は、

【化３４５】

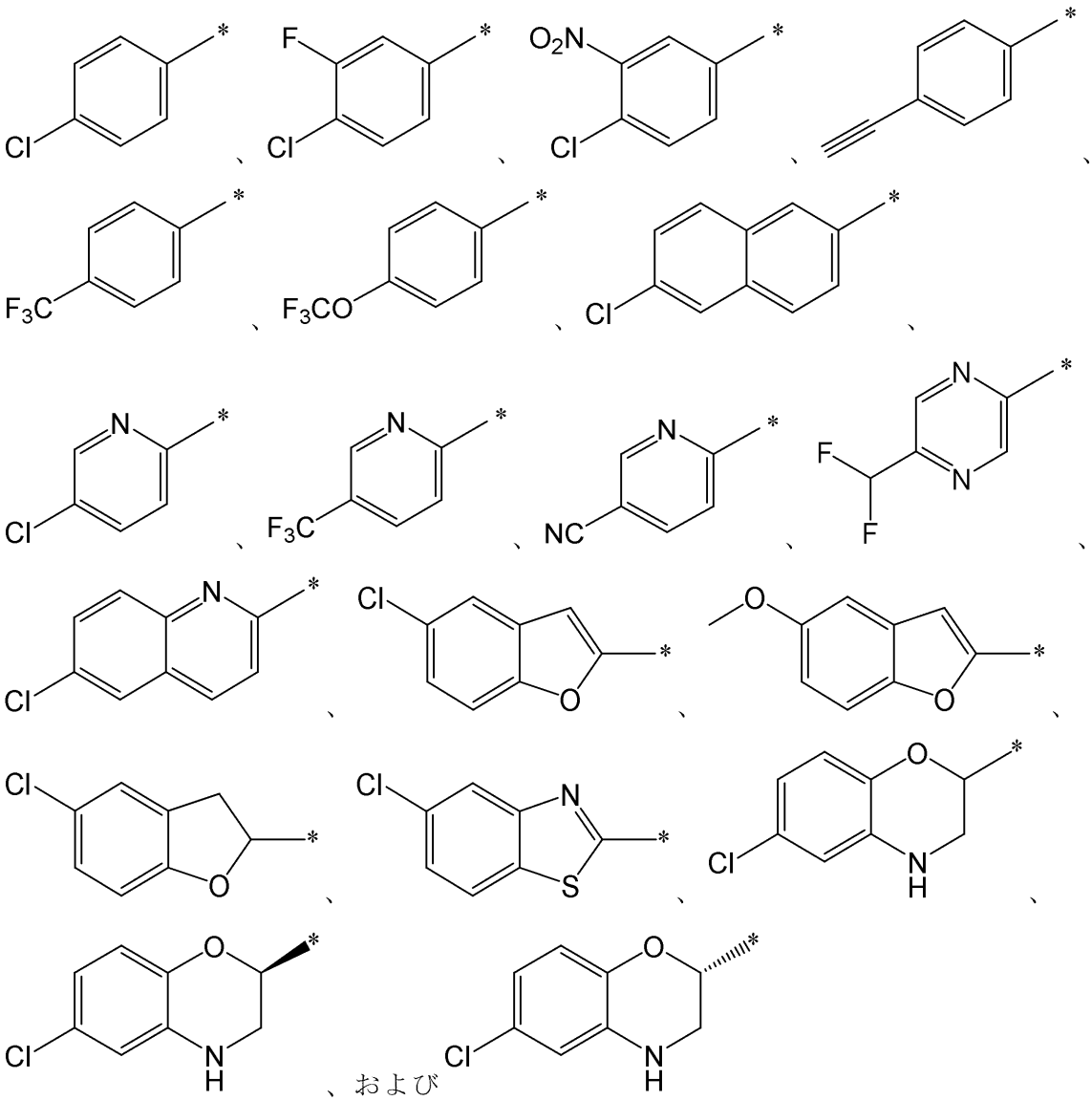


であり、式中、＊は、A^8への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１３６】

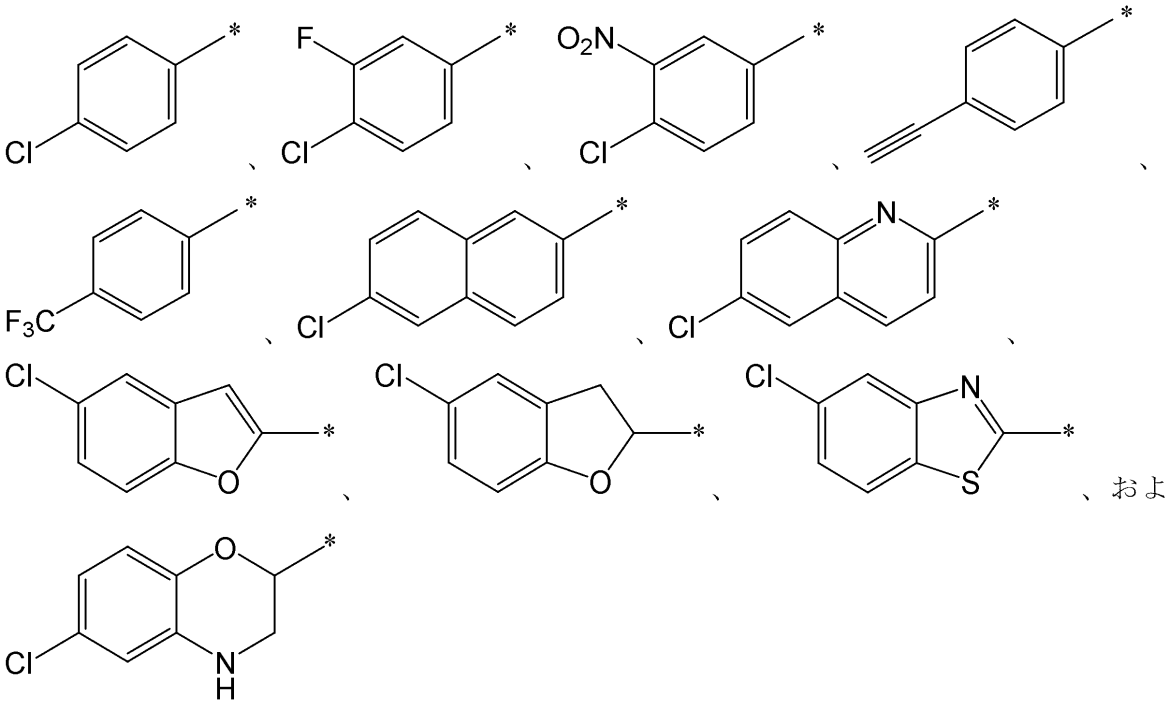
式（ＶＩ）および（ＶＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^7は、

【化３４６】



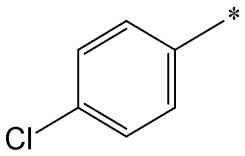
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３４７】



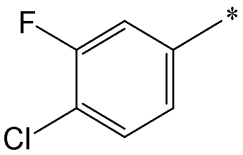
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３４８】



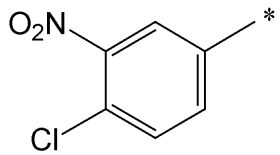
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３４９】



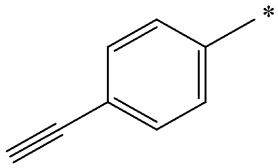
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５０】



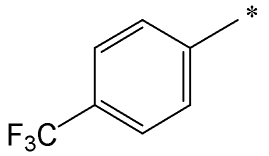
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５１】



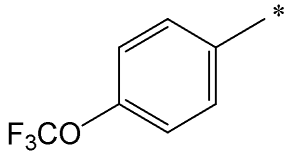
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５２】



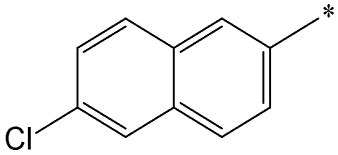
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５３】



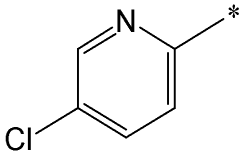
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５４】



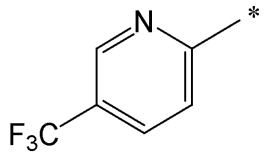
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５５】



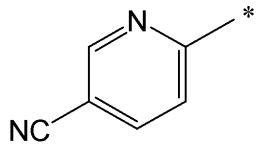
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５６】



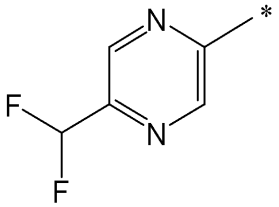
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５７】



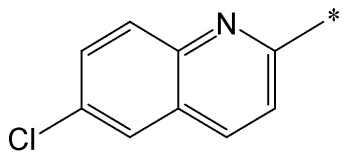
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５８】



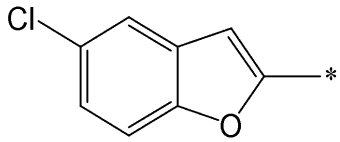
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３５９】



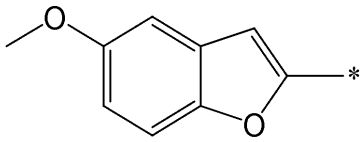
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６０】



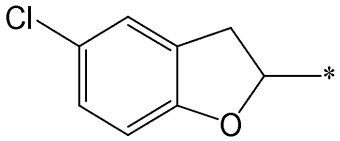
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６１】



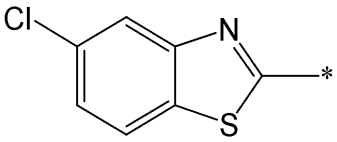
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６２】



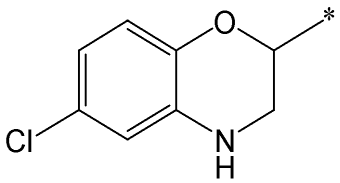
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６３】



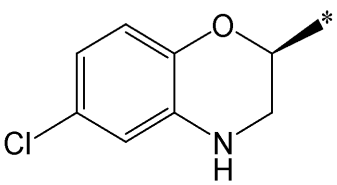
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６４】



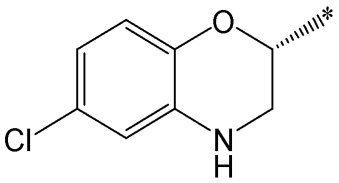
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６５】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{7}は、

【化３６６】

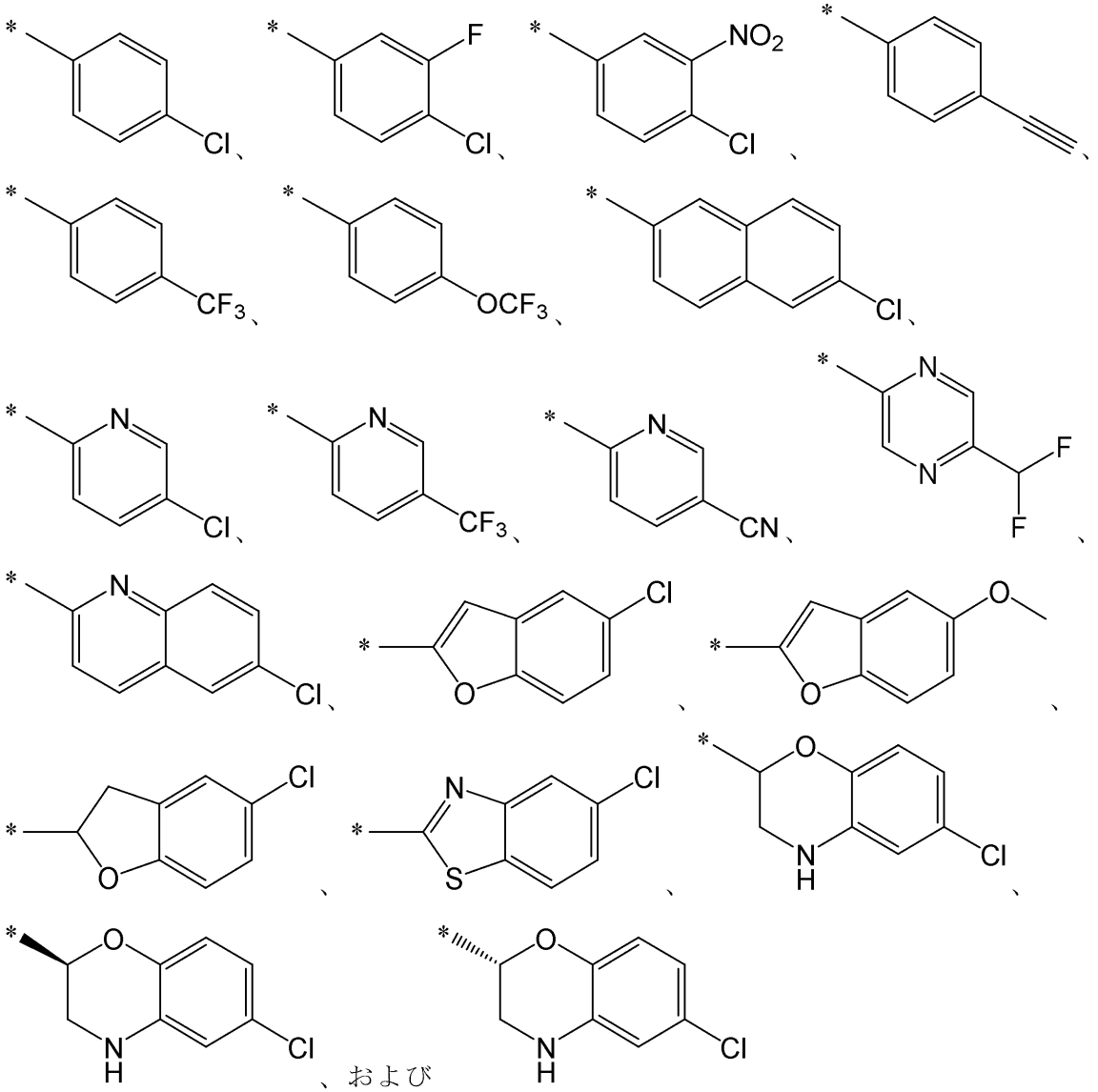


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１３７】

式（ＶＩ）および（ＶＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

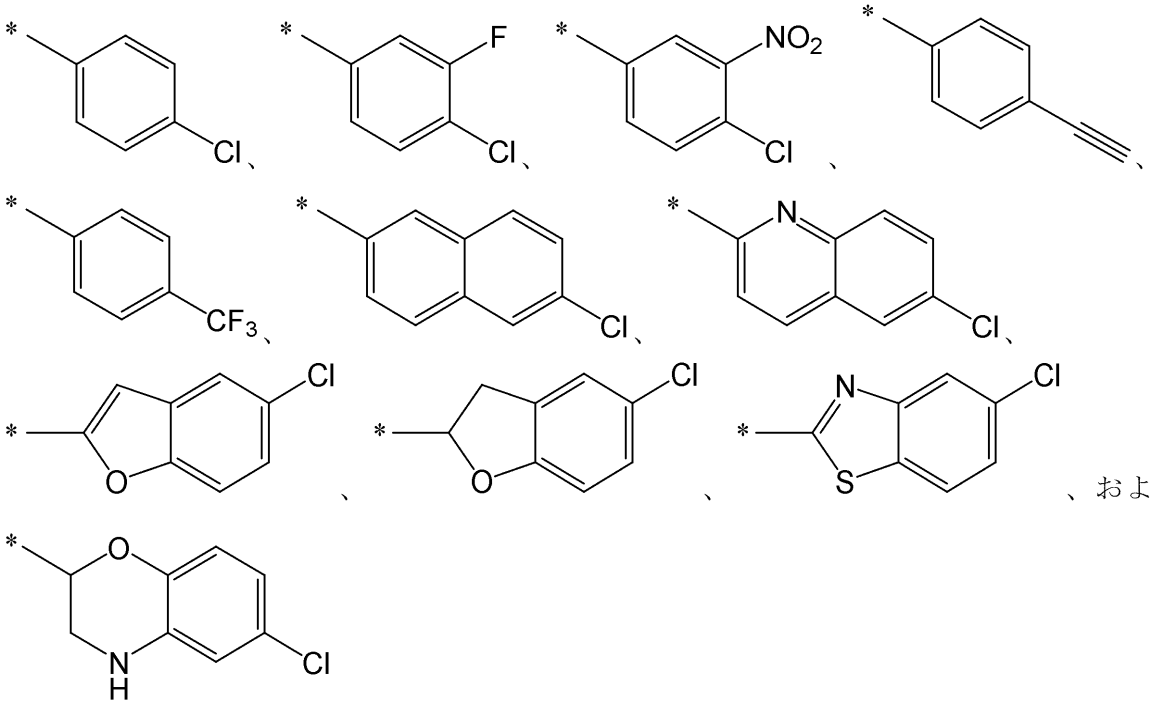
【化３６７】



、および

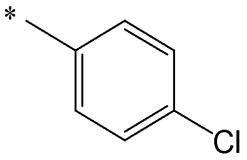
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３６８】



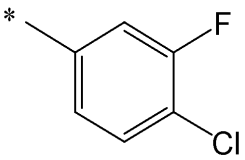
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３６９】



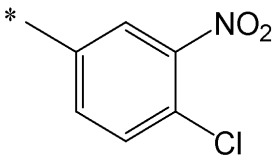
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３７０】



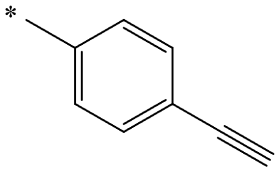
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３７１】



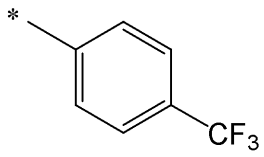
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３７２】



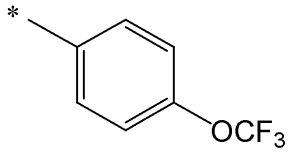
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３７３】



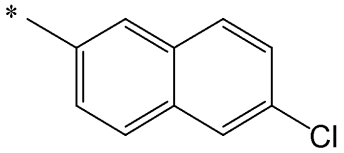
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７４】



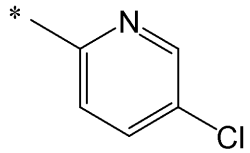
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７５】



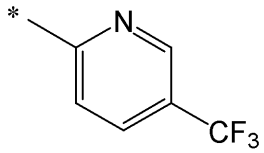
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７６】



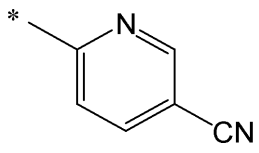
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７７】



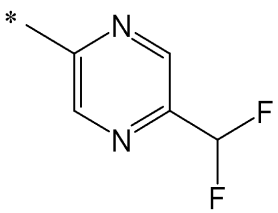
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７８】



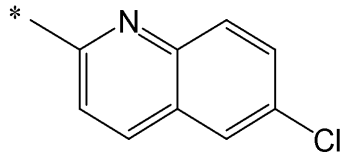
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３７９】



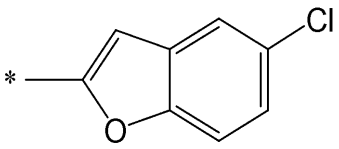
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{8}は、

【化３８０】



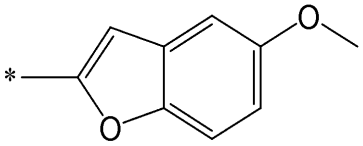
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８１】



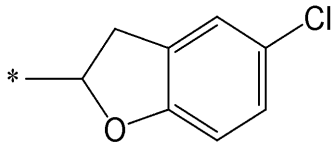
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８２】



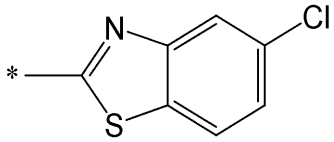
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８３】



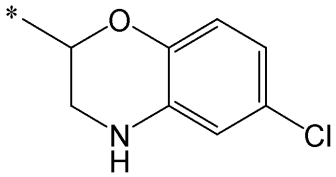
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８４】



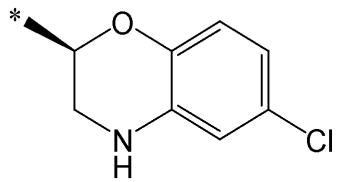
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８５】



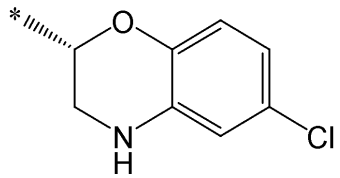
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８６】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^8は、

【化３８７】

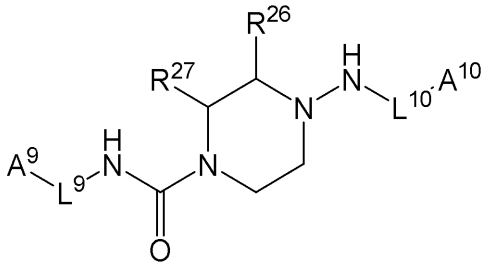


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１３８】

一態様では、式（ＶＩＩ）の化合物、

【化３８８】



（ＶＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

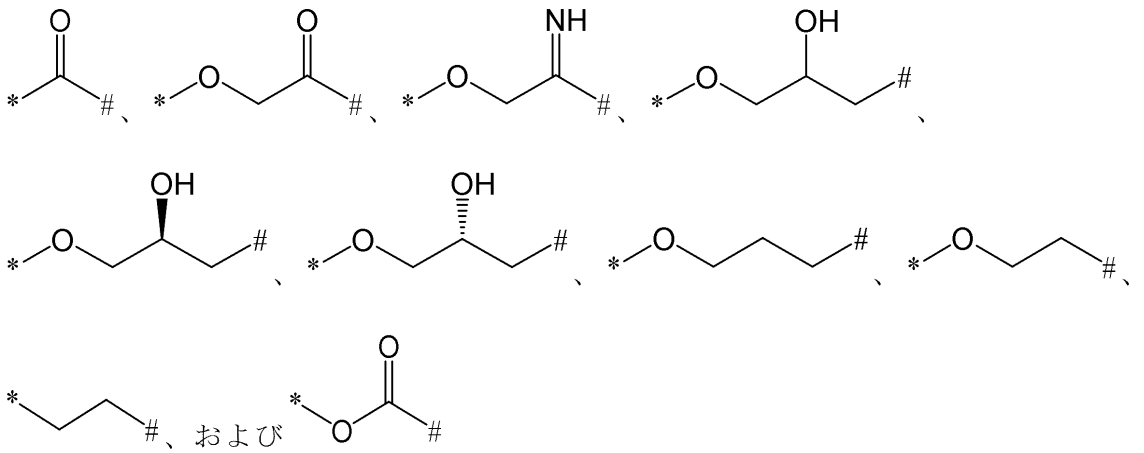
式中、

Ｒ^{26}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{27}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{9}は、

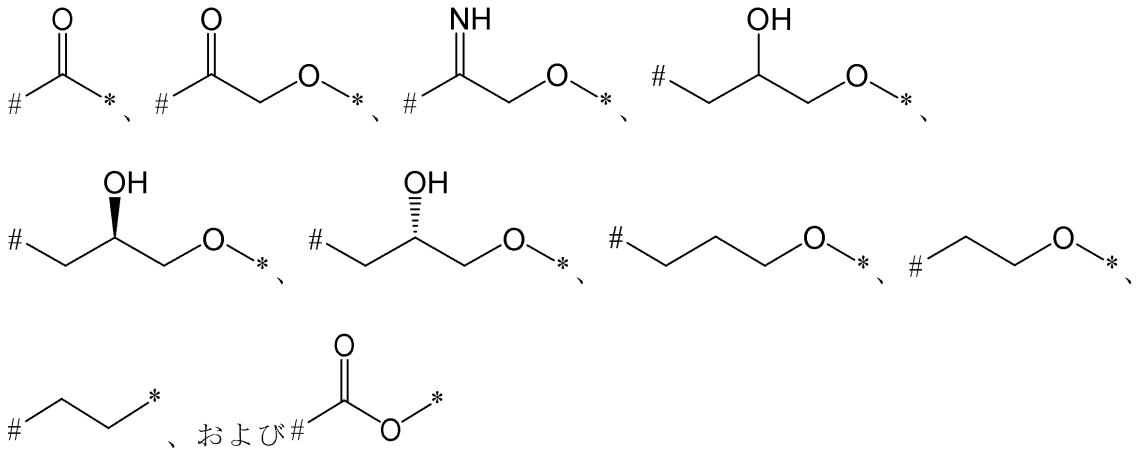
【化３８９】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{9}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{10}は、

【化３９０】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ａ^{9}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

Ａ^{10}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換される、式（ＶＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０１３９】

式（ＶＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{9}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１４０】

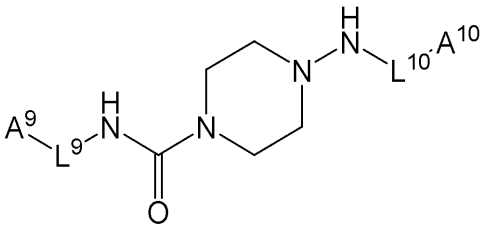
式（ＶＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサ

ジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物は、式（ＶＩＩ－ａ）の化合物、

【化３９１】



（ＶＩＩ－ａ）

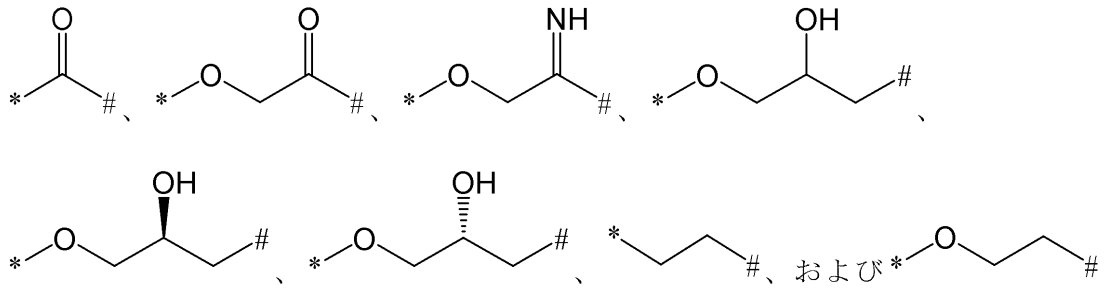
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、Ｌ^9、Ｌ^{10}、Ａ^9、およびＡ^{10}は、式（ＶＩＩ）の化合物について定義される通りである。

【０１４２】

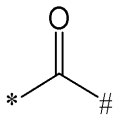
式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{9}は、

【化３９２】



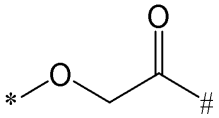
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{9}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{9}は、

【化３９３】



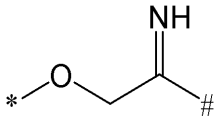
であり、式中、＊は、Ａ^{9}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{9}は、

【化３９４】



であり、式中、＊は、Ａ^{9}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{9}は、

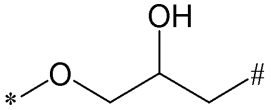
【化３９５】



であり、式中、＊は、Ａ^{9}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いく

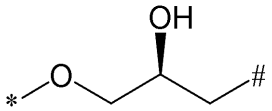
つかの実施形態では、L^9は、

【化３９６】



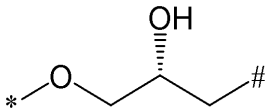
であり、式中、＊は、A^9への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^9は、

【化３９７】



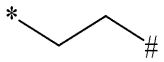
であり、式中、＊は、A^9への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^9は、

【化３９８】



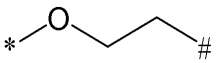
であり、式中、＊は、A^9への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^9は、

【化３９９】



であり、式中、＊は、A^9への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^9は、

【化４００】

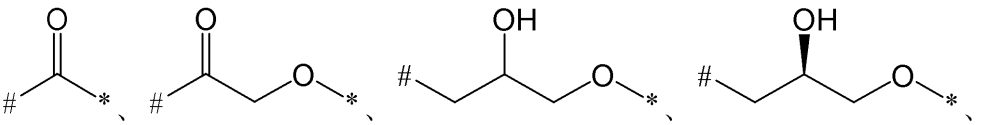


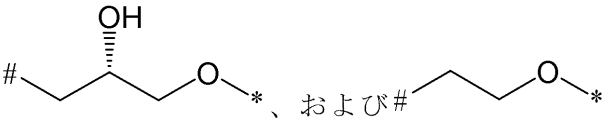
であり、式中、＊は、A^9への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１４３】

式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、L^{10}は、

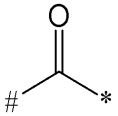
【化４０１】





からなる群から選択され、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{10}は、

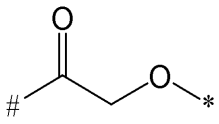
【化４０２】



であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。い

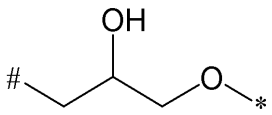
くつかの実施形態では、L^{10}は、

【化４０３】



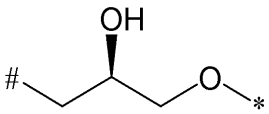
であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{10}は、

【化４０４】



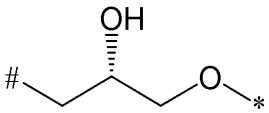
であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{10}は、

【化４０５】



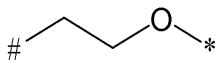
であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{10}は、

【化４０６】



であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{10}は、

【化４０７】

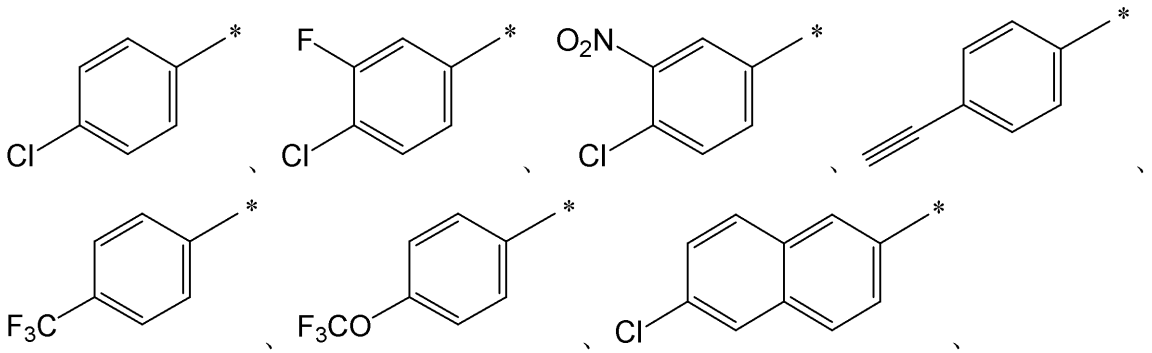


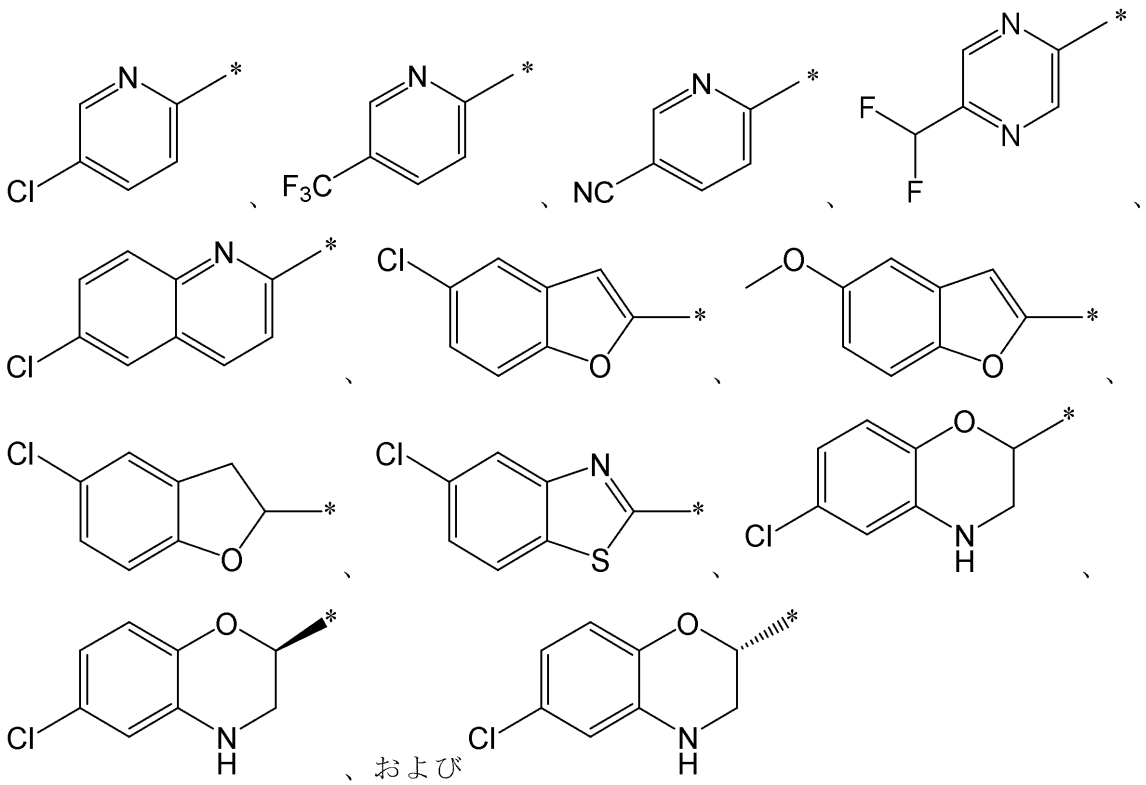
であり、式中、＊は、A^{10}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１４４】

式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^{9}は、

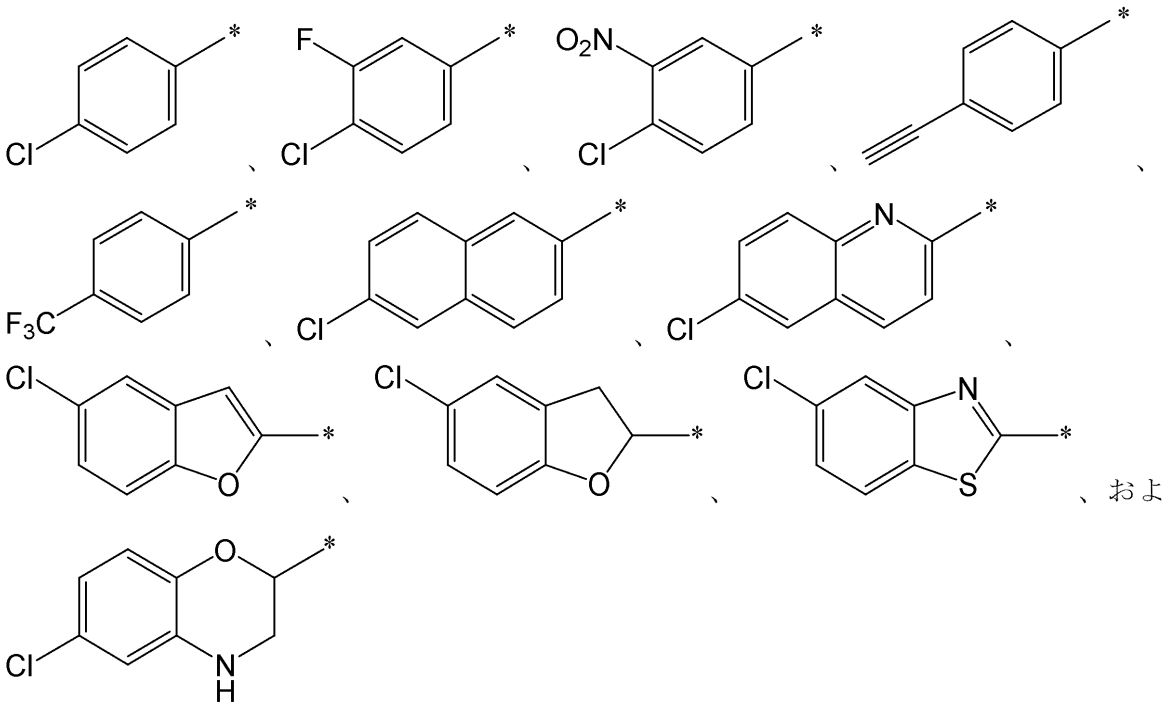
【化４０８】





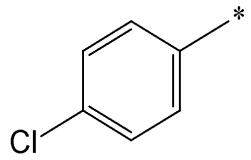
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す．いくつかの実施形態では、Ａ^{9}は、

【化４０９】



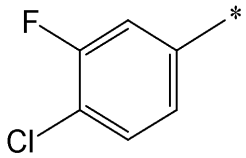
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{9}は、

【化４１０】



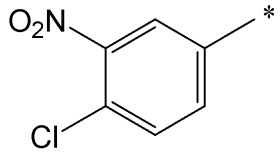
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１１】



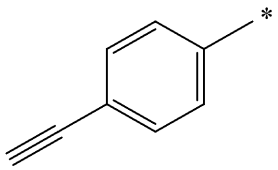
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１２】



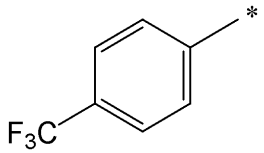
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１３】



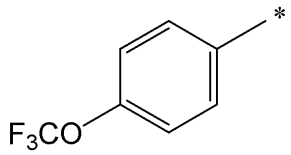
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１４】



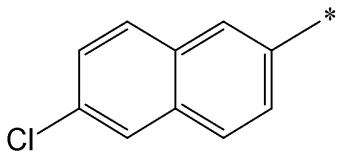
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１５】



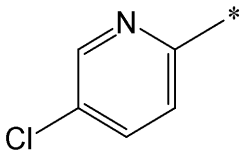
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１６】



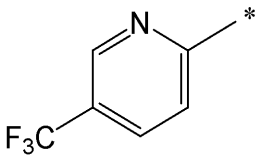
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１７】



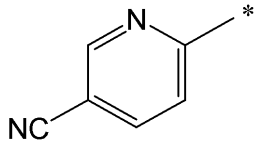
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１８】



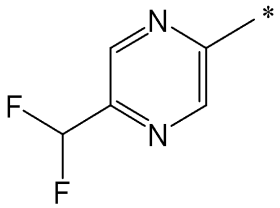
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４１９】



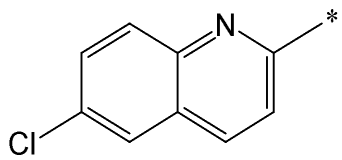
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２０】



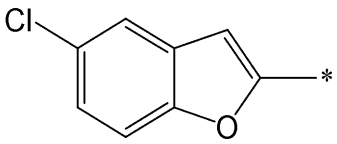
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２１】



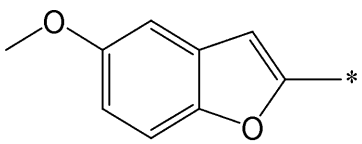
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２２】



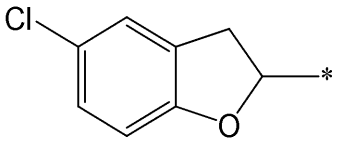
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２３】



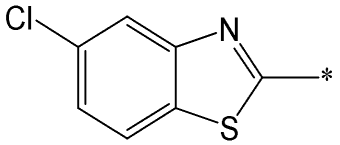
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２４】



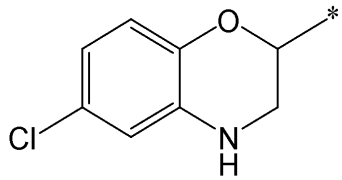
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２５】



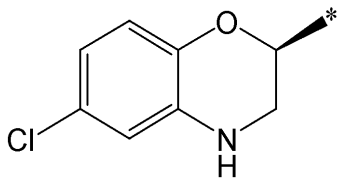
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２６】



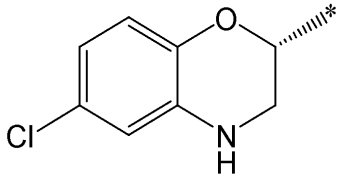
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２７】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^9は、

【化４２８】

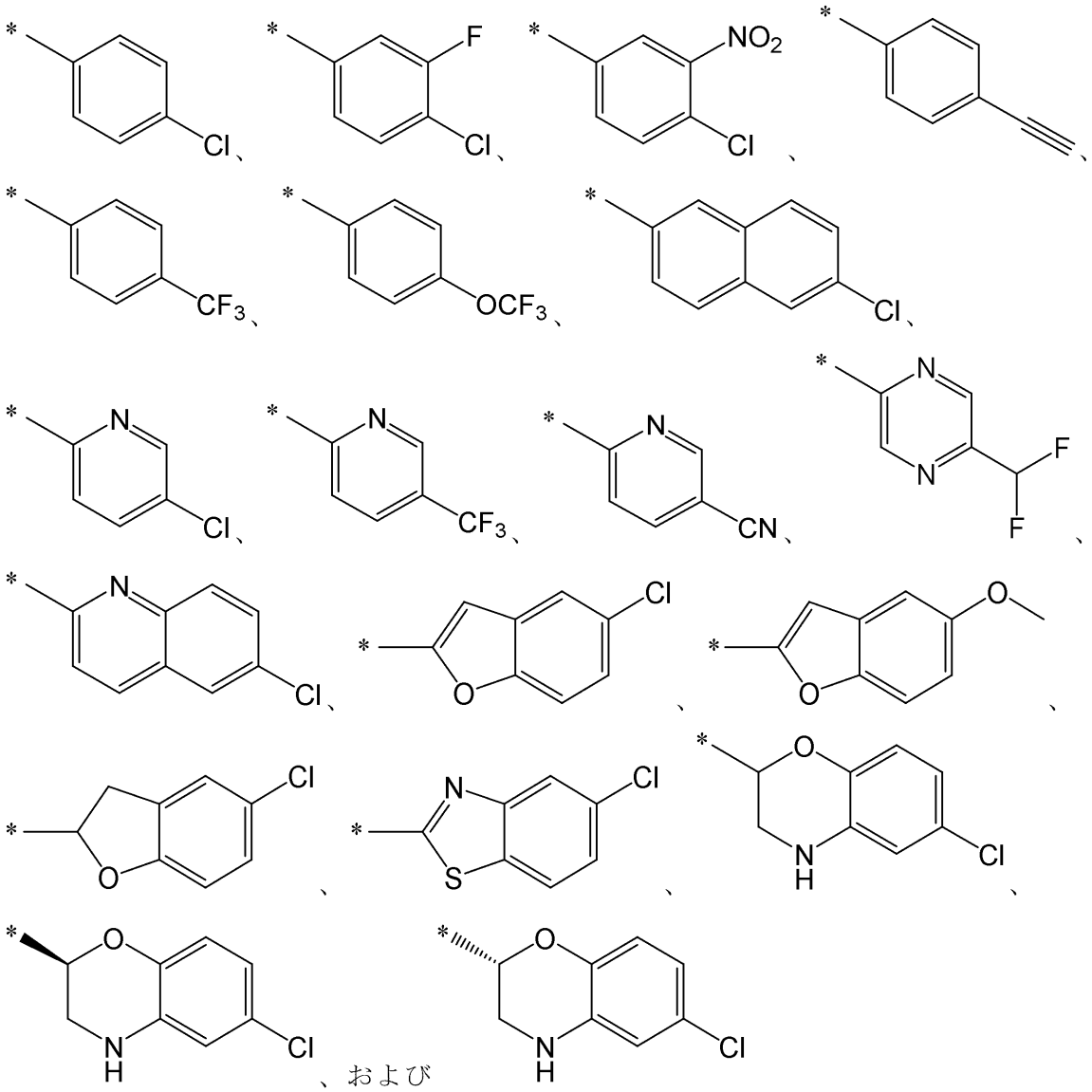


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１４５】

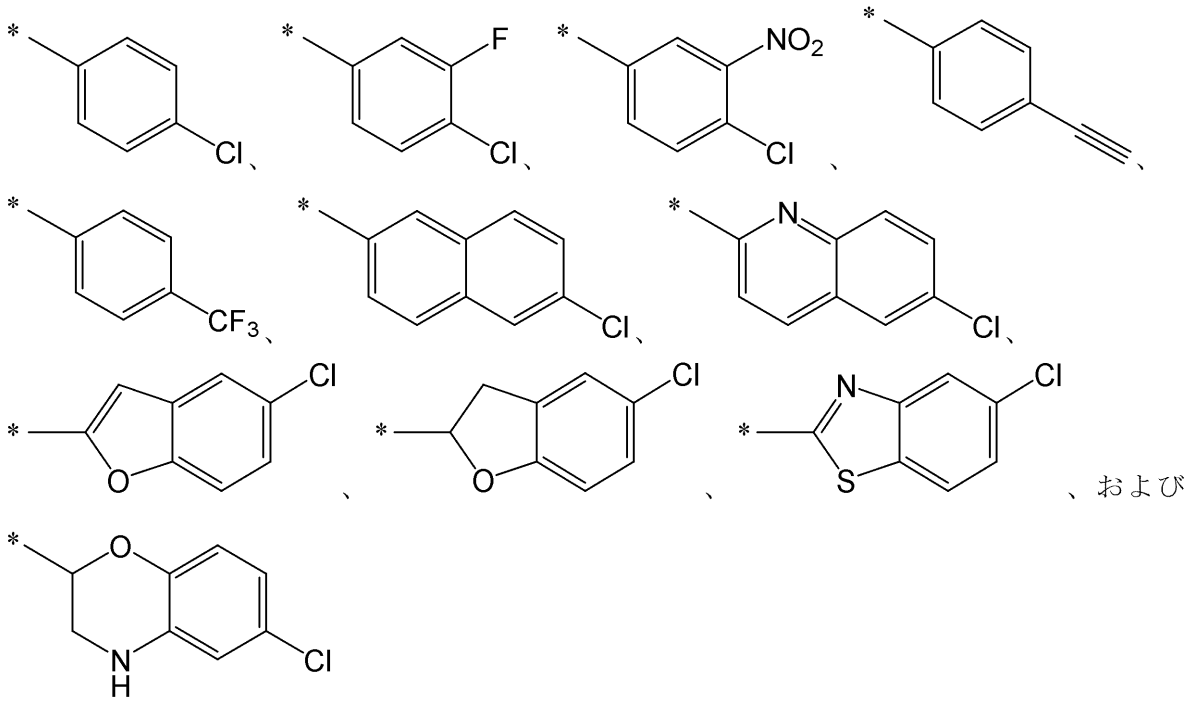
式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４２９】



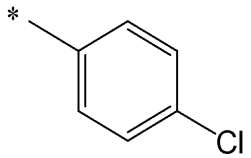
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４３０】



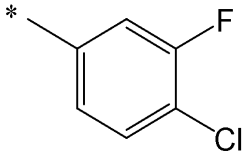
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４３１】



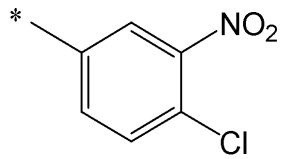
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４３２】



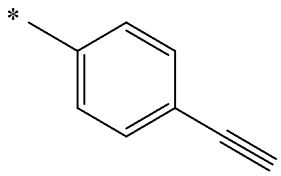
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４３３】



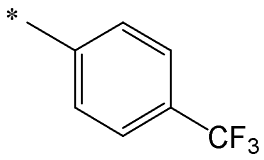
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４３４】



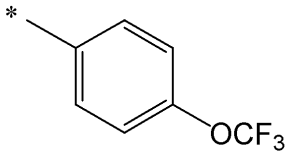
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４３５】



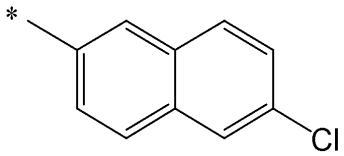
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４３６】



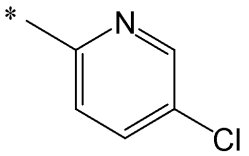
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４３７】



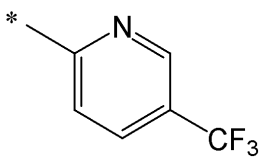
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４３８】



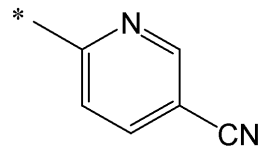
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４３９】



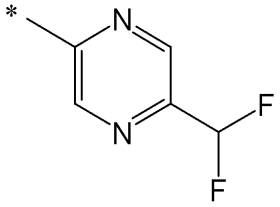
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{10}は、

【化４４０】



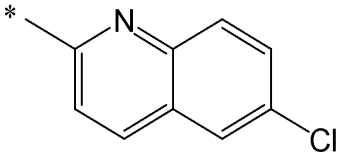
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４１】



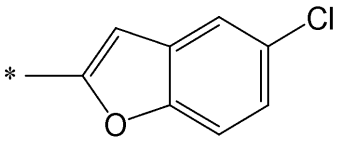
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４２】



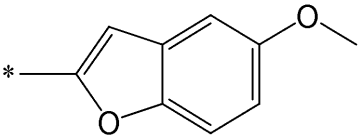
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４３】



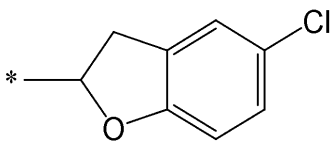
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４４】



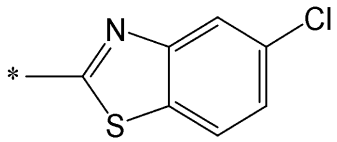
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４５】



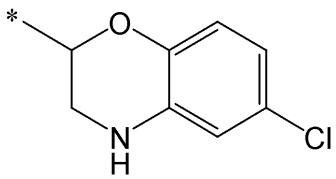
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４６】



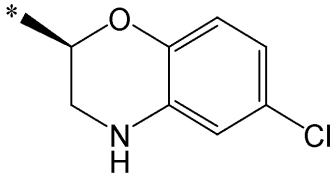
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４７】



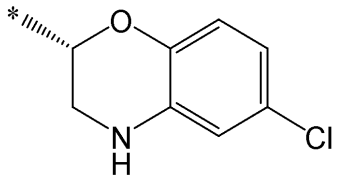
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４８】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{10}は、

【化４４９】

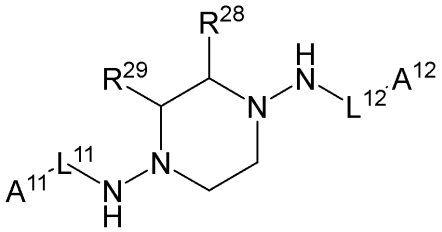


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１４６】

一態様では、式（ＶＩＩＩ）の化合物、

【化４５０】



（ＶＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

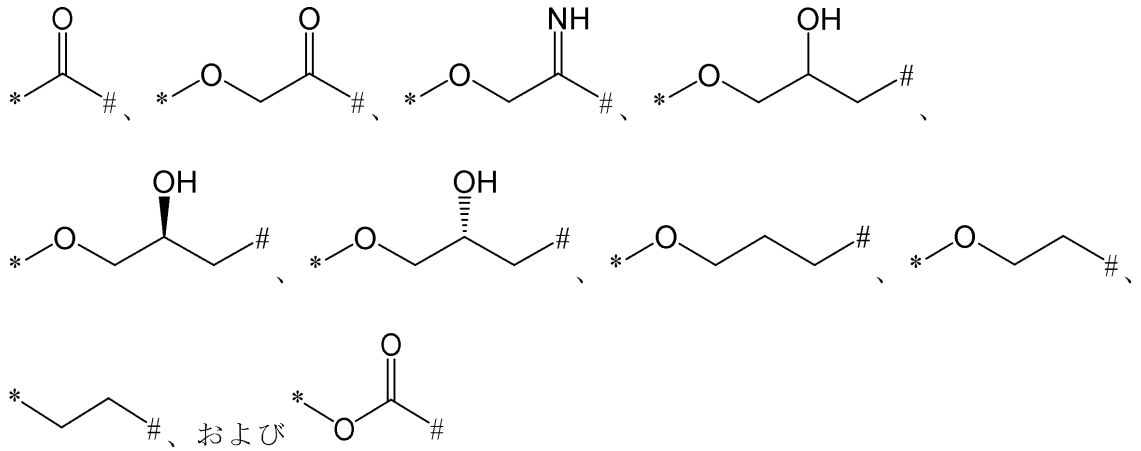
式中、

Ｒ^{28}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{29}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{11}は、

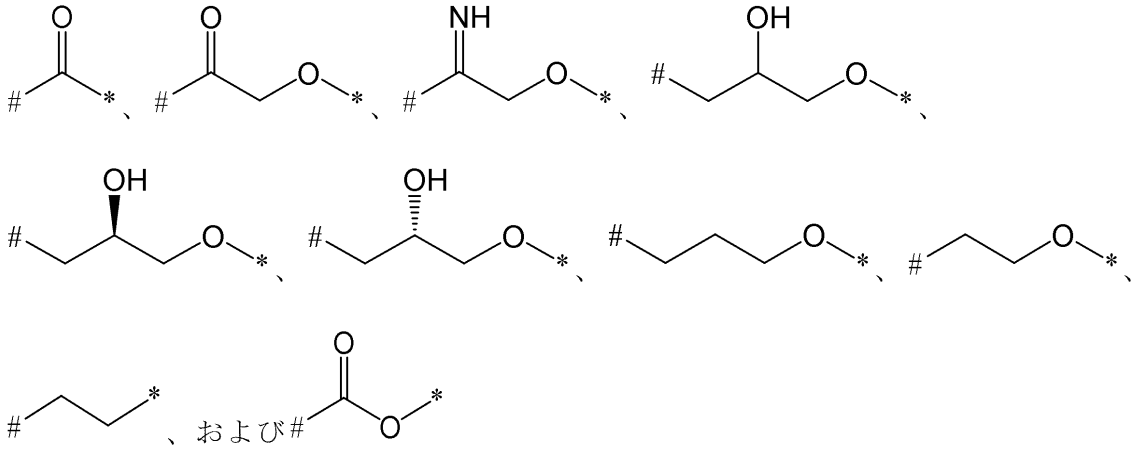
【化４５１】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{12}は、

【化４５２】

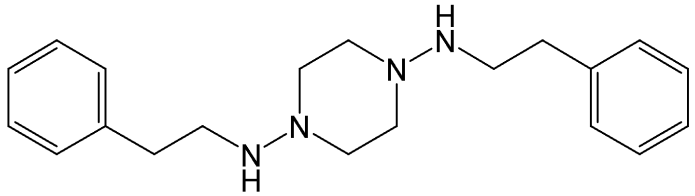


からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表し、

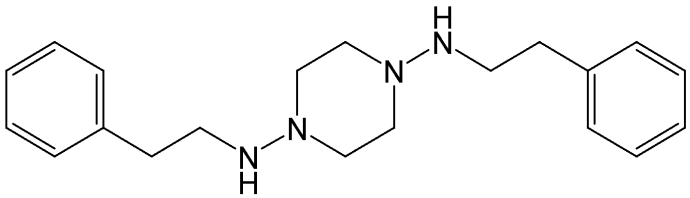
Ａ^{11}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意選択的に置換され、

Ａ^{12}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、前記フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の

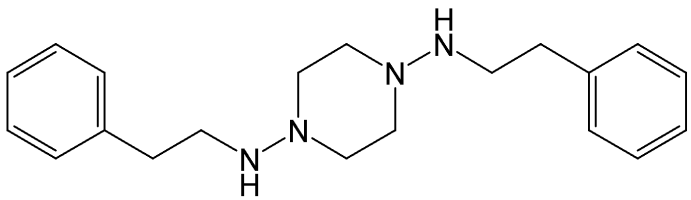
置換基で任意選択的に置換され、
但し、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、
【化４５３】



ではないことを条件とする。
【０１４７】
式（ＶＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^{11}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、但し、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、
【化４５４】

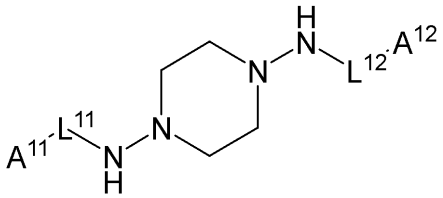


ではないことを条件とする。
【０１４８】
式（ＶＩＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^{12}は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、但し、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、
【化４５５】



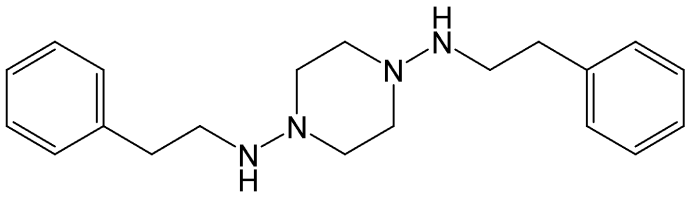
ではないことを条件とする。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物、

【化４５６】



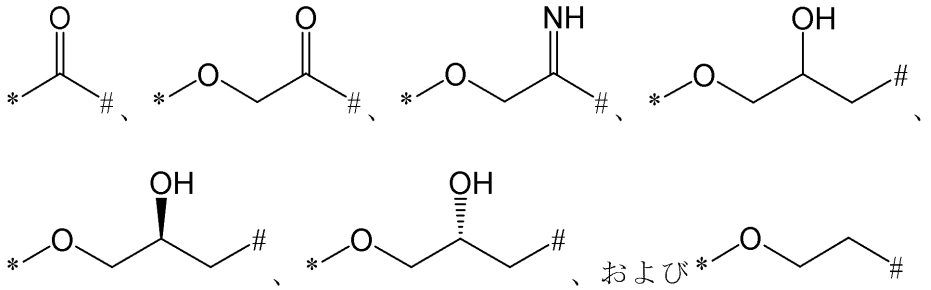
（ＶＩＩＩ－ａ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、Ｌ^{11}、Ｌ^{12}、Ａ^{11}、およびＡ^{12}は、式（ＶＩＩＩ）の化合物について定義される通りであり、
但し、式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物は、
【化４５７】

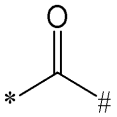


ではないことを条件とする。

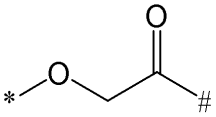
【０１５０】
式（ＶＩＩＩ）および（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、
【化４５８】



からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、
【化４５９】

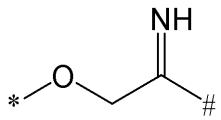


であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、
【化４６０】



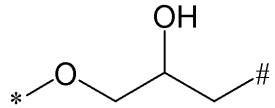
であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、

【化４６１】



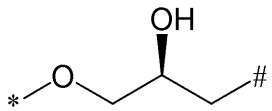
であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、

【化４６２】



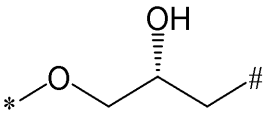
であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、

【化４６３】



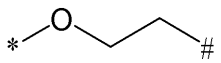
であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、

【化４６４】



であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{11}は、

【化４６５】

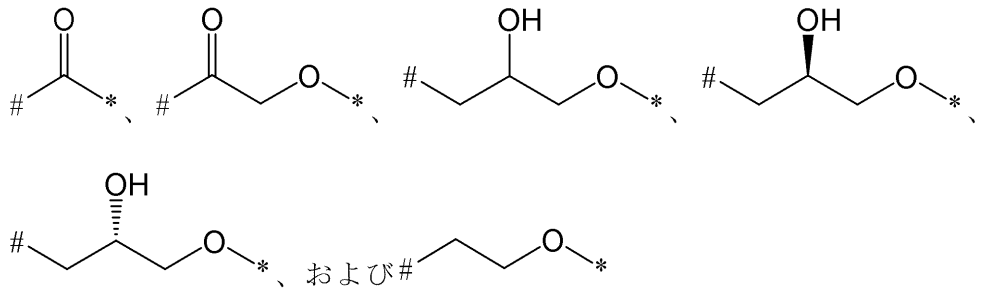


であり、式中、＊は、Ａ^{11}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１５１】

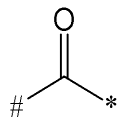
式（ＶＩＩＩ）および（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４６６】



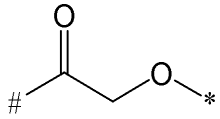
からなる群から選択され、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４６７】



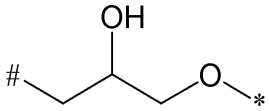
であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４６８】



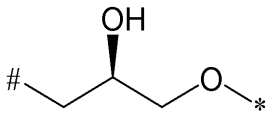
であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４６９】



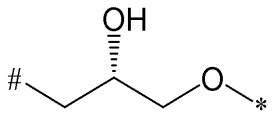
であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４７０】



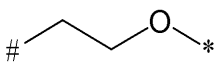
であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４７１】



であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{12}は、

【化４７２】

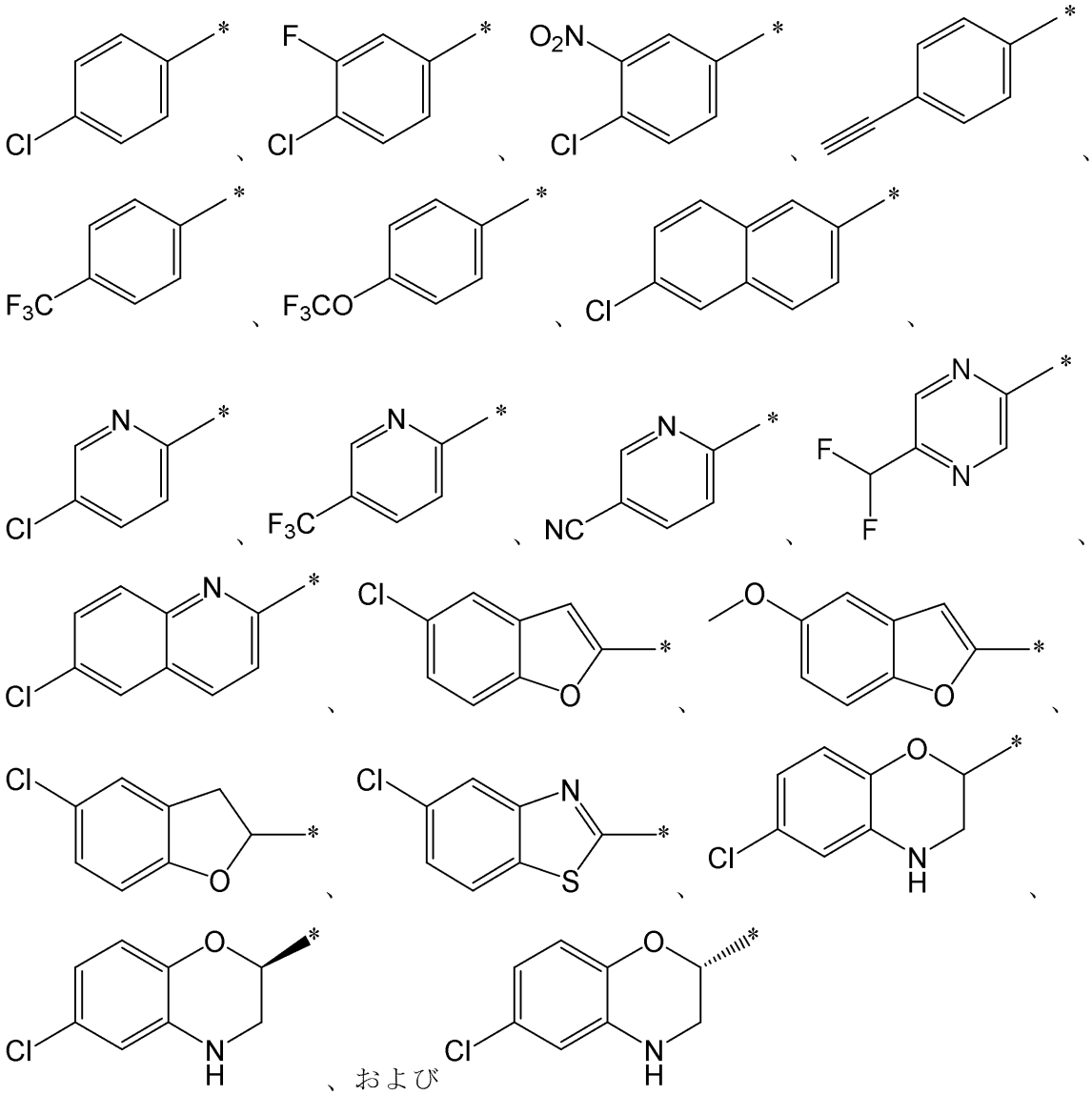


であり、式中、＊は、Ａ^{12}への結合点を表し、＃は、分子の残部への結合点を表す。

【０１５２】

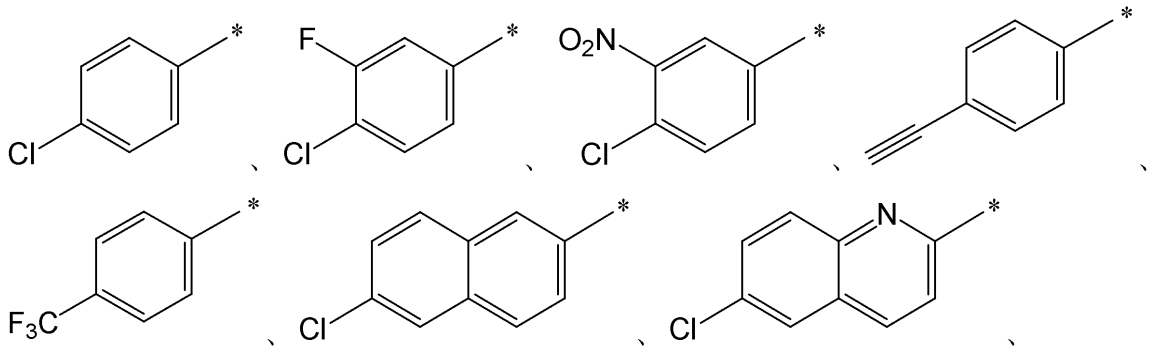
式（ＶＩＩＩ）および（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

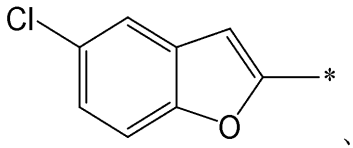
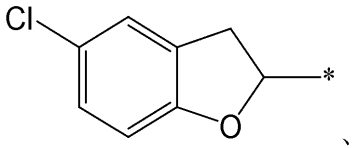
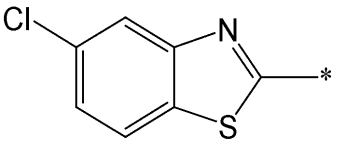
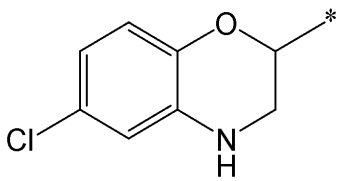
【化４７３】



からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す．いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

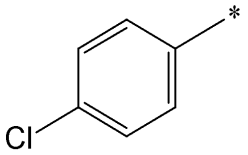
【化４７４】




、

、

、および


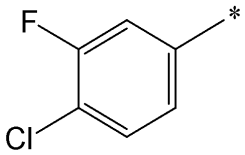
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

【化４７５】



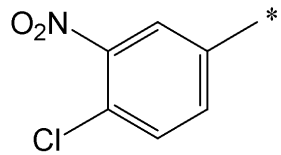
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

【化４７６】



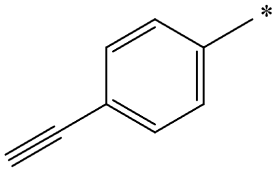
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

【化４７７】



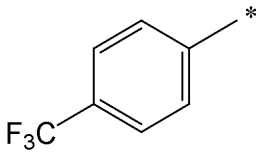
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

【化４７８】



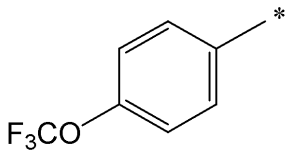
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ａ^{11}は、

【化４７９】



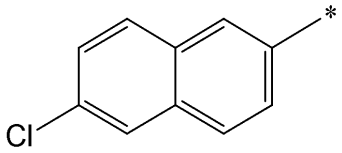
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８０】



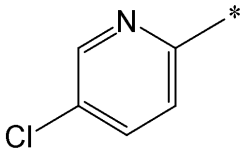
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８１】



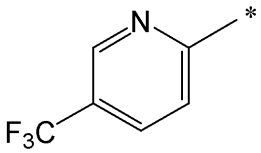
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８２】



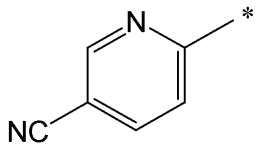
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８３】



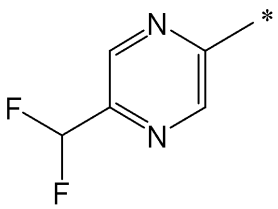
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８４】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

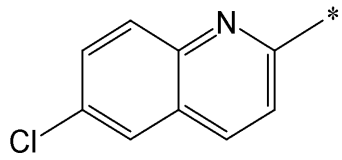
【化４８５】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は

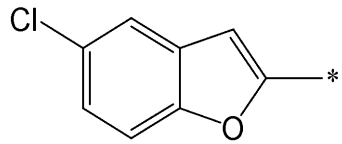
、

【化４８６】



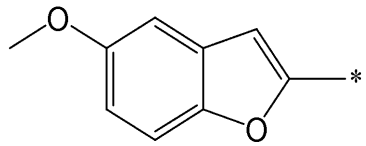
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８７】



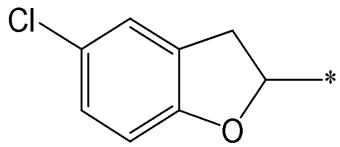
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８８】



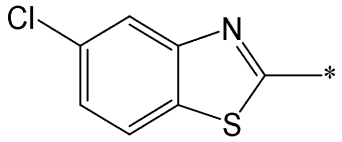
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４８９】



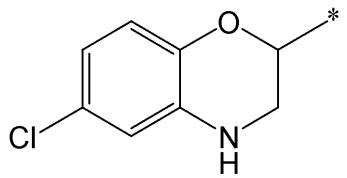
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４９０】



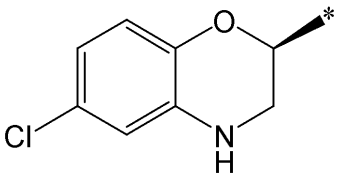
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４９１】



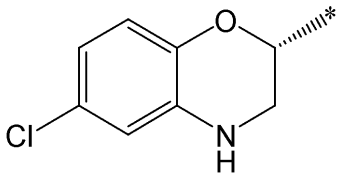
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４９２】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{11}は、

【化４９３】

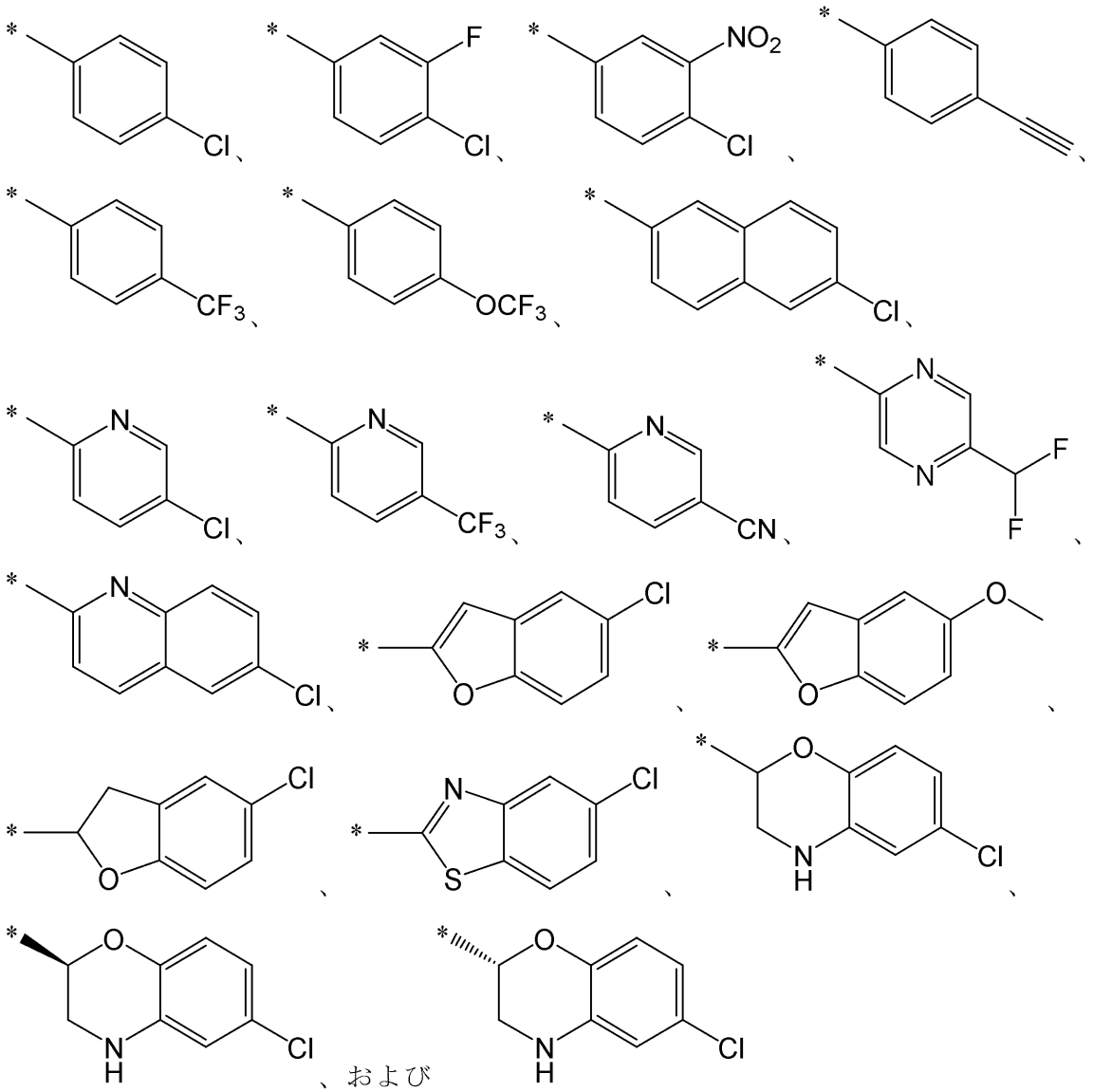


であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

【０１５３】

式（ＶＩＩＩ）および（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物のいくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化４９４】

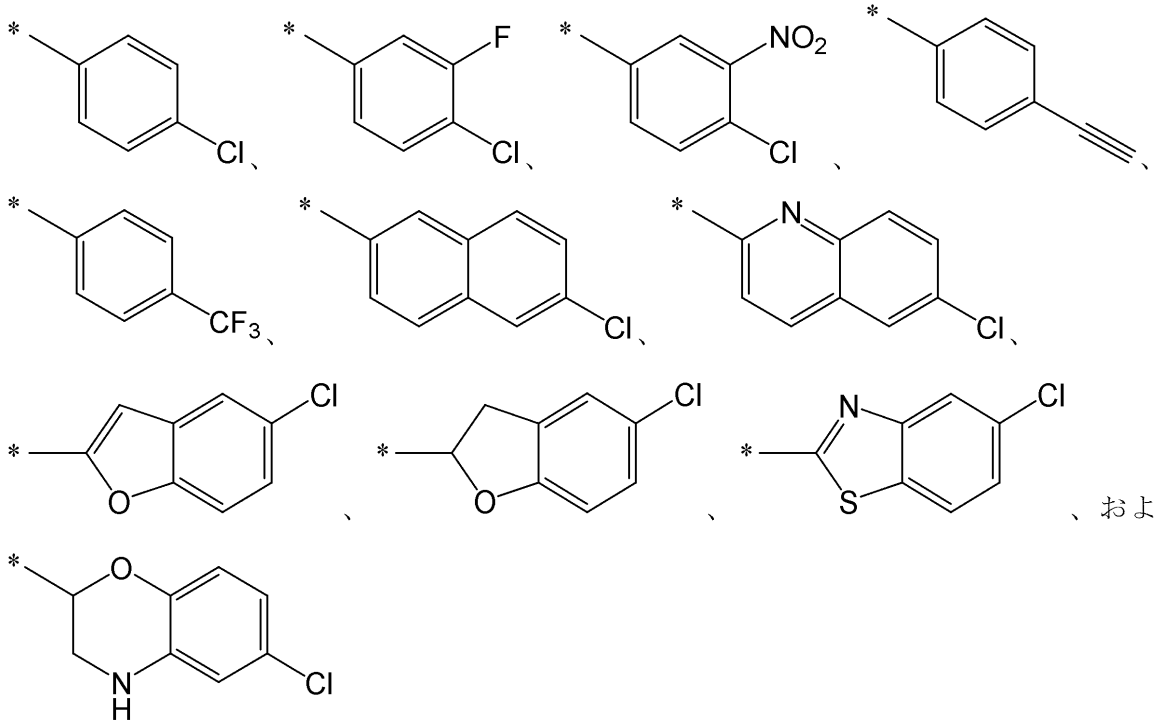


、および

からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す．いくつかの実施形

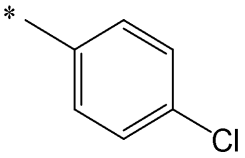
態では、A^{12}は、

【化４９５】



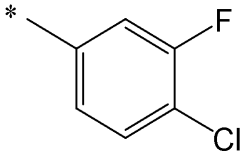
からなる群から選択され、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化４９６】



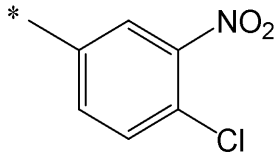
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化４９７】



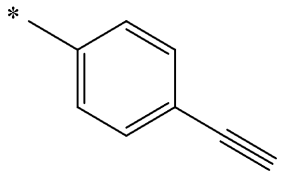
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化４９８】



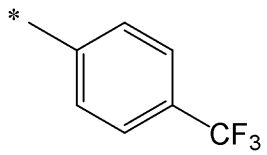
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化４９９】



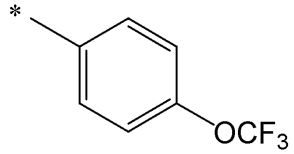
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５００】



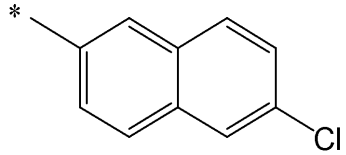
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０１】



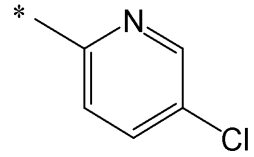
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０２】



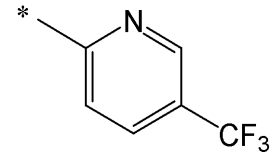
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０３】



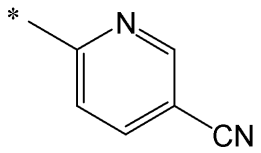
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０４】



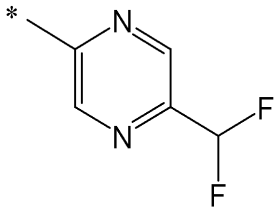
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０５】



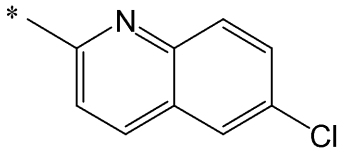
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０６】



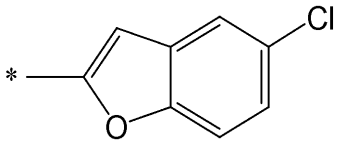
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０７】



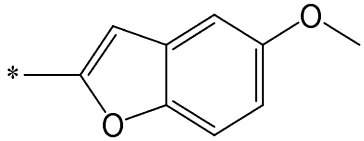
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０８】



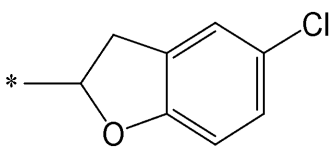
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５０９】



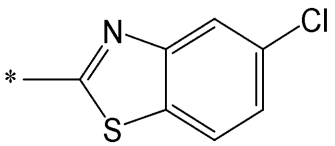
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５１０】



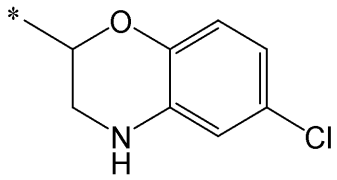
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５１１】



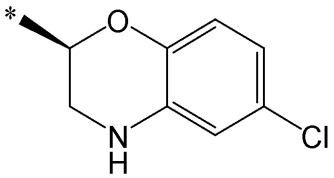
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５１２】



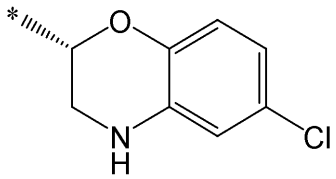
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５１３】



であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。いくつかの実施形態では、A^{12}は、

【化５１４】



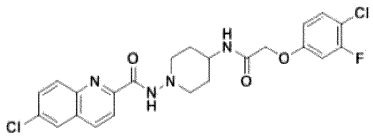
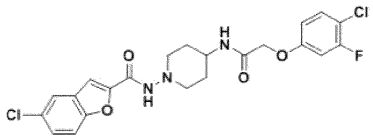
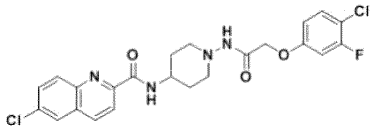
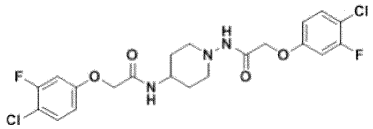
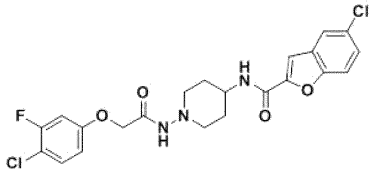
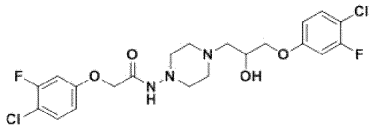
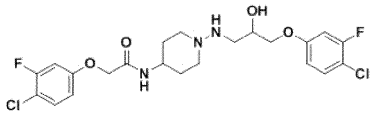
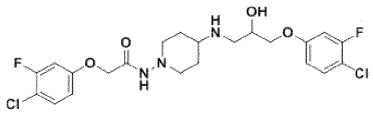
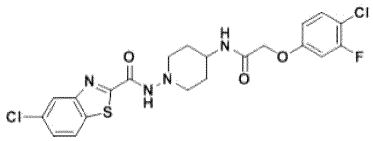
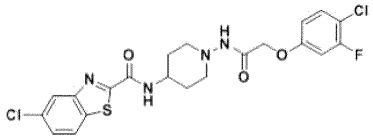
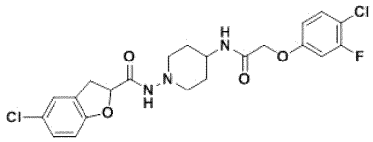
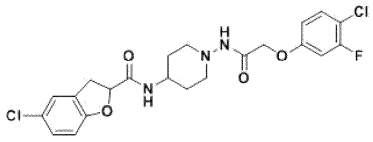
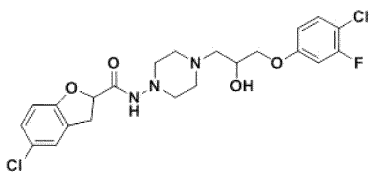
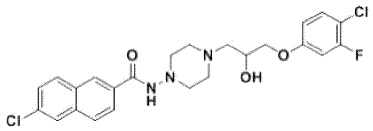
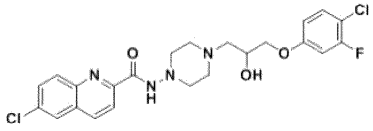
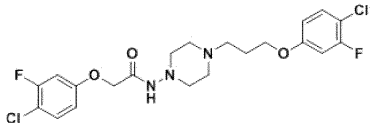
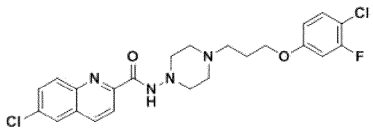
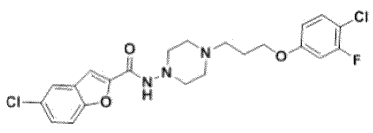
であり、式中、＊は、分子の残部への結合点を表す。

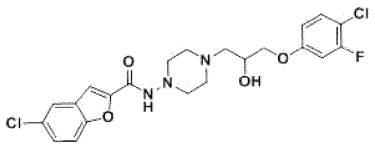
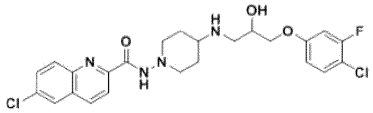
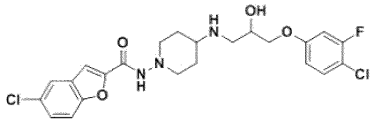
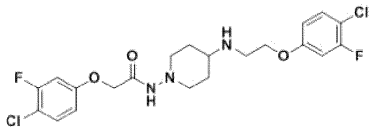
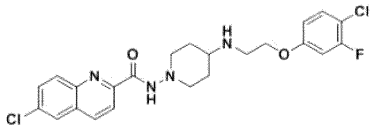
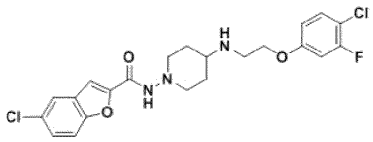
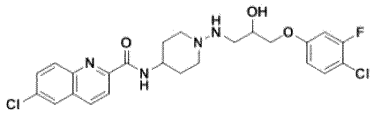
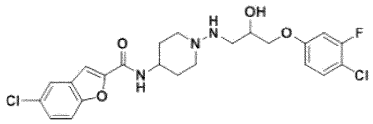
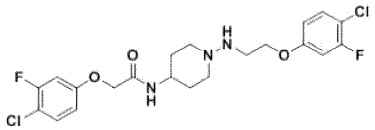
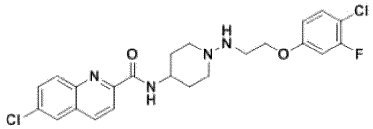
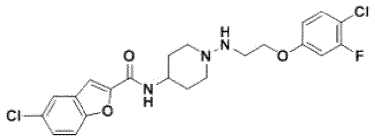
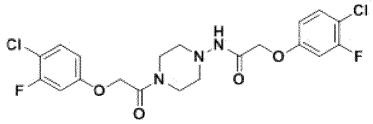
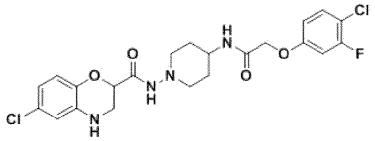
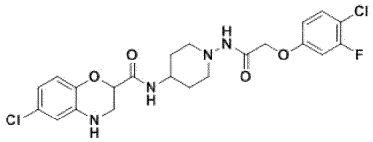
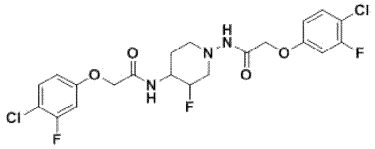
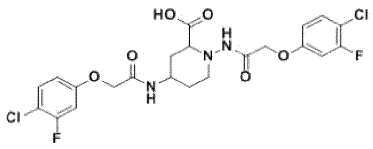
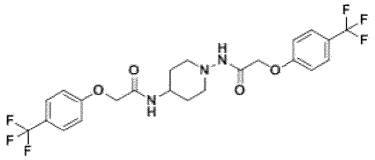
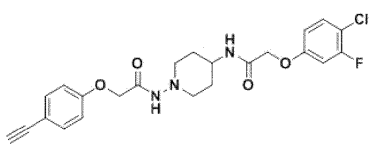
【０１５４】

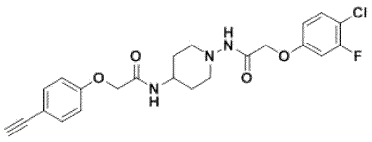
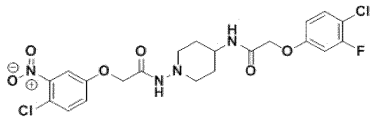
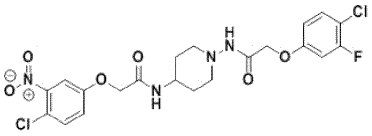
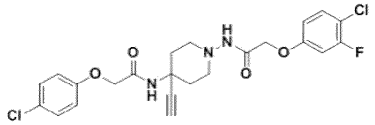
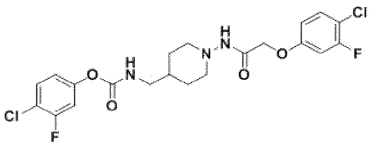
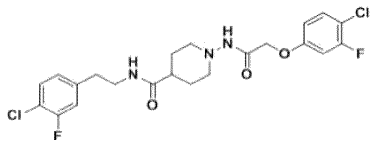
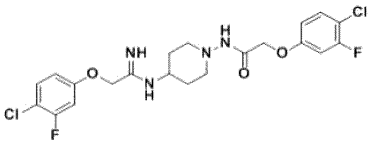
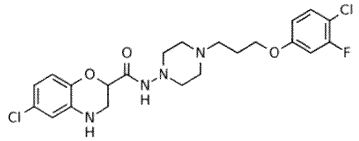
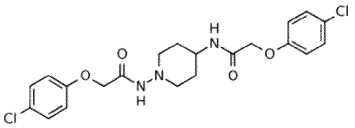
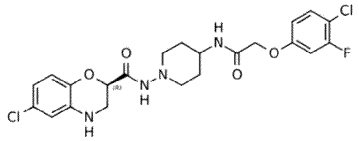
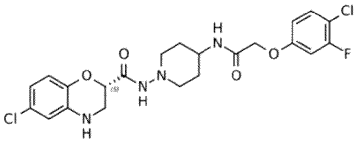
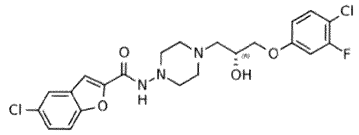
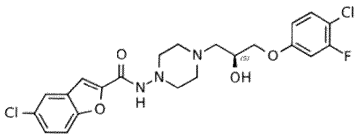
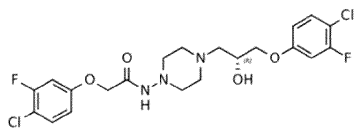
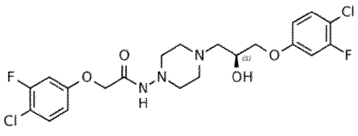
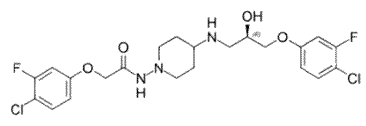
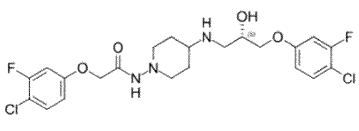
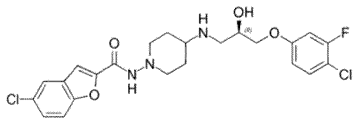
本明細書の説明において、部分のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、説明のすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、他の部分のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得ることを理解されたい。例えば、式（Ｉ）のＸに関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、m^1、m^2、n^1、n^2、p^1、p^2、q^1、q^2、ｒ、ｓ、ｊ、R^{j-a}、R^{j-b}、ｋ、R^{N-k}、R^N、A^1、A^2、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（Ｉ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（Ｉ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（ＩＩ）および（ＩＩＩ）のうちのいずれかに等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。同様に、式（ＩＶ）のA^3に関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み

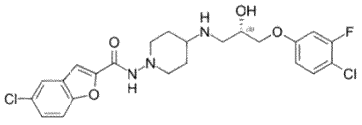
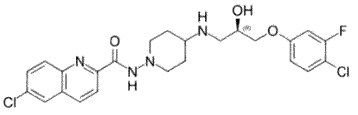
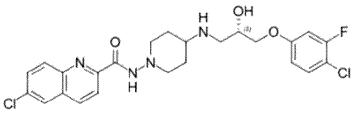
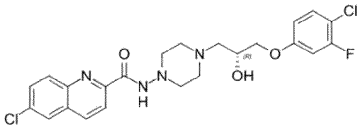
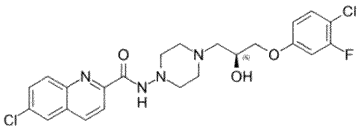
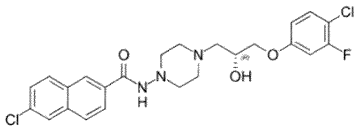
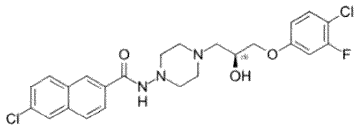
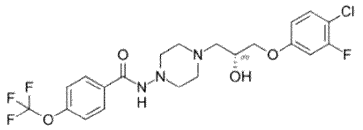
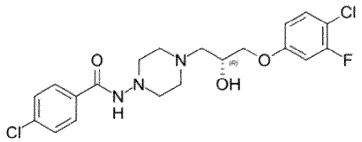
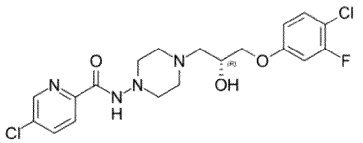
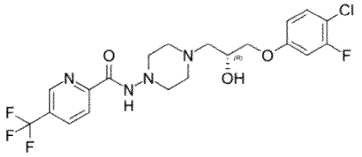
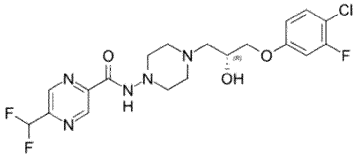
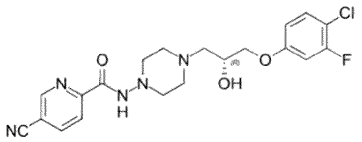
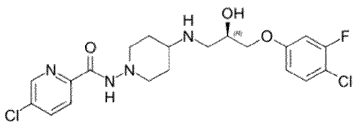
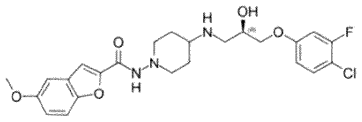
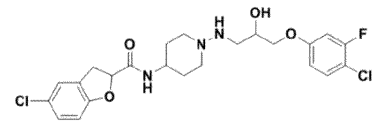
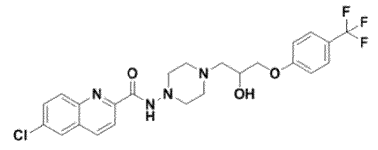
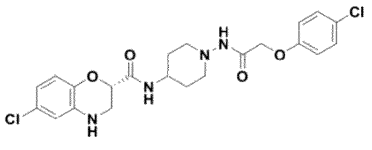
合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、R^{17}、R^{18}、R^{19}、L^{3}、L^{4}、およびA^{4}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（ＩＶ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（ＩＶ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、および（ＩＶ－ｄ）のうちのいずれかに等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。同様に、式（Ｖ）のA^{5}に関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、L^{5}、L^{6}、およびA^{6}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（Ｖ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（Ｖ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（Ｖ－ａ）および（Ｖ－ｂ）のうちのいずれかに等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。同様に、式（ＶＩ）のA^{7}に関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、R^{24}、R^{25}、L^{7}、L^{8}、およびA^{8}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（ＶＩ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（ＶＩ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（ＶＩ－ａ）に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。同様に、式（ＶＩＩ）のA^{9}に関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、R^{26}、R^{27}、L^{9}、L^{10}、およびA^{10}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（ＶＩＩ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（ＶＩＩ－ａ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（ＶＩＩ）に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。同様に、式（ＶＩＩＩ）のA^{11}に関して本明細書に提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、各々およびすべての組み合わせが特異的かつ個別に列挙されたかのように、R^{28}、R^{29}、L^{11}、L^{12}、およびA^{12}のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わされ得る。式（ＶＩＩＩ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明されることも理解されたい。例えば、式（ＶＩＩＩ－ａ）のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式（ＶＩＩＩ）に等しく適用され、各々およびすべての説明、変形例、実施形態、または態様がすべての式について別々および個別に列挙されたかのように等しく説明される。

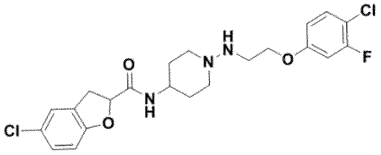
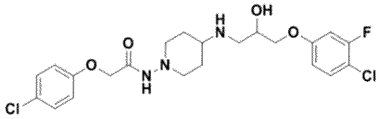
【０１５５】
薬学的に許容される塩などの、本明細書において言及される化合物の塩もまた提供される。本開示はまた、任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態、および記載される化合物の任意の互変異性体または他の形態を含む、立体化学形態のうちのいずれかまたはすべてを含む。
【０１５６】
本明細書に詳述される化合物は、一態様において精製形態であってもよく、精製形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。実質的に純粋な化合物の組成物などの、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。別段の記載がない限り、「実質的に純粋」は、３５％以下の不純物を含む組成物を意図し、不純物は、組成物の大部分またはその塩を含む化合物以外の化合物を示す。いくつかの実施形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、組成物は、２５％、２０％、１５％、１０％、または５％以下の不純物を含む。いくつかの実施形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、組成物は、３％、２％、１％、または０．５％以下の不純物を含む。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、表１の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは塩から選択される化合物が提供される。表１に記載される特定の化合物は、特定の立体異性体としておよび／または非立体化学形態で表されるが、表１の化合物のうちのいずれかの任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態、および任意の互変異性体または他の形態を含む、任意またはすべての立体化学形態が本明細書に記載されることが理解される。
【表１】
表１

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

化合物番号	構造	化合物番号	構造
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

化合物番号	構造	化合物番号	構造
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

化合物番号	構造	化合物番号	構造
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

化合物番号	構造	化合物番号	構造
73		74	

【０１５８】
薬学的組成物および製剤
本明細書に記載の化合物のうちのいずれかの薬学的組成物は、本開示によって包含される。したがって、本開示は、本明細書に詳述される化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む薬学的組成物を含む。一態様では、薬学的に許容される塩は、無機または有機酸で形成される塩などの酸付加塩である。薬学的組成物は、経口、口腔、非経口、鼻腔、局所、または直腸投与に好適な形態、または吸入による投与に好適な形態をとり得る。
【０１５９】
本明細書に詳述される化合物は、一態様において精製形態であってもよく、精製形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。実質的に純粋な化合物の組成物などの、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。
【０１６０】
一変形例では、本明細書の化合物は、個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変形例では、実質的に純粋な形態の化合物を含む組成物が提供される。別の変形例では、本開示は、本明細書に詳述される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を包含する。別の変形例では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、薬学的組成物、および化合物の投与方法は、本明細書に詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。
【０１６１】
本明細書に詳述される化合物またはその塩は、経口、粘膜（例えば、鼻、舌下、膣、頬、または直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下、または静脈内）、局所、または経皮送達形態を含む、任意の利用可能な送達経路のために製剤化され得る。化合物またはその塩は、これらに限定されないが、錠剤、カプレット、カプセル（硬質ゼラチンカプセルまたは軟質弾性ゼラチンカプセルなど）、カシェ剤、トローチ、ロゼンジ、ガム、分散液、座薬、軟膏、パップ剤（湿布剤）、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、鼻腔スプレーまたは吸入器）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型乳剤または油中水型液体乳剤）、溶液、およびエリキシル剤を含む送達形態を提供するために好適な担体と共に製剤化され得る。
【０１６２】
本明細書に記載される１つまたはいくつかの化合物もしくはその塩は、活性成分としての化合物（単数、複数）またはその塩を、上記のようなものなどの薬学的に許容される担体と組み合わせることによって、薬学的製剤などの製剤の調製に使用することができる。システムの治療形態（例えば、経皮パッチ対経口錠剤）に応じて、担体は様々な形態であり得る。加えて、薬学的製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧の調整のための塩、緩衝液、コーティング剤、または酸

化防止剤を含み得る。化合物を含む製剤は、貴重な治療特性を有する他の物質も含み得る。薬学的製剤は、既知の薬学的方法によって調製され得る。好適な製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２０^{ｔｈ} ｅｄ．（２０００）に見出され得る。

【０１６３】

本明細書に記載されるような化合物は、硬質または軟質シェル、乳剤または懸濁液中の、錠剤、コーティング錠剤、およびゲルカプセルなどの一般に許容される経口組成物の形態で個体に投与され得る。かかる組成物の調製に使用され得る担体の例は、乳糖、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸塩またはその塩などである。軟質シェルを有するゲルカプセルについて許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体、および液体ポリオールなどである。加えて、薬学的製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧の調整のための塩、緩衝液、コーティング剤、または酸化防止剤を含み得る。

【０１６４】

本明細書に記載される化合物のうちのいずれかは、記載される任意の剤形で錠剤中に製剤化され得、例えば、本明細書に記載されるような化合物またはその塩は、１０ｍｇの錠剤として製剤化され得る。

【０１６５】

本明細書に提供される化合物を含む組成物もまた記載される。一変形例では、組成物は、化合物またはその塩、ならびに薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の変形例では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、ヒトまたは獣医用薬剤として使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される方法で使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される疾患または障害の治療に使用するためのものである。

【０１６６】

使用方法および使用

本明細書に提供される任意の式の化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む薬学的組成物などの、本明細書に詳述される化合物および組成物は、本明細書に提供されるような投与および治療の方法において使用され得る。化合物および組成物はまた、スクリーニング目的のためおよび／または品質管理アッセイを実施するために、化合物または組成物を細胞に投与するインビトロ方法などの、インビトロ方法において使用され得る。

【０１６７】

本明細書、またはその任意の実施形態、変形例、もしくは態様に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、疾患または障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、化合物、その薬学的に許容される塩、または組成物は、本明細書に記載される用量および／または投与方法に従って個体に投与される。

【０１６８】

本明細書に記載される化合物またはその塩および本明細書に記載される組成物は、様々な疾患および障害の治療に有効であると考えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその塩または本明細書に記載される組成物は、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路によって媒介される疾患または障害を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、真核生物翻訳開始因子２α（ｅＩＦ２α）または真核生物翻訳開始因子２Ｂ（ｅＩＦ２Ｂ）によって媒介される。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ｅＩＦ２αのリン酸化および／またはｅＩＦ２Ｂのグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性によって媒介される。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくはその塩、または本明細書に記載される組成物は、疾患または障害を治療する方法において使用され得、疾患または障害は、神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、代謝症候群、癌、血管疾患、筋骨格疾患（ミオパシーなど）、眼疾患、または遺伝子障害である。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、神経変性疾患である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、白質消失病、ＣＮＳ髄鞘形成不全を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）疾患、ペリツェウス・メルツバッハー病、認知障害、外傷性脳損傷、術後認知機能障害（ＰＣＤ）、神経耳科症候群、聴力損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、うつ病、または社会的行動障害である。いくつかの実施形態では、認知障害は、加齢、放射線、敗血症、発作、心臓発作、心臓手術、肝不全、肝性脳症、麻酔、脳損傷、脳手術、虚血、化学療法、癌治療、重病、脳振盪、線維筋痛症、またはうつ病によって誘発される。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、加齢関連認知障害である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、外傷性脳損傷である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくはその塩、または本明細書に記載される組成物は、アルツハイマー病を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、神経変性、認知障害、および／またはアミロイド生成が低減される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植拒絶、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎、または炎症性腸疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病、潰瘍性大腸炎、またはセリアック病である。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、１型糖尿病、多発性硬化症、または関節リウマチである。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、代謝症候群である。いくつかの実施形態では、代謝症候群は、アルコール性脂肪肝、肥満、ブドウ糖不耐症、インスリン抵抗性、高血糖症、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、高ホモシステイン血症、または２型糖尿病である。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、膵臓癌、乳癌、腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、腎臓癌、食道癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、多発性骨髄腫、分泌細胞癌、甲状腺癌、胃腸癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸癌、黒色腫、悪性神経膠腫、膠芽腫、多形膠芽腫、星細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、導管癌、腺扁平上皮癌、腎芽腫、腺房細胞癌、神経芽腫、または肺癌である。いくつかの実施形態では、分泌細胞癌は、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（ＭＧＵＳ）、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、または急性リンパ芽球性白血病である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、筋骨格疾患（例えば、ミオパシー）であ

る。いくつかの実施形態では、筋骨格疾患は、ミオパシー、筋ジストロフィー、筋萎縮症、筋消耗、またはサルコペニアである。いくつかの実施形態では、筋ジストロフィーは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、ベッカー病、筋強直性ジストロフィー、Ｘ連鎖性拡張型心筋症、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、または骨幹端軟骨異形成症、シュミット型（ＭＣＤＳ）である。いくつかの実施形態では、ミオパシーは、骨格筋萎縮症である。いくつかの実施形態では、筋骨格疾患（骨格筋萎縮症など）は、加齢、慢性疾患、脳卒中、栄養失調、床上安静、整形外科的外傷、骨折、悪液質、飢餓、心不全、閉塞性肺疾患、腎不全、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、敗血症、免疫障害、癌、ＡＬＳ、熱傷、脱神経、糖尿病、筋肉廃用、肢体固定、機械的除荷、筋炎、またはジストロフィーによって誘発される。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ダウン症候群またはＭＥＨＭＯ症候群（精神遅滞、てんかん性発作、性器形成不全、小頭症、および肥満）などの遺伝子障害である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくはその塩、または本明細書に記載される組成物は、筋骨格疾患を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、骨格筋肉量、質、および／または強度が増加される。いくつかの実施形態では、筋肉タンパク質の合成が増加される。いくつかの実施形態では、骨格筋線維萎縮が阻害される。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、血管疾患である。いくつかの実施形態では、血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、血管拡張症、またはリンパ浮腫である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、眼疾患である。いくつかの実施形態では、眼疾患は、緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管疾患、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、酒さ、シェーグレン症候群、または増殖性網膜症における新血管形成である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＩＳＲ経路を阻害する方法が本明細書に提供される。本明細書に記載される化合物またはその塩および本明細書に記載される組成物は、ＩＳＲ経路を阻害するのに有効であると考えられる。いくつかの実施形態では、ＩＳＲ経路を阻害する方法は、本明細書に記載される化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される薬学的組成物を、細胞に投与または送達することによって、細胞ではＩＳＲ経路を阻害することを含む。いくつかの実施形態では、ＩＳＲ経路を阻害する方法は、本明細書に記載される化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される薬学的組成物を、個体に投与することによって、個体におけるＩＳＲ経路を阻害することを含む。ＩＳＲ経路の阻害は、ウエスタンブロット、免疫組織化学、またはレポーター細胞株アッセイなどの当該技術分野で既知の方法によって判定され得る。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、ＩＳＲ経路の阻害は、ｅＩＦ２Ｂと結合することを含む。いくつかの実施形態では、ＩＳＲ経路の阻害は、タンパク質翻訳を増加させること、ｅＩＦ２Ｂのグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性を増加させること、細胞におけるアポトーシスを遅延もしくは予防すること、および／または少なくとも１つの上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）を含む５'非翻訳領域（５'ＵＴＲ）を含む１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻害することを含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩を使用してタンパク質生成を増加させる方法が、本明細書に提供される。タンパク質生成は、化合物または塩な

しで同じ状態に対して増加される。タンパク質生成は、インビボまたはインビトロのいずれかで増加させることができる。例えば、タンパク質生成は、化合物または塩を個体に投与することによって、インビボで増加させることができる。いくつかの実施形態では、タンパク質生成は、無細胞タンパク質合成系（ＣＦＰＳ）または細胞ベースのタンパク質発現系と共に化合物または塩を使用して、インビトロで増加される。生成されるタンパク質は、異種タンパク質（例えば、組換えタンパク質）または天然タンパク質であり得る。異種タンパク質生成は、タンパク質をコードする組換え核酸を使用して達成され得る。いくつかの実施形態では、生成されるタンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。タンパク質生成の増加は、ウエスタンブロットまたは免疫組織化学などの当該技術分野で既知の方法によって判定され得る。

【０１８４】

無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系は、一般に知られており、インビトロ環境におけるタンパク質発現のための細胞機構を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系は、タンパク質発現機構を含む細胞抽出物（真核細胞抽出物など）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系における細胞機構は、真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）および／もしくは真核生物開始因子２Ｂ（ｅＩＦ２Ｂ）などの真核細胞機構、またはその１つ以上のサブユニットを含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）およびタンパク質をコードする核酸を本明細書に記載される化合物または塩と共に含む、無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系が存在する。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系は、ｅＩＦ２を含む細胞抽出物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系は、ｅＩＦ２Ｂをさらに含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）を含む無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系と、タンパク質をコードする核酸とを、本明細書に記載される化合物またはその塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法が存在する。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系は、ｅＩＦ２を含む細胞抽出物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＰＳ系は、ｅＩＦ２Ｂをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、タンパク質を精製することを含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を、本明細書に記載される化合物または塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法が存在する。いくつかの実施形態では、方法は、化合物または塩を含むインビトロ培養培地において細胞を培養することを含む。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードする核酸は、組換え核酸である。いくつかの実施形態では、真核細胞は、ヒト胚腎（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である。他の実施形態では、真核細胞は、酵母細胞（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅまたはＰｉｃｈｉａ

ｐａｓｔｏｒｉｓなど）、小麦胚芽細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸癌細胞（ＨｅＬａ細胞など）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ２１細胞など）、マウス骨髄腫細胞（ＮＳＯまたはＳｐ２／０細胞など）、ＨＴ－１０８０細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、またはヒト血液由来白血球である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、方法は、タンパク質を精製することを含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、真核細胞を、本明細書に記載される化合物または塩を含むインビトロ培養培地と接触させることを含む、タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を培養する方法が存在する。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードする核酸は、組換え核酸である。いくつかの実施形態では、真核細胞は、ヒト胚腎（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である。他の実施形態では、真核細胞は、酵母細胞（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅまたはＰｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓなど）、小麦胚芽細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸癌細胞（ＨｅＬａ細胞など）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ２１細胞など）、マウス骨髄腫細胞（ＮＳＯまたはＳｐ２／０細胞など）、ＨＴ－１０８０細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、またはヒト血液由来白血球である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、方法は、タンパク質を精製することを含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩、および細胞成長のための栄養素を含む、インビトロ細胞培養培地が存在する。いくつかの実施形態では、培養培地は、タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を含む。いくつかの実施形態では、培養培地は、タンパク質発現を誘導するための化合物をさらに含む。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードする核酸は、組換え核酸である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体またはその断片である。他の例示的なタンパク質には、これらに限定されないが、酵素、アレルゲンペプチドまたはタンパク質（例えば、ワクチンとして使用するための）、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、抗凝固剤、および凝固因子が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、真核細胞は、ヒト胚腎（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である。他の実施形態では、真核細胞は、酵母細胞（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅまたはＰｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓなど）、小麦胚芽細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸癌細胞（ＨｅＬａ細胞など）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ２１細胞など）、マウス骨髄腫細胞（ＮＳＯまたはＳｐ２／０細胞など）、ＨＴ－１０８０細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、またはヒト血液由来白血球である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、細胞または無細胞発現系におけるタンパク質翻訳を増加させる方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、細胞は、化合物、その塩、または組成物の投与前にストレスを受けた。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％

、または３００％、またはそれ以上増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、約１０％～約３００％（約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１００％～約１２５％、約１２５％～約１５０％、約１５０％～約１７５％、約１７５％～約２００％、約２００％～約２５０％、または約２５０％～約３００％など）増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、化合物、その塩、または組成物の投与前と比較して増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、細胞がＩＳＲを活性化する特定のストレスに晒されない基礎条件で、非ストレス細胞と比較して増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、ＩＳＲが活性であるストレス細胞と比較して増加される。

【０１９１】

本明細書に記載される化合物のうちのいくつかは、ＩＳＲストレス条件下または非ＩＳＲストレス条件下で、ＡＴＦ４翻訳を完全に阻害することなく、細胞におけるタンパク質合成を増加させる。様々な病変にＡＴＦ４が関与しているにもかかわらず、ＡＴＦ４タンパク質は、例えば、酸化ストレス応答、コレステロール代謝、タンパク質折り畳みアミノ酸合成、および自食作用の間に、ストレス細胞における細胞恒常性を回復するための重要な要因である。したがって、特定の治療について、ＡＴＦ４阻害を制限することが好ましい場合がある。いくつかの実施形態では、化合物は、タンパク質合成を約１０％以上、約２０％以上、約３０％以上、約４０％以上、約５０％以上、約６０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約１００％以上、約１２５％以上、約１５０％以上、約１７５％以上、約２００％以上、約２５０％以上、約３００％以上、または約３５０％以上増加させるために使用され、ＡＴＦ４タンパク質発現は、約７５％以下、約５０％以下、約４０％以下、約３０％以下、約２０％以下、約１０％以下、または約５％以下阻害される。いくつかの実施形態では、化合物は、タンパク質合成を約１０％～約３００％（約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１００％～約１２５％、約１２５％～約１５０％、約１５０％～約１７５％、約１７５％～約２００％、約２００％～約２５０％、または約２５０％～約３００％など）増加させるために使用され、ＡＴＦ４タンパク質発現は、約７５％以下（約５０％以下、約４０％以下、約３０％以下、約２０％以下、約１０％以下、または約５％以下など）阻害される。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、細胞におけるタンパク質翻訳を増加させる方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、細胞は、化合物、その塩、または組成物の投与前にストレスを受けた。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、または３００％、またはそれ以上増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、化合物、その塩、または組成物の投与前と比較して増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、細胞がＩＳＲを活性化する特定のストレスに晒されない基礎条件で、非ストレス細胞と比較して増加される。いくつかの実施形態では、タンパク質翻訳は、ＩＳＲが活性であるストレス細胞と比較して増加される。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、細胞におけるｅＩＦ２Ｂのグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性を増加させる方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるアポトーシスを遅延または予防する方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、これらに限定されないが、ＡＴＦ４、ＡＴＦ２、ＡＴＦ５、ＣＨＯＰ、ＧＡＤＤ３４、ＢＡＣＥ－１、Ｃ／ＥＢＰα、またはＭＡＰ１ＬＣ３Ｂを含む、翻訳選好を有するタンパク質をコードする、少なくとも１つの上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）を含む５'非翻訳領域（５'ＵＴＲ）を含む、１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻

害する方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡは、ＡＴＦ４、ＢＡＣＥ－１、ＧＡＤＤ３４、またはＣＨＯＰをコードする。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡは、ＡＴＦ４をコードする。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＡＴＦ４、ＢＡＣＥ－１、ＧＡＤＤ３４、またはＣＨＯＰの発現は阻害される。いくつかの実施形態では、ＡＴＦ４の発現は阻害される。いくつかの実施形態では、Ａβの発現は阻害される。ＡＴＦ４は、とりわけ、それぞれＤＤＩＴ－１、ｐ２１、および４Ｅ－ＢＰ１をコードするＧＡＤＤ４５Ａ、ＣＤＫＮ１Ａ、およびＥＩＦ４ＥＢＰ１の発現を増加させる。これらのタンパク質は、筋骨格疾患を誘発し、ＡＴＦ４の発現を阻害することによって調節することができる。したがって、いくつかの実施形態では、ＣＤＫＮ１Ａ、ＧＡＤＤ４５Ａ、またはＥＩＦ４ＥＢＰ１のうちの１つ以上の発現が阻害される。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、化合物、その塩、または組成物は、約７５０ｎＭ未満、６００ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、３００ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、２５ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、５ｎＭ未満、１ｎＭ未満、０．５ｎＭ未満、０．１ｎＭ未満、０．０１ｎＭ未満、またはそれ未満など、約１μＭ未満のIC_{50}で、少なくとも１つの上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）を含む５'非翻訳領域（５'ＵＴＲ）を含む１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物、その塩、または組成物は、約１０ｎＭ～６００ｎＭ、約０．０１ｎＭ～１０ｎＭ、１５ｎＭ～２００ｎＭ、または２０ｎＭ～１８０ｎＭなど、約０．０１ｎＭ～１μＭのIC_{50}で、少なくとも１つの上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）を含む５'非翻訳領域（５'ＵＴＲ）を含む１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻害する。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、化合物、その塩、または組成物は、約７５０ｎＭ未満、６００ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、３００ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、２５ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、５ｎＭ未満、１ｎＭ未満、０．５ｎＭ未満、０．１ｎＭ未満、０．０１ｎＭ未満、またはそれ未満など、約１μＭ未満のIC_{50}でＡＴＦ４の発現を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物、その塩、または組成物は、約２ｎＭ～８００ｎＭ、１０ｎＭ～６００ｎＭ、約０．０１ｎＭ～１０ｎＭ、１５ｎＭ～２００ｎＭ、または２０ｎＭ～１８０ｎＭなど、約０．０１ｎＭ～１μＭのIC_{50}でＡＴＦ４の発現を阻害する。

【０１９７】

いくつかの態様では、半最大阻害濃度（IC_{50}）は、特定の生物学的または生化学的機能を阻害する物質の有効性の尺度である。いくつかの態様では、IC_{50}は、所与の生物学的プロセスまたはプロセスの構成要素、例えば、酵素、細胞、細胞受容体、または微生物を半分阻害するのにどの程度の阻害剤が必要かを示す定量的尺度である。IC_{50}をインビトロおよびインビボで判定する方法は、当該技術分野で既知である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、個体は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、個体は、霊長類、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、またはげっ歯類である。いくつかの実施形態では、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に開示される疾患または障害のうちのいずれかを有する。いくつかの実施形態では、個体は、本明細書に開示される疾患または障害のいずれかを発症するリスクがある。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ヒトは、少なくとも約２１、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、または８５歳であるか、または約２１、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、または８５歳のいずれかである。いくつかの実施

形態において、ヒトは、子供である。いくつかの実施形態では、ヒトは、約２１、１８、１５、１２、１０、８、６、５、４、３、２、または１歳未満であるか、または約２１、１８、１５、１２、１０、８、６、５、４、３、２、または１歳のいずれかである。

【０２００】

薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される薬学的組成物の使用もまた本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、薬剤の製造は、本明細書に記載される障害または疾患の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤の製造は、ＩＳＲ経路によって媒介される障害または疾患の予防および／または治療のためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤の製造は、ｅＩＦ２αまたはｅＩＦ２Ｂによって媒介される障害または疾患の予防および／または治療のためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤の製造は、ｅＩＦ２αのリン酸化および／またはｅＩＦ２ＢのＧＥＦ活性によって媒介される障害または疾患の予防および／または治療のためのものである。

【０２０１】

組み合わせ

特定の態様では、本明細書に記載される化合物は、疾患を治療することができる１つ以上の追加の医薬品と組み合わせて、疾患の治療のために個体に投与される。例えば、いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、１つ以上の追加の抗癌剤と組み合わせて、癌の治療のために個体に投与される。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、追加の医薬品（追加の抗癌剤など）の活性は、ＩＳＲ経路の活性化によって阻害される。本明細書に記載される化合物のうちの１つなどのＩＳＲ阻害剤は、追加の医薬品の機能性を増強するためにＩＳＲ経路を阻害することができる。一例として、特定のＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ）は、ＡＴＦ４の発現を通じて、ＢＲＡＦ変異黒色腫細胞（例えば、Ｖ６００Ｆ変異を有するＢＲＡＦ）におけるＩＳＲ経路を活性化する。いくつかの実施形態では、癌を有する個体に、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量のＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、癌を治療する方法が存在する。いくつかの実施形態では、ＢＲＡＦ変異黒色腫を有する個体に、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量のＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、ＢＲＡＦ変異黒色腫を治療する方法が存在する。いくつかの実施形態では、ＢＲＡＦ変異黒色腫を有する個体に、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量のベムラフェニブまたはダブラフェニブと組み合わせて投与することを含む、ＢＲＡＦ変異黒色腫を治療する方法が存在する。

【０２０３】

別の例として、特定の抗癌剤（ユビキチン－プロテアソーム経路阻害剤（ボルテゾミブなど）、Ｃｏｘ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、白金系抗腫瘍薬（例えば、シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、またはトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド））は、癌を治療するために使用されるが、固体腫瘍に対して限定された機能性を有し得る。特定の固体腫瘍（例えば、乳癌）における耐性は、ＡＴＦ４安定化およびオートファジーの誘発に関連している。いくつかの実施形態では、有効量の本明細書に記載されるＩＳＲ阻害剤化合物は、癌を有する個体に投与され、１つ以上の抗癌剤に対する感受性を増加させる。いくつかの実施形態では、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量の抗癌剤と組み合わせて個体に投与することを含む、個体における難治性癌（固体腫瘍など）を治療する方法が存在する。いくつかの実施形態では、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量のユビキチン－プロテアソーム経路阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、Ｃｏｘ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、白金系抗腫瘍薬（例えば、シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、またはトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド）と組み合わせて個体に投与することを含む、個体における難治性癌（固体腫瘍など）を治療する方法が存在する。いくつかの実施形態では、難治性癌は、乳癌である。いくつかの実施形態では、難治性癌は、黒色腫である

。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、抗腫瘍剤、免疫チェックポイント阻害剤、または任意の他の好適な抗癌剤などの１つ以上の抗癌剤と組み合わせて癌を治療するために使用される。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、抗ＧＩＴＲ、抗ＯＸ－４０、抗ＬＡＧ３、抗ＴＩＭ－３、抗４１ＢＢ、抗ＣＴＬＡ－４抗体が挙げられる。例示的な抗腫瘍剤としては、例えば、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、代謝拮抗剤、抗生物質剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ならびに癌代謝の阻害剤が挙げられ得る。他の抗癌剤としては、免疫賦活剤、抗体もしくはその断片（例えば、抗ＣＤ２０、抗ＨＥＲ２、抗ＣＤ５２、もしくは抗ＶＥＧＦ抗体またはその断片）、または免疫毒素（例えば、抗ＣＤ３３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２２抗体もしくはその断片、カリケアマイシン複合体、またはシュードモナス外毒素複合体）のうちの１つ以上が挙げられ得る。

【０２０５】

ＣＨＯＰのＡＴＦ４媒介発現は、腫瘍における骨髄由来抑制細胞（ＭＤＳＣ）の機能および蓄積を調節することも示されている。腫瘍におけるＭＤＳＣは、Ｔ細胞機能をプライミングする能力を低減し、抗腫瘍または抗癌応答を低減する。特定の免疫療法剤（抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、抗ＧＩＴＲ、抗ＯＸ－４０、抗ＬＡＧ３、抗ＴＩＭ－３、抗４１ＢＢ、または抗ＣＴＬＡ－４抗体）は、癌に対する免疫応答を増強するために使用されている。ＡＸＬのＡＴＦ４媒介発現は、黒色腫において抗ＰＤ１療法への反応が乏しいことと関連している。いくつかの実施形態では、有効量の本明細書に記載されるＩＳＲ阻害剤化合物は、癌を有する個体に投与され、１つ以上の免疫療法剤に対する感受性を増加させる。いくつかの実施形態では、有効量の本明細書に記載される化合物を、有効量の免疫療法剤（例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、抗ＧＩＴＲ、抗ＯＸ－４０、抗ＬＡＧ３、抗ＴＩＭ－３、抗４１ＢＢ、または抗ＣＴＬＡ－４抗体）と組み合わせて個体に投与することを含む、個体における難治性癌（黒色腫など）を治療する方法が存在する。いくつかの実施形態では、難治性癌は、黒色腫である。

【０２０６】

投与および投与の方法

個体（ヒトなど）に投与される化合物の用量は、特定の化合物またはその塩、投与の方法、および治療されている癌の種類および段階などの特定の疾患と共に変化し得る。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩の量は、治療有効量である。

【０２０７】

化合物の有効量は、一態様において、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇの用量であり得る。本開示の化合物の有効量または用量は、日常的な要因、例えば、投与または薬物送達の様式または経路、薬剤の薬物動態、治療される疾患の重症度および経過、対象の健康状態、状態、ならびに体重を考慮して、モデリング、用量漸増、または臨床試験などの日常的な方法によって確認され得る。例示的な用量は、毎日約０．７ｍｇ～７ｇ、または毎日約７ｍｇ～３５０ｍｇ、または毎日約３５０ｍｇ～１．７５ｇ、または毎日約１．７５～７ｇの範囲である。

【０２０８】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかは、一態様において、有効量の本明細書に提供される化合物またはその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を個体に投与することを含み得る。

【０２０９】

本明細書に提供される化合物または組成物は、所望の期間または持続時間、例えば、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約６ヶ月、または少なくとも約１２ヶ月以上の有効投与レジメンに従って、個体に投与されてもよく、

これは、いくつかの変形例において、個体の寿命の持続時間であり得る。一変形例において、化合物は、毎日スケジュールまたは間欠スケジュールで投与される。化合物は、一定期間にわたって個体に連続的に（例えば、少なくとも毎日１回）投与することができる。投与頻度はまた、毎日１回未満、例えば、１週間に約１回の投与であり得る。投与頻度は、毎日１回超、例えば、毎日２回または３回であり得る。投与頻度はまた、「休薬日」を含む間欠であり得る（例えば、毎日１回の投与を７日間、続いて７日間の投与なしが、約２ヶ月、約４ヶ月、約６ヶ月以上などの任意の１４日期間の間繰り返される）。投与頻度のうちのいずれかは、本明細書に記載される化合物のうちのいずれかを、本明細書に記載される用量のうちのいずれかと共に用いることができる。

【０２１０】

製品およびキット

本開示は、本明細書に記載される化合物もしくはその塩、本明細書に記載される組成物、または本明細書に記載される１つ以上の単位用量を好適なパッケージングに含む製品をさらに提供する。ある特定の実施形態では、製品は、本明細書に記載される方法のうちのいずれかにおいて使用されるためのものである。好適なパッケージングは、当該技術分野で既知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、可撓性パッケージング、および同類のものを含む。製品は、さらに滅菌および／または密封されてもよい。

【０２１１】

本開示は、本明細書に記載される１つ以上の化合物または本明細書に記載される化合物を含む組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットをさらに提供する。キットは、本明細書に開示される化合物のうちのいずれかを用いてもよい。一変形例において、キットは、本明細書に記載される化合物またはその塩を用いる。キットは、本明細書に記載される使用のうちのいずれか１つ以上に使用されてもよく、したがって、任意の疾患または本明細書に記載される治療のため、例えば、癌の治療のための説明書を含み得る。

【０２１２】

キットは概して、好適なパッケージングを含む。キットは、本明細書に記載される任意の化合物を含む１つ以上の容器を含んでもよい。各構成要素（１つ超の構成要素がある場合）は、別個の容器にパッケージすることができるか、またはいくつかの構成要素は、交差反応性および保存期間が許容される１つの容器に組み合わせることができる。

【０２１３】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）またはサブ単位用量であり得る。例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、またはそれ以上のうちのいずれかなどの、長期期間にわたって個体の有効な治療を提供するために本明細書に詳述される疾患に有用な、十分な投与量の本明細書に開示される化合物および／または追加の薬学的に活性な化合物を含むキットが提供され得る。キットはまた、化合物の複数の単位用量、および使用のための説明書を含み得、薬局（例えば、病院薬局および調剤薬局）における保管および使用に十分な量でパッケージされ得る。

【０２１４】

キットは、説明書を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスケットまたは光ディスク）もまた、本開示の方法の構成要素（複数可）の使用に関連して許容されるが、任意に、一組の説明書、概して書かれた説明書を含んでもよい。キットに含まれる説明書は、概して、構成成分およびそれらの個体への投与に関する情報を含む。

【０２１５】

一般的な合成方法

本開示の化合物は、以下、およびより具体的には以下の実施例（以下の実施例に提供されるスキームなど）で一般的に説明されるようないくつかのプロセスによって調製され得る。以下のプロセスの説明では、示される式で使用されるときの記号は、本明細書の式に関して上に記載されるそれらの基を表すものと理解されたい。

【０２１６】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが所望される場合、これは、エナンチオマーを分離または分解するための任意の好適な従来の手順を使用して、対応するエナンチオマーの混合物から達成され得る。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー、例えば、ラセミ体、および適切なキラル化合物の混合物の反応によって生成され得る。次いで、ジアステレオマーは、任意の好都合な手段によって、例えば、結晶化によって分離され得、所望のエナンチオマーが回収される。別の解像度プロセスでは、ラセミ体は、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離され得る。あるいは、所望である場合、特定のエナンチオマーは、記載されるプロセスのうちの１つにおいて適切なキラル中間体を使用することによって得ることができる。

【０２１７】

クロマトグラフィー、再結晶化、および他の従来の分離手順はまた、化合物の特定の異性体を得ること、またはそれ以外の場合反応の生成物を精製することが所望される中間体または最終生成物と共に使用され得る。

【０２１８】

本明細書に提供される化合物またはその塩の溶媒和物および／または多形体も企図される。溶媒和物は、化学量論または非化学量論量の溶媒のいずれかを含み、結晶化のプロセス中に形成されることが多い。溶媒が水であるときに水和物を形成するか、または溶媒がアルコールであるときにアルコール酸塩を形成する。多形体には、化合物の同じ元素組成物の異なる結晶パッキング配置が含まれる。多形体は、通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性および電気特性、安定性、ならびに／または溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、および貯蔵温度などの様々な要因は、単一の結晶形態を支配し得る。

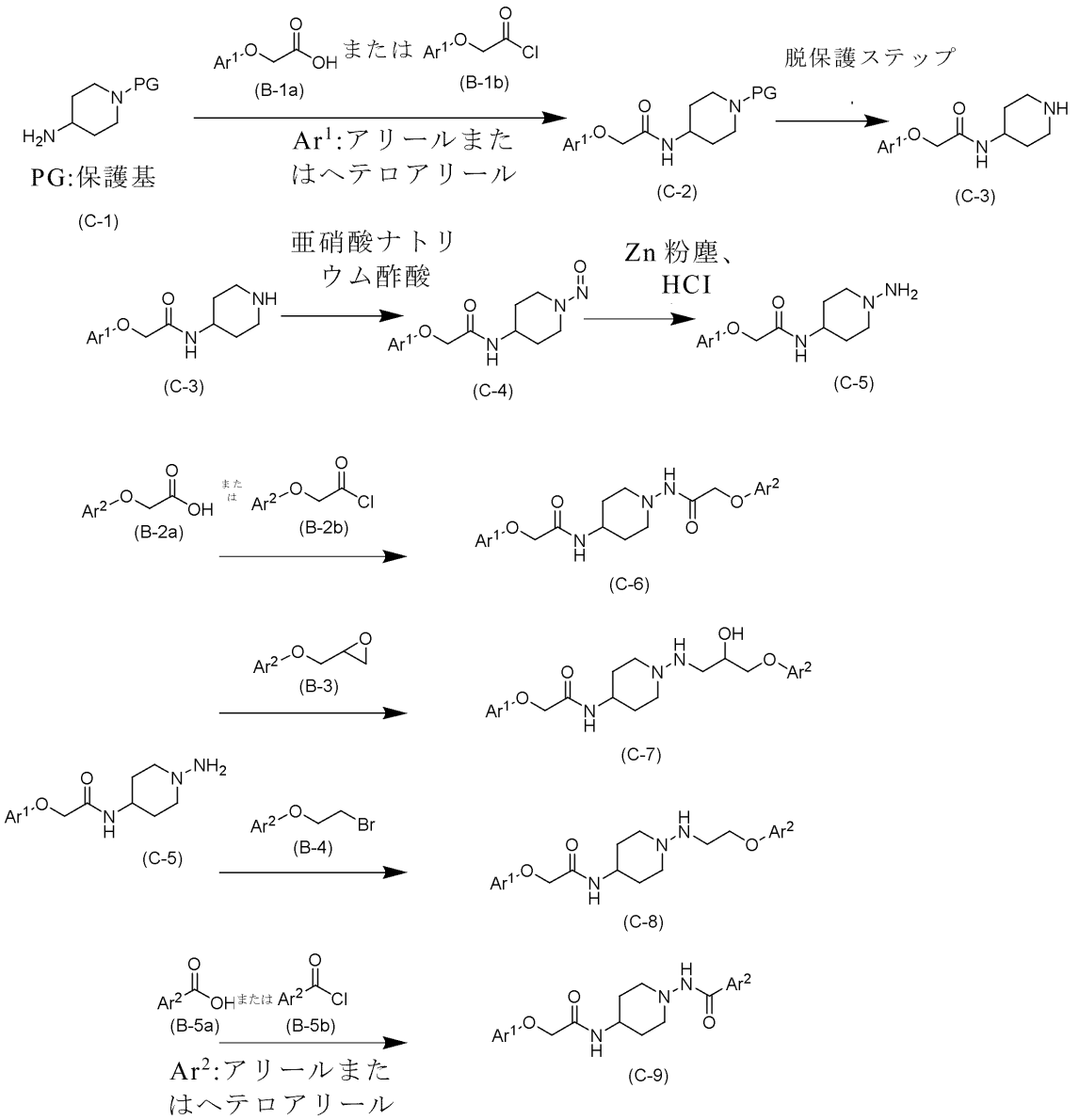
【０２１９】

クロマトグラフィー、再結晶化、および他の従来の分離手順はまた、化合物の特定の異性体を得ること、またはそれ以外の場合反応の生成物を精製することが所望される中間体または最終生成物と共に使用され得る。

【０２２０】

本開示による化合物を調製する一般的な方法は、以下のスキームに示される。

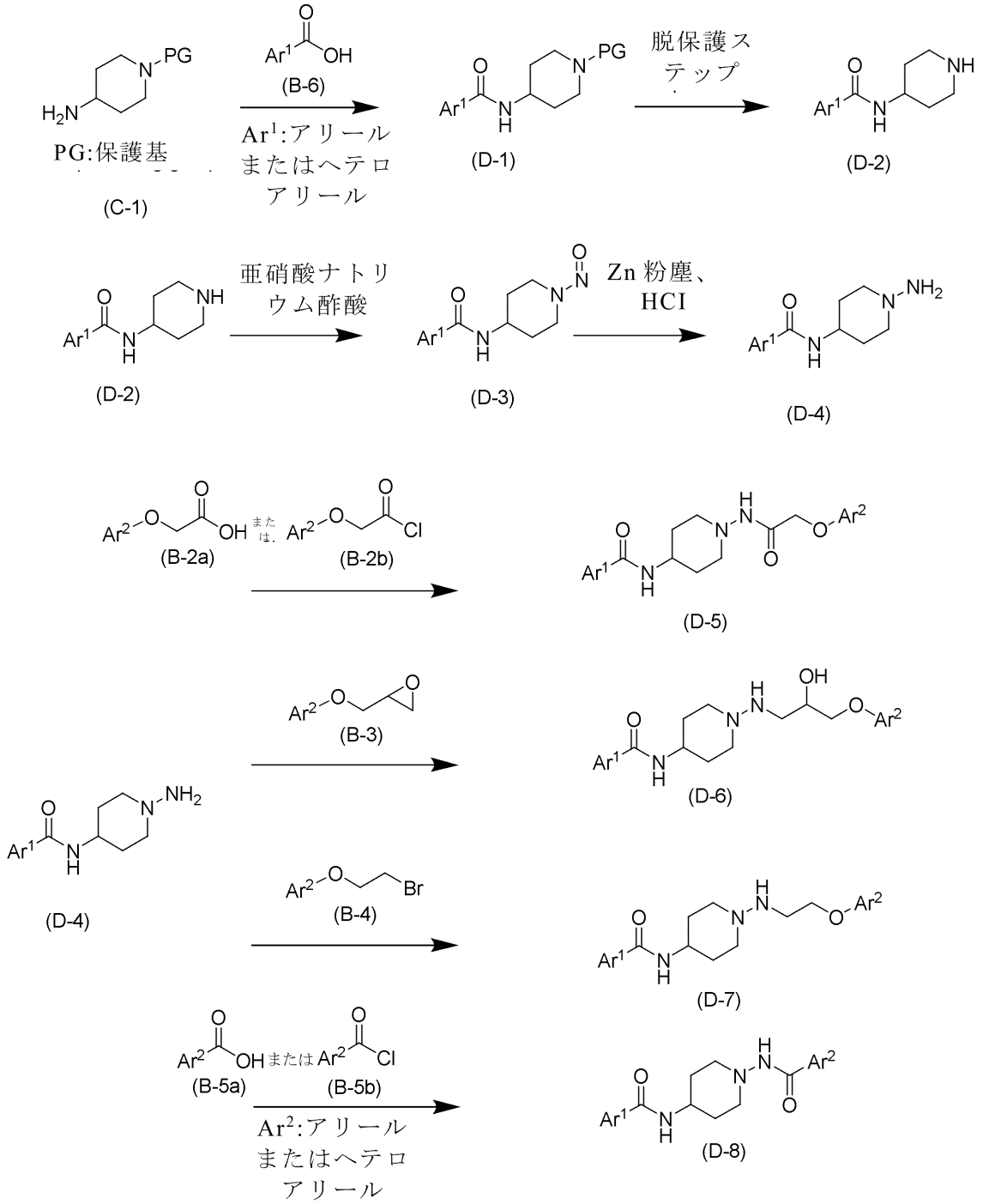
【化５１５】



【０２２１】

式（Ｃ－６）、（Ｃ－７）、（Ｃ－８）、および（Ｃ－９）の化合物などの、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記のスキームに記載される一般的な方法に従って合成され得る。式（Ｃ－１）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－１ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－１ｂ）の塩化アシル）と、好適な条件下で反応させて、式（Ｃ－２）の化合物を得る。式（Ｃ－２）の化合物を脱保護して、式（Ｃ－３）の化合物を得る。式（Ｃ－３）の化合物を、好適な条件下で硝化条件下（例えば、亜硝酸ナトリウムと反応させる）に晒し、式（Ｃ－４）の化合物を得る。式（Ｃ－４）の化合物を、好適な条件下で還元（例えば、Ｚｎ粉塵で）して、式（Ｃ－５）の化合物を得る。式（Ｃ－５）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－２ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－２ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｃ－６）の化合物を得る。式（Ｃ－５）の化合物を、式（Ｂ－３）のオキシラン誘導体と反応させて、式（Ｃ－７）の化合物を得る。式（Ｃ－５）の化合物を、式（Ｂ－４）のブロモアルキル化合物などのハロアルキル誘導体と反応させて、式（Ｃ－８）の化合物を得る。式（Ｃ－５）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－５ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－５ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｃ－９）の化合物を得る。

【化５１６】

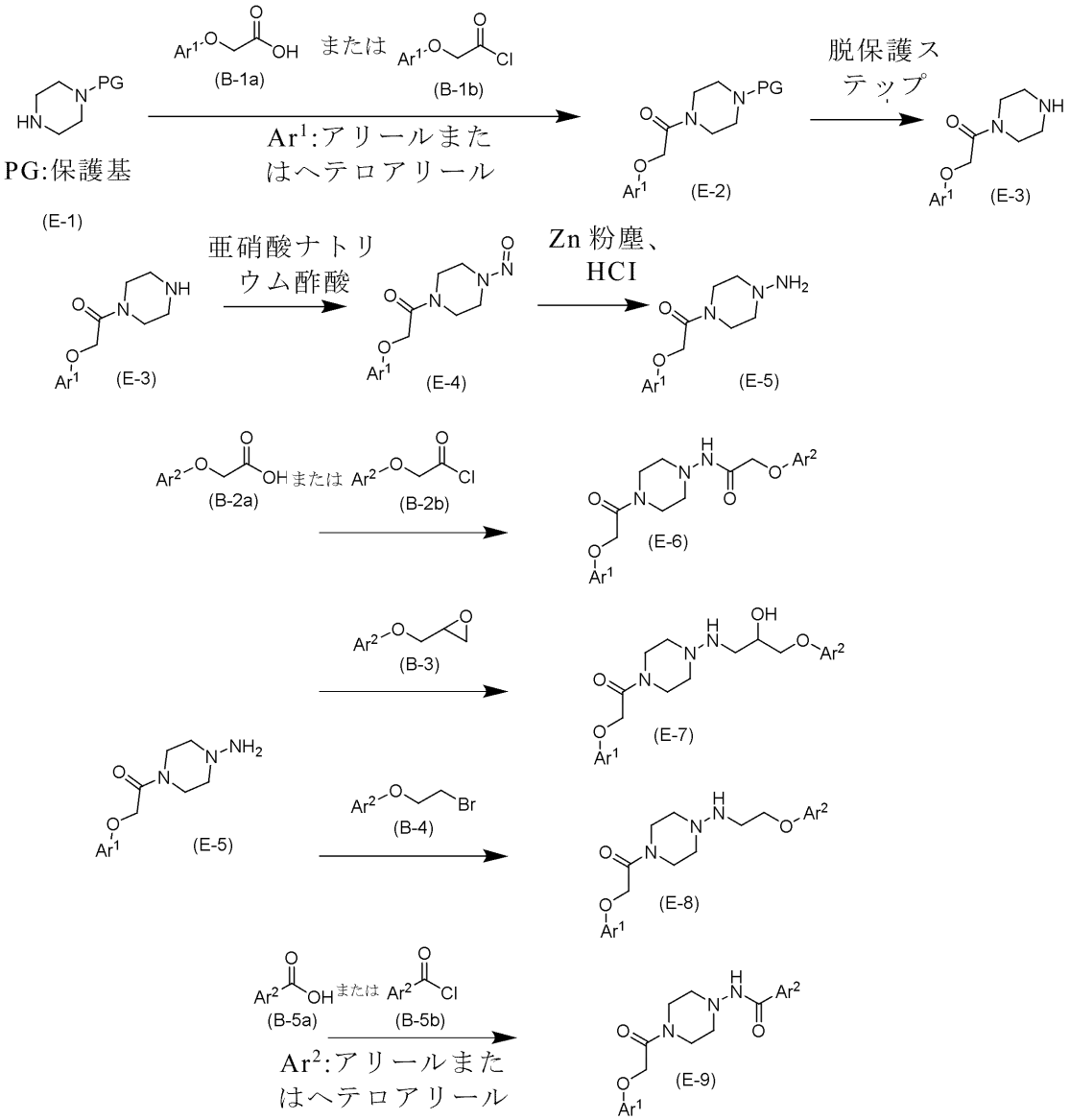


【０２２２】

式（Ｄ－５）、（Ｄ－６）、（Ｄ－７）、および（Ｄ－８）の化合物などの、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記のスキームに記載される一般的な方法に従って合成され得る。式（Ｃ－１）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－６）と、好適な条件下で反応させて、式（Ｄ－１）の化合物を得る。式（Ｄ－１）の化合物を脱保護して、式（Ｄ－２）の化合物を得る。式（Ｄ－２）の化合物を、好適な条件下で硝化条件下（例えば、亜硝酸ナトリウムと反応させる）に晒し、式（Ｄ－３）の化合物を得る。式（Ｄ－３）の化合物を、好適な条件下で還元（例えば、Ｚｎ粉塵で）して、式（Ｄ－４）の化合物を得る。式（Ｄ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－２ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－２ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｄ－５）の化合物を得る。式（Ｄ－４）の化合物を、式（Ｂ－３）のオキシラン誘導体と反応させて、式（Ｄ－６）の化合物を得る。式（Ｄ－４）の化合物を、式（Ｂ－４）のブロモアルキル化合物などのハロアルキル誘

導体と反応させて、式（Ｄ－７）の化合物を得る。式（Ｄ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－５ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－５ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｄ－８）の化合物を得る。

【化５１７】

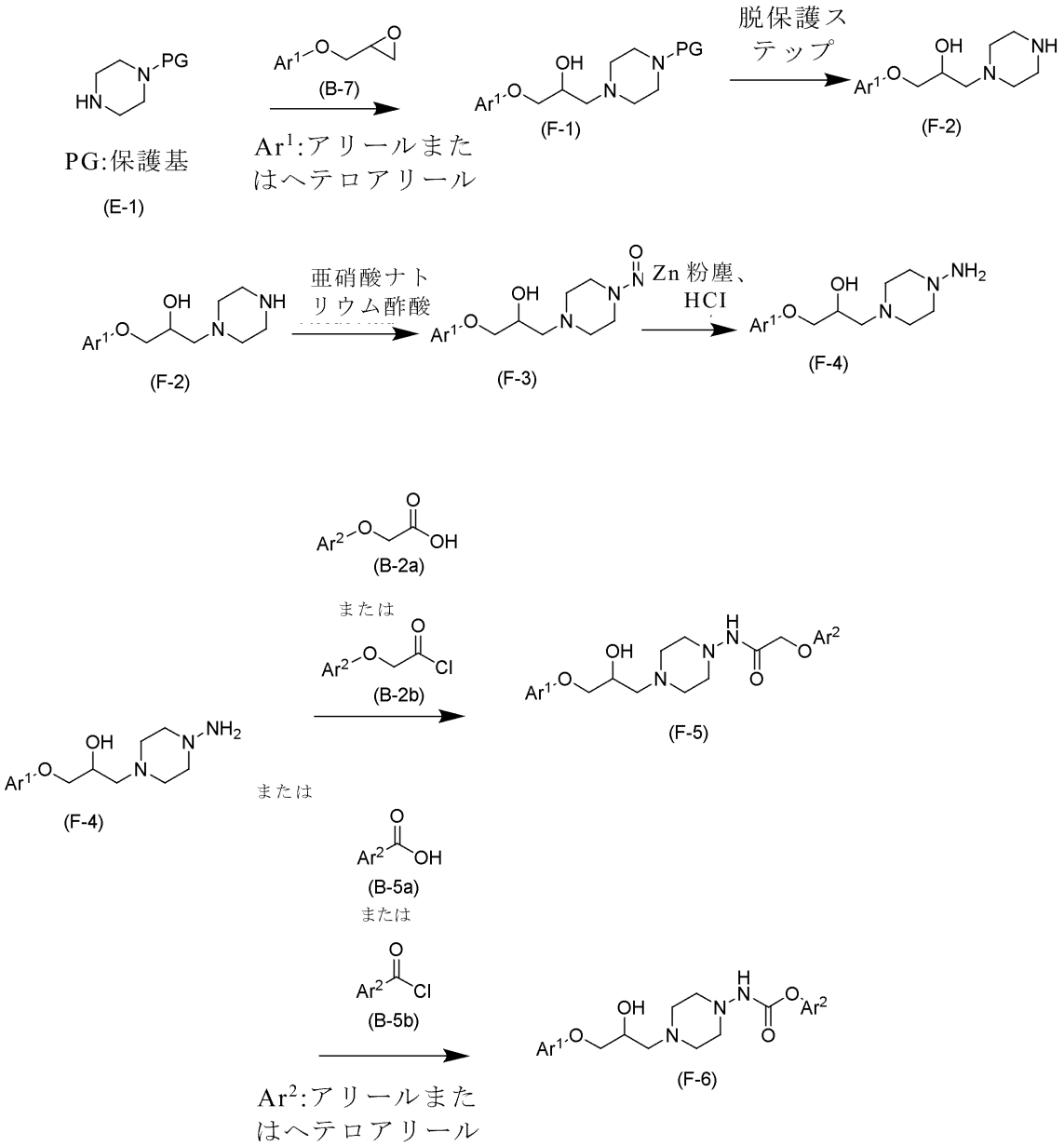


【０２２３】

式（Ｅ－６）、（Ｅ－７）、（Ｅ－８）、および（Ｅ－９）の化合物などの、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記のスキームに記載される一般的な方法に従って合成され得る。式（Ｅ－１）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－１ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－１ｂ）の塩化アシル）と、好適な条件下で反応させて、式（Ｅ－２）の化合物を得る。式（Ｅ－２）の化合物を脱保護して、式（Ｅ－３）の化合物を得る。式（Ｅ－３）の化合物を、好適な条件下で硝化条件下（例えば、亜硝酸ナトリウムと反応させる）に晒し、式（Ｅ－４）の化合物を得る。式（Ｅ－４）の化合物を、好適な条件下で還元（例えば、Ｚｎ粉塵で）して、式（Ｅ－５）の化合物を得る。式（Ｅ－５）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－２ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－２ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｅ－６）の化合物を得る。式（Ｅ－５）の化合物を、式（Ｂ－３）のオキシラン誘導体と反応させて、式（Ｅ－７）の化合物を得る。式（Ｅ－５）の化合物を、式（Ｂ－４）のブロモアルキル化合物などのハロアルキル誘導体と反応させて、式（Ｅ－８）の化合物を得る。式（Ｅ－５）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－５ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－５ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｅ－

９）の化合物を得る。

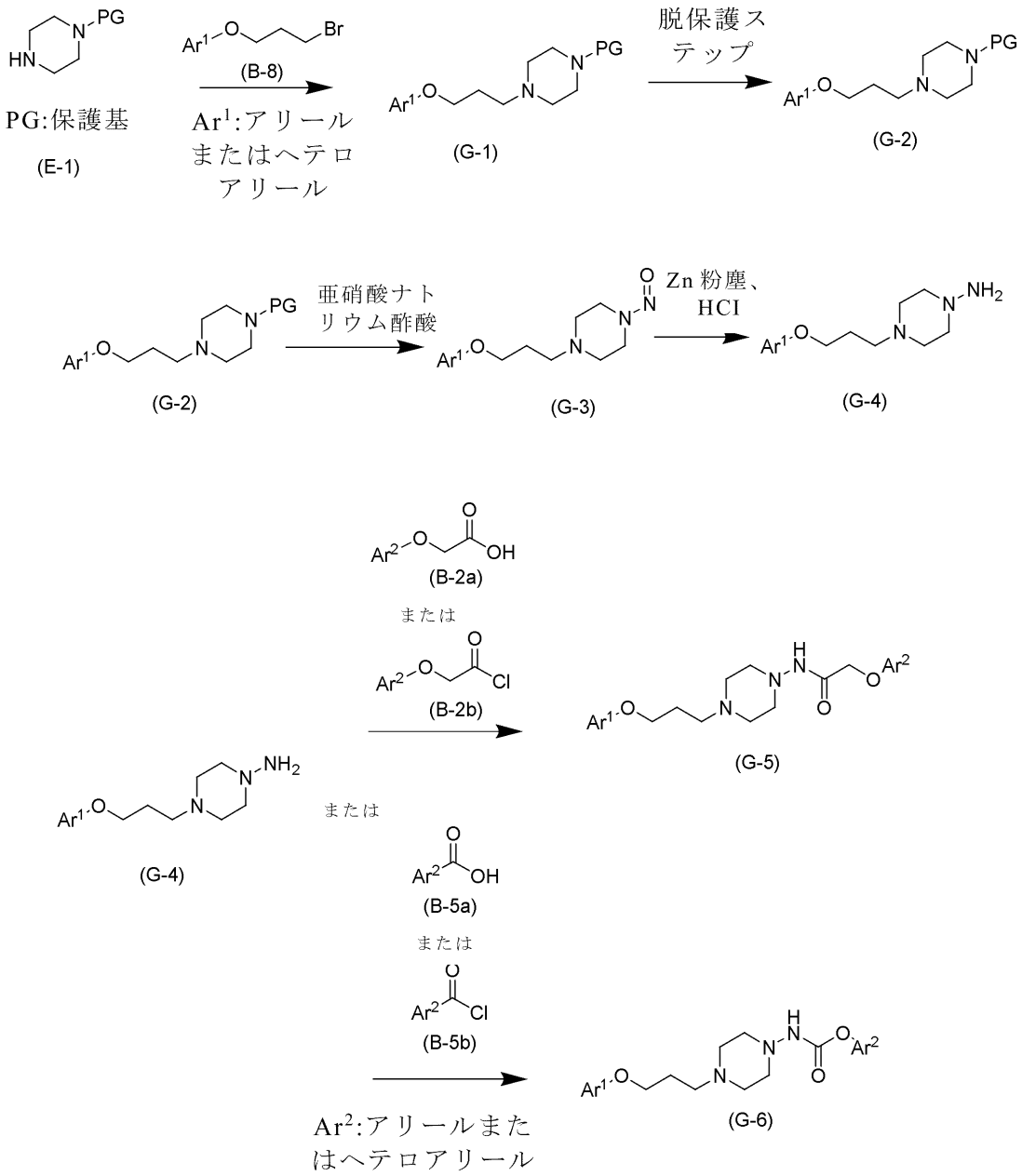
【化５１８】



【０２２４】

式（Ｆ－５）および（Ｆ－６）の化合物などの、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記のスキームに記載される一般的な方法に従って合成され得る。式（Ｅ－１）の化合物を、好適な条件下で式（Ｂ－７）のオキシラン誘導体と反応させて、式（Ｆ－１）の化合物を得る。式（Ｆ－１）の化合物を脱保護して、式（Ｆ－２）の化合物を得る。式（Ｆ－２）の化合物を、好適な条件下で硝化条件下（例えば、亜硝酸ナトリウムと反応させる）に晒し、式（Ｆ－３）の化合物を得る。式（Ｆ－３）の化合物を、好適な条件下で還元（例えば、Ｚｎ粉塵で）して、式（Ｆ－４）の化合物を得る。式（Ｆ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－２ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－２ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｆ－５）の化合物を得る。式（Ｆ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－５ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－５ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｆ－６）の化合物を得る。

【化５１９】



【０２２５】

式（Ｇ－５）および（Ｇ－６）の化合物などの、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記のスキームに記載される一般的な方法に従って合成され得る。式（Ｅ－１）の化合物を、式（Ｂ－８）のブロモアルキル化合物などのハロアルキル誘導体と反応させて、式（Ｇ－１）の化合物を得る。式（Ｇ－１）の化合物を脱保護して、式（Ｇ－２）の化合物を得る。式（Ｇ－２）の化合物を、好適な条件下で硝化条件下（例えば、亜硝酸ナトリウムと反応させる）に晒し、式（Ｇ－３）の化合物を得る。式（Ｇ－３）の化合物を、好適な条件下で還元（例えば、Ｚｎ粉塵で）して、式（Ｇ－４）の化合物を得る。式（Ｇ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－２ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－２ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｇ－５）の化合物を得る。式（Ｇ－４）の化合物を、カルボン酸（Ｂ－５ａ）、またはカルボン酸誘導体（例えば、式（Ｂ－５ｂ）の塩化アシル）と反応させて、式（Ｇ－６）の化合物を得る。

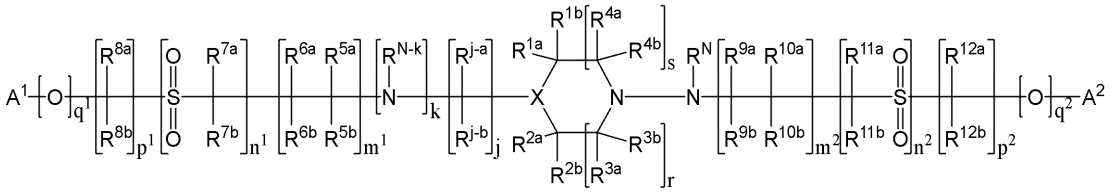
【０２２６】

列挙される実施形態

以下の列挙される実施形態は、本発明のいくつかの態様を表す。

実施形態１．式（Ｉ）の化合物、

【化５２０】



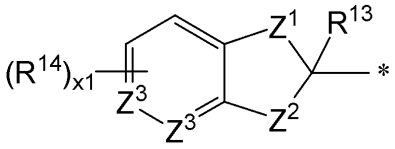
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
ｍ^{1}、ｍ^{2}、ｎ^{1}、ｎ^{2}、ｐ^{1}、ｐ^{2}、ｑ^{1}、およびｑ^{2}が互いに独立して、０または１であり、
ｒおよびｓが互いに独立して、０、１、または２であり、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{X}であり、
Ｒ^{X}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、およびＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルからなる群から選択され、
ｊが、０または１であり、
Ｒ$^{j-a}$およびＲ$^{j-b}$が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはＲ$^{j-a}$およびＲ$^{j-b}$が、両方とも水素であり、
ｋが、０または１であり、
Ｒ$^{N-k}$が、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{N}が、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ａ^{1}が以下からなる群から選択され、
任意選択的に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリール、ならびに任意選択的に１つ以上のＲ^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、
Ｒ^{14}が、各出現において独立して、ハロゲン、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）$_{2}$、－ＮＲ$^{14-a}$Ｒ$^{14-b}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）$_{2}$、－ＣＮＲ$^{14-a}$Ｒ$^{14-b}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{14-a}$Ｒ$^{14-b}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロ

アルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6アルキル）、および－N（C_1－C_6ハロアルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6ハロアルキル）からなる群から選択され、
R^{14-a}およびR^{14-b}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、
A^2が以下からなる群から選択され、
任意選択的に１つ以上のR^{16}置換基で置換されているC_6－C_{14}アリール、ならびに任意選択的に１つ以上のR^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールからなる群から選択され、
R^{16}が、各出現において独立して、ハロゲン、NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6ハロアルキル、－OH、－O（C_1－C_6アルキル）、－O（C_1－C_6ハロアルキル）、－SH、－S（C_1－C_6アルキル）、－S（C_1－C_6ハロアルキル）、－NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NH（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－N（C_1－C_6ハロアルキル）$_2$、－$NR^{16-a}R^{16-b}$、－CN、－C（O）OH、－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－C（O）O（C_1－C_6ハロアルキル）、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_1－C_6アルキル）、－C（O）NH（C_1－C_6ハロアルキル）、－C（O）N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－C（O）N（C_1－C_6ハロアルキル）$_2$、－C（O）$NR^{16-a}R^{16-b}$、－$S(O)_2$OH、－$S(O)_2$O（C_1－C_6アルキル）、－$S(O)_2$O（C_1－C_6ハロアルキル）、－$S(O)_2NH_2$、－$S(O)_2$NH（C_1－C_6アルキル）、－$S(O)_2$NH（C_1－C_6ハロアルキル）、－$S(O)_2$N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－$S(O)_2$N（C_1－C_6ハロアルキル）$_2$、－$S(O)_2NR^{16-a}R^{16-b}$、－OC（O）H、－OC（O）（C_1－C_6アルキル）、－OC（O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（H）C（O）H、－N（H）C（O）（C_1－C_6アルキル）、－N（H）C（O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（C_1－C_6アルキル）C（O）H、－N（C_1－C_6アルキル）C（O）（C_1－C_6アルキル）、－N（C_1－C_6アルキル）C（O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（C_1－C_6ハロアルキル）C（O）H、－N（C_1－C_6ハロアルキル）C（O）（C_1－C_6アルキル）、－N（C_1－C_6ハロアルキル）C（O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－$OS(O)_2$（C_1－C_6アルキル）、－$OS(O)_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（H）$S(O)_2$（C_1－C_6アルキル）、－N（H）$S(O)_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（C_1－C_6アルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6アルキル）、－N（C_1－C_6アルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6ハロアルキル）、－N（C_1－C_6ハロアルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6アルキル）、および－N（C_1－C_6ハロアルキル）$S(O)_2$（C_1－C_6ハロアルキル）からなる群から選択され、
R^{16-a}およびR^{16-b}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１０員複素環を形成し、
R^{1a}が、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－C（O）O（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、または
R^{1a}が、R^{2a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成するか、または
R^{1a}が、R^{3a}部分と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成し、
R^{1b}が、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－C（O）O（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、
R^{2a}が、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－C（O）O（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、
R^{2b}が、水素、C_1－C_6アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C_1－C_6アルキル）、－C（O）O（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、

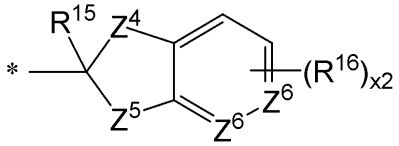
R^{3a}が、各出現において独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択されるか、またはR^{3a}が、R^{4a}と一緒になって、C_1－C_6アルキレン部分を形成し、
R^{3b}が、各出現において独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、
R^{4a}が、各出現において独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、
R^{4b}が、各出現において独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、およびハロゲンからなる群から選択され、
R^{5a}およびR^{5b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはR^{5a}およびR^{5b}が、両方とも水素であり、
R^{6a}が、水素、－ＯR^{6a-a}、および－Ｎ$R^{6a-b}R^{6a-c}$からなる群から選択され、
R^{6b}が、水素であり、
もしくは、R^{6a}およびR^{6b}が一緒になって、－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、および－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成し、
R^{7a}およびR^{7b}が、両方とも水素であり、
R^{8a}およびR^{8b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはR^{8a}およびR^{8b}が、両方とも水素であり、
R^{9a}およびR^{9b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基もしくはイミド（＝ＮＨ）置換基を形成するか、またはR^{9a}およびR^{9b}が、両方とも水素であり、
R^{10a}が、水素、－ＯR^{10a-a}、および－Ｎ$R^{10a-b}R^{10a-c}$からなる群から選択され、R^{10b}が、水素であるか、またはR^{10a}およびR^{10b}が一緒になって、－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_2－、および－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－Ｏ－からなる群から選択される部分を形成し、
R^{11a}およびR^{11b}が、両方とも水素であり、
R^{12a}およびR^{12b}が一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成するか、またはR^{12a}およびR^{12b}が、両方とも水素であり、
R^{6a-a}が、水素、C_1－C_6アルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはR^{6a-a}が、R^{N-k}と一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、
R^{10a-a}が、水素、C_1－C_6アルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはR^{10a-a}が、R^Nと一緒になって、カルボニル（Ｃ＝Ｏ）部分を形成し、
R^{6a-b}およびR^{6a-c}は互いに独立して、水素、C_1－C_6アルキル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
R^{10a-b}およびR^{10a-c}が互いに独立して、水素、C_1－C_6アルキル、および

C_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
但し、
（ｉ）ｊが１である場合、ｋは１であり、
（ｉｉ）m^1が０であり、n^1が０であり、q^1が０であり、p^1が１である場合、R^{8a}およびR^{8b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、A^1は、式（A^1－ａ）の置換基であり、
【化５２１】



（A^1－ａ）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Z^1が、$CR^{Z1-1}R^{Z1-2}$、NR^{Z1-2}、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})N(R^{Z1-2})$、Ｏ、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z1-1}R^{Z1-2})S$、および－$CR^{Z1-1}$＝$CR^{Z1-1}$－からなる群から選択され、
R^{Z1-1}が、ＨまたはR^{14}であり、R^{Z1-2}が、ＨまたはR^{14}であり、
Z^2が、$CR^{Z2-1}R^{Z2-2}$、NR^{Z2-2}、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})N(R^{Z2-2})$、Ｏ、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z2-1}R^{Z2-2})S$、および－$CR^{Z2-1}$＝$CR^{Z2-1}$－からなる群から選択され、
R^{Z2-1}が、ＨまたはR^{14}であり、R^{Z2-2}が、ＨまたはR^{14}であり、
Z^3が、各出現において独立して、ＣＨ、CR^{14}、またはＮであり、
R^{13}が、水素もしくはR^{14}であるか、またはR^{13}およびR^{Z1-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^1との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{13}およびR^{Z2-2}が一緒になって、R^{13}を有する炭素原子とZ^2との間に二重結合を形成し、
ｘ１は、０、１、２、３、または４であり、
（ｉｉｉ）m^2が０であり、n^2が０であり、q^2が０であり、p^2が１である場合、R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、A^2は、式（A^2－ａ）の置換基であり、
【化５２２】



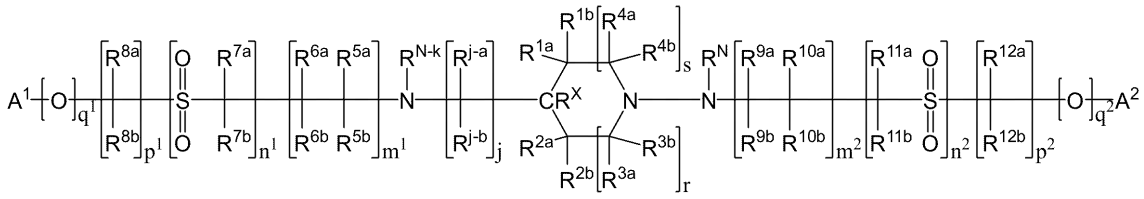
（A^2－ａ）

式中、
＊が、分子の残部への結合点を表し、
Z^4が、$CR^{Z4-1}R^{Z4-2}$、NR^{Z4-2}、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})N(R^{Z4-2})$、Ｏ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z4-1}R^{Z4-2})S$、および－$CR^{Z4-1}$＝$CR^{Z4-1}$－からなる群から選択され、
R^{Z4-1}が、ＨまたはR^{16}であり、R^{Z4-2}が、ＨまたはR^{16}であり、
Z^5が、$CR^{Z5-1}R^{Z5-2}$、NR^{Z5-2}、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})N(R^{Z5-2})$、Ｏ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})O$、Ｓ、$C(R^{Z5-1}R^{Z5-2})S$、および－$CR^{Z5-1}$＝$CR^{Z5-1}$－からなる群から選択され、
R^{Z5-1}が、ＨまたはR^{16}であり、R^{Z5-2}が、ＨまたはR^{16}であり、
Z^6が、各出現において独立して、ＣＨ、CR^{16}、またはＮであり、
R^{15}が、水素もしくはR^{16}であるか、またはR^{15}およびR^{Z4-2}が一緒になって

、R^{15}を有する炭素原子とZ^4との間に二重結合を形成するか、もしくはR^{15}およびR^{Z5-2}が一緒になって、R^{15}を有する炭素原子とZ^5との間に二重結合を形成し、ｘ２が、０、１、２、３、または４である、式（A^2－ａ）の置換基、
（ｉｖ）XがCR^Xである場合、ｋは１であり、
（ｖ）XがＮであり、ｊが１であり、ｋが１である場合、R^{j-a}およびR^{j-b}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、
（ｖｉ）XがＮであり、ｊが０であり、ｋが１である場合、（ｖｉ－ａ）、（ｖｉ－ｂ）、（ｖｉ－ｃ）、または（ｖｉ－ｄ）のうちの少なくとも１つが適用され、
（ｖｉ－ａ）A^1が、１つ以上のR^{14}置換基で置換されているC_6－C_{14}アリールであり、
（ｖｉ－ｂ）A^1が、任意選択的に１つ以上のR^{14}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールであり、
（ｖｉ－ｃ）A^2が、１つ以上のR^{16}置換基で置換されているC_6－C_{14}アリールであり、
（ｖｉ－ｄ）A^2が、任意選択的に１つ以上のR^{16}置換基で置換されている５～１４員ヘテロアリールであり、かつ
（ｖｉｉ）XがＮであり、ｊが０であり、ｋが０であり、m^1が１であり、n^1が０であり、p^1が０であり、q^1が０である場合、A^1は、式（A^1－ａ）の置換基であることを条件とする。

実施形態２．ｋが、１であり、Xが、CR^Xであり、式（Ｉ）の化合物が、式（ＩＩ）の化合物である、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

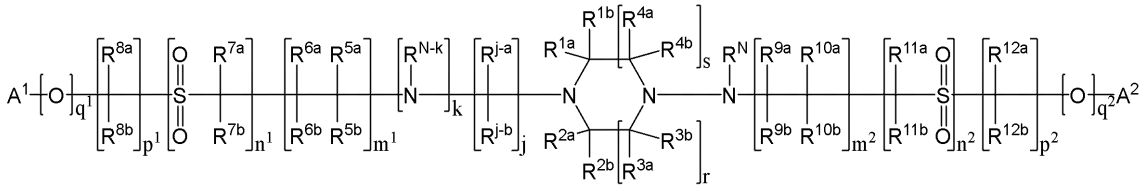
【化５２３】



（ＩＩ）

実施形態３．Xが、Ｎであり、式（Ｉ）の化合物が、式（ＩＩＩ）の化合物である、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

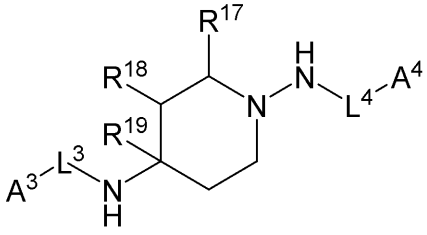
【化５２４】



（ＩＩＩ）

実施形態４．式（ＩＶ）の化合物、

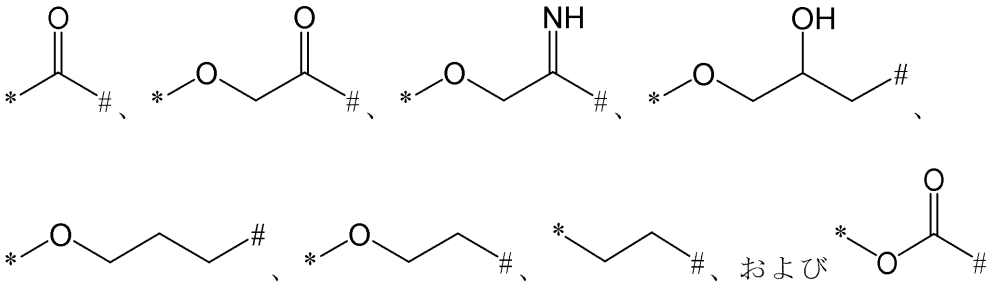
【化５２５】



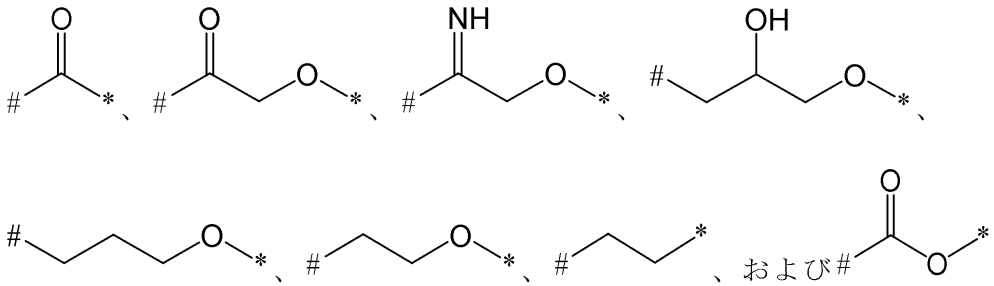
（ＩＶ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、
R^{17}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、
R^{18}が、水素またはハロゲンであり、
R^{19}は、水素またはC_2－C_6アルキニルであり、
L^3が、
【化５２６】

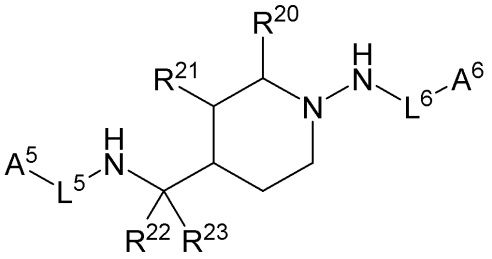


からなる群から選択され、式中、＊が、A^3への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
L^4が、
【化５２７】



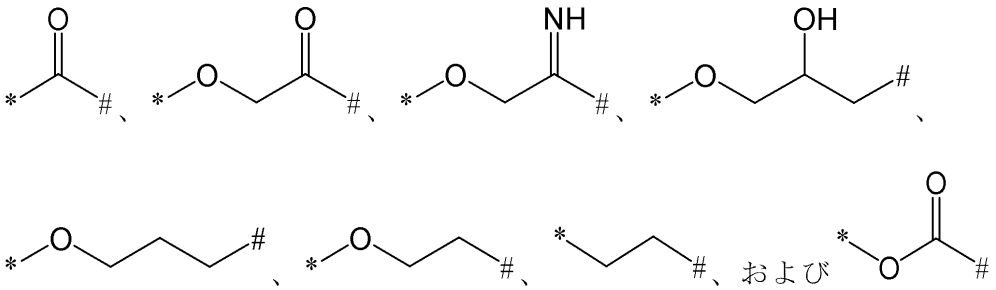
からなる群から選択され、式中、＊が、A^4への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
A^3は、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々は、ハロゲン、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、
A^4が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－NO_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される、式（ＩＶ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
実施形態５．式（Ｖ）の化合物、

【化５２８】

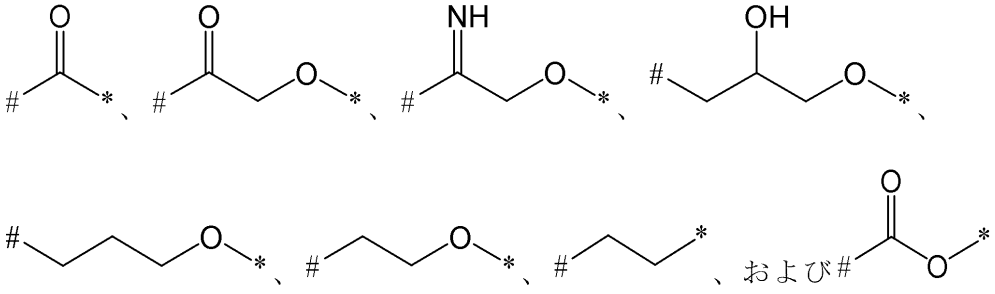


（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ｒ^{20}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、
Ｒ^{21}が、水素またはハロゲンであり、
Ｒ^{22}およびＲ^{23}は両方とも水素であるか、またはＲ^{22}およびＲ^{23}は一緒になって、オキソ（＝Ｏ）置換基を形成し、
Ｌ^{5}が、
【化５２９】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{5}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
Ｌ^{6}が、
【化５３０】

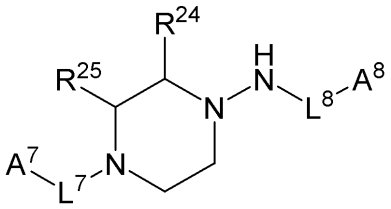


からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{6}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
Ａ^{5}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、
Ａ^{6}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフ

ラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される、式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

実施形態６．式（ＶＩ）の化合物、

【化５３１】



（ＶＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

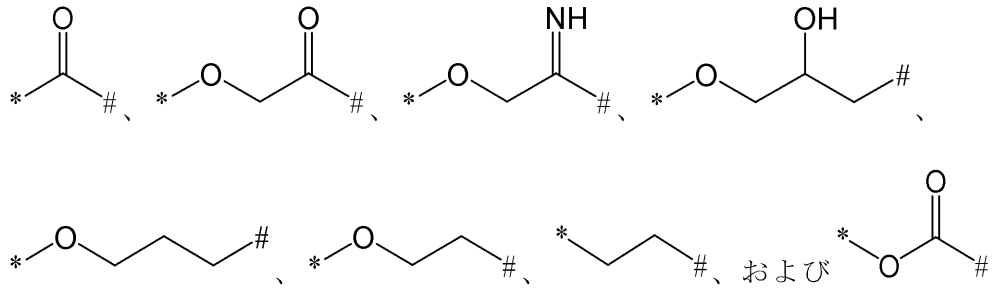
式中、

Ｒ^{24}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{25}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{7}が、

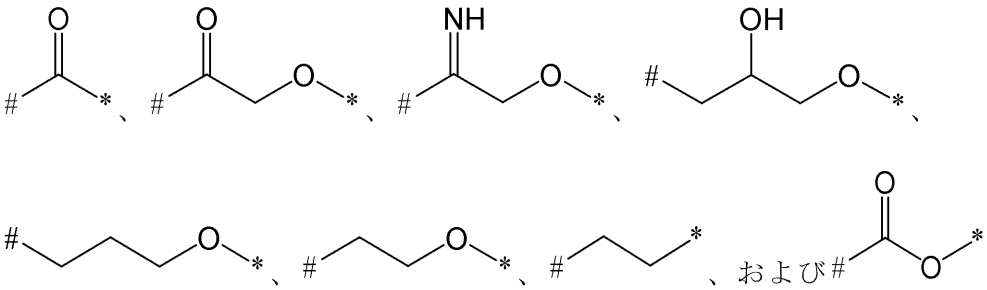
【化５３２】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{7}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{8}が、

【化５３３】



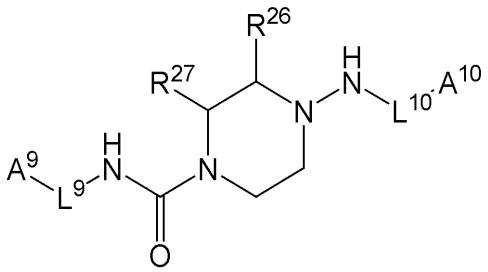
からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{8}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ａ^{7}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アル

キル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、
Ａ^{8}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される、式（ＶＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

実施形態７．式（ＶＩＩ）の化合物、

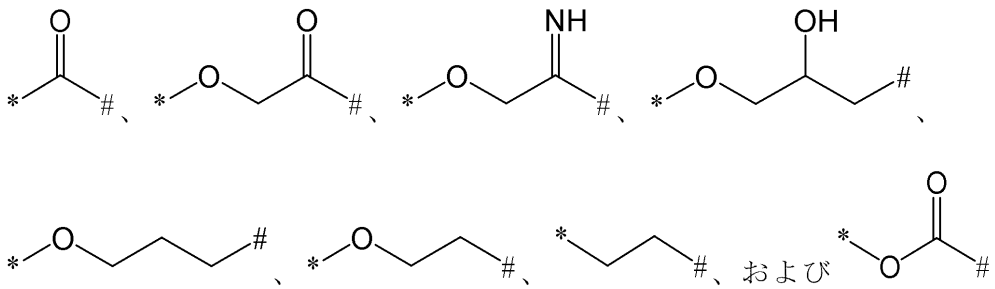
【化５３４】



（ＶＩＩ）

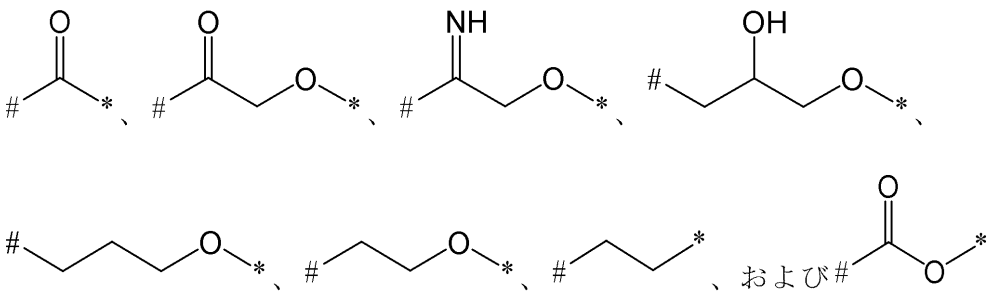
またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ｒ^{26}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、
Ｒ^{27}は、水素またはハロゲンであり、
Ｌ^{9}が、

【化５３５】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{9}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
Ｌ^{10}が、

【化５３６】



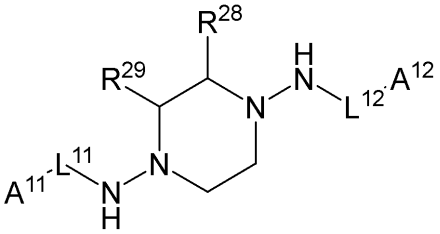
からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{10}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
Ａ^{9}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフ

ラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、

Ａ^{10}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換される、式（ＶＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

実施形態８．式（ＶＩＩＩ）の化合物、

【化５３７】



（ＶＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

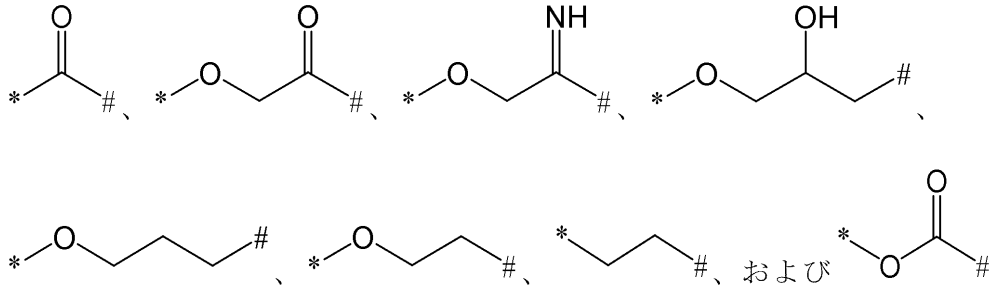
式中、

Ｒ^{28}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、

Ｒ^{29}は、水素またはハロゲンであり、

Ｌ^{11}が、

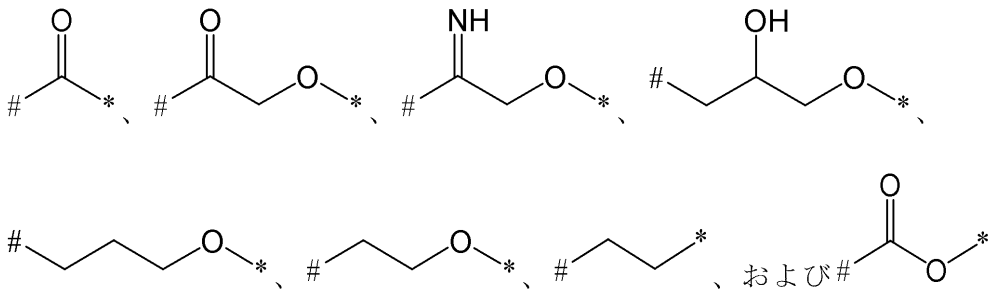
【化５３８】



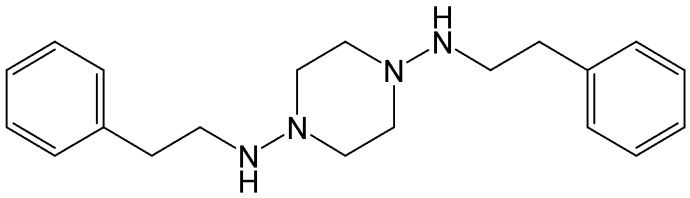
からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{11}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、

Ｌ^{12}が、

【化５３９】



からなる群から選択され、式中、＊が、Ａ^{12}への結合点を表し、＃が、分子の残部への結合点を表し、
Ａ^{11}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、
Ａ^{12}が、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルからなる群から選択され、フェニル、ナフチル、キノリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニルの各々が、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルからなる群から選択される１、２、３、または４個の置換基で任意に置換され、
但し、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、
【化５４０】



ではないことを条件とする、式（ＶＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
実施形態９．表１の化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。
実施形態１０．実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。
実施形態１１．統合的ストレス応答（ＩＳＲ）経路によって媒介される疾患または障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、治療有効量の、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の、実施形態１０に記載の薬学的組成物を個体に投与することを含む、方法。
実施形態１２．化合物、薬学的に許容される塩、または薬学的組成物が、治療有効量の１つ以上の追加の抗癌剤と組み合わせて投与される、実施形態１１に記載の方法。
実施形態１３．疾患または障害が、ｅＩＦ２αのリン酸化および／またはｅＩＦ２Ｂのグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）活性によって媒介される、実施形態１１に記載の方法。
実施形態１４．疾患または障害が、タンパク質合成の減少によって媒介される、実施形態

１１～１３のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１５．疾患または障害が、ＡＴＦ４、ＣＨＯＰ、またはＢＡＣＥ－１の発現によって媒介される、実施形態１１～１４のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１６．疾患または障害が、神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、代謝症候群、癌、血管疾患、眼疾患、または筋骨格疾患である、実施形態１１～１５のいずれかに記載の方法。
実施形態１７．疾患が、白質消失病、ＣＮＳ髄鞘形成不全を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）疾患、認知障害、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、外傷性脳損傷、術後認知機能障害（ＰＣＤ）、神経耳科症候群、聴力損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症もしくは認知障害、関節炎、乾癬性関節症、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植拒絶、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎もしくは炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、全身性エリテマトーデス、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、アルコール性脂肪肝、肥満、ブドウ糖不耐症、インスリン抵抗性、高血糖症、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、２型糖尿病、膵臓癌、乳癌、腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、腎臓癌、食道癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、多発性骨髄腫、分泌細胞癌、甲状腺癌、胃腸癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸癌、黒色腫、悪性神経膠腫、膠芽腫、多形膠芽腫、星細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、導管癌、腺扁平上皮癌、腎芽腫、腺房細胞癌、肺癌、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（ＭＧＵＳ）、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ペリツェウス・メルツバッハー病、アテローム性動脈硬化症、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、血管拡張症もしくはリンパ浮腫、緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管疾患、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、酒さ、シェーグレン症候群もしくは増殖性網膜症における新血管形成、高ホモシステイン血症、骨格筋萎縮、ミオパシー、筋ジストロフィー、筋消耗、サルコペニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、ベッカー病、筋強直性ジストロフィー、Ｘ連鎖性拡張型心筋症、または脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）である、実施形態２０に記載の方法。
実施形態１８．タンパク質を生成する方法であって、タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物または塩と接触させることを含む、方法。
実施形態１９．化合物または塩を含むインビトロ培養培地内で細胞を培養することを含む、実施形態１８に記載の方法。
実施形態２０．タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を培養する方法であって、真核細胞を、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物または塩を含むインビトロ培養培地と接触させることを含む、方法。
実施形態２１．タンパク質をコードする核酸が、組換え核酸である、実施形態１８～２０のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２２．細胞が、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である、実施形態１８～２１のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２３．タンパク質を生成する方法であって、真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）と、タンパク質をコードする核酸とを含む無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系を、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物または塩と接触させることを含む、方法。
実施形態２４．タンパク質が、抗体またはその断片である、実施形態１８～２３のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２５．タンパク質を精製することを含む、実施形態１８～２４のいずれか１つに記載の方法。

実施形態２６．実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物または塩、および細胞成長のための栄養素を含む、インビトロ細胞培養培地。
実施形態２７．タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を含む、実施形態２６に記載の細胞培養培地。
実施形態２８．タンパク質発現を誘導するための化合物をさらに含む、実施形態２６または２７に記載の細胞培養培地。
実施形態２９．タンパク質をコードする核酸が、組換え核酸である、実施形態２６～２８のいずれか１つに記載の細胞培養培地。
実施形態３０．タンパク質が、抗体またはその断片である、実施形態２６～２９のいずれか１つに記載の細胞培養培地。
実施形態３１．真核細胞が、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である、実施形態２６～３０のいずれか１つに記載の細胞培養培地。
実施形態３２．真核生物開始因子２（ｅＩＦ２）と、タンパク質をコードする核酸とを、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物または塩と共に含む、無細胞タンパク質合成（ＣＦＰＳ）系。
実施形態３３．ｅＩＦ２を含む真核細胞抽出物を含む、実施形態３２に記載のＣＦＰＳ系。
実施形態３４．ｅＩＦ２Ｂをさらに含む、実施形態３２および３３に記載のＣＦＰＳ系。
実施形態３５．タンパク質が、抗体またはその断片である、実施形態３２～３４のいずれか１つに記載のＣＦＰＳ系。
【実施例】
【０２２７】
本発明は、ある程度の特定性で説明および例示されてきたが、本開示は、一例としてのみ行われており、特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、部分の組み合わせおよび構成の多くの変更を当業者によって求めることができることを理解されたい。
【０２２８】
記載される実施例における化学反応は、本明細書に開示されるいくつかの他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、この開示の化合物を調製するための代替的な方法は、この開示の範囲内であると見なされる。例えば、本開示による非例示的な化合物の合成は、当業者に明白な変更によって、例えば、干渉基を適切に保護することによって、記載されるもの以外の当該技術分野で既知の他の好適な試薬を利用することによって、または反応条件、試薬、および開始物質の日常的な変更を行うことによって成功させることができる。あるいは、本明細書に開示される、または当該技術分野で既知の他の反応は、本開示の他の化合物を調製するための適用性を有すると認識されるであろう。
【０２２９】
いくつかの場合において、立体異性体を分離して、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーを単一の未知の立体異性体として得、単一の異性体として任意に描画する。適切な場合、分離方法ならびに溶出時間および順序に関する情報を提供する。生物学的実施例において、試験した化合物を、そこで記載される合成手順に従って調製した。特定の回転が利用可能な未知の絶対立体化学の任意の所与の化合物について、その化合物の生物学的データを、当該特定の回転に関連するエナンチオマーまたはジアステレオ異性体を使用して得た。
【０２３０】
いくつかの場合において、光学回転を、５８９ｎｍ（ナトリウムＤライン）の波長でＪａｓｃｏ　ＤＩＰ－３６０デジタル偏光計上で決定し、所与の温度Ｔ（℃で表される）について［α］$_{D}^{T}$として報告する。適切な場合、溶媒および濃度に関する情報が提供される（ｇ／１００ｍＬとして表される）。
【０２３１】
略称：

ｂｒ．ｓ．ブロードシングレット
クロロホルム－ｄ　重水素化クロロホルム
メタノール－$ｄ_4$　重水素化メタノール
ＤＩＡＤ　アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＥＡ　ジエチルアミン
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ－$ｄ_6$　重水素化ジメチルスルホキシド
ｄ　ダブレット
ＥＤＣ．ＨＣｌ　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
ｇ　グラム
ＨＡＴＵ　（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩）
ＨＯＢＴ　ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
Ｌ　リットル
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー質量分析
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｇ　ミリグラム
ｍＬ　ミリリットル
ｍｍｏｌ　ミリモル
ｍ　マルチプレット
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ｑ　カルテット
ＲＴ　室温
ｓ　シングレット
ＳＦＣ　超臨界流体クロマトグラフィー
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ｔ　トリプレット

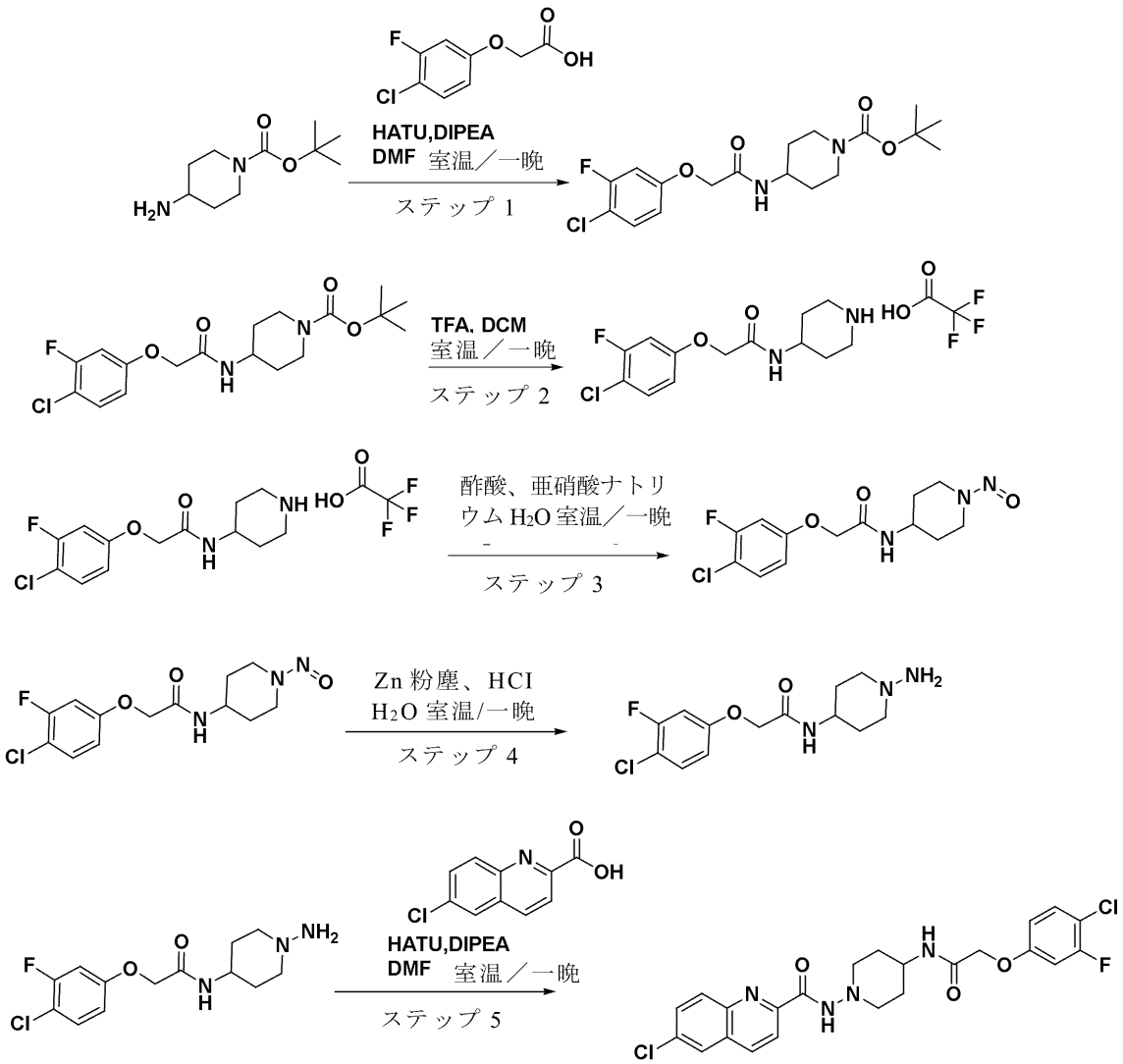
【０２３２】

実施例

実施例１

６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５４１】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（０．５００ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．５１０ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（１．９０ｇ、５．００ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（１．４ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：３８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３３】

ステップ２－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、２．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＮＭＲ分光法によって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で

濃縮して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１．００ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：２８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．３１～８．１８（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｔ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄｄ、Ｊ＝２．０、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｓ、２Ｈ）、３．９０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．２７（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．０９～２．９３（ｍ、２Ｈ）、１．８８（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６９～１．５４（ｍ、２Ｈ）。

【０２３４】

ステップ３－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）アセトアミドの合成：

水（３０ｍＬ）中２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（６．０ｇ、１５．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、酢酸（１０ｍＬ）および亜硝酸ナトリウム（４．３ｇ、６２．６６ｍｍｏｌ、４．０当量）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）アセトアミド（灰色がかった白色の固体として２．８ｇ、収率６０％）を得た。ＬＣＭＳ：３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１３（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４～６．７５（ｍ、１Ｈ）、４．６８～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．５８～４．４７（ｍ、２Ｈ）、４．１８～４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．９９～３．８２（ｍ、１Ｈ）、３．０３～２．８２（ｍ、１Ｈ）、１．９８（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０～１．５３（ｍ、１Ｈ）、１．３５～１．２３（ｍ、１Ｈ）。

【０２３５】

ステップ４－Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミドの合成：

水（５ｍＬ）中２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）アセトアミド（０．１００ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、酢酸（１ｍＬ）およびＺｎ粉塵（０．２０８ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１０．０当量）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。得られた濾液を液体アンモニアによって塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド（０．１００ｇ、定量的収率）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：３０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３６】

ステップ５－６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド（０．１００ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、６－クロロキノリン－２－カルボン酸（０．０７０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．２０８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍ

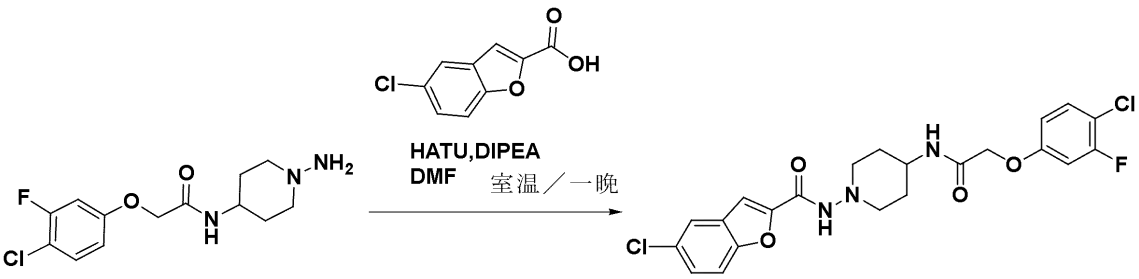
Ｌ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物１－１０ｍｇ、収率６％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７７（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８～８．０３（ｍ、３Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝２．４、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝２．９、１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｓ、２Ｈ）、３．６８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０３（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７（ｔ、Ｊ＝１０．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．７９（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７５～１．５８（ｍ、２Ｈ）。

【０２３７】

実施例２

５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５４２】



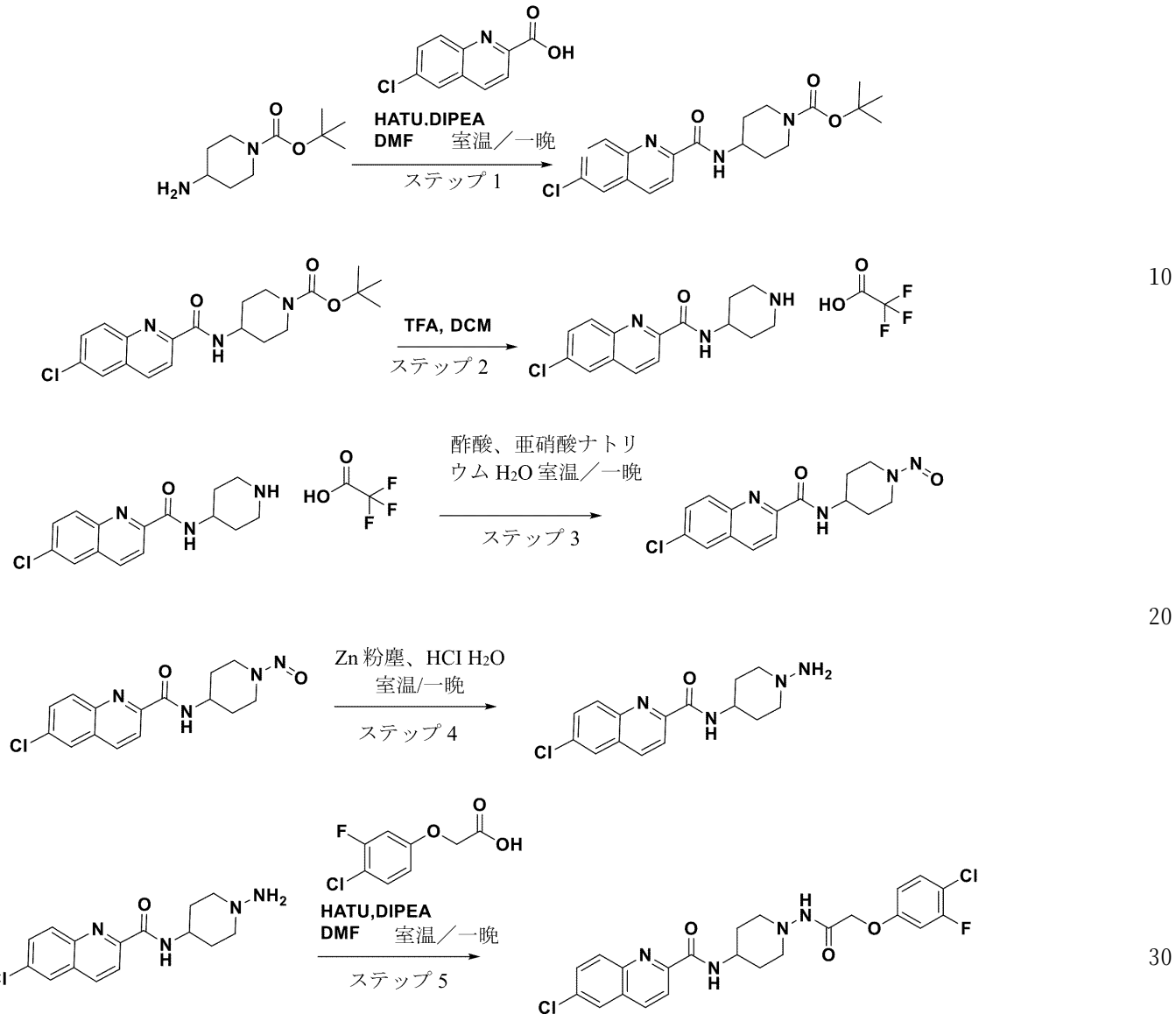
ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド（０．１００ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．０６５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．２５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌した。ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物２－２０ｍｇ、収率１２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｓ、２Ｈ）、３．６６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．７８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．７５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２３８】

実施例３

６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５４３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボン酸（１．００ｇ、５．００ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、６－クロロキノリン－２－カルボン酸（１．０４０ｇ、５．００ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（３．８００ｇ、１０．００ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（２．６ｍＬ、１５．００ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３９】

ステップ２－６－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に

、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＮＭＲ分光法によって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、６－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１．００ｇ、収率６５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ：２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９８（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．６４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．５５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．３８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．８９（ｄｄ、Ｊ＝２．２、９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１～４．０８（ｍ、１Ｈ）、３．３６（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１６～３．０１（ｍ、２Ｈ）、２．０５～１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．９６～１．８２（ｍ、２Ｈ）。

【０２４０】

ステップ３－６－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：

水（１５ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１．０ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、酢酸（５ｍＬ）および亜硝酸ナトリウム（０．７３０ｇ、１０．０３ｍｍｏｌ、４．０当量）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、６－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド（１．４０ｇ、定量的収率）を白色の固体として得た）。ＬＣＭＳ：３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４１】

ステップ４－Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミドの合成：

水（５ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド（０．１００ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、酢酸（５ｍＬ）およびＺｎ粉塵（０．０４５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。得られた濾液を液体アンモニアによって塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミド（０．１００ｇ、収率９６％）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４２】

ステップ５－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミド（０．１００ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０６８ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．２４４ｇ、０．６４ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物３－７ｍｇ、収率５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１８（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．５４（ｄ、Ｊ＝

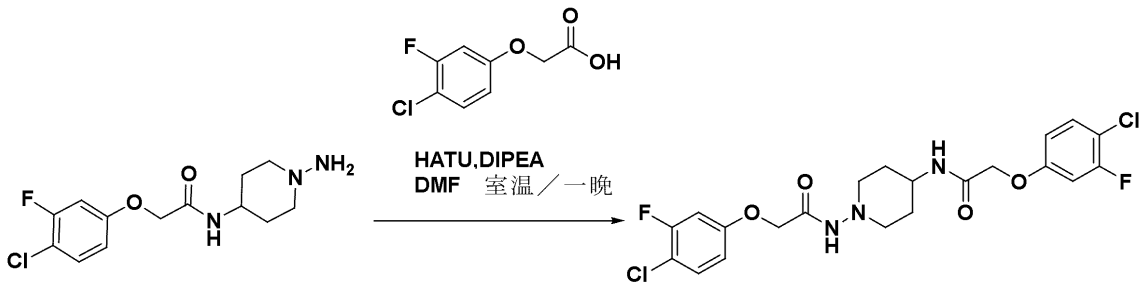
８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．２３～８．１１（ｍ、２Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．９４（ｓ、１Ｈ）、４．５０（ｓ、１Ｈ）、３．１１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．８５（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０２４３】

実施例４

Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）の合成

【化５４４】



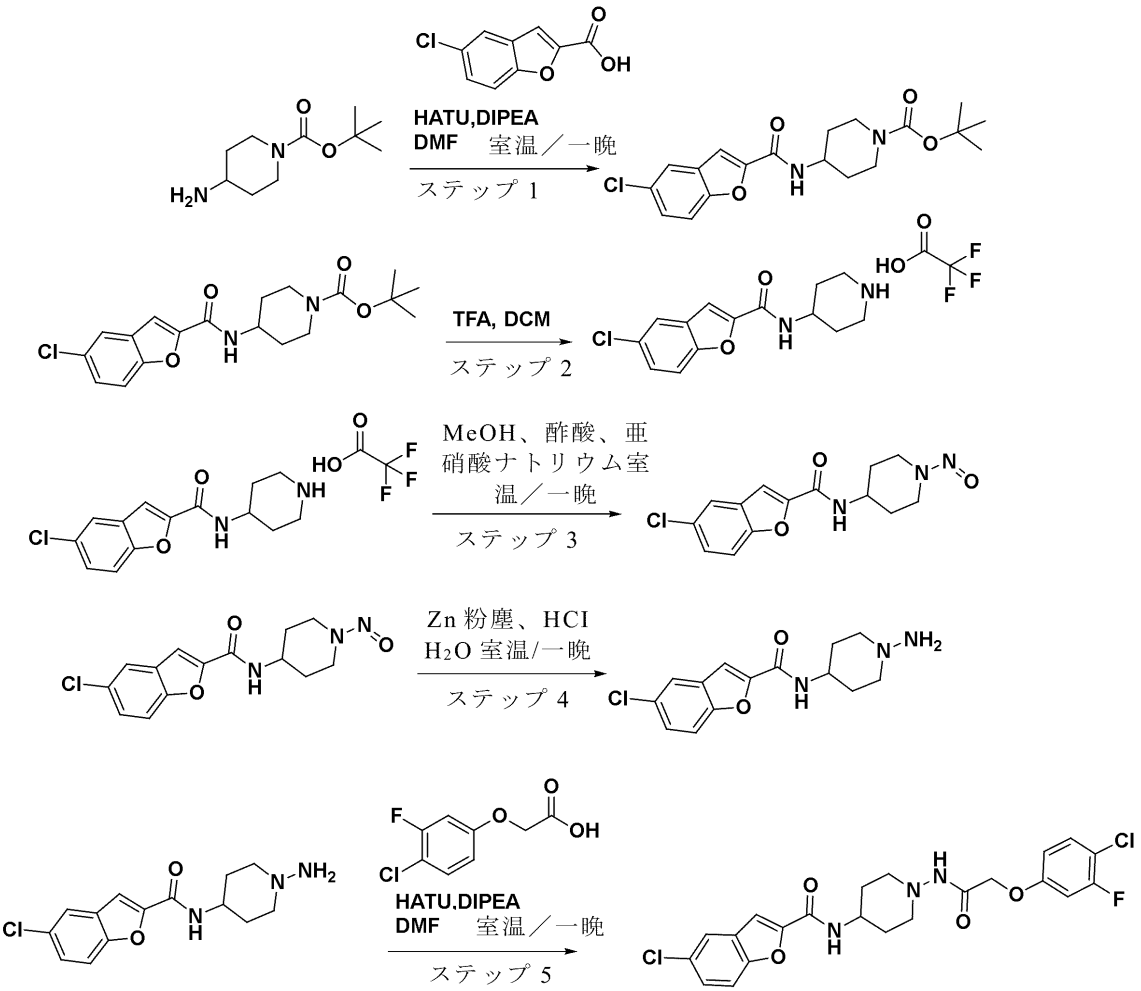
ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド（０．１００ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０６８ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．２５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）（化合物４－２０ｍｇ、収率１３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：４８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１５（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、７．０８（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、１Ｈ）、４．５８～４．４０（ｍ、３Ｈ）、３．５９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．０５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．６６（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５８（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２４４】

実施例５

５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５４５】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボン酸（１．０２ｇ、５．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（３．８００ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ、１５．００ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をエーテル－ヘキサン（５０：５０）で処理して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８００ｇ、収率４３％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：３７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４５】

ステップ２－５－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８００ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＮＭＲ分光法によって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで処理して、５－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．９６

０ｇ、定量的収率）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：２７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４６】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

水（２０ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．５００ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、酢酸（５ｍＬ）および亜硝酸ナトリウム（０．３４５ｇ、５．００ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（０．３２０ｇ、収率８１％）を灰色がかった白色の固体として得た）。ＬＣＭＳ：３０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４７】

ステップ４－Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（０．３００ｇ、０．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、濃縮ＨＣｌ（０．５ｍＬ）およびＺｎ粉塵（０．１２３ｇ、１．８９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。得られた濾液を液体アンモニアによって塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド（０．３４０ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：２９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４８】

ステップ５－５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド（０．２００ｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．１３９ｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．５１２ｇ、１．３６５ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、２．０４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物５－２０ｍｇ、収率５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１８（ｓ、１Ｈ）、８．７０（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．０９～６．９８（ｍ、１Ｈ）、６．８７～６．７８（ｍ、１Ｈ）、４．９３－４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４９ ３．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９３（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．７４～２．６３（ｍ、２Ｈ）、１．８５～１．６９（ｍ、４Ｈ）。

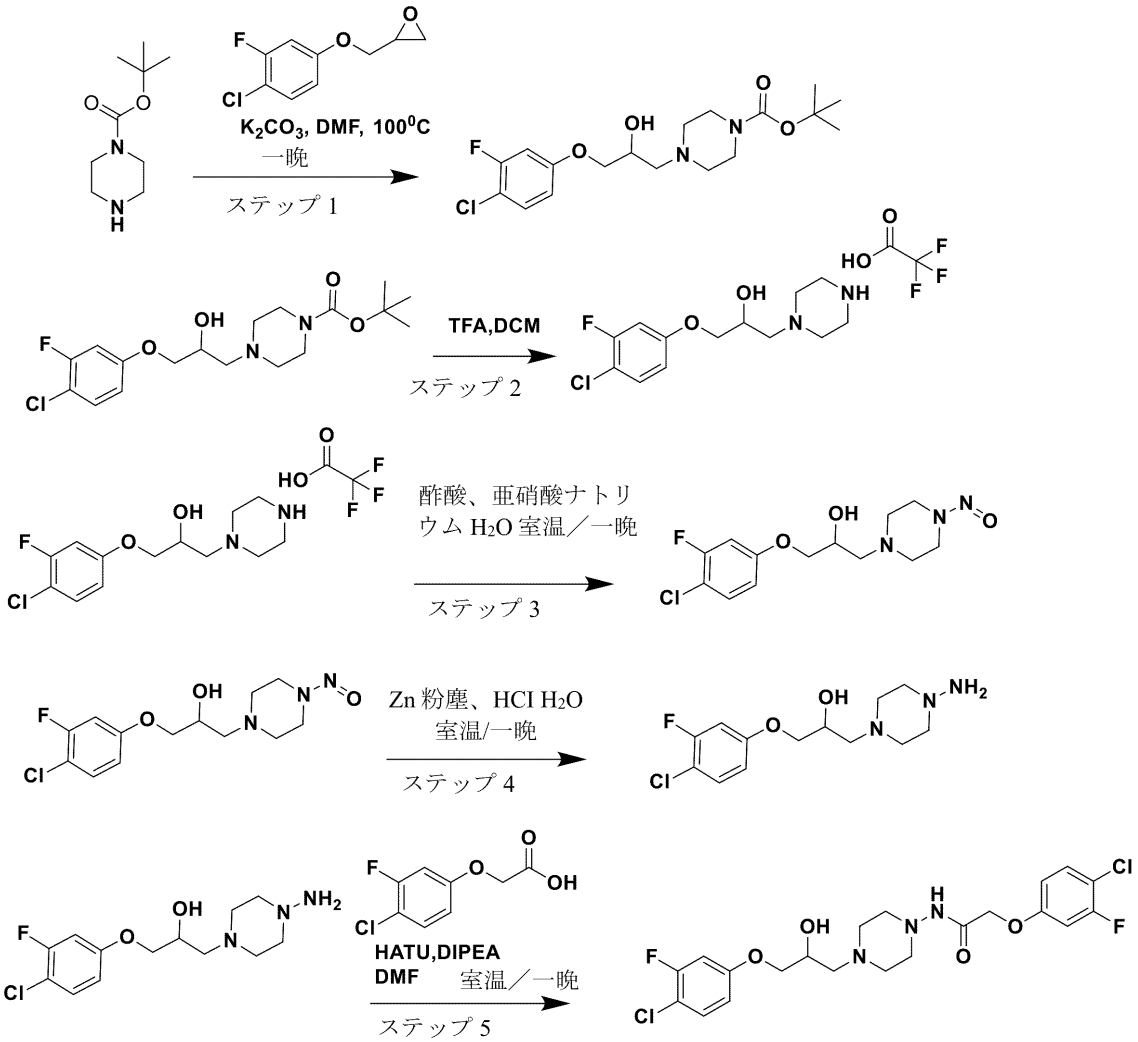
【０２４９】

実施例６

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フ

ルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５４６】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．００ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（２．２ｇ、１１．０ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＫ２ＣＯ３（４．１ｇ、３０．０ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１００℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（溶出剤としてＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、収率５５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：３８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ７．４６（ｔ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄｄ、Ｊ＝２．２、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～３．８１（ｍ、５Ｈ）、２．４７～２．２１（ｍ、８Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０２５０】

ステップ２－１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（ピペラジン－１－イ

ル）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５００ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＮＭＲ分光法によって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで処理して、１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２．３０ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ：２８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５１】

ステップ３－１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）プロパン－２－オールの合成：
水（５０ｍＬ）中１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１．０ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、酢酸（１０ｍＬ）および亜硝酸ナトリウム（０．６８ｇ、９．９０ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール（０．６９０ｇ、収率８７％）を灰色がかった白色の固体として得た）。ＬＣＭＳ：３１８．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５２】

ステップ４－１－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オールの合成：
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中１－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール（０．６００ｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、濃縮ＨＣｌ（０．５ｍＬ）およびＺｎ粉塵（００．３６９ｇ、５．６７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。得られた濾液を液体アンモニアによって塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、１－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール（０．６９０ｇ、定量的収率）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５３】

ステップ５－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドの合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中１－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール（０．２００ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．１３４ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．５０３ｇ、１．３２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド（化合物６－０．０４０ｇ、収率１２％）を灰色がかった白色の固体として得た。

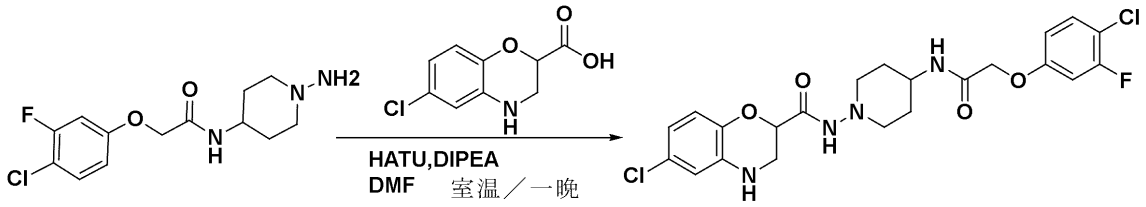
ＬＣＭＳ：４９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．８１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．５２～７．３９（ｍ、３Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、７．０７（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．４７（ｓ、１Ｈ）、４．００（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２～３．８３（ｍ、２Ｈ）、２．９０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．７６（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．３５（ｄ、Ｊ＝１８．０Ｈｚ、４Ｈ）。

【０２５４】

実施例７

６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミドの合成

【化５４７】



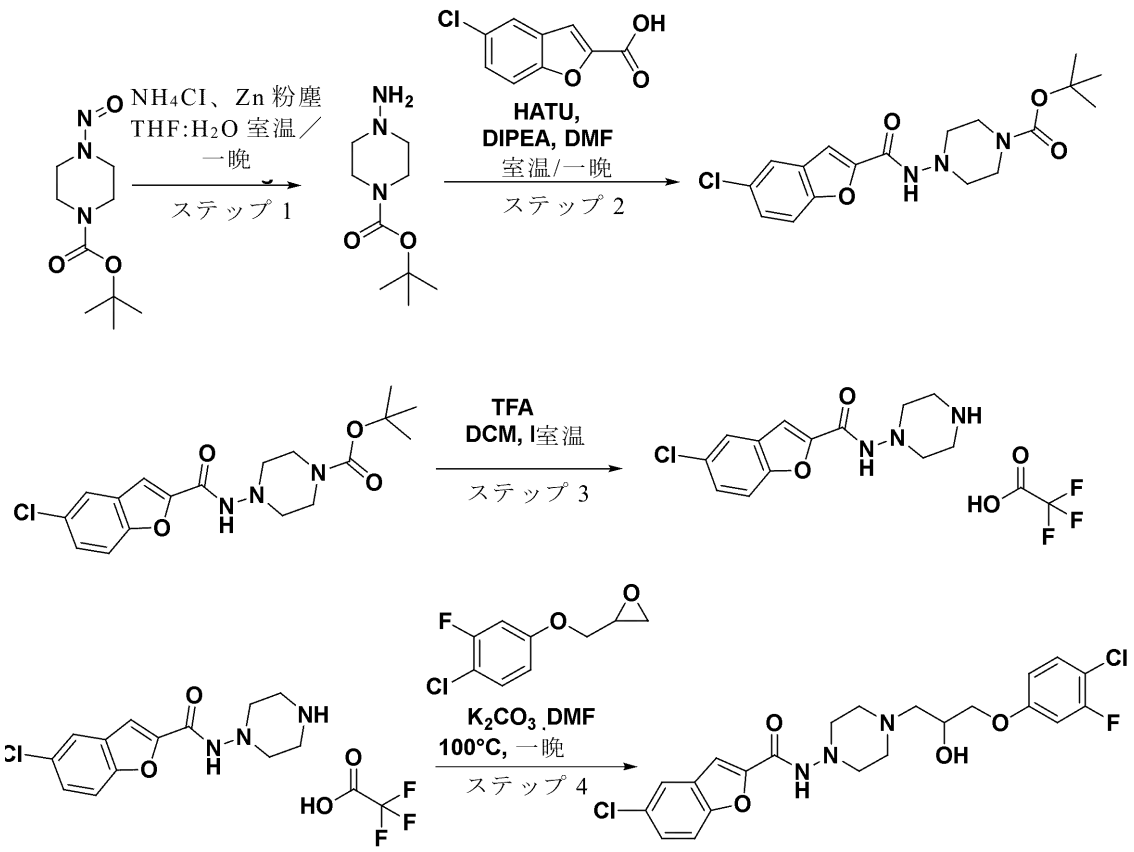
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド（０．１００ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボン酸（０．０７１ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（０．２５１ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を１０分間撹拌した。ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド（化合物３１－０５ｍｇ、収率３％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：４９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０１（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．５７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．５４～６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４０（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．２０（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１１．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．７２～２．５９（ｍ、２Ｈ）、１．７０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５８（ｄ、Ｊ＝１４．５Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２５５】

実施例８

５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５４８】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ（１０：１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－ニトロソピペラジン－１－カルボキシレート（０．５００ｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、NH_4Cl（１．９８ｇ、３７．１７ｍｍｏｌ、１６．０当量）を添加し、次いで、Ｚｎ粉塵（１．２１ｇ、１８．５８ｍｍｏｌ、８．０当量）を少しずつ添加した。添加の完了後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）ベッド上で濾過し、濾液をＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．４２０ｇ、収率９６％）を黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ ２０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ３．４７（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．５６（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０２５６】

ステップ２－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．１００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３８０ｇ、１．０１ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．１１２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１４０ｇ、収率６６％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ ３８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ Ｎ

ＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．９０（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７～７．４４（ｍ、２Ｈ）、３．４２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８３（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、１．５０～１．２９（ｍ、９Ｈ）。

【０２５７】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１４０ｇ、０．０．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化して、５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１３０ｇ、収率９０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．４２（ｍ、２Ｈ）、３．０８～３．１２（ｍ、４Ｈ）、３．１７～２．９７（ｍ、４Ｈ）。

【０２５８】

ステップ４－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

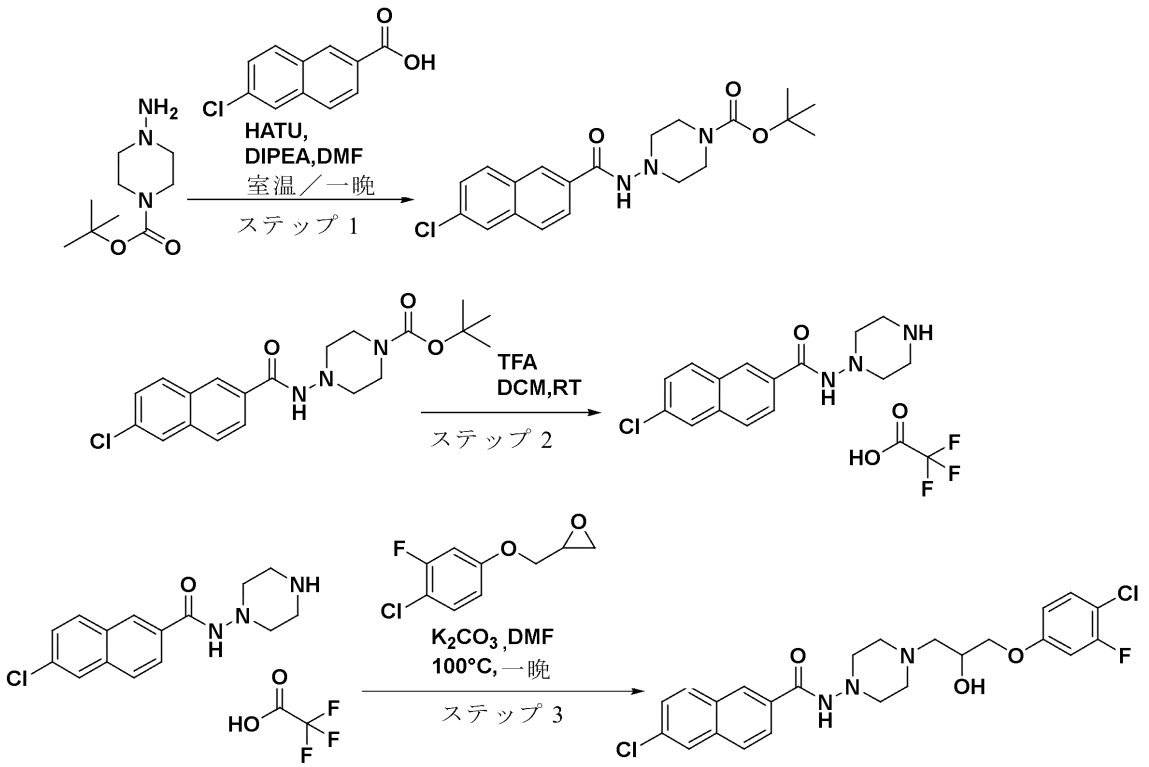
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１３０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０６６ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．０９１ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物１９－０．０１５ｇ、収率０９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．２１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．６４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１～７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．０１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．６０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．２１（ｂｒ．ｓ．、８Ｈ）。

【０２５９】

実施例９

６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミドの合成

【化５４９】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロ－２－ナフタミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中６－クロロ－２－ナフトエ酸（０．１００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３６８ｇ、０．９７ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．０９７ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロ－２－ナフタミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１６０ｇ、収率８５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６９（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｓ、１Ｈ）、８．１８～８．０３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｔ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．４４（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．９４～２．８４（ｍ、４Ｈ）、１．５３～１．３２（ｍ、９Ｈ）。

【０２６０】

ステップ２－６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロ－２－ナフタミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１６０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化して、６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１４０ｇ、収率８４％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９８（ｓ、１Ｈ）、８．６５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１９～８．０５（ｍ

、２Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝１．８、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１６（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０２６１】

ステップ３－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミドの合成：

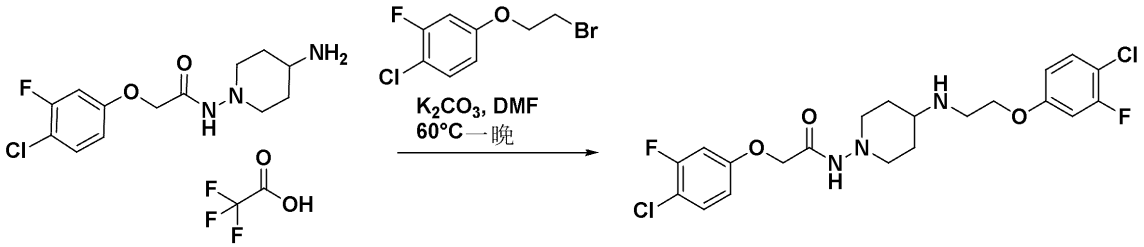
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミドトリフルオロ酢酸塩（０．１４０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０７０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０９５ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミド（化合物１４－０．００５ｇ、収率０４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．６２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．２１～８．０５（ｍ、２Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．０１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．２６（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）。

【０２６２】

実施例１０

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５５０】



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（２－ブロモエトキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．０６２ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０６８ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物２２－０．０１８ｇ、収率１６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４５～７．５４（

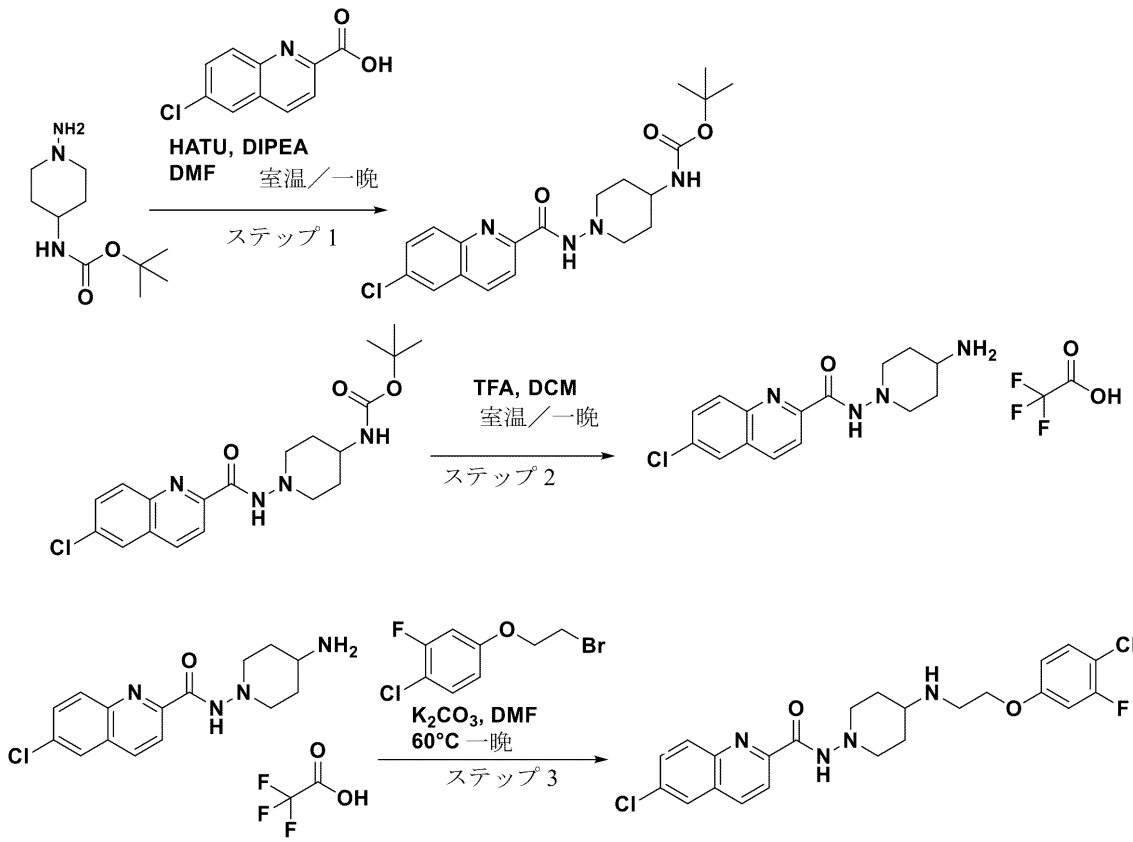
ｍ、２Ｈ）、７．０４～７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、４．０５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．６５（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、２Ｈ）、１．８７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３９（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、１．２３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２６３】

実施例１１

６－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５５１】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１７０ｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．４５０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、６－クロロキノリン－２－カルボン酸（０．２４１ｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、収率３２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６～７．８１（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．９１～２．７４（ｍ、２Ｈ）、１．７５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５６（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７～１．２８（ｍ、９Ｈ）。

【０２６４】

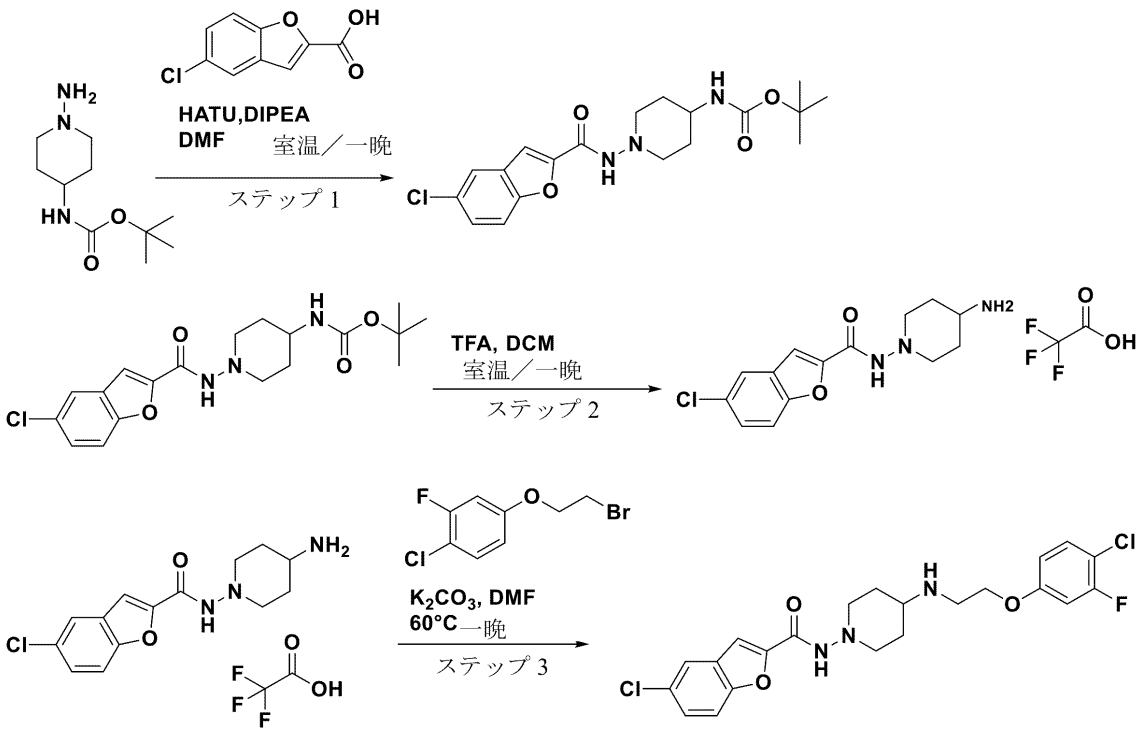
ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－クロロキノリン－２－カル

ボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、収率９７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８５（ｓ、１Ｈ）、８．５４（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝３．９、８．８Ｈｚ、２Ｈ）、８．０１～７．７３（ｍ、３Ｈ）、３．０４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．８９（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６９（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２６５】
ステップ３－６－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（２－ブロモエトキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．０６０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０６６ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物２３－０．００６ｇ、収率０４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　９．９２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５４（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝８．９９、５．０４Ｈｚ、２Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．１１（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、３Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、３Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．０３～２．１９（ｍ、２Ｈ）、１．７５（ｓ、２Ｈ）。

【０２６６】
実施例１２
５－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５５２】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．２６５ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．１３７ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１５０ｇ、収率８２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７５（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．３３（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９６（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２～２．６３（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６～１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．４５～１．２８（ｍ、９Ｈ）。

【０２６７】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１５０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１６０ｇ、定量的収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８９（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｂｒ．

ｓ．、２Ｈ）、７．９０～７．８０（ｍ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０～７．４２（ｍ、２Ｈ）、３．０３（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．７８（ｔ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２６８】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

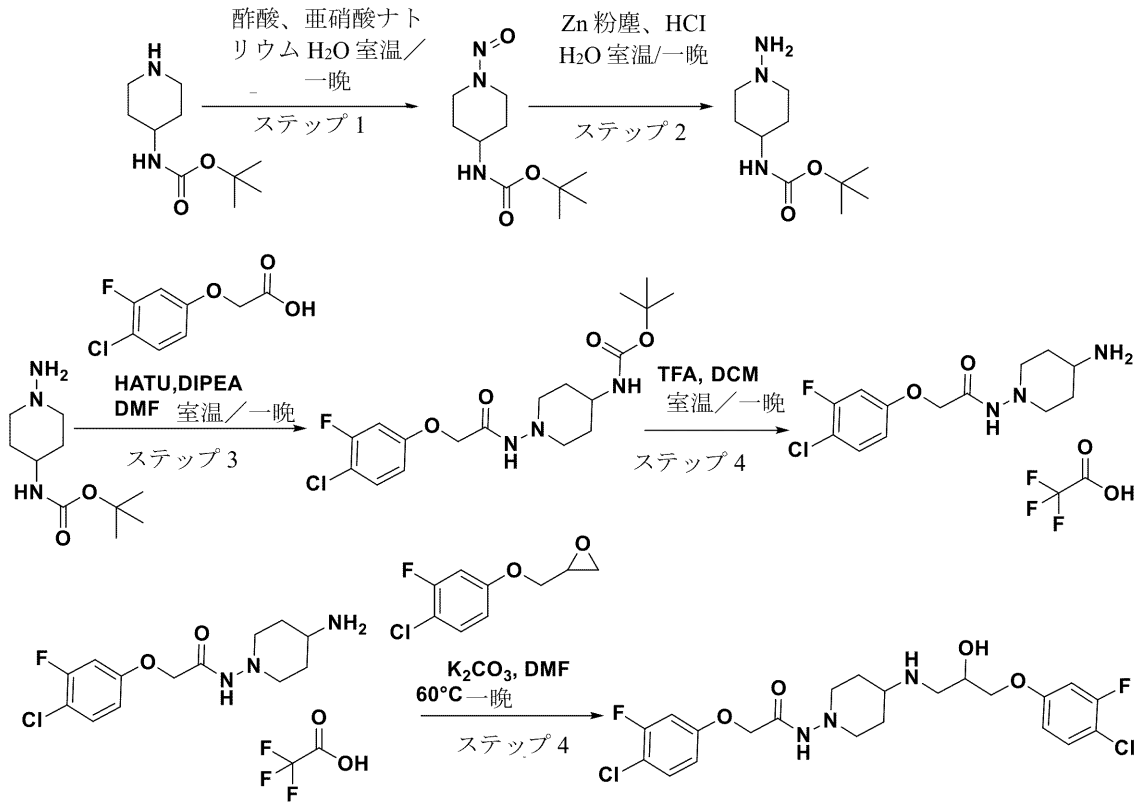
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（０．１６０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（２－ブロモエトキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．１００ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．１０８ｇ、０．７８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物２４－０．０２０ｇ、収率１０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７３（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８～７．５８（ｍ、４Ｈ）、７．０８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝５．４８Ｈｚ、２Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｔ、Ｊ＝５．２６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７３（ｔ、Ｊ＝９．８７Ｈｚ、２Ｈ）、１．８６（ｄ、Ｊ＝１６．６６Ｈｚ、３Ｈ）、１．３４～１．４５（ｍ、２Ｈ）。

【０２６９】

実施例１３

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５５３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－ニトロソピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

水（１２０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（５．０ｇｍ、２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、酢酸（４０ｍＬ）および亜硝酸ナトリウム（６．９ｇｍ、１００ｍｍｏｌ、４．０当量）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－ニトロソピペリジン－４－イル）カルバメート（５．６ｇｍ、収率９７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ ２３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．９６（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５～３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０３～２．８５（ｍ、１Ｈ）、１．９７（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．６０～１．４４（ｍ、１Ｈ）、１．３９（ｓ、８Ｈ）、１．２５～１．１０（ｍ、１Ｈ）。

【０２７０】

ステップ２－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ（２０：２０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－ニトロソピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５００ｇ、２．１８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１．８８ｇ、３９．９ｍｍｏｌ、１６．０当量）を添加し、次いでＺｎ粉塵（１．２１ｇ、１７．４ｍｍｏｌ、８．０当量）を少しずつ添加した。添加後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、セライトベッド上で濾過し、濾液をＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４００ｇ、収率８５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ ２１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．７０（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．３

７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．１４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０４（ｔ、Ｊ＝１０．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．６４（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１～１．２６（ｍ、１０Ｈ）。

【０２７１】

ステップ３－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．５３０ｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．１８８ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２５０ｇ、収率６７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７１（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．９３～７．８６（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７～２．７４（ｍ、２Ｈ）、１．７５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５６（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０２７２】

ステップ４－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２５０ｇ、０．６２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１３０ｇ、収率５０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．５５～７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．１４～６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．８８～６．７２（ｍ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、１Ｈ）、３．０７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９１（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．７５～２．５３（ｍ、２Ｈ）、１．８９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．７６～１．５１（ｍ、２Ｈ）。

【０２７３】

ステップ５－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０４８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．０６６ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（

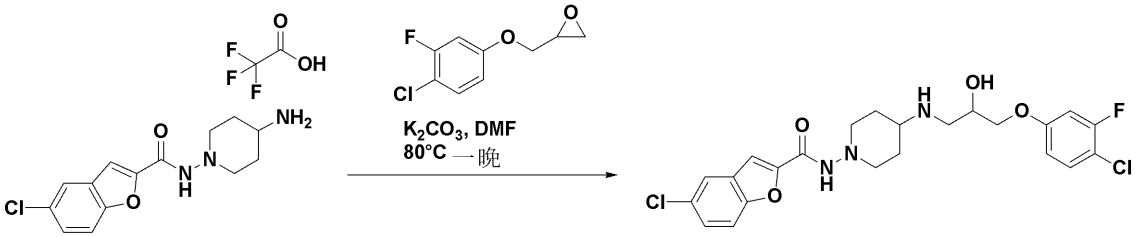
２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物８－０．０３４ｇ、収率２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．００～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、２Ｈ）、５．００（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、２Ｈ）、４．８７（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、３．９９（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、１Ｈ）、１．８０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２７４】

実施例１４

５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５５４】



ステップ１－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．９９ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．１３５ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物２１－０．００６ｇ、収率０４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９～７．５７（ｍ、３Ｈ）、７．０８（ｄｄ、Ｊ＝１１．６２、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝５．２６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄ、Ｊ＝６．１４Ｈｚ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６２～２．８７（ｍ、４Ｈ）、１．８９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

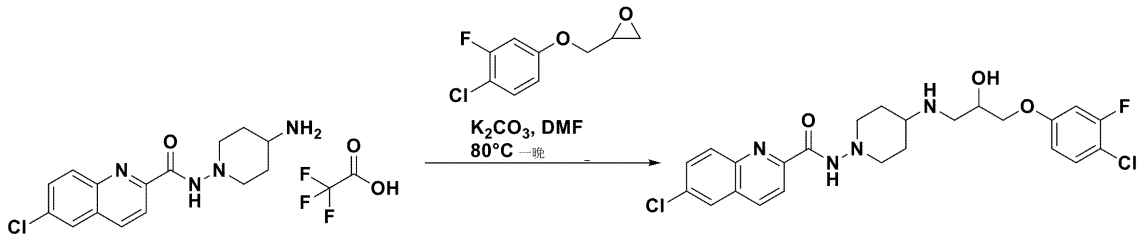
【０２７５】

実施例１５

６－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロ

キシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５５５】



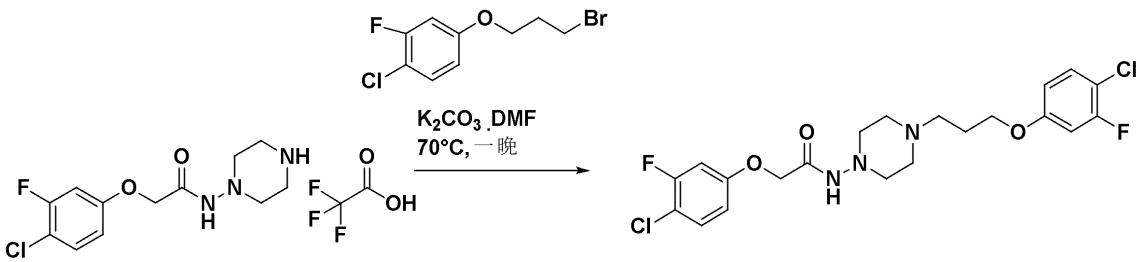
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－クロロキノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２３０ｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．１１１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．１５０ｇ、１．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物２０－０．０４４ｇ、収率１４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７５（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．０８～８．２１（ｍ、３Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝１１．６２、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９～４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｄ、Ｊ＝６．１４Ｈｚ、２Ｈ）、３．０５（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２～２．９１（ｍ、４Ｈ）、１．９４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２７６】

実施例１６

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５５６】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．３２０ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．２２０ｇ、１．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）および４－（３－ブロモプロポキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．２１３ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物を７０℃で一晩加熱した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラ

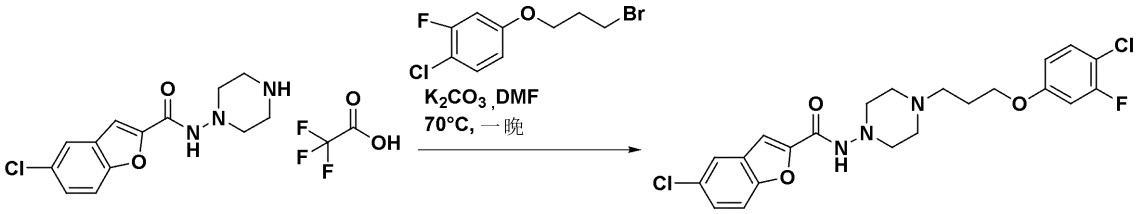
ジン－１－イル）アセトアミドをギ酸塩（化合物１６－０．０３ｇ、収率８％）として白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４８～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．１０～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８４～６．７５（ｍ、２Ｈ）、４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、４．０１（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、４Ｈ）、２．７７（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．９１～１．７３（ｍ、４Ｈ）。

【０２７７】

実施例１７

５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５５７】



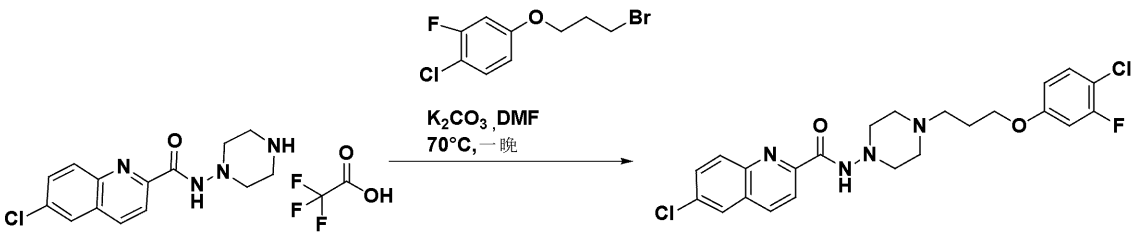
ＤＭＦ（０７ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）、および４－（３－ブロモプロポキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．１３５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．１４０ｇ、１．０１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で一晩加熱した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物１８－０．０５４ｇ、収率２０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８１（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６～７．５８（ｍ、３Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６～４．１１（ｍ、２Ｈ）、２．８９（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．４３（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）、１．８６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２７８】

実施例１８

６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５５８】



ＤＭＦ（０７ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２２０ｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（３－ブロモプロポキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．１４５ｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．１５０ｇ、１．０８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で一晩加熱した

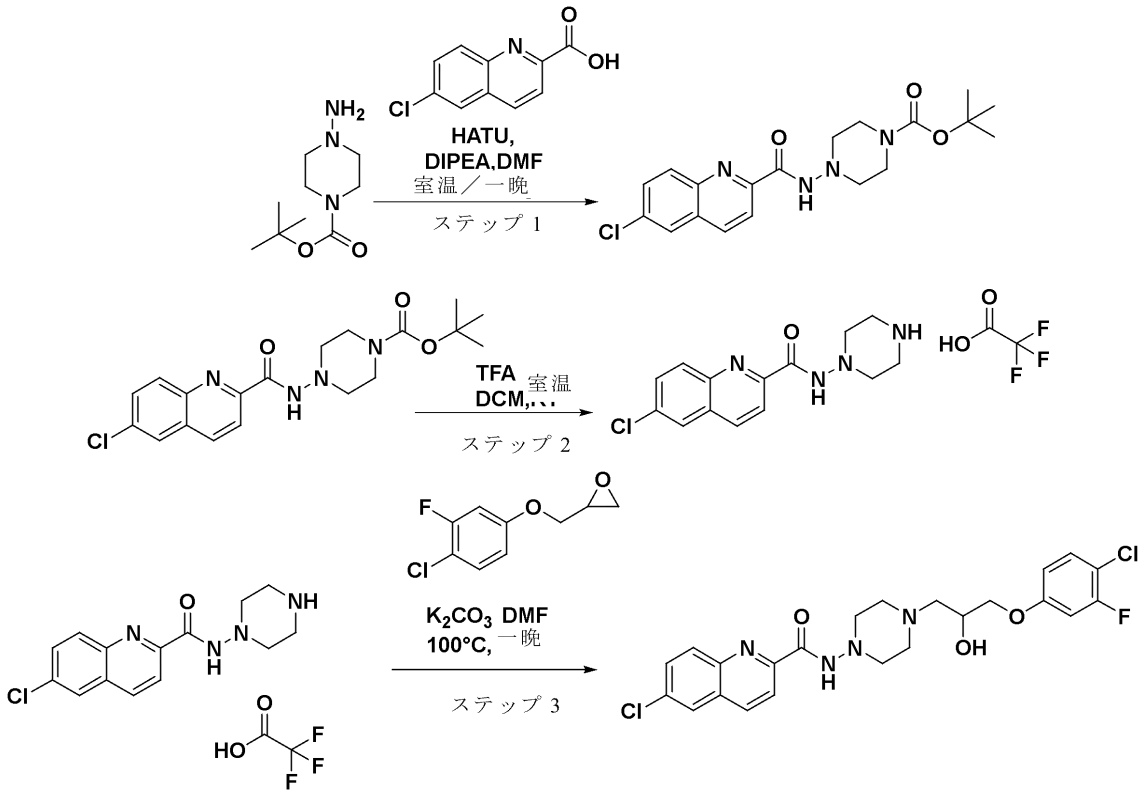
。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物１７－０．０７０ｇ、収率２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３１（ｓ、１Ｈ）、９．３４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．５５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｔ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄｄ、Ｊ＝２．２、９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．５０（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８～６．８１（ｍ、１Ｈ）、４．１０（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．２７～３．１７（ｍ、８Ｈ）、２．１４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２７９】

実施例１９

６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５５９】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７５３ｇ、１．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、６－クロロキノリン－２－カルボン酸（０．２０６ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ、２．９７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ×３）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１４０ｇ、収率３６％）を

茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．４５（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、４Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）。

【０２８０】

ステップ２－６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロキノリン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１４０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、収率６８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．６４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．５５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１５（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０２８１】

ステップ３－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：

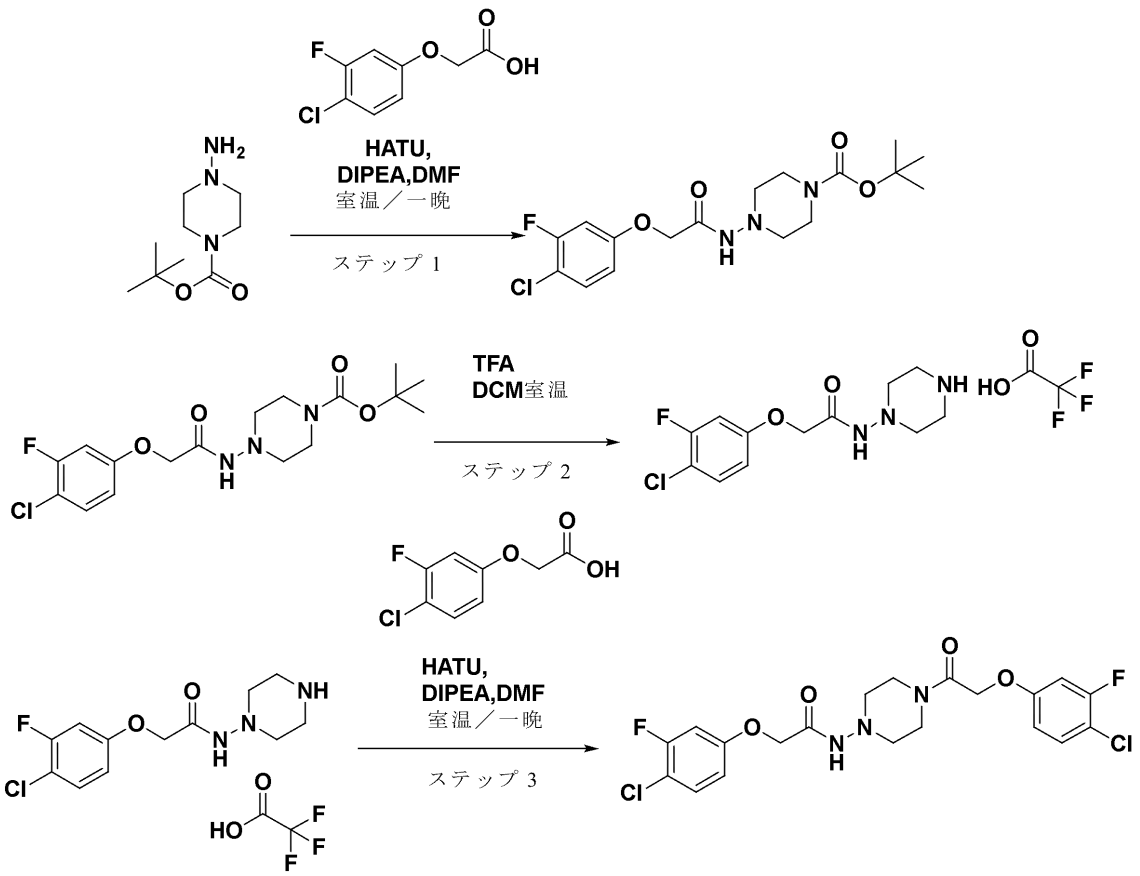
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０６３ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０７０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物１５－０．０１５ｇ、収率１２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７９（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０３（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２８２】

実施例２０

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５６０】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７５３ｇ、１．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．２０１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ、２．９７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１５０ｇ、収率３８％）を半固体として得た。ＬＣＭＳ　３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５７～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．１１～６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．６９（ｍ、１Ｈ）、５．７６（ｓ、１Ｈ）、５．０４～４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、１Ｈ）、３．８５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．７０（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【０２８３】

ステップ２－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１５０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下で、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物

をジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１４０ｇ、収率９０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．５８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．１２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．６２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６０～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．１７～６．９５（ｍ、１Ｈ）、６．８２（ｄｄ、Ｊ＝８．８、１６．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｓ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．３１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２８４】

ステップ３　２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドの合成：

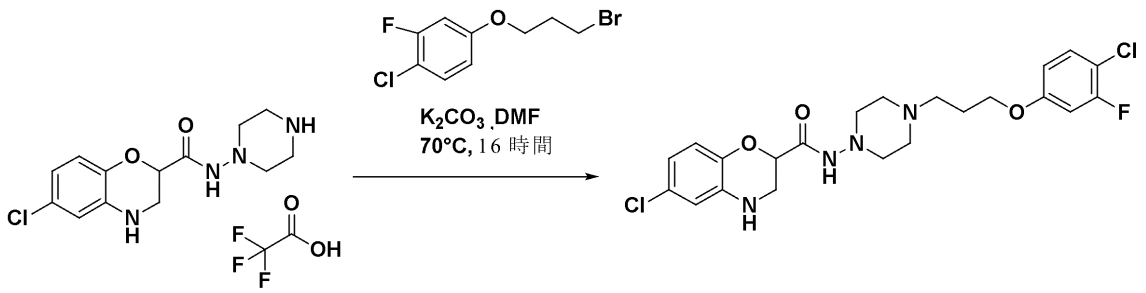
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩（０．１４０ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．２７４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。続いて、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド（化合物３０－０．０５０ｇ、収率３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５５～７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．１４～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．９１～６．７５（ｍ、２Ｈ）、４．９４（ｄ、Ｊ＝１７．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．５０（ｓ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．７５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２８５】

実施例２１

６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミドの合成

【化５６１】



ＤＭＦ（０６ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．３００ｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（３－ブロモプロポキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．１９５ｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．２０２ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）

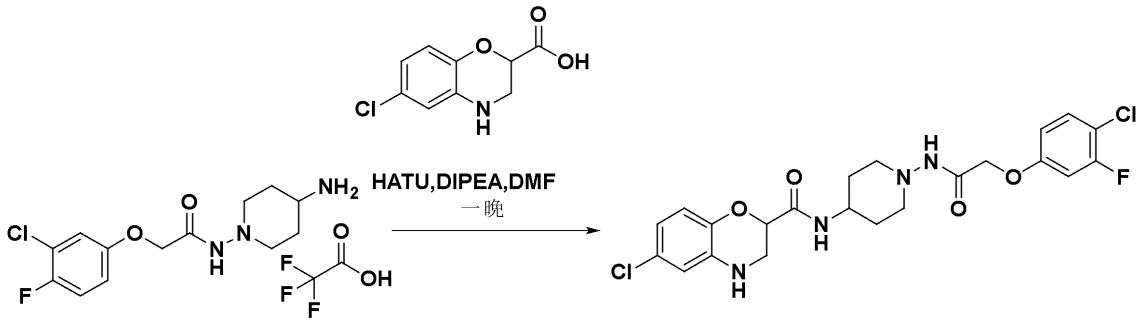
を添加し、得られた反応混合物を７０℃で一晩加熱した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド（化合物４４－０．０１２ｇ、収率０９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０３（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｔ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．４６～６．５３（ｍ、１Ｈ）、６．１８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．４０（ｄｄ、Ｊ＝７．２４、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｔ、Ｊ＝６．３６Ｈｚ、２Ｈ）、３．４１（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、１Ｈ）、３．１８～３．２３（ｍ、１Ｈ）、２．７２～２．８３（ｍ、４Ｈ）、２．３３～２．４３（ｍ、４Ｈ）、１．７６～１．８８（ｍ、３Ｈ）。

【０２８６】

実施例２２

７－クロロ－Ｎ－（１－（２－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－カルボキサミドの合成

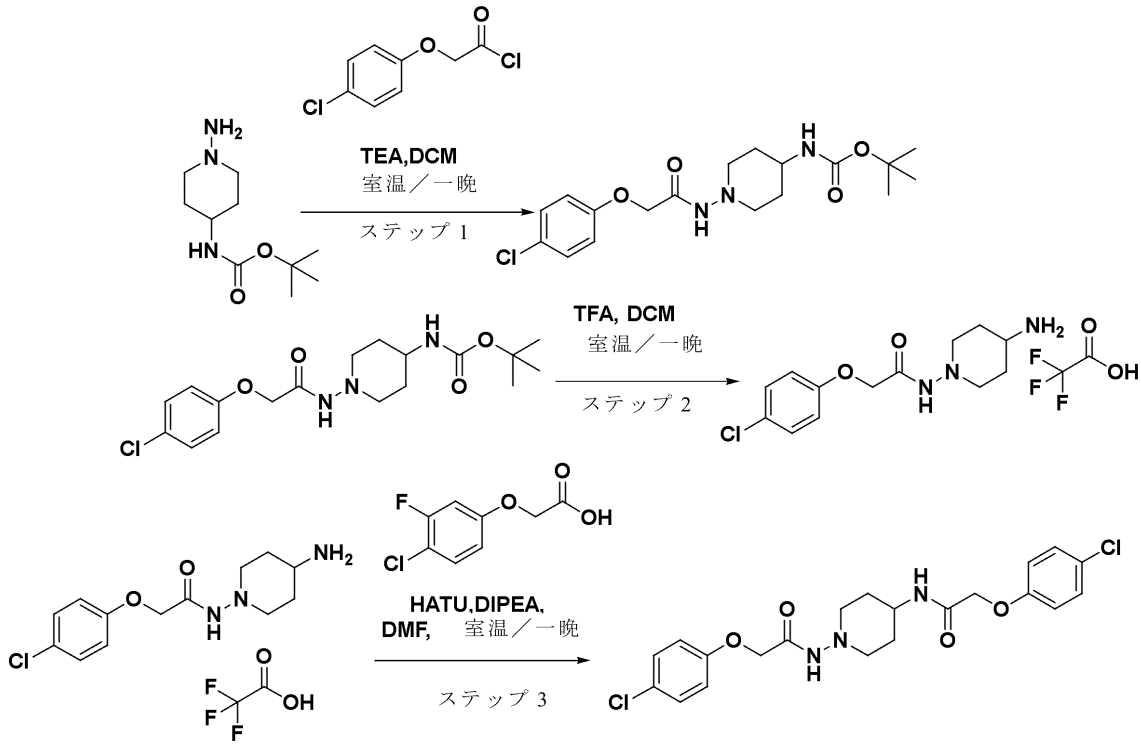
【化５６２】



ＤＭＦ（０７ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリドン－１－イル）－２－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸（０．３４０ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、および６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ－１，４－オキサジン－２－カルボン酸（０．１７２ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＨＡＴＵ（０．１７２ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．４２２ｇ、３．２７ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、７－クロロ－Ｎ－（１－（２－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－カルボキサミド（化合物３２－０．０２６ｇ、収率７．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２～７．４９（ｍ、１Ｈ）、６．９９（ｄ、Ｊ＝１１．４０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．５９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．４９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．１９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．８９（ｓ、２Ｈ）、３．５７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４４（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．１５～３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．０５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．６５（ｄ、Ｊ＝１３．５９Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）。

【０２８７】

実施例２３
Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）の合成
【化５６３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、２－（４－クロロフェノキシ）アセチルクロリド（０．０９５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＴＥＡ（０．２ｍＬ、１．３９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１７０ｇ、収率９５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０７（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．００～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．８７～６．７２（ｍ、１Ｈ）、４．８５～４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、１Ｈ）、３．３３（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４～１．２８（ｍ、９Ｈ）。
【０２８８】
ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１７０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２

－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２９０ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ　２８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８９】

ステップ３－Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）の合成：

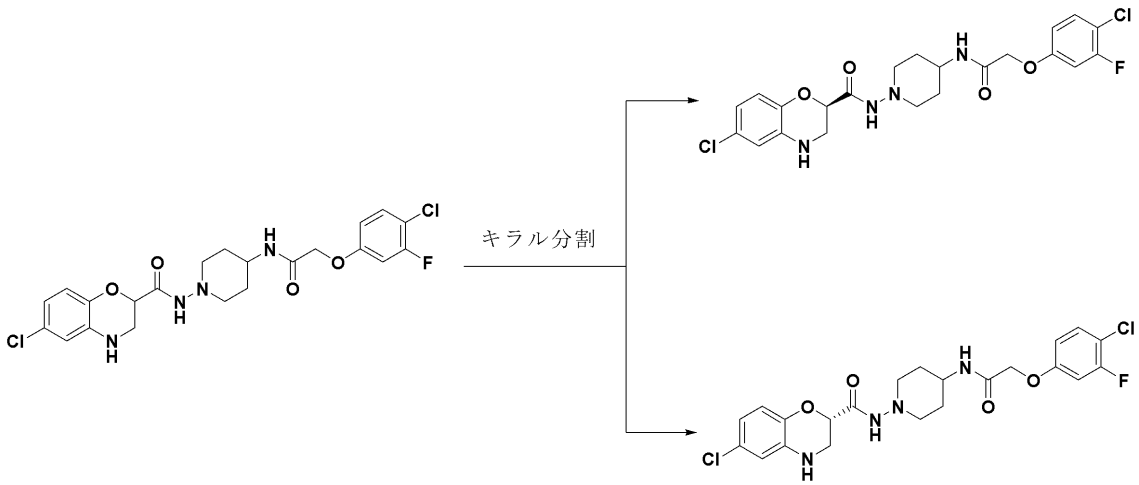
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩（０．２９０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．４１６ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．１３６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．９２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）（化合物４５－０．１００ｇ、収率３０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１２（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ、４Ｈ）、６．９２～７．０３（ｍ、４Ｈ）、４．８４（ｓ、１Ｈ）、４．４０～４．５０（ｍ、３Ｈ）、３．６１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６５（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、２Ｈ）、１．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５９（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２９０】

実施例２４

６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミドのキラル分割

【化５６４】



エナンチオマーである、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド（化合物４６－［α］$_{D}^{20}$＝－１４．９２°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：６．８９分）、および（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド（化合物４７－［α］$_{D}^{20}$＝１．２８°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：１２．７５分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ（登録商標）ＯＤ－Ｈ、２５０×２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素お

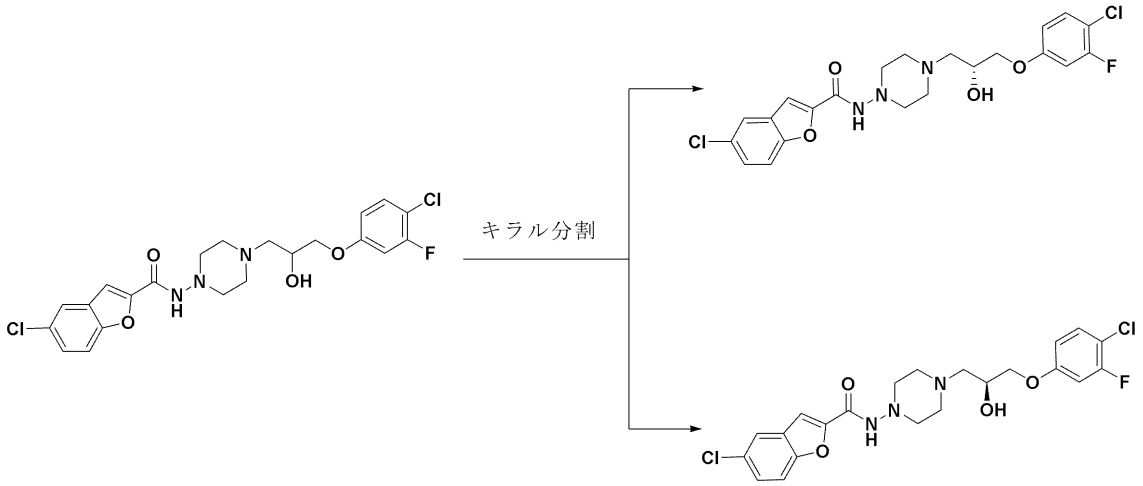
よびＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨを有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：４９７．３［Ｍ＋Ｈ］＋；；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０２（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６５～６．５５（ｍ、１Ｈ）、６．４９（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．５２～３．４２（ｍ、２Ｈ）、３．４２～３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７～２．７８（ｍ、３Ｈ）、２．６５（ｄ、Ｊ＝１４．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．７１（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７（ｄ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２９１】

実施例２５

５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドのキラル分割

【化５６５】



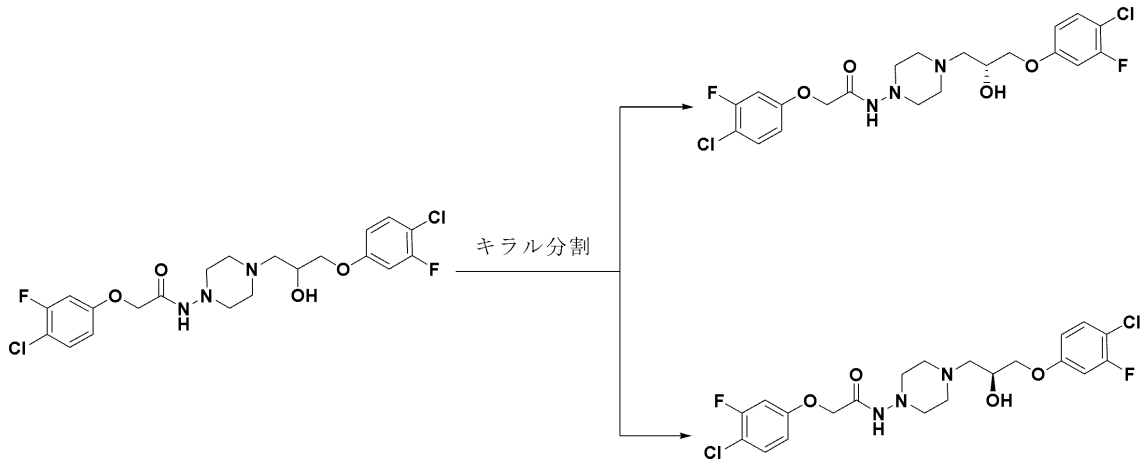
エナンチオマーである、（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物４８－［α］Ｄ２０＝－３９．８０°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２９．６分）、および（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物４９－［α］Ｄ２０＝３．２４°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：３４．８分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＩＡ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨ（０．２％ＤＥＡ）を有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：４８２．３［Ｍ＋Ｈ］＋；；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．１６～７．０６（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．８９（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０２９２】

実施例２６

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミドのキラル分割

【化５６６】



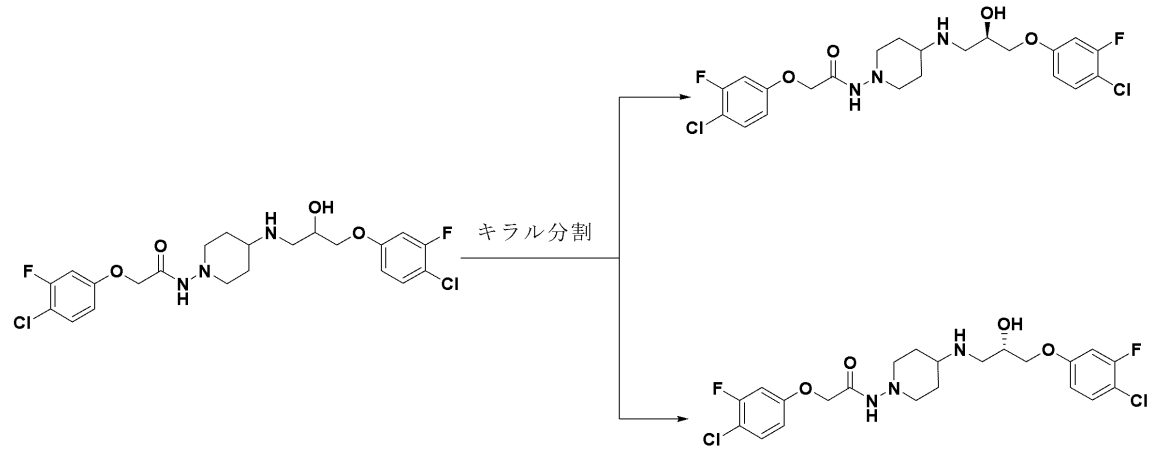
エナンチオマーである、（Ｒ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド（化合物５０－［α］$_D^{20}$＝－１．００°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：１５．９９分）、および（Ｓ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド（化合物５１－［α］$_D^{20}$＝１．９２°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２５．３分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＡＤＨ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＥｔＯＨ（ヘキサン中０．２％ＤＥＡ）を有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：４９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．００～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、２Ｈ）、５．００（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、２Ｈ）、４．８７（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、３．９９（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、１Ｈ）、１．８０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２９３】

実施例２７

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミドのキラル分割

【化５６７】



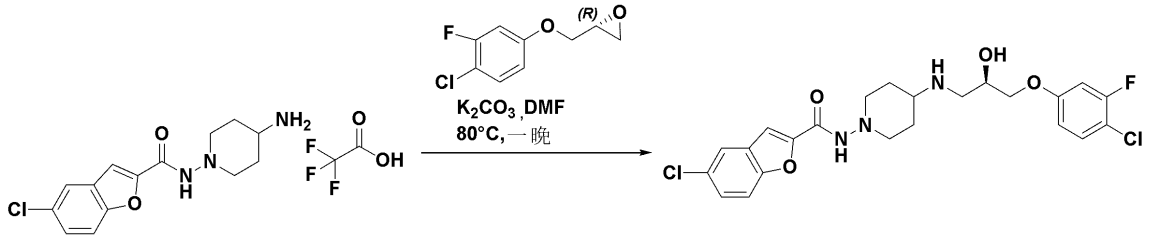
エナンチオマーである、（Ｒ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物５２－［α］$_D^{20}$＝－２７．０４°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２０．４分）、および（Ｓ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物５３－［α］$_D^{20}$＝１．５２°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２５．４分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＩＣ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＥｔＯＨ（ヘキサン中０．２％ＤＥＡ）を有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：５０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．００～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、２Ｈ）、５．００（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、２Ｈ）、４．８７（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、３．９９（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、１Ｈ）、１．８０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、２Ｈ）。

実施例２８

【０２９４】

（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５６８】



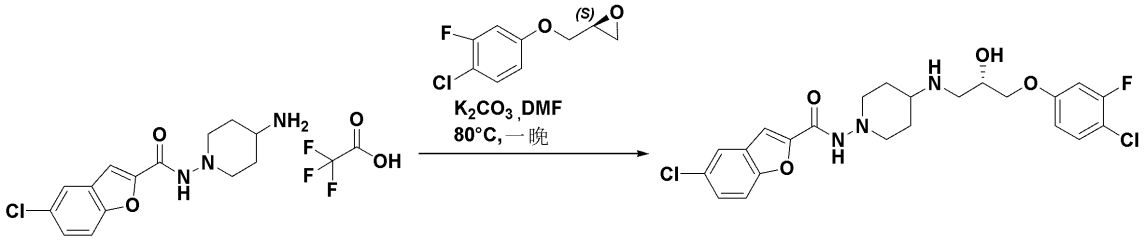
ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４９１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．１３５ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）および（Ｒ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０９ｇ、０．４９１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄し、ＮａＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮物を濾過し、（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒロキシプロピル）アミノ）ピペラジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物５４－０．０４０ｇ、収率１６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．７２（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｓ、１Ｈ）、７．５５～７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄｄ、Ｊ＝３．７、１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６～３．８１（ｍ、３Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．６２（ｍ、３Ｈ）、１．８２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２９５】

実施例２９

（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５６９】



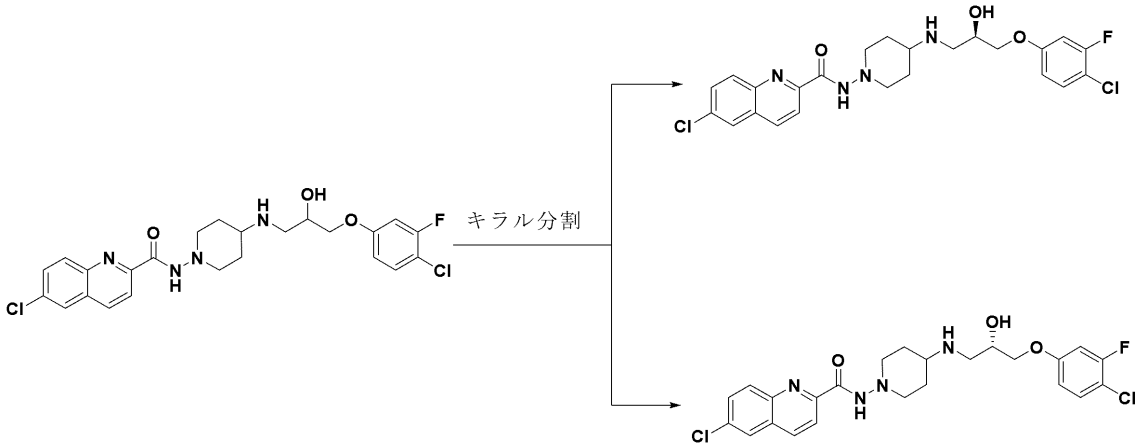
ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４９１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．１３５ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）および（Ｓ）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０９ｇ、０．４９１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$NaSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮物を濾過し、（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物５５－０．０１０ｇ、収率１０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７２（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｓ、１Ｈ）、７．５５～７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄｄ、Ｊ＝３．７、１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６～３．８１（ｍ、３Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．６２（ｍ、３Ｈ）、１．８２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２９６】

実施例３０

６－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドのキラル分割

【化５７０】



エナンチオマーである、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物５６－$[\alpha]_D^{20}$＝－１．６０°（ｃ＝０．０５、

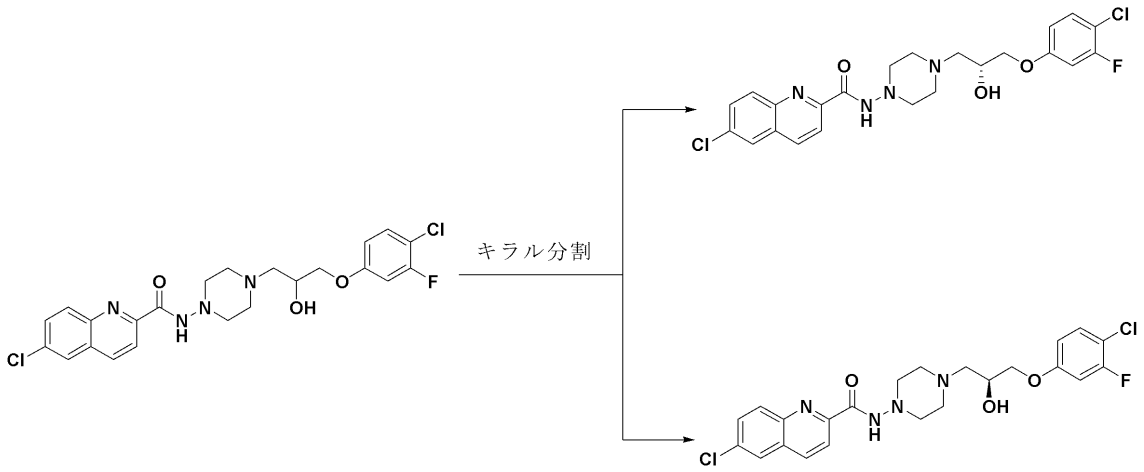
ＭｅＯＨ）、溶出時間：３２．８分）、および（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物５７－［α］$_D^{20}$＝６．７６°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：４０．４２分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＡＤＨ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＥｔＯＨ（ヘキサン中０．２％ＤＥＡ）を有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：５０７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．６７（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝５．９、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０２（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～３．７１（ｍ、２Ｈ）、３．０１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．９１～２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．６１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．８５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０２９７】

実施例３１

６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドのキラル分割

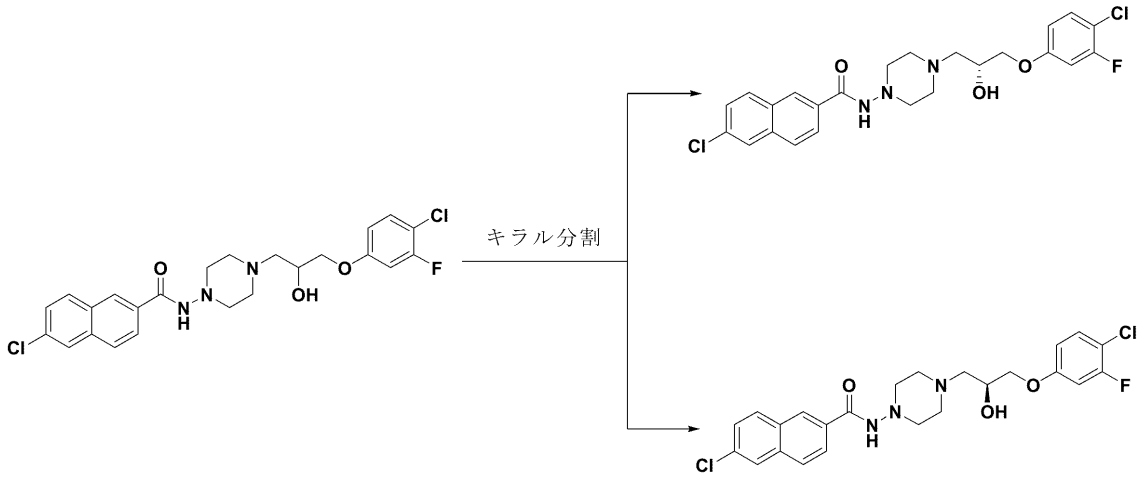
【化５７１】



エナンチオマーである、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物５８－［α］$_D^{20}$＝－１４．８０°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２９．１７分）、および（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物５９－［α］$_D^{20}$＝４３．１２°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：３９．１９分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＩＡ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨを有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：４９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．７９（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝２．４、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄｄ、Ｊ＝１．８、９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９８～３．８３（ｍ、２Ｈ）、２．９４（ｔ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、４Ｈ）、２．５９（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

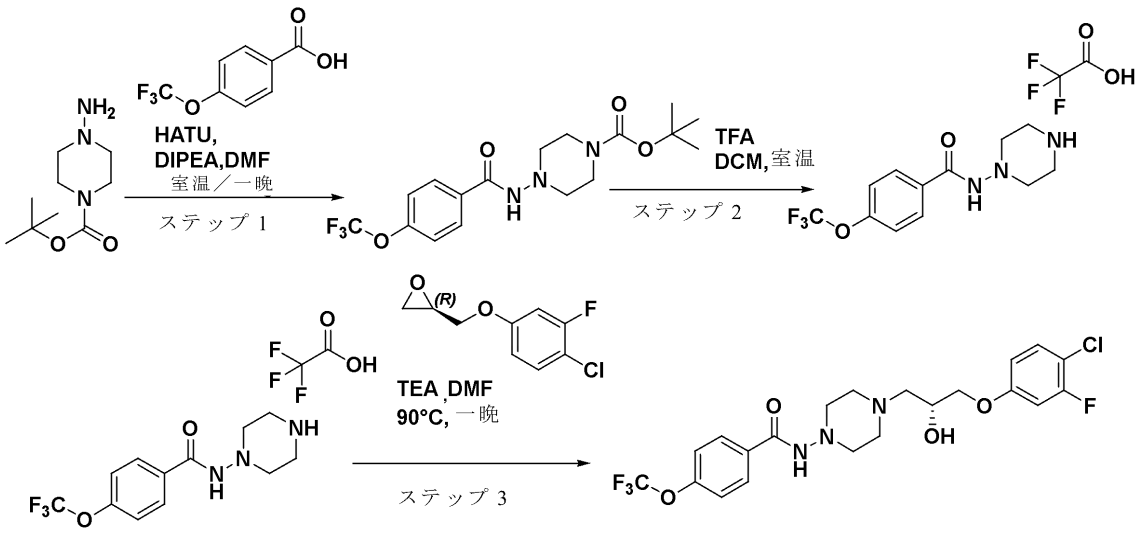
【０２９８】

実施例３２
６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミドのキラル分割
【化５７２】



エナンチオマーである、（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミド（化合物６０－［α］$_D^{20}$＝－１５．８８°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：２９．５５分）、および（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－ナフタミド（化合物６１－［α］$_D^{20}$＝７．７２°（ｃ＝０．０５、ＭｅＯＨ）、溶出時間：３５．２１分）を、キラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＩＡ、２５０Ｘ２０ｍｍ、５μ）によって分離した。分析グレードの液体二酸化炭素およびＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨを有する無勾配プログラム。ＬＣＭＳ：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．５９（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、８．１６～８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｄｄ、Ｊ＝１．８、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄｄ、Ｊ＝２．６、１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９～３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．９７～３．７６（ｍ、２Ｈ）、２．９２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．５７（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。
【０２９９】
実施例３３
（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミドの合成

【化５７３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（４８７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１８２４ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、４－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．３ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、収率３２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６２（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、７．４６（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８３（ｔ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０３００】

ステップ２－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、収率６４％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９１（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．９１（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、７．４７（ｍ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、２Ｈ）、３．２０（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０３０１】

ステップ３－（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミドの合成：

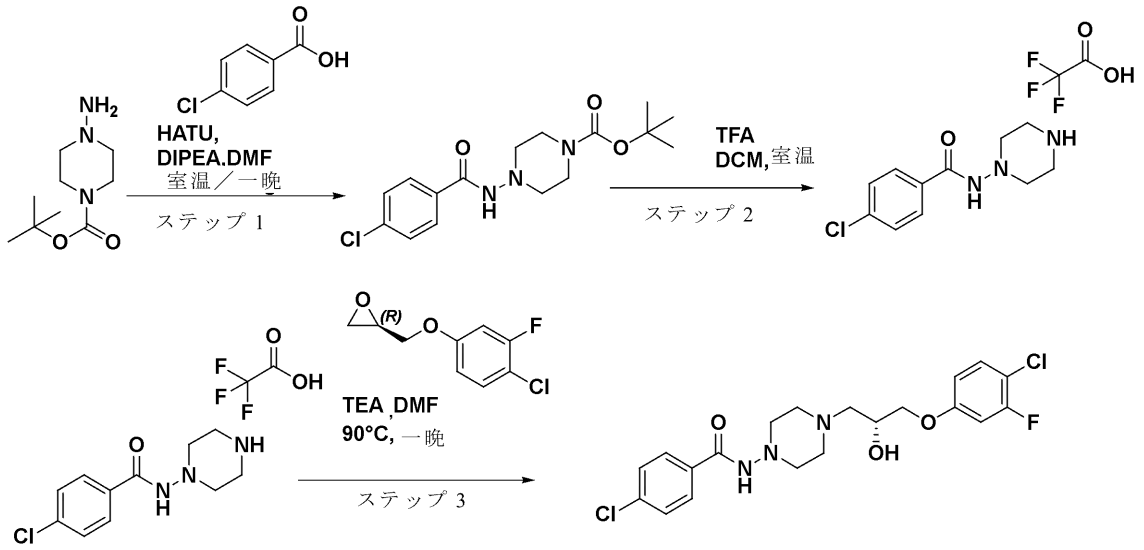
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物６２－７０ｍｇ、収率３０％）を白色の固体として得た．ＬＣＭＳ　４９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．５１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、３Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、３Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．９５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９８～４．０３（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．８９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０３０２】

実施例３４

（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドの合成

【化５７４】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－クロロベンザミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（６４４ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２４３２ｍｇ、６．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、４－クロロ安息香酸（５００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．７ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－クロロベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、収率２８％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３４０．１

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．５９（ｓ、１Ｈ）、７．７９（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、７．５３（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、３．４１（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８２（ｔ、Ｊ＝４．６０Ｈｚ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０３０３】

ステップ２－４－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－クロロベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、４－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、収率６５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ９．８７（ｓ、２Ｈ）、８．６２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．８０（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、７．５５（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、３．２２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１１（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０３０４】

ステップ３－（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドの合成：

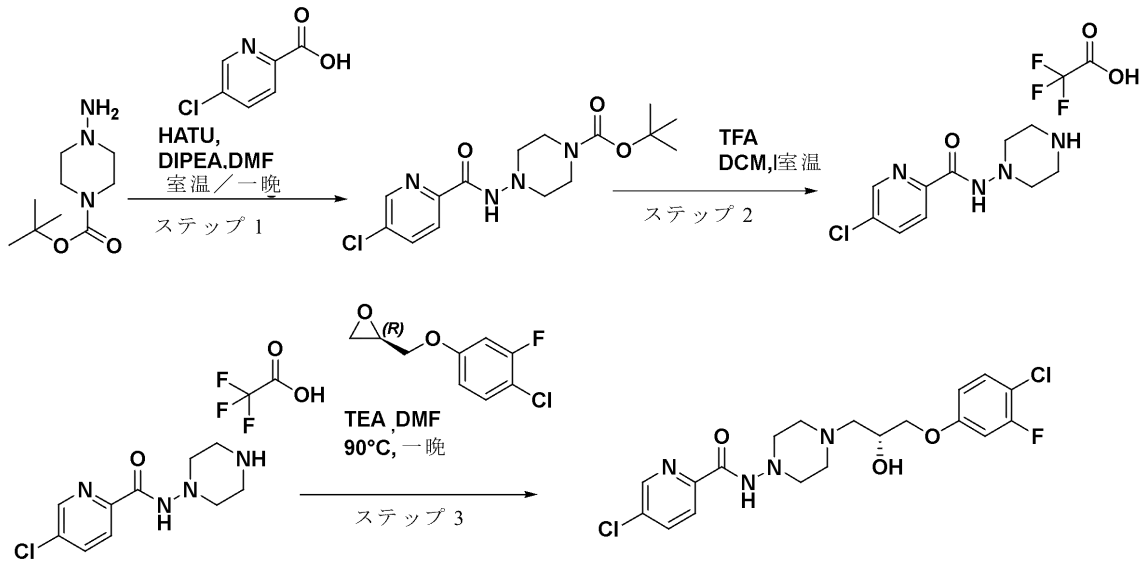
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中４－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１１４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．２４ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物６３－４０ｍｇ、収率１７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ９．４８（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６～７．６１（ｍ、３Ｈ）、７．０７（ｄｄ、Ｊ＝１１．８４、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６～６．９２（ｍ、１Ｈ）、４．９４（ｄ、Ｊ＝４．３８Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝６．１４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７９～３．９６（ｍ、２Ｈ）、２．８７（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、２．４４（ｄ、Ｊ＝５．２６Ｈｚ、４Ｈ）。

【０３０５】

実施例３５

（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ピコリンアミドの合成

【化５７５】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（３８４ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１４５１ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－クロロピコリン酸（３００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、収率１５％）を灰色がかった白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ　３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８６（ｓ、１Ｈ）、８．６７（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２（ｄｄ、Ｊ＝８．５５、２．４１Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、３．４０（ｔ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、２．８１（ｔ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、１．３４～１．４７（ｍ、９Ｈ）。

【０３０６】

ステップ２－５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１００ｍｇ、収率９６％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２４０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．６９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．６２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、３．２２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．０９（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０３０７】

ステップ３－（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ピコリンアミドの合成：

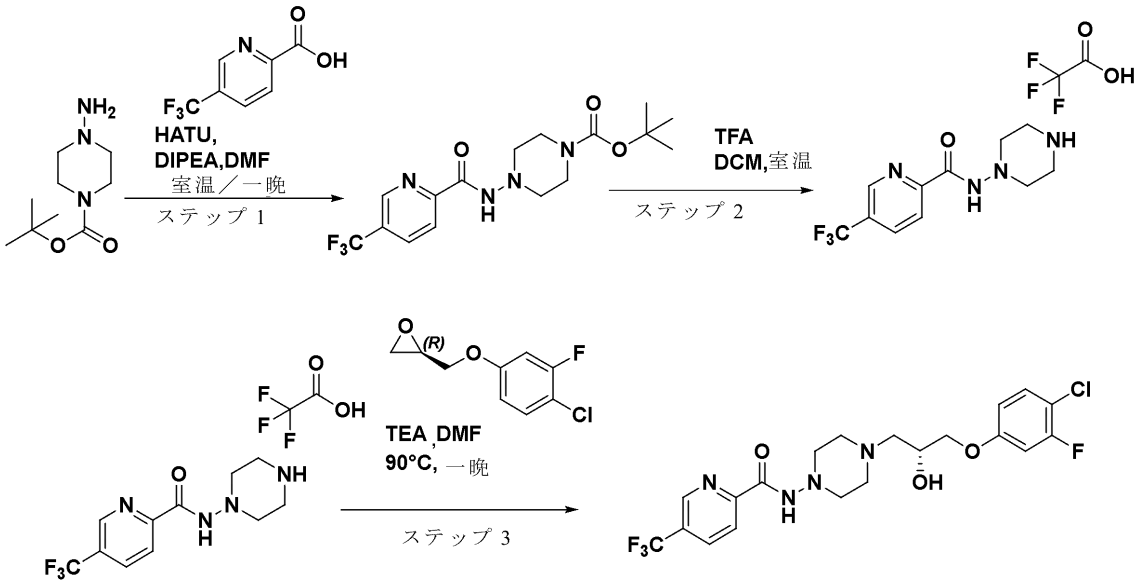
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（５８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．２ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド（化合物６４－８０ｍｇ、収率６５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．６７（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．５５、２．４１Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄｄ、Ｊ＝８．９９、１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９７～４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．８４～３．９４（ｍ、２Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．５６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．９１（ｓ、１Ｈ）。

【０３０８】

実施例３６

（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミドの合成

【化５７６】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（３１５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１１４０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（３００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．８ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（トリフルオロメチル）ピコリンア

ミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、収率１７％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０４（ｓ、１Ｈ）、９．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．９３（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８７～２．９４（ｍ、４Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝３．５１Ｈｚ、９Ｈ）。

【０３０９】

ステップ２－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１００ｍｇ）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１０】

ステップ３－（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミドの合成：

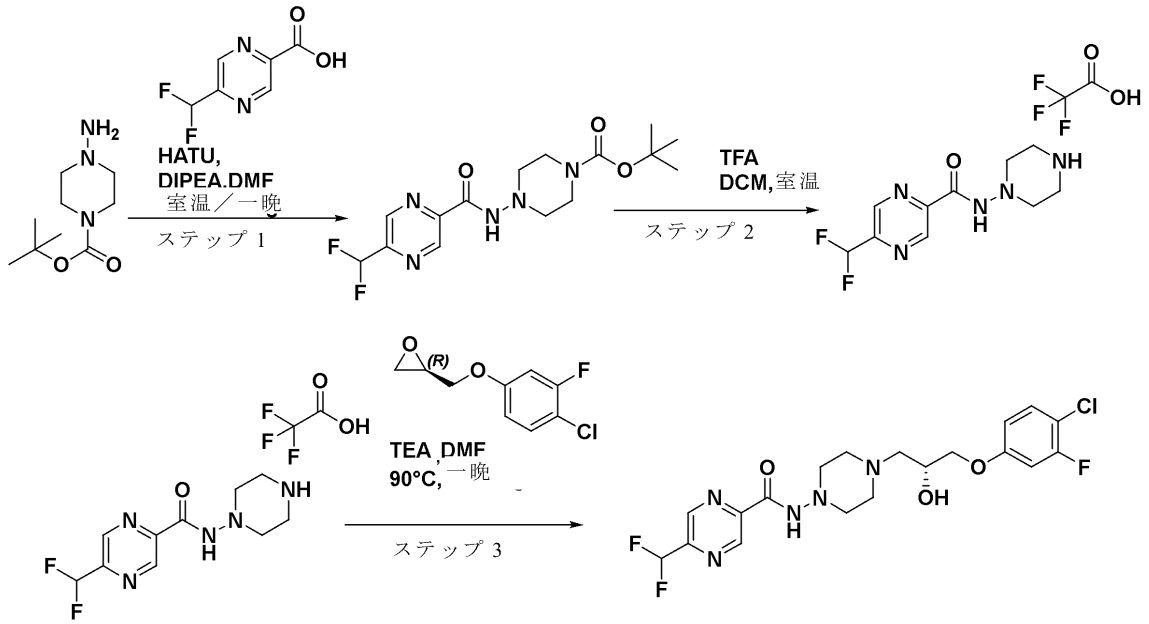
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（５２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド（化合物６５－５０ｍｇ、収率４２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４３（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｔ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、５．９４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．００（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．５８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）。

【０３１１】

実施例３７

（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化５７７】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（５７８ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２１２８ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、収率３９％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１３（ｓ、１Ｈ）、９．２４（ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｓ、１Ｈ）、３．３４～３．４９（ｍ、４Ｈ）、２．８４（ｔ、Ｊ＝５．０４Ｈｚ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０３１２】

ステップ２－５－（ジフルオロメチル）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、５－（ジフルオロメチル）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、収率４８％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．２５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．０１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１１（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０３１３】

ステップ３－（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－

ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成：

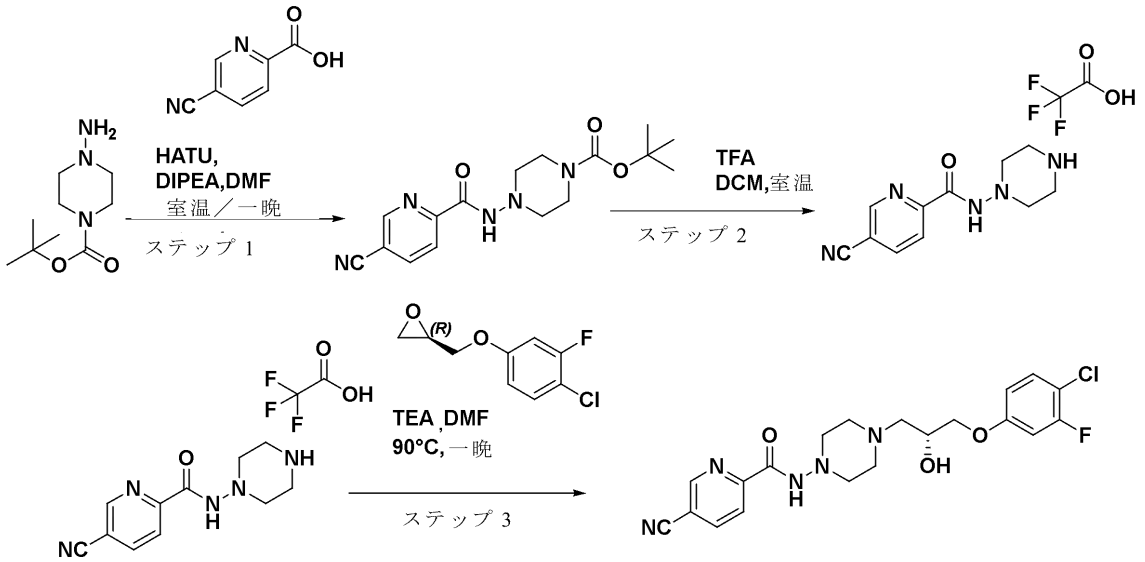
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－（ジフルオロメチル）－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１０８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．１２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド（化合物６６－１００ｍｇ、収率４２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ１０．０２（ｓ、１Ｈ）、９．２３（ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｓ、１Ｈ）、７．０４～７．１１（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｄｔ、Ｊ＝９．１０、１．３７Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６（ｄ、Ｊ＝４．３８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～４．０８（ｍ、１Ｈ）、３．８２～３．９５（ｍ、２Ｈ）、２．８９（ｔ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．３０～２．４４（ｍ、２Ｈ）。

【０３１４】

実施例３８

（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－シアノピコリンアミドの合成

【化５７８】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－シアノピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（６７９ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２５６１ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－シアノピコリン酸（５００ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．８ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧

下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－シアノピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、収率３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０６（ｓ、１Ｈ）、９．０９（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｄｄ、Ｊ＝８．３３、１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８２（ｔ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０３１５】

ステップ２－５－シアノ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－シアノピコリンアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、５－シアノ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、収率４８％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４０（ｓ、１Ｈ）、９．１１（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．５２（ｄｄ、Ｊ＝８．１１、１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、３．１０（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、４Ｈ）。

【０３１６】

ステップ３－（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－シアノピコリンアミドの合成：

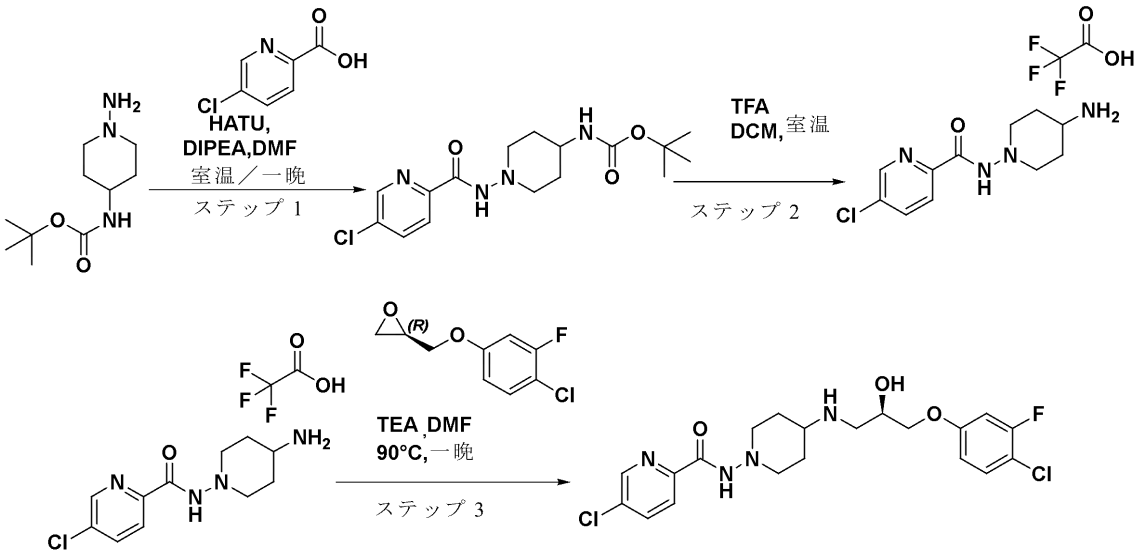
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－シアノ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１１７ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３２ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－５－シアノピコリンアミド（化合物６７－９０ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９４（ｓ、１Ｈ）、９．０９（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｄｄ、Ｊ＝８．１１、１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１～８．２０（ｍ、１Ｈ）、７．４７（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２～６．９０（ｍ、１Ｈ）、４．９７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．００（ｄ、Ｊ＝６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８４～３．９６（ｍ、２Ｈ）、２．８７（ｔ、Ｊ＝４．６０Ｈｚ、４Ｈ）、２．２９～２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．１２（ｍ、３Ｈ）。

【０３１７】

実施例３９

（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミドの合成

【化５７９】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロピコリンアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

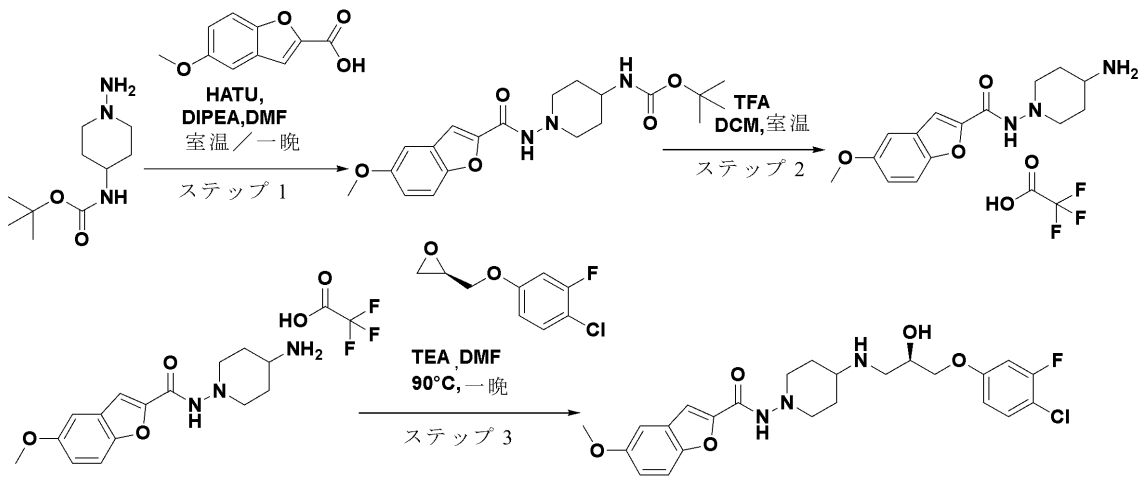
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（５００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１７６３ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－クロロピコリン酸（３６５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、６．９６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロピコリンアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５００ｍｇ、収率６０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６１（ｓ、１Ｈ）、８．６６（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．３３、２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８４～３．００（ｍ、３Ｈ）、２．６２～２．８４（ｍ、２Ｈ）、１．７３（ｄ、Ｊ＝１１．４０Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７～１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３１８】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロピコリンアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（４００ｍｇ、収率７７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７９（ｓ、１Ｈ）、８．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝６．１４Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．９８（ｄ、Ｊ＝１０．９６Ｈｚ、３Ｈ）、２．７９（ｔ、Ｊ＝１１．６２Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１（ｄ、Ｊ＝１０．９６Ｈｚ、３Ｈ）、１．６５（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３１９】
ステップ３－（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミドの合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロピコリンアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１０９ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（化合物６８－６０ｍｇ、収率２５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６０（ｓ、１Ｈ）、８．６６（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．３３、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｔ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄｄ、Ｊ＝９．８７、３．７３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８３～３．９３（ｍ、２Ｈ）、２．９６（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、２．６２～２．７８（ｍ、４Ｈ）、１．８５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、３Ｈ）。
【０３２０】
実施例４０
（Ｒ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成
【化５８０】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：
ＤＭＦ（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（２２４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７９０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－メトキシベンゾフラン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応

混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３００ｍｇ、収率７４％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６２（ｓ、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．２４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．９７～７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．２３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９５（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、２．６２～２．８１（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、２Ｈ）、１．５３（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３２１】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

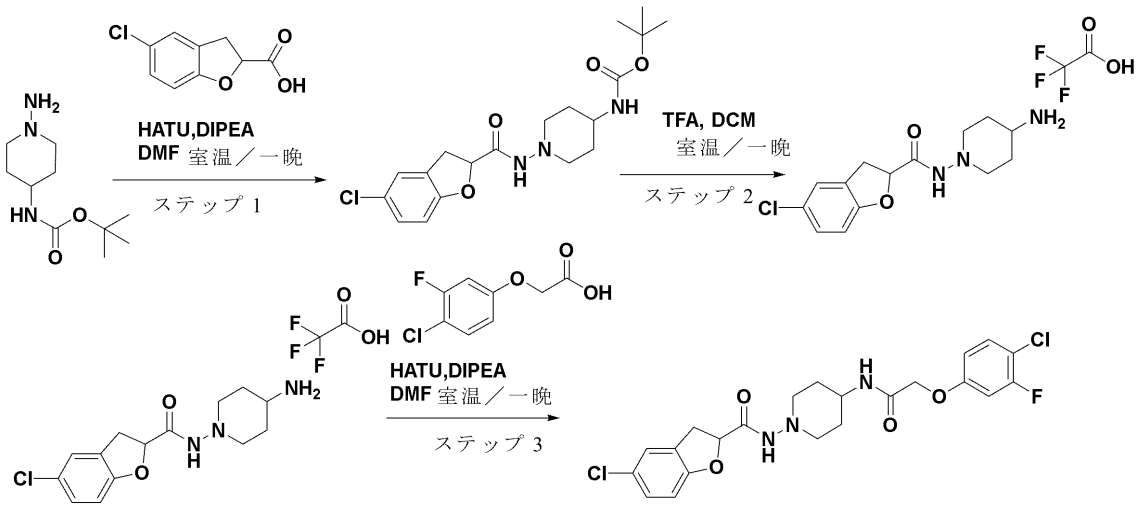
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で結晶化させ、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（３００ｍｇ）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．８８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．５４（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．２５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８０（ｓ、３Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｔ、Ｊ＝１０．７４Ｈｚ、２Ｈ）、１．９２（ｄ、Ｊ＝１１．４０Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３２２】

ステップ３（Ｒ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）（Ｒ）－２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（１０４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．０４ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－５－メトキシベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物６９－６０ｍｇ、収率２４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６５（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、７．４１～７．５９（ｍ、３Ｈ）、７．２４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、６．９８～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝５．２６Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．００（ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、３Ｈ）、２．６１～２．８３（ｍ、４Ｈ）、１．８８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０３２３】
実施例４１
５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成
【化５８１】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７０６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．１８４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、収率８１％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１６（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．７８～６．８４（ｍ、２Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝１０．０９、７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、３．４４（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、３．１３～３．２２（ｍ、２Ｈ）、２．８２～２．９１（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．６４（ｍ、２Ｈ）、１．６９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４６（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、２Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）。
【０３２４】
ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、収率９０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．２４～７．

３２（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２～３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｄｄ、Ｊ＝１６．２２、６．５８Ｈｚ、２Ｈ）、２．９９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．５９～２．６８（ｍ、２Ｈ）、１．８９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５９（ｄ、Ｊ＝１０．９６Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３２５】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

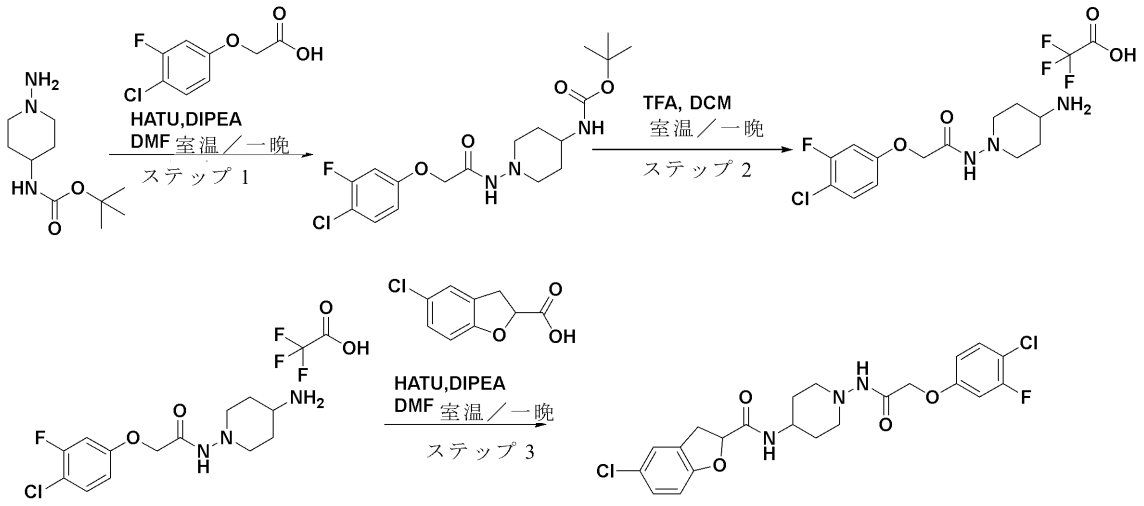
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３６４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０９９ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物１１－０．２００ｇ、収率８６％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２３（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．７６～６．８８（ｍ、２Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝１０．０９、７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４３（ｄｄ、Ｊ＝１６．２２、１０．０９Ｈｚ、１Ｈ）、３．１９（ｄ、Ｊ＝６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、２．８７（ｄ、Ｊ＝１４．０３Ｈｚ、３Ｈ）、２．６５（ｄ、Ｊ＝１２．７２Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５７（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３２６】

実施例４２

５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５８２】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバ

メート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７０６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．１９０ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、収率８０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．４４～７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄｄ、Ｊ＝９．４３、２．４１Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、１Ｈ）、３．２０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８３～２．９１（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．６４（ｍ、１Ｈ）、１．７２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４４～１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３２７】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、０．７４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、収率９０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．４４～７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄｄ、Ｊ＝９．４３、２．４１Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、１Ｈ）、３．２０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８３～２．９１（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．６４（ｍ、１Ｈ）、１．７２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４４～１．５３（ｍ、２Ｈ）。

【０３２８】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３６４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．０９５ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物１２－０．２００ｇ、収率８６％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１４（ｂｒ．

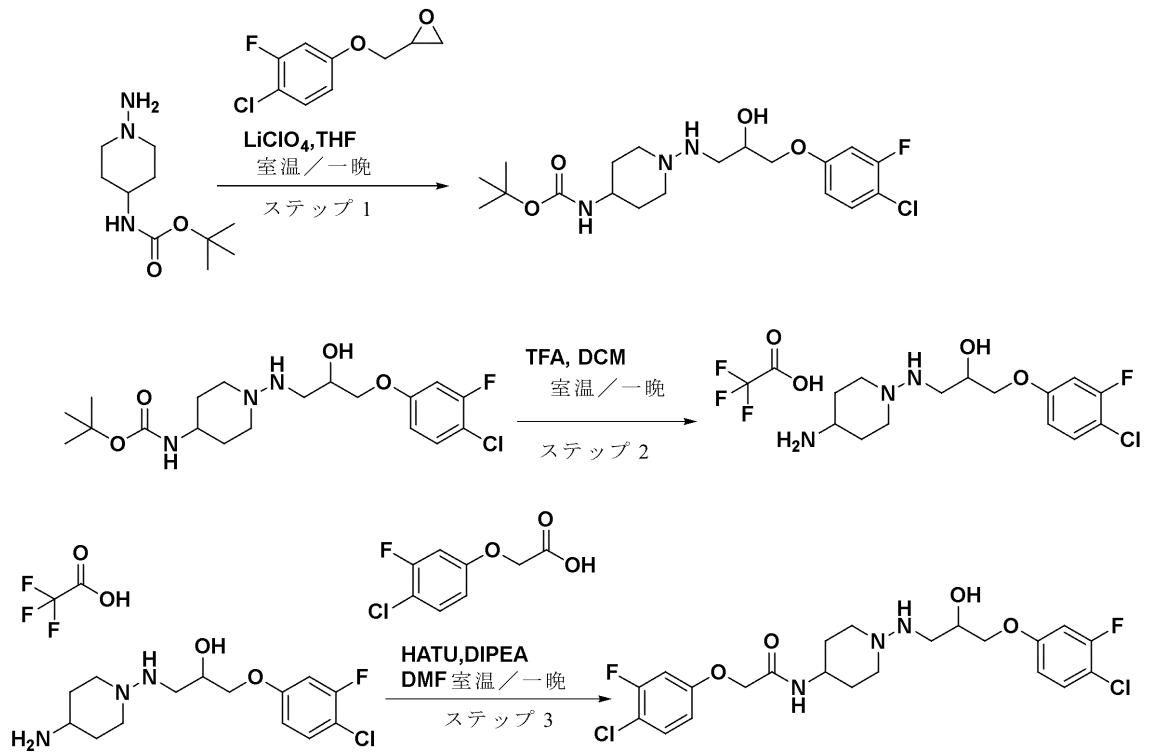
ｓ．、１Ｈ）、７．４６～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、３．５７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４１～３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｄｄ、Ｊ＝１６．０１、６．８０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．５９～２．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６４～１．７７（ｍ、４Ｈ）。

【０３２９】

実施例４３

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）アセトアミドの合成

【化５８３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５００ｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＬｉＣｌＯ$_4$（０．４８７ｇ、４．６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．４６９ｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．０当量）。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４００ｇ、収率４１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．５２（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、３．０７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、５．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．６０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７１～３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６６（ｂｒ．ｓ．

、１Ｈ）、３．５８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５０（ｄ、Ｊ＝１３．１５Ｈｚ、１Ｈ）、３．３４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．１５（ｄ、Ｊ＝１４．０３Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｓ、２Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）。

【０３３０】

ステップ２－１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４００ｇ、０．９５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．４００ｇ、定量的収率）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．５２（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、３．０７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、５．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．６０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝４．８２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７１～３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５０（ｄ、Ｊ＝１３．１５Ｈｚ、１Ｈ）、３．３４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．１５（ｄ、Ｊ＝１４．０３Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｓ、２Ｈ）。

【０３３１】

ステップ３－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）アセトアミドの合成：

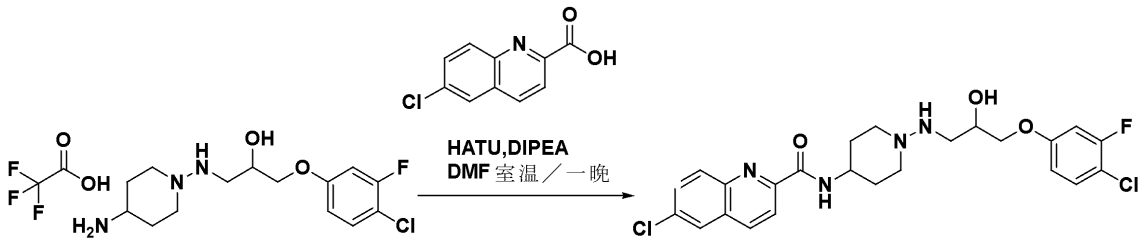
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１７５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０４８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。生成物の形成をＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（化合物７－０．０１５ｇ、収率１３％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．５０（ｔｄ、Ｊ＝８．７７、３．０７Ｈｚ、２Ｈ）、７．０４～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｔ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、２Ｈ）、６．０７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．５８（ｓ、２Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝６．１４Ｈｚ、３Ｈ）、３．８４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．７５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．５３（ｄ、Ｊ＝１３．５９Ｈｚ、３Ｈ）、２．０２（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、１．９４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）。

【０３３２】

実施例４４

６－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５８４】



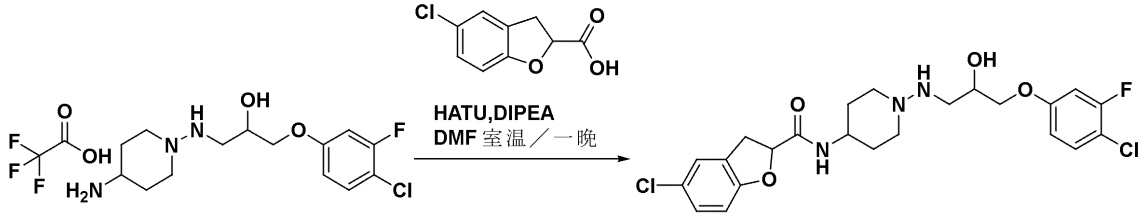
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１７５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。６－クロロキノリン－２－カルボン酸（０．０４８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをＨＰＬＣの逆相によって精製して、６－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物２５－０．０２０ｇ、収率１７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５０７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９６（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝９．２１、２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄｄ、Ｊ＝１１．１８、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．１６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．２６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９２～４．０８（ｍ、３Ｈ）、３．８１（ｄ、Ｊ＝１３．１５Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４～３．７１（ｍ、３Ｈ）、２．２４～２．３７（ｍ、２Ｈ）、２．０８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０３３３】

実施例４５

５－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５８５】



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１７５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．０４６ｇ、０．２３ｍｍｏ

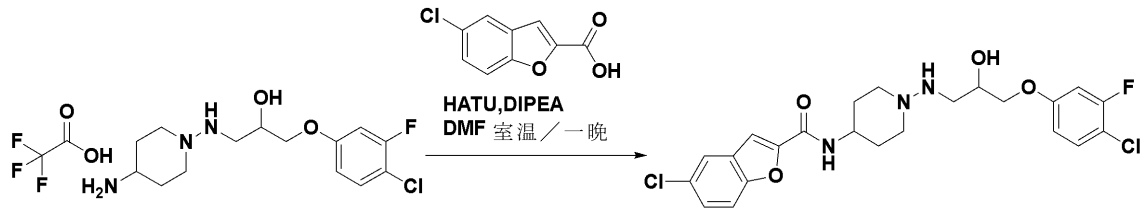
１、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをＨＰＬＣの逆相によって精製して、５－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物７０－０．０２０ｇ、収率１７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．３８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４６～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．２８（ｓ、１Ｈ）、７．０８～７．２４（ｍ、２Ｈ）、６．８３～６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．０６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、５．２１（ｄｄ、Ｊ＝９．８７、６．８０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄｄ、Ｊ＝９．６５、４．３８Ｈｚ、２Ｈ）、３．８６（ｄ、Ｊ＝１２．２８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４４～３．５８（ｍ、４Ｈ）、３．１４～３．２６（ｍ、２Ｈ）、１．９９（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

【０３３４】

実施例４６

５－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５８６】



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）アミノ）－３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）プロパン－２－オールトリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１７５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．０４５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをＨＰＬＣの逆相によって精製して、５－クロロ－Ｎ－（１－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－４－イル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物２６－０．０２０ｇ、収率１７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９３（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）、７．４３～７．５５（ｍ、２Ｈ）、７．１３（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．６９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．２１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９２～４．０５（ｍ、３Ｈ）、３．８８（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８（ｄ、Ｊ＝１３．１５Ｈｚ、３Ｈ）、２．１４（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）。

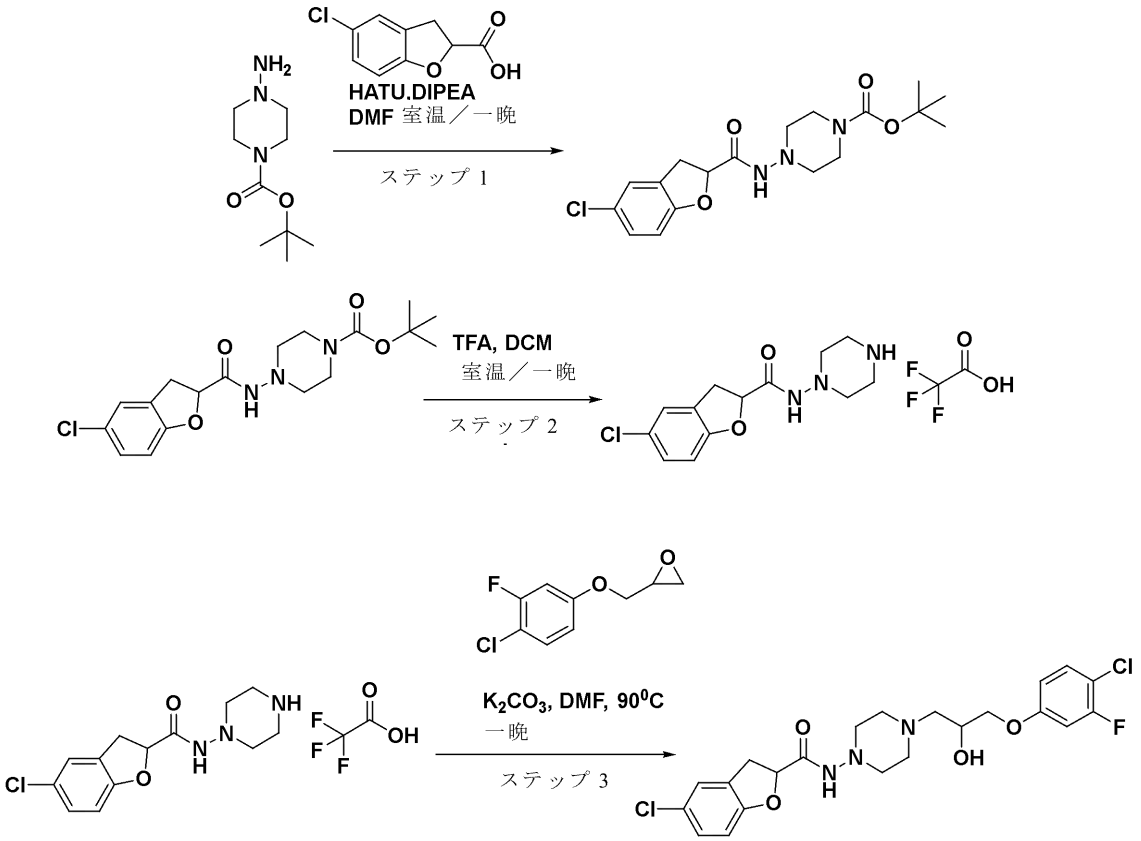
【０３３５】

実施例４７

５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキ

シプロピル）ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５８７】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７５２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．１９７ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．９７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、収率５２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６７（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝１０．０９、７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｄｄ、Ｊ＝１６．０１、７．２４Ｈｚ、４Ｈ）、２．９２～３．０７（ｍ、４Ｈ）、２．０３～２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）。

【０３３６】

ステップ２－５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、０．５２ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭ

Ｓによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、定量的収率）を半固体として得た。ＬＣＭＳ　２８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６７（ｓ、１Ｈ）、８．６４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．２８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝１０．０９、７．０２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｄｄ、Ｊ＝１６．０１、７．２４Ｈｚ、４Ｈ）、２．９２～３．０７（ｍ、４Ｈ）、２．０３～２．１４（ｍ、２Ｈ）。

【０３３７】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

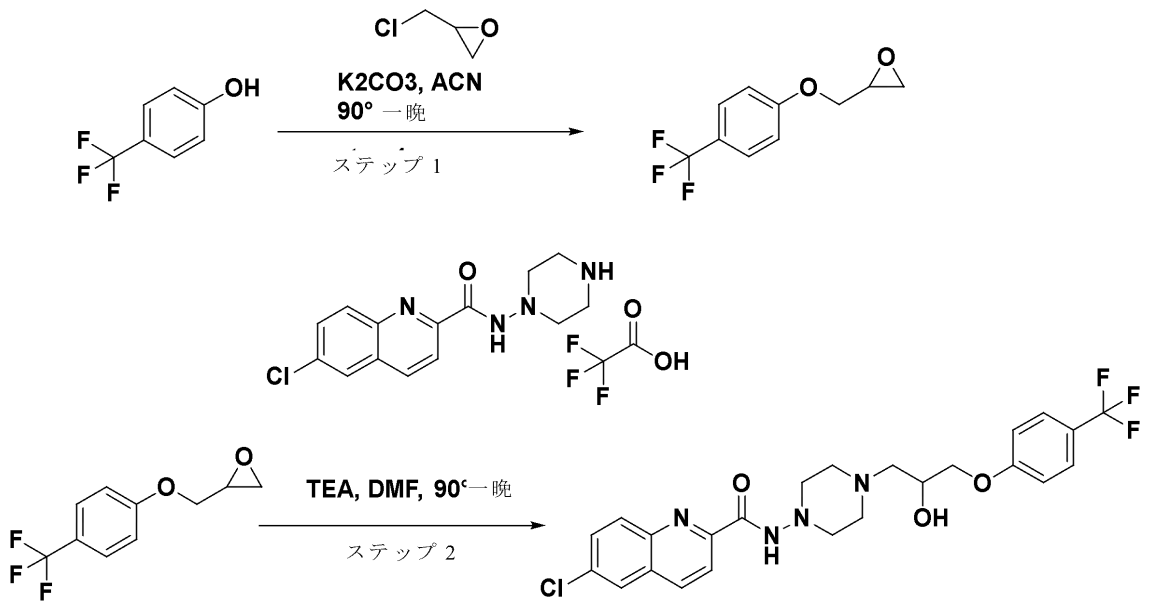
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中５－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．１０２ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．２７６ｇ、１．０ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をＨＰＬＣの逆相によって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物１３－０．０４０ｇ、収率１７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４７（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．０５～７．１７（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｔ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、２Ｈ）、５．５８（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、４．９３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、４．３０（ｓ、１Ｈ）、３．９９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．９０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．５４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．７６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．１８（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。

【０３３８】

実施例４８

６－クロロ－Ｎ－（４－（２－ヒドロキシ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成

【化５８８】



ステップ１－２－（（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）オキシランの合成：

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中４－（トリフルオロメチル）フェノール（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ、１．０当量）２－（クロロメチル）オキシラン（０．６８１ｇ、７．４ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１．６８ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行を^{1}Ｈ　ＮＭＲによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）オキシラン（０．４００ｇ、収率３０％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６６（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、７．１５（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、４．４４（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｄｄ、Ｊ＝１１．８４、６．５８Ｈｚ、１Ｈ）、３．３４～３．４１（ｍ、１Ｈ）、２．８４～２．９２（ｍ、１Ｈ）、２．７３（ｄｄ、Ｊ＝４．８２、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３３９】

ステップ２－６－クロロ－Ｎ－（４－（２－ヒドロキシ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中６－クロロ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）２－（（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）オキシラン（０．１０８ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－クロロ－Ｎ－（４－（２－ヒドロキシ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）キノリン－２－カルボキサミド（化合物７１－０．０１０ｇ、収率０．５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．７９（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈ

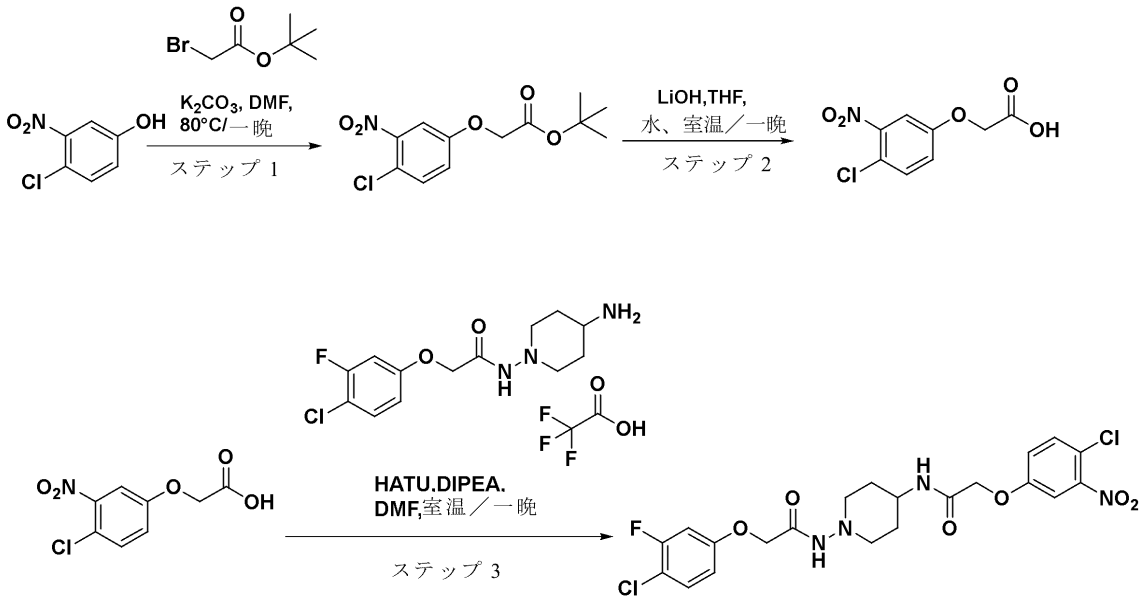
ｚ、２Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝９．２１、２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、７．１５（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、４．１１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９２～４．０３（ｍ、２Ｈ）、２．９４（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．６６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．６０（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、２．３８～２．４７（ｍ、２Ｈ）。

【０３４０】

実施例４９

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５８９】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセテートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中４－クロロ－３－ニトロフェノール（１．０ｇ、５．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（１．３３ｇ、５．７ｍｍｏｌ、１．２当量）、K_2CO_3（１．５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。生成物形成を、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって確認した。反応の完了後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセテート（１．０ｇ、６１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６２～７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、３．０７Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｓ、２Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）。

【０３４１】

ステップ２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）酢酸の合成：

ＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセテート（１．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（０．１６８ｇ、６．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌させた。生成物形成を、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法によって確認した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、水（５０ｍｌ）で希釈した。水性層を３Ｎ　ＨＣｌで酸性化し（ｐＨ約３．０）、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）酢酸（定量的収率）を茶色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）　δ１３．２０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６４～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、３．０７Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４（ｓ、２Ｈ

）。

【０３４２】

ステップ３－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成：

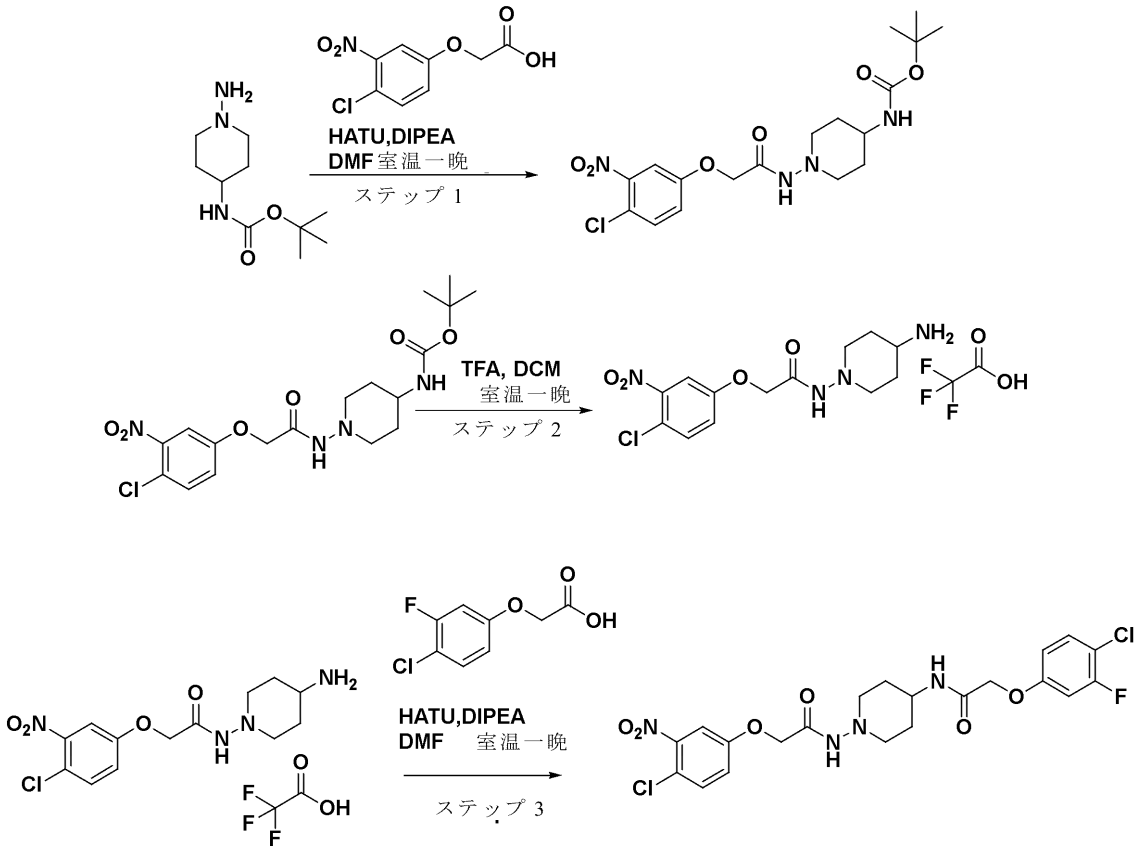
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３６４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）酢酸（０．１１１ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物３９－０．１００ｇ、収率４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１５（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８～７．７４（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、３．０７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄｄ、Ｊ＝１１．１８、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、２Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、３．６１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、２．５７～２．７１（ｍ、２Ｈ）、１．７３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４８～１．６７（ｍ、２Ｈ）。

【０３４３】

実施例５０

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）アセトアミドの合成

【化５９０】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７０６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）酢酸（０．２１３ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、収率５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１４（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、７．６７～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．３０（ｍ、１Ｈ）、６．８３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．９８（ｓ、２Ｈ）、４．５６（ｓ、１Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８４～２．９０（ｍ、１Ｈ）、２．５６～２．６３（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３４４】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それを

ヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、定量的収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１４（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、７．６７～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．３０（ｍ、１Ｈ）、６．８３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．９８（ｓ、２Ｈ）、４．５６（ｓ、１Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８４～２．９０（ｍ、１Ｈ）、２．５６～２．６３（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３４５】

ステップ３－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）アセトアミドの合成：

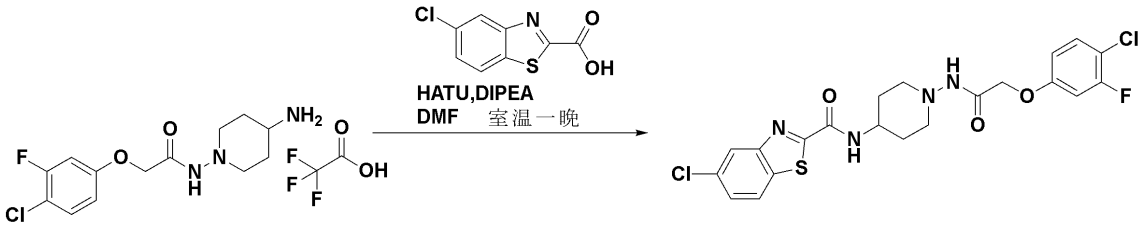
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３４２ｇ、０．９０ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０９３ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．３５ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて粗製物を得、それ逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－ニトロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（化合物７５－０．１００ｇ、収率４３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝７．４５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｔ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．９９、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、５．００（ｓ、２Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．０６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．７４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．６１（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３４６】

実施例５１

５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミドの合成

【化５９１】



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３６４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボン酸（０．１０２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた

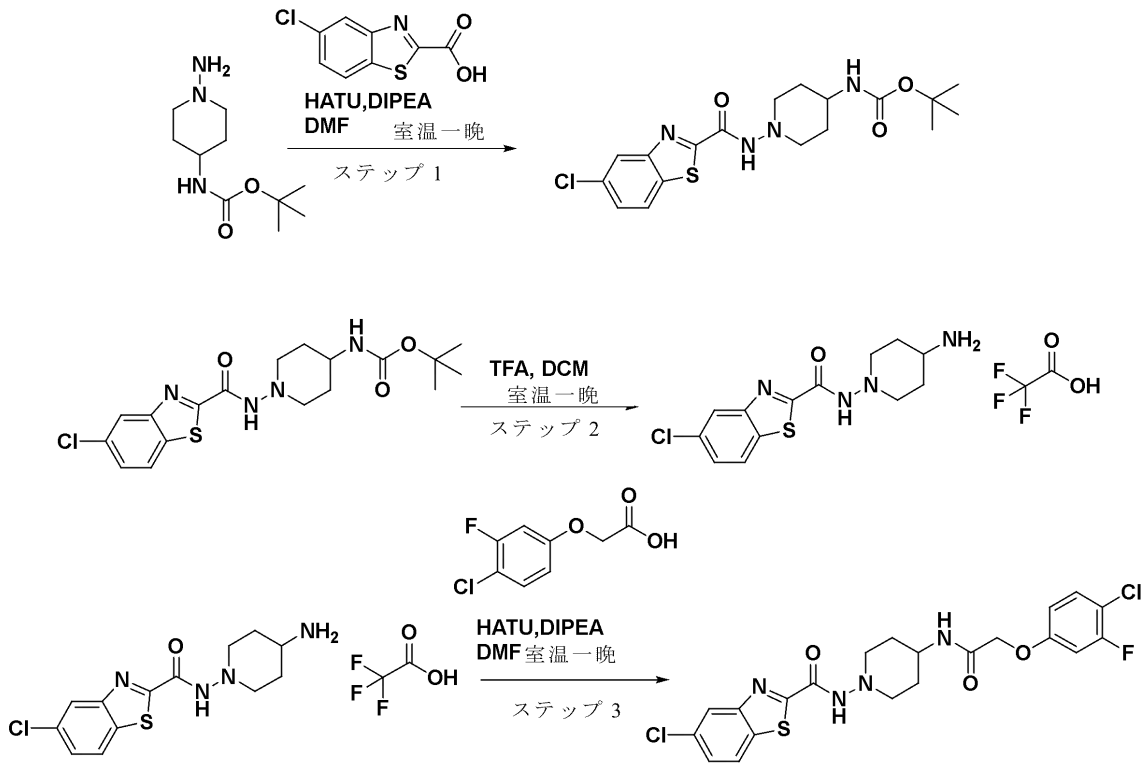
混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、５－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド（化合物１０－０．１００ｇ、収率４２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２６（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄｄ、Ｊ＝８．５５、１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝１４．０３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝１０．９６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、３．８０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０７～３．１８（ｍ、２Ｈ）、２．９３（ｄ、Ｊ＝１０．９６Ｈｚ、１Ｈ）、２．７１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、４Ｈ）。

【０３４７】

実施例５２

５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミドの合成

【化５９２】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７０６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボン酸（０．１９８ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、収率５２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４１１．１［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２３（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．５５、１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９６（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｔ、Ｊ＝１０．３０Ｈｚ、２Ｈ）、１．７４（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）、１．５３（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０３４８】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、定量的収率）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３１０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、２Ｈ）、７．６４～７．７１（ｍ、１Ｈ）、３．０３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．８２～２．８８（ｍ、１Ｈ）、１．９３（ｄ、Ｊ＝１２．７２Ｈｚ、２Ｈ）、１．６４～１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．５３（ｓ、２Ｈ）。

【０３４９】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミドの合成：

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３５０ｇ、０．９２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（０．０９６ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製物を得た。粗製物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（４－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド（化合物９－０．１００ｇ、収率４２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２７（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．０８（ｄｄ、Ｊ＝１１．１８、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｓ、２Ｈ）、３．６６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９５～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．７９～２．９１（ｍ、２Ｈ）、１．７６（ｄ、Ｊ＝１０．０９Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７～１．６８（ｍ、２Ｈ）。

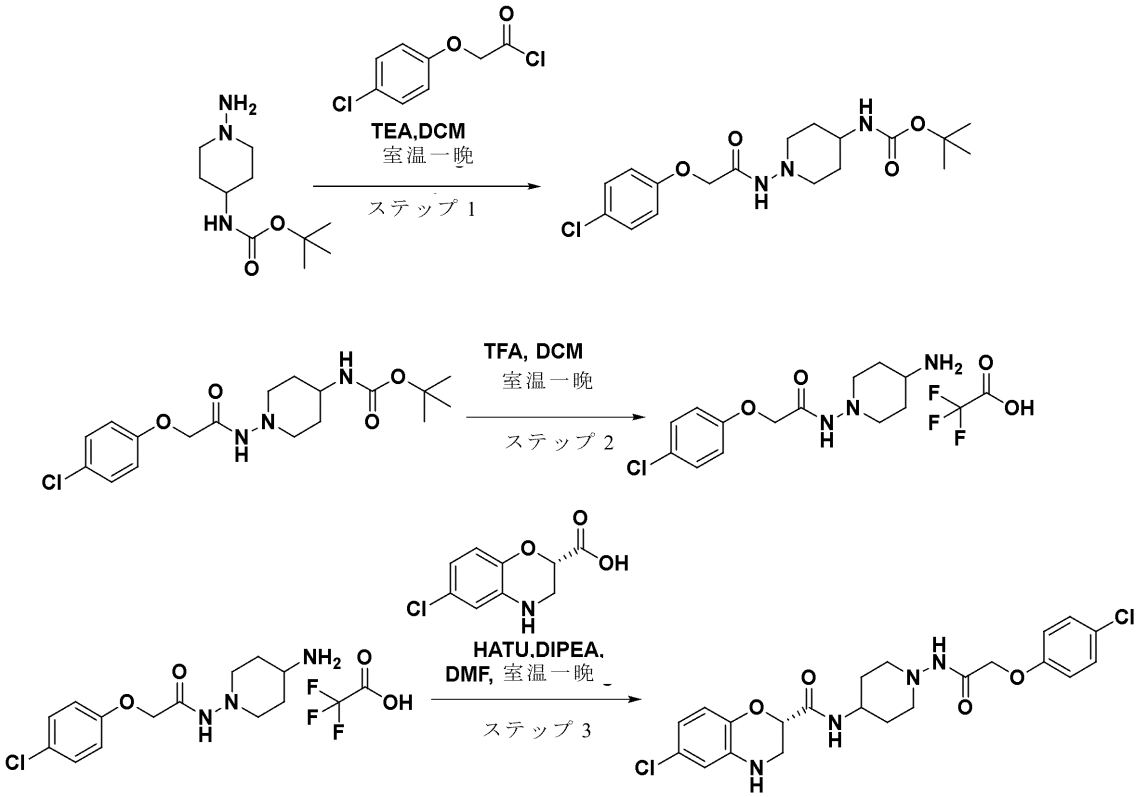
【０３５０】

実施例５３

（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－

カルボキサミドの合成

【化５９３】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、２－（４－クロロフェノキシ）アセチルクロリド（０．０９５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＴＥＡ（０．２ｍＬ、１．３９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、収率５６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０７（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．００～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．８７～６．７２（ｍ、１Ｈ）、４．８５～４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、１Ｈ）、３．３３（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４～１．２８（ｍ、９Ｈ）。

【０３５１】

ステップ２－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１００ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをジエチルエーテル中で結晶化し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－

（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、定量的収率）を茶色の半固体として得た。ＬＣＭＳ　２８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０７（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．３９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．００～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．８７～６．７２（ｍ、１Ｈ）、４．８５～４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、１Ｈ）、３．３３（ｂｒ．ｓ．、４Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３５２】

ステップ３－（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミドの合成：

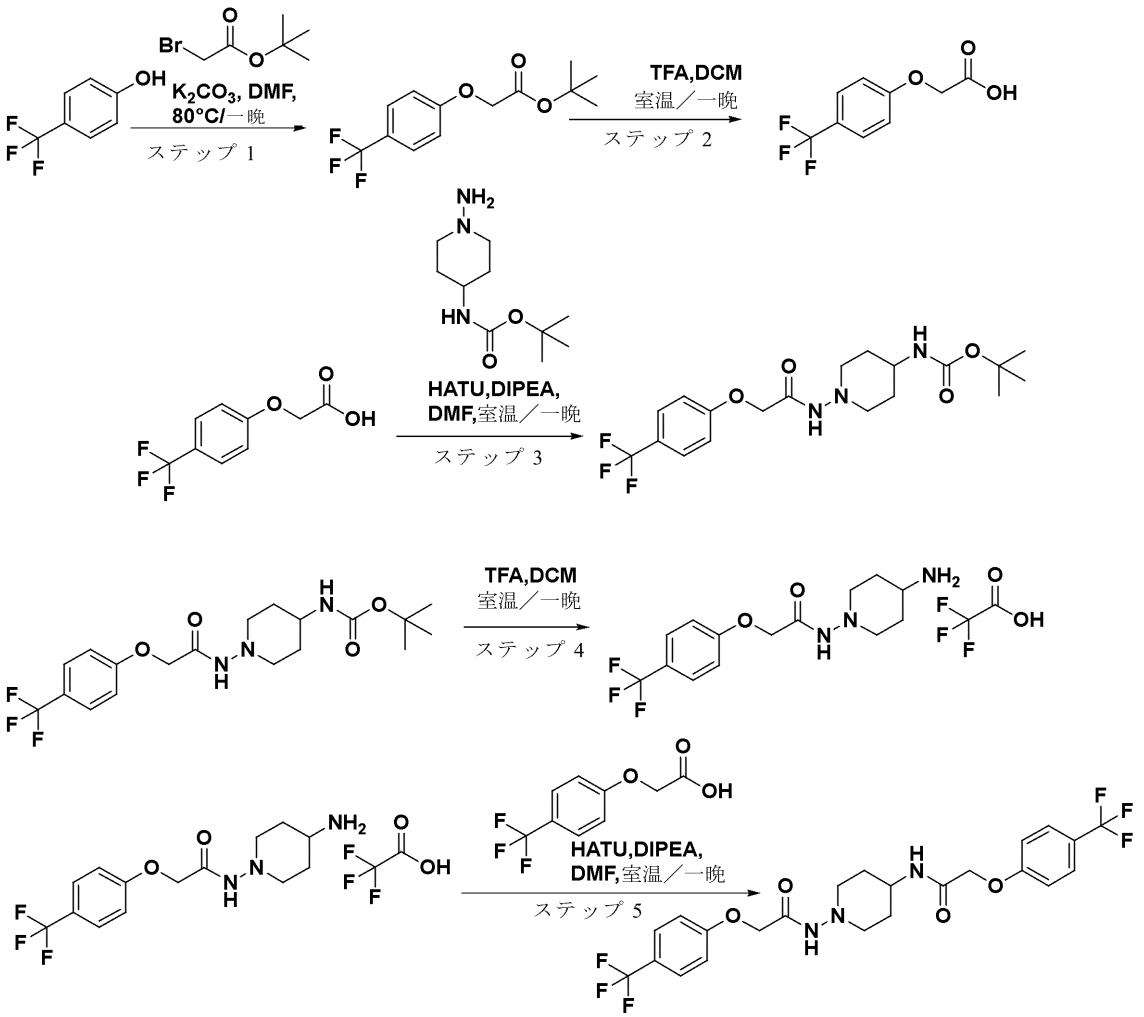
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１９０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。（Ｓ）－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボン酸（０．０５４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応の完了後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２－カルボキサミド（化合物７２－０．０２５ｇ、収率２１％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１１（ｓ、１Ｈ）、８．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ、２Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄｄ、Ｊ＝８．３３、３．９５Ｈｚ、１Ｈ）、６．６０（ｄ、Ｊ＝２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．４９（ｍ、２Ｈ）、３．５８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．４５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．１８（ｄｄ、Ｊ＝１２．２８、７．４５Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．６０～２．７０（ｍ、２Ｈ）、１．７２（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｄ、Ｊ＝１４．９１Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３５３】

実施例５４

Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）の合成

【化５９４】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセテートの合成：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中４－（トリフルオロメチル）フェノール（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（１．４４ｇ、７．４ｍｍｏｌ、１．２当量）、K_2CO_3（１．６８ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で一晩加熱した。生成物形成を、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって確認した。反応の完了後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセテート（１．０ｇ、６０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６６（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｍ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、４．７８（ｓ、２Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）。

【０３５４】

ステップ２－２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセテート（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸（０．７００ｇ、８８％）を灰色がかった白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．１１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６４（ｓ、２Ｈ）、７．

１０（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、４．８０（ｓ、２Ｈ）。
【０３５５】
ステップ３－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７０６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸（０．２０４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、収率７７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６２～７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．１２（ｓ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８９（ｓ、２Ｈ）、２．７３（ｓ、１Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．７２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３３～１．４４（ｍ、９Ｈ）。
【０３５６】
ステップ４－Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３００ｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、定量的収率）を半固体として得た。ＬＣＭＳ　３１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６２～７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．１２（ｓ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８９（ｓ、２Ｈ）、２．７３（ｓ、１Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．７２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４９（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）。
【０３５７】
ステップ５－Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）の合成：
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３５０ｇ、０．９２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸（０．１０２ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、真空下で乾燥させて、Ｎ，Ｎ'－（ピペリジン－１，４－ジイル）ビス（２－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アセトアミド）（化合物３５－０．１５０ｇ、収率４０％

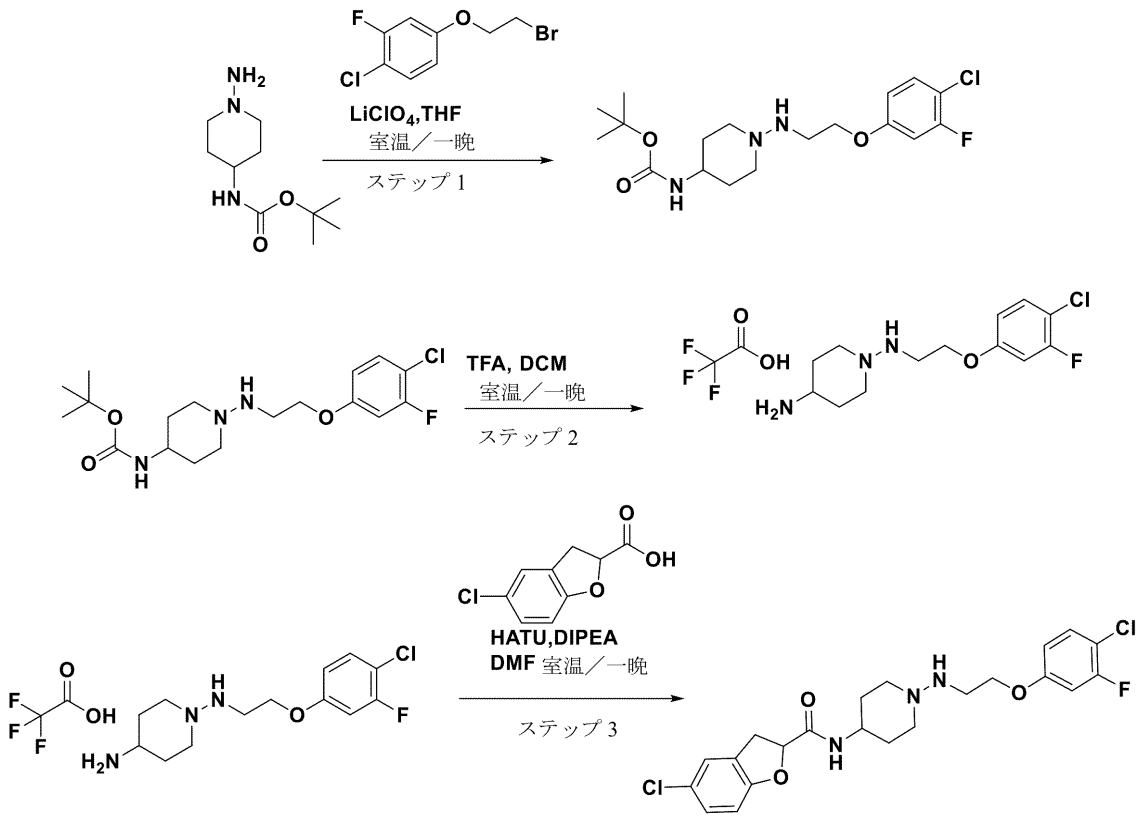
）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　５２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１９（ｓ、１Ｈ）、８．８３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．６４～７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．０７～７．１７（ｍ、４Ｈ）、４．５０～４．６０（ｍ、４Ｈ）、３．６２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．０７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．９２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．６６（ｄ、Ｊ＝８．３３Ｈｚ、２Ｈ）、１．７３（ｄ、Ｊ＝１１．８４Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７～１．６８（ｍ、２Ｈ）。

【０３５８】

実施例５５

５－クロロ－Ｎ－（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化５９５】



ステップ１－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメートの合成：

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノピペリジン－４－イル）カルバメート（１．００ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＬｉＣｌＯ$_{4}$（０．９７５ｇ、９．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。４－（２－ブロモエトキシ）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１０ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１．０当量）。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．００ｇ、収率５５％）を黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ　３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．４０～７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄｄ、Ｊ＝１１．６２、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８～４．４０（ｍ、２Ｈ）、３．７３～３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．５２～３．６１（ｍ、１Ｈ）、２．８３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．１４（

ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．０４（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０３５９】

ステップ２－Ｎ１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）ピペリジン－１，４－ジアミン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の合成：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔブチル（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．００ｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着粗化合物を得、それをヘキサン（１０ｍＬ）およびジエチルエーテルで研和し、真空下で乾燥させて、Ｎ１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）ピペリジン－１，４－ジアミン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．７００ｇ、収率７０％）を黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ　２８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６０】

ステップ３－５－クロロ－Ｎ－（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成：

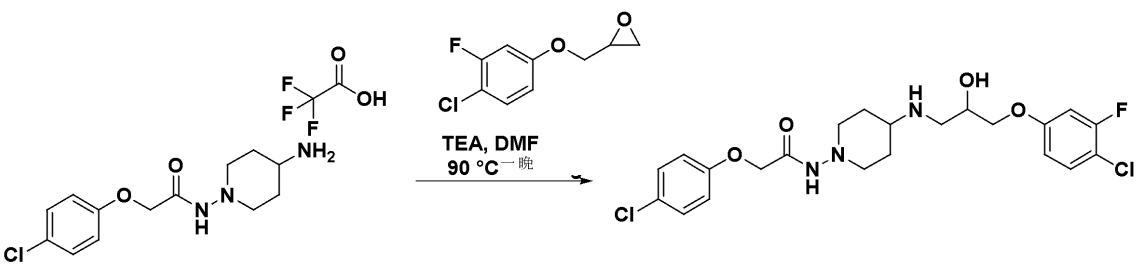
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中Ｎ１－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）ピペリジン－１，４－ジアミン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．２００ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．３４３ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、１０分間撹拌した。５－クロロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸（０．０９７ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それを逆相ＨＰＬＣによって精製して、５－クロロ－Ｎ－（１－（（２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）エチル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物７３－０．０１０ｇ、収率４％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３１（ｄ、Ｊ＝７．８９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．０８～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．７３～６．９２（ｍ、２Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝１０．３０、６．８０Ｈｚ、２Ｈ）、４．５０～４．６２（ｍ、２Ｈ）、３．６５～３．８１（ｍ、２Ｈ）、３．４４～３．６１（ｍ、５Ｈ）、３．１３～３．２４（ｍ、３Ｈ）、３．１０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、２．１５～２．２９（ｍ、２Ｈ）、１．５１～１．６８（ｍ、２Ｈ）。

【０３６１】

実施例５６

Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミドの合成

【化５９６】



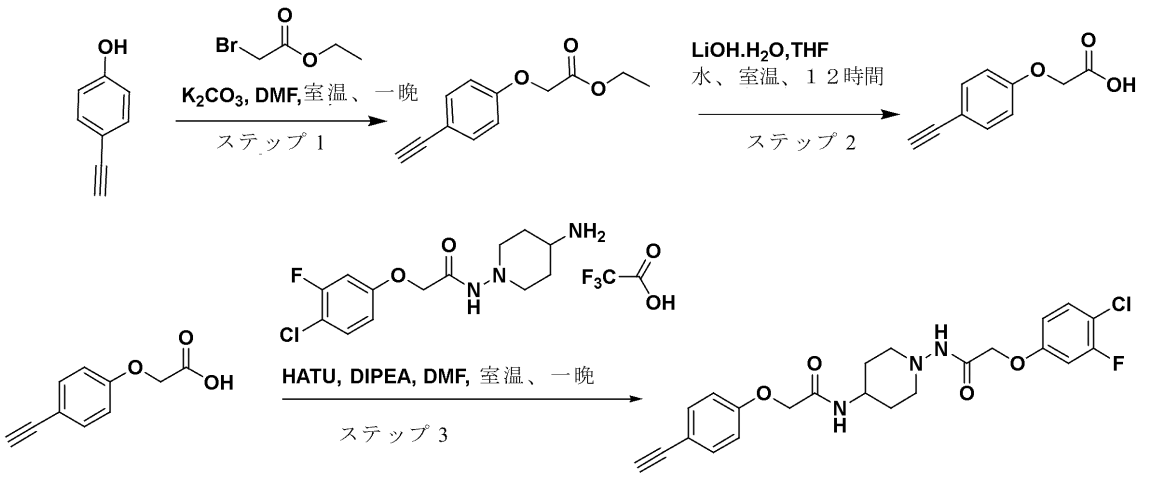
ＤＭＦ（５ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）２－（（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）メチル）オキシラン（０．０５１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１４ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー（溶出剤としてＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、Ｎ－（４－（（３－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェノキシ）アセトアミド（化合物７４－０．０６０ｇ、収率５０％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　４８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４６（ｔ、Ｊ＝８．９９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄ、Ｊ＝１１．４０、２．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．８２（ｓ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、１Ｈ）、３．９９（ｄｄ、Ｊ＝９．６５、３．９５Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．８７（ｄ、Ｊ＝１０．５２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．５６～２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．９０（ｓ、１Ｈ）、１．８１（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３３（ｄ、Ｊ＝９．２１Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３６２】

実施例５７

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－エチニルフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化５９７】



ステップ１－エチル２－（４－エチニルフェノキシ）アセテートの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中４－エチニルフェノール（０．１００ｇ、０．８４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．２３３ｇ、１．６９４ｍｍｏｌ、２．０当量）および２－ブロモ酢酸エチル（０．２１２ｇ、１．２７１ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＴＬＣおよびＬＣＭＳによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ：ヘキサン

中０～１０％ＥＡの溶出）によって精製して、標題化合物エチル２－（４－エチニルフェノキシ）アセテート（０．０９０ｇ、５２．３２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　２０４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７．４３（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、４．６２（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝７．０２Ｈｚ、２Ｈ）、３．００（ｓ、１Ｈ）、１．２９（ｔ、Ｊ＝７．２４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３６３】

ステップ２－２－（４－エチニルフェノキシ）酢酸の合成

ＴＨＦ（３ｍｌ）中エチル２－（４－エチニルフェノキシ）アセテート（０．０９０ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、水（２ｍｌ）中ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０２７ｇ、０．６６１ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。生成物形成を、ＴＬＣによって確認した。反応混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で洗浄した。水性層を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（３０ｍＬ×２）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して、２－（４－エチニルフェノキシ）酢酸（０．０７５ｇ、収率９７．４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　１７６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ１３．０６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．４０（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｍ、Ｊ＝８．７７Ｈｚ、２Ｈ）、４．６４～４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、１Ｈ）。

【０３６４】

ステップ３－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－エチニルフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中Ｎ－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（０．１００ｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加し、５分間撹拌した。２－（４－エチニルフェノキシ）酢酸（０．０６３ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４８１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物形成を、ＬＣＭＳによって確認した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（４－（２－（４－エチニルフェノキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（化合物３７）とした。ＬＣＭＳ　４６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６５】

生物学的実施例

実施例Ｂ１－ＡＴＦ４発現阻害アッセイ

ＡＴＦ４レポーターは、開始メチオニンを欠くホタルルシフェラーゼコード配列の上流にＡＴＦ４のヒト全長５'ＵＴＲ（ＮＣＢＩ受託番号ＢＣ０２２０８８．２）を融合することによって調製した。融合配列を、標準方法を使用して、ｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１ａ－Ｃ－Ｍｙｃ－ＤＤＫ－ＩＲＥＳ－Ｐｕｒｏクローニングベクター（Ｏｒｉｇｅｎ＃ＰＳ１００８５）にクローニングした。ウイルス生成を、Ｌｅｎｔｉ－Ｘ（商標）パッケージングシングルショットプロトコル（　Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ　＃６３１２７６）を使用することによって実施した。ウイルス粒子を使用して、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（ＡＴＣＣ　＃ＣＲＬ－３２１６、ＡＴＣＣ　Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）を形質導入し、その後、ピューロマイシンで選択して、安定発現細胞株を作製した。１０％熱不活性化胎児ウシ血清（Ｇｉｂｃｏ　＃１６０００－０４４）、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ　＃２５０３０－０８１）、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシン（Ｇ

ｉｂｃｏ　＃１５１４０－１２２）を添加したＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃ＳＨ３００２３．０２）中、細胞を３７℃および５％CO_2で維持した。

【０３６６】

ＡＴＦ４ルシフェラーゼレポーターを有するＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ウェル当たり１０，０００個の細胞で９６ウェルプレート（Ｎｕｎｃ）に播種した。細胞を、１００ｎＭまたは１μＭの存在下、１００ｎＭサプシガルギン（Ｔｇ）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　＃Ｔ９０３３）で播種した２日後に処理した。選択された化合物の半最大阻害濃度（IC_{50}）の評価のために、用量応答アッセイを行った。化合物を、０．１ｎＭ～１μＭの範囲のＤＭＳＯを使用して連続希釈した。処理なしの細胞またはＴｇ単独で処理した細胞を、対照として使用した。細胞を含むアッセイプレートを３７℃で３時間インキュベートした。

【０３６７】

製造業者によって指定されたルシフェラーゼアッセイシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ＃Ｅ１５０１）を使用して、ルシフェラーゼ反応を行った。Ｃｙｔａｔｉｏｎ－５マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）を使用して、１秒の積分時間および１１０のゲインで発光を読み取った。Ｔｇ処置（０％阻害）および未処置細胞（１００％阻害）に相対発光単位を正規化し、ＡＴＦ４阻害の百分率を計算した。

【０３６８】

１００ｎＭまたは１μＭのある特定の試験化合物の存在下でのＴｇでの誘導後のＡＴＦ４阻害の百分率を、表２に示す。表２に示されるのは、ある特定の試験化合物の計算されたＩＣ$_{50}$である。ＩＳＲストレス条件下（Ｔｇによる処理から生じる）で、ＡＴＦ４発現は概して上方制御される。したがって、試験化合物の結果としてのＡＴＦ４発現の阻害は、ＩＳＲ経路の抑制を示す。

【０３６９】

ＩＳＲＩＢ（トランス－Ｎ，Ｎ'－１，４－シクロヘキサンジイルビス［２－（４－クロロフェノキシ）－アセトアミド）は、５ｎＭのＩＣ$_{50}$でＡＴＦ４発現を阻害することが見出された（図１）。ＡＴＦ４発現の阻害に大きな効力があるにもかかわらず、ＩＳＲＩＢは、これらのストレス条件下でグローバルタンパク質翻訳が減少するとき、タンパク質合成を完全に回復することができない。２００倍までのより高い濃度であっても、そのＩＣ$_{50}$値－ＩＳＲＩＢは部分的にタンパク質翻訳を回復するのみである（図２）。化合物４は、ストレス条件下でのＡＴＦ４発現の阻害に対して大きな効力を有し（図３）、ＥＲストレス媒介抑制下でのグローバルタンパク質翻訳の回復および１００％回復を超えることにおいてはるかに優れている（図４）。

【表２】

表２

化合物番号	100nMでのATF4阻害%	1μMでのATF4阻害%	ATF4阻害 IC_{50} (nM)
1	93.7	97.9	3.6
2	87.1	97.6	18.4
3	88.1	92.2	10.6
4	93.2	94.7	3.1
5	85.7	93.7	18.8
6	75.9	83.8	30.8
7	16.1	13.9	>1,000
8	44.2	70.9	152.6
9	77.1	86.8	<100
10	68.2	87.2	<100
11	67.8	90.5	<100
12	69.4	88.5	<100
13	60.7	86.7	<100
14	89.3	98.9	10.2
15	87.8	100	12.4
16	46.3	91.6	124.7
17	58.6	92.7	79.1

化合物番号	100nMでのATF4阻害％	1μMでのATF4阻害％	ATF4阻害IC_{50} (nM)
18	59.1	94.6	76.3
19	87.3	95.8	11.5
20	24.7	33.7	>10,000
21	68.6	86.9	61.9
22	87.5	92.8	10.3
23	67.2	89.3	55.6
24	88.0	99.5	32.2
25	8.1	8.5	>1,000
26	37.5	49.4	該当なし
30	29.5	97.1	187.3
31	94.8	92.7	4.16
32	85.7	92.4	12.0
35	92.1	91.6	<100
39	91.0	91.5	<100
44	51.5	82.0	150.9
45	92.7	92.4	2.6
46	100	99.3	3.6
47	98.2	99.0	1.98
48	96.5	97.4	3.36
49	55.4	100	69.7
50	97.2	100	1.93
51	79.3	100	19.8
52	75.3	81.2	26.9
53	36.1	69.8	268
54	87.2	97.2	1.6
55	58.1	80.5	101.7
56	63.4	75.6	71.7
57	25.9	39.8	>10,000
58	86.5	97.6	5.7
59	38.8	66.0	569.6
60	92.6	94.6	1.5
61	72.4	86.6	29.4
62	85.9	88.8	<100
63	14.8	84.6	<1,000
64	20.0	56.6	該当なし
65	22.6	80.5	<1,000
66	0	0	>1,000
67	3.6	27.8	>1,000
68	9.0	50.9	該当なし
69	37.0	78.1	<1,000
70	0.4	21.4	>1,000
71	83.4	89.9	<100

【０３７０】

実施例Ｂ２－ＡＴＦ４発現阻害アッセイ

１０％胎児ウシ血清（ＦＢＳ）、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを添加したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）中、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を３７℃および５％$ＣＯ_2$で維持した。密集度が８０％に達した後、細胞を分離し、完全培地中、６ウェルプレートに播種し、一晩回復させ、

０．１ｎＭ～１０μＭの範囲の様々な濃度の存在下で、１００ｎＭタプシガルギン（Ｔｇ）で３時間処理した。処理なしの細胞（ビヒクル）またはＴｇ単独で処理した細胞を、対照として使用した。

【０３７１】

Ｔｇおよび試験化合物による３時間の処理後、細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ溶解緩衝液で溶解した。溶解物を１．５ｍｌのチューブに移し、３分間超音波処理し、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して総タンパク質量を定量化した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０３７２】

ＡＴＦ４（１１８１５）抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）－複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出し、ゲルイメージング装置（Ｃｈｅｍｉｄｏｃ）によって撮影した。

【０３７３】

ＩＳＲストレス条件下（Ｔｇによる処理から生じる）で、ＡＴＦ４発現は概して上方制御される。したがって、試験化合物の結果としてのＡＴＦ４発現の阻害は、ＩＳＲ経路の抑制を示す。

【０３７４】

非ストレス状態（ビヒクル）での、またはＴｇストレス単独での、または示される濃度の化合物５８の存在下でのＡＴＦ４発現を、図６に示す。アクチン発現をローディング対照として使用した。化合物５８は、用量に依存して、Ｔｇ治療下でＡＴＦ４の発現を阻害する。

【０３７５】

実施例Ｂ３－タンパク質翻訳アッセイ

１０％胎児ウシ血清、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを添加したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）中、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞を３７℃および５％CO_2で維持した。密集度が８０％に達した後、細胞を分離し、完全培地で６ウェルプレートに播種し、一晩回復させ、１μＭの試験化合物（非ストレス状態でタンパク質合成レベルを評価するため）で２時間、または１００ｎＭまたは１μＭの試験化合物で１時間処理し、次いで、３００ｎＭのＴｇならびに１００ｎＭまたは１μＭの試験化合物（ストレス状態でタンパク質合成の回復を評価するため）で共処理した。Ｔｇ単独で処理した細胞を、対照として使用した。

【０３７６】

２時間の処理後、１０μｇ／ｍｌのピューロマイシン（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　＃Ｐ８８３３）を含む完全培地を加え３０分間おくことによって培地を置き換えた。培地を除去し、細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ溶解緩衝液で溶解した。溶解物を１．５ｍｌチューブに移し、３分間超音波処理し、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して総タンパク質を定量化した。等量のタンパク質（３０μｇ）をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０（Ｍｅｒｃｋ　＃Ｓ６９９６１８４　５０５）および３％ウシ血清アルブミン（Ｒｏｃｋｌａｎｄ　＃ＢＳＡ－５０）を添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０３７７】

ピューロマイシン（１２Ｄ１０）（Ｍｅｒｃｋ　＃ＭＡＢＥ３４３）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　＃Ａ５４４１）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲ

Ｐ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０３７８】

培地単独またはある特定の試験化合物の存在下での非ストレス細胞（Ｔｇ処理なし）におけるタンパク質合成の増加パーセントを、表３に示す。レベルの百分率を、１００％タンパク質合成に対応する培地単独条件に正規化した。ある特定の化合物は、ベースラインを上回るタンパク質合成を刺激し、これらの試験化合物が、非ストレス細胞におけるタンパク質合成の増加をもたらすことを示す。

【０３７９】

１００ｎＭまたは１μＭの試験化合物によるストレス細胞（Ｔｇ処理による）におけるタンパク質合成の回復パーセントをまた表３に示す。レベルを、培地単独およびＴｇ単独条件に正規化し、それぞれ１００％および０％に対応する。

【表３】
表３

化合物番号	非ストレス細胞におけるタンパク質合成％(1μM試験化合物)	タンパク質発現の回復％(100nM試験化合物)	タンパク質発現の回復％(1μM試験化合物)
1	111.9	88.6	218.3
2	87.5	40.2	123.2
3	152.3	81.6	190.0
4	105.4	83.5	169.2
5	134.6	-7.1	109.5
6	97.9	16.7	105.1
8	121.4	該当なし	52.1
14	138.9	該当なし	174.7
15	119.2	該当なし	247.9
16	66.1	該当なし	-5.5
17	117.3	該当なし	188.2
18	89.3	該当なし	142.7
19	115.4	該当なし	174.7
20	154.7	該当なし	358.4
21	129.3	該当なし	236.3
22	94.8	該当なし	105.4
23	177.9	該当なし	249.0
24	143.6	該当なし	183.0
30	49.3	該当なし	31.7
31	155.4	該当なし	146.2
32	115.7	該当なし	74.8
44	146.3	該当なし	120.0
45	114.1	該当なし	82.3
46	114.4	該当なし	63.3
47	89.4	該当なし	46.7
48	85.3	該当なし	76.2
49	82.3	該当なし	70.7
50	96.8	該当なし	7.4
51	110.4	該当なし	22.1
52	113.1	該当なし	75.8
53	83.7	該当なし	46.2
54	99.7	該当なし	69.9
55	109.9	該当なし	49.6

化合物番号	非ストレス細胞におけるタンパク質合成％(1μM試験化合物)	タンパク質発現の回復％(100nM試験化合物)	タンパク質発現の回復％(1μM試験化合物)
56	154.7	該当なし	46.1
57	138.6	該当なし	69.6
58	164.4	該当なし	118.4
59	179.7	該当なし	98.7
60	140.4	該当なし	126
61	195.2	該当なし	171
62	99.5	該当なし	40.2
63	107.4	該当なし	16.4
64	109.2	該当なし	34.7
65	99.0	該当なし	51.1
66	84.9	該当なし	17.6
67	80.0	該当なし	27.6
68	81.8	該当なし	49.3
69	128.8	該当なし	43.1

【０３８０】

実施例Ｂ４－Ａβ刺激下でのＡＴＦ４阻害アッセイ

家族性アルツハイマー病変異Ｖ７１７Ｆが組み込まれているヒトＡＰＰ７５１を安定して発現するチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞を、Ａβモノマーおよび低－ｎオリゴマーの源として使用した。７ＰＡ２　ＣＨＯ細胞と称されるこれらの細胞を、１０％胎児ウシ血清、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌペニシリン、ストレプトマイシン、ならびに２００μｇ／ｍｌ　Ｇ４１８を含むダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）を有する１００ｍｍディッシュに培養した。密集度が９０～１００％に達すると、細胞を５ｍＬのグルタミンおよび血清を含まないＤＭＥＭで洗浄し、５ｍＬの同じＤＭＥＭ中約１６時間インキュベートした。調整した培地（ＣＭ）を回収した。

【０３８１】

１０％胎児ウシ血清（ＦＢＳ）、ペニシリン、およびストレプトマイシンを添加したＲＰＭＩ　１６４０培地中、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を３７℃および５％CO_2で維持した。密集度が８０％に達した後、細胞を分離し、完全培地中、６ウェルプレートに播種し、４８時間回復させ、１ｎＭ～１０μＭの範囲の様々な濃度における化合物５８の存在下、ＷＴ　ＣＨＯ細胞（ｗｔＣＭ）または７ＰＡ２　ＣＨＯ細胞（７ＰＡ２ＣＭ）からのＣＭで１６時間処理した。

【０３８２】

１６時間の処理後、培養培地を除去し、細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ溶解緩衝液で溶解した。溶解物を１．５ｍｌチューブに移し、３分間超音波処理した。ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して総タンパク質を定量化した。等量のタンパク質（３０μｇ）をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０３８３】

ＡＴＦ４（１１８１５）抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出し、ゲル

イメージング装置（Ｃｈｅｍｉｄｏｃ）によって撮影した。

【０３８４】

７ＰＡ２　ＣＨＯ細胞からのＣＭと共に単独でインキュベートした後、または示される濃度の化合物５８の存在下でのＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるＡＴＦ４発現を、図７に示す。アクチン発現をローディング対照として使用した。化合物５８は、用量に依存して、Ａβオリゴマー処理の存在下でＡＴＦ４の発現を阻害する。

【０３８５】

実施例Ｂ５－電気生理学および長期増強

海馬スライスを、Ａｒｄｉｌｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐａｎｎｅｘｉｎ　１　ｒｅｇｕｌａｔｅｓ　ｂｉｄｉｒｅｃｔｉｏｎａｌ　ｈｉｐｐｏｃａｍｐａｌ　ｓｙｎａｐｔｉｃ　ｐｌａｓｔｉｃｉｔｙ　ｉｎ　ａｄｕｌｔ　ｍｉｃｅ．Ｆｒｏｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ，ｖｏｌ．８，ａｒｔ．３２６（２０１４）に記載されるように調製した。６～９ヶ月齢のＷＴ　Ｃ５７ＢＬ／６またはトランスジェニックＡＰＰ／ＰＳ１マウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ　３４８２９－ＪＡＸ）をイソフルランで深く麻酔し、それらの脳を迅速に取り出した。各動物からの５～１０スライス（３５０μｍ）を、ビブラトーム（Ｌｅｉｃａ　ＶＴ１２００Ｓ、Ｌｅｉｃａ　Ｍｉｃｒｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｎｕｓｓｌｏｃｈ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して氷冷解剖緩衝液中で切り出した。条件刺激の２０分前に、スライスを５μＭのＩＳＲＩＢ（トランス－Ｎ，Ｎ′－１，４－シクロヘキサンジイルビス［２－（４－クロロフェノキシ）－アセトアミド）またはビヒクル（０．１％ＤＭＳＯを含む完全培地）と共にインキュベートした。同心双極刺激電極を通じて送達された０．２ｍｓのパルスでシャッファー側枝を刺激することによってシナプス応答を誘発し、ＣＡ１サブフィールドの放線状層において細胞外で記録した。０．１Ｈｚで送達された４シータバースト刺激（ＴＢＳ）（１００Ｈｚでの４パルスを１０連；５Ｈｚのインターバースト間隔）によって、長期増強（ＬＴＰ）を誘導した。興奮性シナプス後場電位（ｆＥＰＳＰ）に基づくＬＴＰの大きさを、刺激を調整した６０分後に記録された応答の平均（ベースラインに正規化）として計算した。同様の実験は、ＩＳＲＩＢの代わりに試験化合物を使用して行うことができる。

【０３８６】

ＩＳＲＩＢの結果を図５Ａおよび５Ｂに示す。ビヒクルで処理したＷＴ　Ｃ５７ＢＬ／６およびＡＰＰ／ＰＳ１マウスの両方からのスライスの処理は、刺激の６０分後にＬＴＰをもたらし、ＡＰＰ／ＰＳ１試料は有意に低減されたＬＴＰを示した。しかしながら、ＩＳＲＩＢによるＡＰＰ／ＰＳ１マウスからのスライスの処理は、部分的なＬＴＰ回復をもたらした。

【０３８７】

実施例Ｂ６－加齢マウスにおける学習記憶

野生型１９ヶ月齢の雄のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを８方向放射状水迷路（ＲＡＷＭ）で使用して、海馬媒介性学習記憶を測定する。迷路には、それぞれ長さ４１ｃｍの８個アームを有する、直径１１８．５ｃｍ、および高さ２５ｃｍのプールと、移動可能な脱出プラットフォームが含まれる。プールに、白い塗料（Ｃｒａｙｏｌａ，５４－２１２８－０５３）を加えることによって不透明にした水を充填する。実験中は脱出プラットフォームが隠されたままとなっている。視覚的な手がかりを、迷路を探索する動物にそれらが見えるように、部屋の周りに配置する。

【０３８８】

９匹のマウスに、蒸留水中の５０％ポリエチレングリコール（ＰＥＧ－４００）中に製剤化された５ｍｇ／ｋｇの試験化合物を腹腔内注射し、他の９匹の動物に、対照群として蒸留水中の５０％ＰＥＧ－４００のビヒクルを腹腔内注射する。動物には、１日６回の試験を２日間行う。動物に、脱出プラットフォームを位置特定するために１分間与える。プラットフォームを見つけることに成功したとき、動物は、それらの収容ケージに戻される前に１０秒間そこにとどまる。試験に失敗したとき、動物は脱出プラットフォームに誘導され、その後１０秒後にそれらの収容ケージに戻される。

【０３８９】
行動試験を記録し、動画追跡および分析セットアップ（Ｅｔｈｏｖｉｓｉｏｎ ＸＴ８．５、Ｎｏｌｄｕｓ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を使用して採点する。プログラムは、試験ごとに行われた間違ったアームへの進入の数（エラーの数と呼ばれる）を自動的に分析する。最後の３回の試験を平均して、訓練後の学習記憶を判定する。
【０３９０】
行動試験の終了時に、動物を屠殺し、海馬を抽出し、直ちに液体窒素中で凍結し、次いで、－８０℃で保存する。次いで、凍結試料を、氷冷溶解緩衝液（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ９８０３）ならびにプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）中のＴ １０ ｂａｓｉｃ ＵＬＴＲＡ－ＴＵＲＲＡＸ（ＩＫａ）で均質化した。溶解物を３分間超音波処理し、４℃で２０分間、１３，０００ｒｐｍで遠心分離する。上清中のタンパク質濃度を、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して判定する。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填する。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブする。
【０３９１】
ＡＴＦ４（１１８１５）抗体（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用する。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出する。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行う。
【０３９２】
海馬におけるβアクチン発現に正規化されたＲＡＷＭタスクの結果およびＡＴＦ４発現のレベルを報告することができる。
【０３９３】
実施例Ｂ７－外傷性脳損傷（ＴＢＩ）後の学習記憶、長期記憶、および社会的行動
野生型３ヶ月齢の雄のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを、ＴＢＩまたは偽手術に無作為に割り当てる。動物に麻酔し、２％イソフルランで維持し、非外傷性耳棒を有する定位フレームに固定する。それらの頭皮の毛を取り除き、目の軟膏およびベタジンを、それぞれそれらの目および頭皮に塗布する。頭蓋骨を露出させるために中線切開を行う。制御された皮質衝撃モデル（Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１４ Ａｕｇ；１７（８）：１０７３－８２）を使用して、右頭頂葉において片側ＴＢＩを誘導する。マウスは、電動マイクロドリルを使用して、頭蓋骨の一部を除去する直径３．５ｍｍの開頭術を受ける。開頭術の座標は、ブレグマを基準として、前方前後方向－２．００ｍｍおよび内外方向＋２．００ｍｍである。開頭術後、電磁衝撃器（Ｌｅｉｃａ）に取り付けられた３ｍｍの凸状先端を使用して挫傷を誘導する。挫傷深さは、３００ｍｓにわたって維持された４．０ｍ／ｓの速度で、硬膜から０．９５ｍｍに設定する。これらの損傷パラメータを、海馬を標的にするが貫通しないように選択する。偽動物は、開頭手術を受けたが、限局性損傷はなかった。限局性ＴＢＩ手術後、頭皮を縫合し、動物を３７℃に設定されたインキュベーションチャンバーで回復させる。通常の歩行および毛繕い行動を見せた後、動物をそれらのホームケージに戻す。正常な行動および重量維持に呈されるように、外科手術からの回復を実験の期間中に監視する。
【０３９４】
損傷から２８日後（ｄｐｉ）、動物をＲＡＷＭアッセイで試験する（上記の実施例Ｂ６を参照されたい）。動物には、学習試験中に１２回の試験、記憶試験中に４回の試験を行う。学習試験の最後の３回の試験、および記憶試験の４回の試験すべてを平均して、学習記憶（学習試験）および長期記憶（記憶試験）を判定する。
【０３９５】
行動試験（２７ｄｐｉ）の１日前に始まり、学習試験日の最終試験の各々の後（２８お

よび２９ｄｐｉ）、および社会的行動試験の前（４２ｄｐｉ、以下を参照されたい）に、合計４回の注射で、蒸留水中の５０％ＰＥＧ－４００中に製剤化された５ｍｇ／ｋｇの試験化合物（ｎ＝１０）、またはビヒクル（蒸留水中の５０％ＰＥＧ－４００；ＴＢＩ群についてはｎ＝１０、および偽群についてはｎ＝８）を動物に腹腔内注射する。長期記憶が３５日目ｄｐｉに試験されたときは、注射をしない。

【０３９６】

処置されたマウスの社会的傾向を定量化するために、新規の同種マウスと過ごす時間をＣｒａｗｌｅｙの3チャンバーボックスで測定した（Ｊ Ｖｉｓ Ｅｘｐ．２０１１；（４８）：２４７３）。処置された動物を放置して、習慣化のために3つすべての空のチャンバーを自由に１０分間探索させる。社会的ペアのマウスを装置の片側の収容ケージに配置し、マウスが装置全体を１０分間自由に探索できるように、処置された動物を反対側のチャンバーに配置する。以前に会ったことのない動物と過ごした時間を記録する。処置されたマウスと収容ケージとの間の直接接触または収容ケージの周りの３～５ｃｍの領域に対象マウスが体をのばすことは、活性接触としてカウントされる。

【０３９７】

マウスにおけるＴＢＩ後の学習記憶、長期記憶、および社会的行動が報告され得る。

【０３９８】

実施例Ｂ８－断食誘発性筋萎縮

Ｆｕｎｄａｃｉｏｎ Ｃｉｅｎｃｉａ&Ｖｉｄａ Ｃｈｉｌｅ（Ｓａｎｔｉａｇｏ，Ｃｈｉｌｅ）のビバリウムから得られた野生型８週齢の雄のＢａｌｂ／ｃマウスを使用した。マウスを、１２時間：１２時間の明暗サイクルで、２５℃で維持された部屋で、独立したプラスチックケージに収容した。

【０３９９】

絶食手順の２４時間前および2日間の期間、動物を重量測定し、蒸留水中のビヒクル（５０％ポリエチレングリコール４００（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｐ３２６５）またはビヒクル溶液中に製剤化された１０ｍｇ／ｋｇの試験化合物の給餌チューブ（１５ゲージ）を介して経口投与を受ける。

【０４００】

２日間の絶食の後、動物を重量測定し、屠殺した。両後肢から大腿四頭筋を取り出し、重量測定した。適宜に飼料および水を得たマウスを対照として使用した。

【０４０１】

タンパク質合成のインビボ測定のために、ピューロマイシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｐ８８３３）を、体積２００μＬのＰＢＳ中０．０４μｍｏｌ／ｇ体重で調製し、その後、筋肉回収の３０分前に、ＩＰ注射を介して動物に投与した。

【０４０２】

回収時に、筋肉を直ちに液体窒素中で凍結し、次いで、－８０℃で保存した。次いで、凍結筋肉を、氷冷溶解緩衝液（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ９８０３）ならびにプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）中のＴ １０ ｂａｓｉｃ ＵＬＴＲＡ－ＴＵＲＲＡＸ（ＩＫａ）で均質化した。溶解物を3分間超音波処理し、４℃で２０分間、１３，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清中のタンパク質濃度を、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して判定した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４０３】

ピューロマイシン（１２Ｄ１０）（Ｍｅｒｃｋ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）ＡＴＦ４（Ａｂｃａｍ）、アトロギン－１（ＥＣＭ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＭｕＲＦ－１（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－ Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ

）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０４０４】

摂食マウスおよびビヒクルまたは化合物５８のいずれかで処置された絶食マウスの重量を、図８Ａに示す。試験開始時（０日目）の重量に対する試験終了時の重量の割合としてマウス重量の割合を計算し、０日目の摂食マウスの重量は１００％に対応する。

【０４０５】

異なる群からの大腿四頭筋の重量を図８Ｂに示す。

【０４０６】

ビヒクルまたは化合物５８で処置された摂食または絶食動物からの各マウスの大腿四頭筋試料におけるピューロマイシン標識の免疫ブロットを、図８Ｃに示す。各レーンは、各マウスに由来する試料に対応する。各群からの筋肉におけるタンパク質合成のパーセントを図８Ｄに示す。１００％に対応する対照マウス（摂食）からのタンパク質合成レベルに対するパーセントとして、百分率を図８Ｃから計算した。

【０４０７】

摂食マウス、またはビヒクルもしくは化合物５８で処置された絶食マウスに由来する大腿四頭筋のＡＴＦ４および筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１の発現を、図８Ｅに示す。図８ＥからのＡＴＦ４およびアトロギン発現のパーセントを、それぞれ図８Ｆおよび８Ｇに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する対照マウス（摂食）からの発現に対するパーセントとして百分率を計算した。化合物５８による絶食マウスの処置は、ビヒクル処置した絶食マウスと比較して、ＡＴＦ４およびアトロギン－１発現の両方の低減をもたらし、対照マウス（摂食）で観察されたレベルと同等であった。

【０４０８】

実施例Ｂ９－固定化誘発性筋萎縮

Ｆｕｎｄａｃｉｏｎ Ｃｉｅｎｃｉａ＆Ｖｉｄａ Ｃｈｉｌｅ（Ｓａｎｔｉａｇｏ，Ｃｈｉｌｅ）のビバリウムから得られた野生型８週齢の雄のＢａｌｂ／ｃマウスを使用した。マウスを独立したプラスチックケージに収容し、１２時間：１２時間の明暗サイクルで、２５℃で維持された部屋で適宜給餌した。

【０４０９】

固定化手順の２４時間前および３日間の期間、動物は、蒸留水中のビヒクル（５０％ポリエチレングリコール４００（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｐ３２６５）またはビヒクル中に製剤化された１０ｍｇ／ｋｇの試験化合物の、給餌チューブ（１５ゲージ）を介した経口投与を受ける。

【０４１０】

一方の後肢を四肢の上と下に置いたプラスチック棒で固定し、医療用接着包帯で固定する。動物を毎日監視した。固定化手順により、固定された脚のみの移動を防ぐ。３日後、動物を屠殺し、両後肢から腓腹筋を取り出し、反対側の非固定脚を内部対照として使用する。

【０４１１】

タンパク質合成のインビボ測定のために、ピューロマイシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｐ８８３３）を、体積２００μｌのＰＢＳ中０．０４μｍｏｌ／ｇ体重で調製し、その後、筋肉回収の３０分前に、腹腔内注射を介して動物に投与する。

【０４１２】

回収時に、筋肉を直ちに液体窒素中で凍結し、次いで、－８０℃で保存した。凍結筋肉を、氷冷溶解緩衝液（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ９８０３）ならびにプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）中のＴ １０ ｂａｓｉｃ ＵＬＴＲＡ－ＴＵＲＲＡＸ（ＩＫａ）で均質化した。溶解物を３分間超音波処理し、４℃で２０分間、１３，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清中のタンパク質濃度を、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して判定する。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填する。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．

１％Ｔｗｅｅｎ ２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４１３】

ピューロマイシン（１２Ｄ１０）（Ｍｅｒｃｋ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）ＡＴＦ４（Ａｂｃａｍ）、アトロギン－１（ＥＣＭ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＭｕＲＦ－１（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－ Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出する。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行う。

【０４１４】

ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスからの可動および固定後肢の腓腹筋試料におけるピューロマイシン標識の免疫ブロットを、図９Ａに示す。各レーンは、示される後肢に由来する試料に対応する。

【０４１５】

ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスに由来する腓腹筋からの可動および固定後肢切片におけるタンパク質合成のパーセントを、図９Ｂに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する対照マウス（ビヒクル処置）の可動肢からのタンパク質合成レベルに対するパーセントとして百分率を計算した。

【０４１６】

ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの可動および固定後肢に由来する腓腹筋のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を、図９Ｃに示す。図９ＣからのＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現のパーセントを、それぞれ図９Ｄ、９Ｅ、および９Ｆに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する対照マウス（ビヒクル）からの可動後肢の発現に対するパーセントとして百分率を計算した。化合物５８による固定動物の処置は、ビヒクルで処置された固定動物と比較して、ＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現の低減を促進する。

【０４１７】

実施例Ｂ１０－悪液質誘発性筋萎縮

Ｆｕｎｄａｃｉｏｎ Ｃｉｅｎｃｉａ&Ｖｉｄａ Ｃｈｉｌｅ（Ｓａｎｔｉａｇｏ，Ｃｈｉｌｅ）のビバリウムから得られた野生型６週齢の雄のＢａｌｂ／ｃマウスを使用した。マウスを、１２時間：１２時間の明暗サイクルで、２５℃で維持された部屋で、独立したプラスチックケージに収容した。

【０４１８】

$1x10^6$個のＣＴ２６結腸癌細胞株（ＡＴＣＣ ＃ＣＲＬ－２６３８、ＡＴＣＣ Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）を、記載されるように、悪液質誘発性筋萎縮の誘発のために各動物の右下側腹部に皮下注射した（Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１２ Ｊｕｎ １２；３：８９６）。非注射動物を対照として使用した。腫瘍細胞注射後７日目に、動物を２つの群に無作為化し、蒸留水中の５０％ポリエチレングリコール（ＰＥＧ－４００）中に製剤化された１０ｍｇ／ｋｇの試験化合物、またはビヒクル（蒸留水中の５０％ＰＥＧ－４００）で、１２日間毎日経口胃管投与によって処置した。

【０４１９】

１２回の処置の後、動物を屠殺し、両後肢から腓腹筋を取り出した。腫瘍を有さないマウスに由来する筋肉を対照として使用した。

【０４２０】

回収時に、筋肉を直ちに液体窒素中で凍結し、次いで、－８０℃で保存した。次いで、凍結筋肉を、氷冷溶解緩衝液（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ９８０３）ならびにプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）中のＴ １０ ｂａｓｉｃ ＵＬＴＲＡ－ＴＵＲＲＡＸ（ＩＫａ）で均質化した。溶解物を３分間超音波処理し、４℃で２０

分間、１３，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清中のタンパク質濃度を、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して判定した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４２１】

ＡＴＦ４（Ａｂｃａｍ）、アトロギン－１（ＥＣＭ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＭｕＲＦ－１（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－　Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０４２２】

対照およびビヒクルまたは化合物５８で処置されたＣＴ２６腫瘍を有するマウスに由来する腓腹筋のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を、図１０Ａに示す。図１０ＡからのＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現のパーセントを、それぞれ図１０Ｂ、１０Ｃ、および１０Ｄに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する腫瘍を有さないマウス（対照）の発現に対するパーセントとして百分率を計算した。化合物５８による腫瘍を有する動物の処置は、ビヒクルで処置された腫瘍を有する動物のものと比較して、筋肉におけるＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現の低減をもたらす。

【０４２３】

実施例Ｂ１１－脱神経誘発性筋萎縮

Ｆｕｎｄａｃｉｏｎ　Ｃｉｅｎｃｉａ&Ｖｉｄａ　Ｃｈｉｌｅ（Ｓａｎｔｉａｇｏ，Ｃｈｉｌｅ）のビバリウムから得られた野生型８週齢の雄のＢａｌｂ／ｃマウスを使用した。マウスを、１２時間：１２時間の明暗サイクルで、２５℃で維持された部屋で、独立したプラスチックケージに収容した。

【０４２４】

深く麻酔した後（医療用酸素中、イソフルランを吸入させた）、マウスを、一方の後肢から約２ｍｍの坐骨神経を外科的に除去することによって脱神経した。縫合糸を用いて切開部を閉じた。すべての手順を滅菌条件下で行い、マウスを毎日監視した。

【０４２５】

脱神経から７日後、動物は、蒸留水中のビヒクル（５０％ポリエチレングリコール４００（Ｓｉｇｍａ－　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｐ３２６５）またはビヒクル溶液中に製剤化された１０ｍｇ／ｋｇの化合物５８の、給餌チューブ（１５ゲージ）を介した経口投与を毎日受ける。

【０４２６】

脱神経の１４日後、動物を屠殺し、両後肢から前脛骨を取り出した。非脱神経後肢に由来する筋肉を対照として使用した。

【０４２７】

回収時に、筋肉を直ちに液体窒素中で凍結し、次いで、－８０℃で保存した。凍結筋肉を、氷冷溶解緩衝液（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　９８０３）ならびにプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）中のＴ　１０　ｂａｓｉｃ　ＵＬＴＲＡ－ＴＵＲＲＡＸ（ＩＫａ）で均質化した。溶解物を３分間超音波処理し、４℃で２０分間、１３，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清中のタンパク質濃度を、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して判定した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４２８】

ＡＴＦ４（Ａｂｃａｍ）、アトロギン－１（ＥＣＭ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＭｕＲＦ－１（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－ Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０４２９】

ビヒクルまたは化合物５８で処置されたマウスの対照および脱神経後肢に由来する前脛骨のＡＴＦ４ならびに筋肉萎縮マーカーであるアトロギン－１およびＭｕＲＦ－１の発現を、図１１Ａに示す。図１１ＡからのＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現のパーセントを、それぞれ図１１Ｂ、１１Ｃ、および１１Ｄに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する対照マウス（ビヒクル）からの非脱神経後肢の発現に対するパーセントとして百分率を計算した。化合物５８による脱神経動物の処置は、ビヒクルで処置された脱神経動物のものと比較して、筋肉におけるＡＴＦ４、アトロギン－１、およびＭｕＲＦ－１発現の低減をもたらす。

【０４３０】

実施例Ｂ１２－一過性遺伝子発現によるタンパク質生成

１０％胎児ウシ血清（ＦＢＳ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを添加したＤＭＥＭ中、ＣＨＯ細胞を３７℃および５％CO_2で維持した。密集度が８０％に達した後、細胞を分離し、完全培地中、６ウェルプレートに播種し、４８時間回復させた。次いで、細胞をＰＢＳで３回洗浄し、製造業者の説明書に従って、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ＬＴＸ （Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して１μｇのプラスミドｐＩＲＥＳ２－ＡｃＧＦＰ１（Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ ６３２４３５）でトランスフェクトした。トランスフェクション培地に培養培地単独（ビヒクル）または培養培地中の１μＭもしくは５μＭの化合物５８を添加した。

【０４３１】

２４時間の処理後、培養培地を除去し、細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ溶解緩衝液で溶解した。溶解物を１．５ｍｌチューブに移し、３分間超音波処理した。ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して総タンパク質を定量化した。等量のタンパク質（３０μｇ）をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４３２】

ＧＦＰ（ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０４３３】

未処理（ビヒクル）または１μＭもしくは５μＭの化合物５８による処置ＣＨＯ細胞における２４時間後のＧＦＰの発現を、図１２Ａに示す。図は、各抗体について同じ条件で調製した同じゲルの２つの切片を示す。図１２ＡからのＧＦＰの発現パーセントを図１２Ｂに示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１００％に対応する未処置状態（ビヒクル）のＧＦＰの発現に対するパーセントとして百分率を計算した。化合物５８による処置は、ＧＦＰタンパク質をコードするｐＩＲＥＳ－ＡｃＧＦＰの一過性トランスフェクション後のＧＦＰの発現の増加をもたらす。

【０４３４】

実施例Ｂ１３－前頭側頭型認知症細胞モデル

１０％胎児ウシ血清（ＦＢＳ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌペニシリン

、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを添加したＤＭＥＭ中、ＭＥＦ細胞を３７℃および５％CO_2で維持した。密集度が８０％に達した後、細胞を分離し、３×10^5細胞／ウェルの密度で完全培地中、６ウェルプレートに播種し、４８時間回復させた。次いで、プログラヌリンタンパク質のノックダウン発現を行うために、細胞をＰＢＳで３回洗浄し、製造業者の説明書に従って、その標的プログラヌリン（ＰＧＲＮ）遺伝子（Ｑｉａｇｅｎ　ＦｌｅｘｉＴｕｂｅ　ｓｉＲＮＡ混合物、カタログＮ°１０２７４１６）の低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）混合物で処理した。

【０４３５】

ＳｉＲＮＡ混合物を含むトランスフェクション培地に、ＯＰＴＩＭＥＭ培地単独（ＧＲＮ７）またはＯＰＴＩＭＥＭ培地中の１μＭもしくは５μＭの化合物５８を添加した。ＳｉＲＮＡ混合物なしのトランスフェクション培地（ビヒクル）およびＯＰＴＩＭＥＭ培地単独で培養した細胞（未処理）を、対照として使用した。

【０４３６】

４８時間の処理後、培養培地を除去し、細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ溶解緩衝液で溶解した。溶解物を１．５ｍｌチューブに移し、３分間超音波処理した。ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して総タンパク質を定量化した。等量のタンパク質（３０μｇ）をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上に充填した。タンパク質を０．２μｍのＰＶＤＦ膜（ＢｉｏＲａｄ）上に移し、０．１％Ｔｗｅｅｎ　２０および３％ウシ血清アルブミンを添加したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０４３７】

ＰＧＲＮ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）およびβアクチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）抗体を、一次抗体として使用した。ＨＲＰ複合体化二次抗体（Ｒｏｃｋｌａｎｄ）を用いて、強化化学発光（ＥＣＬウエスタンブロッティング基質、Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して免疫反応性バンドを検出した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを用いた密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

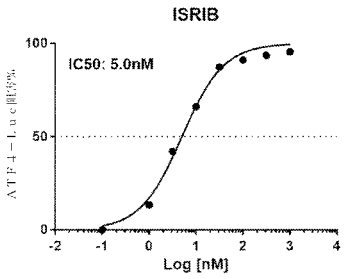
【０４３８】

未処理ＭＥＦ細胞（未処理）、またはｓｉＲＮＡ混合物なしのトランスフェクション培地で処理された（ビヒクル）もしくはｓｉＲＮＡ混合物単独でのトランスフェクション培地で処理されるか（ＧＲＮ７）、または１μＭもしくは５μＭの化合物５８の存在下でのＭＥＦにおける４８時間後のＰＧＲＮの発現を、図１３に示す。図は、各抗体について同じ条件で調製した同じゲルの２つの切片を示す。レベルをβアクチン発現に正規化し、１に対応するｓｉＲＮＡ単独条件（ＧＲＮ７）の存在下でのＰＧＲＮ発現に対する発現として倍率変化を計算した。化合物５８による処理は、ノックダウン状態におけるプログラヌリンの発現の増加をもたらす。

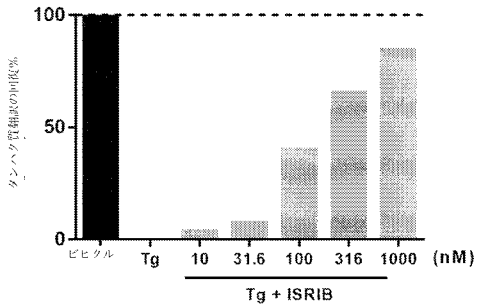
【０４３９】

刊行物、特許、特許出願、および公開された特許出願などの全体の参照は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

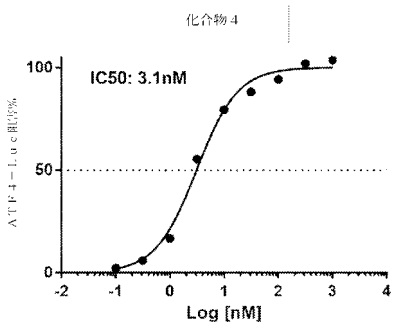
【図１】



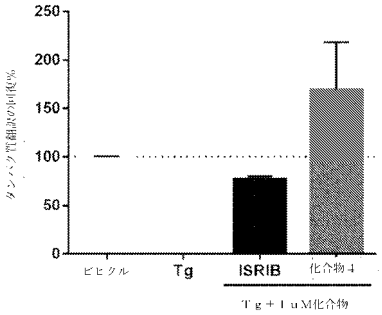
【図２】



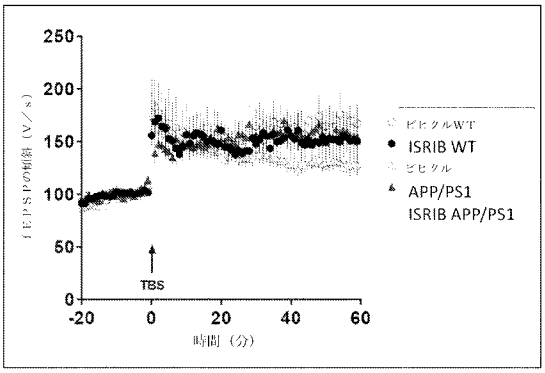
【図３】



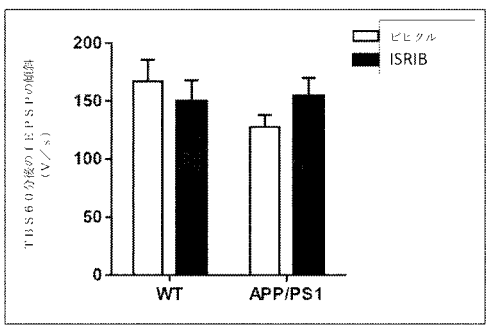
【図４】



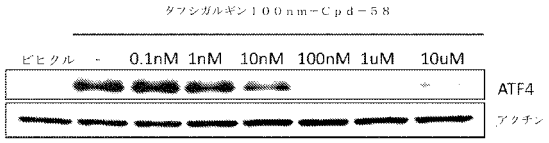
【図５Ａ】



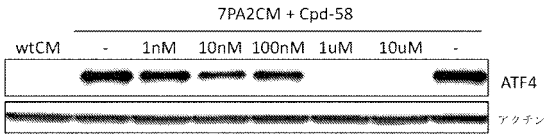
【図５Ｂ】



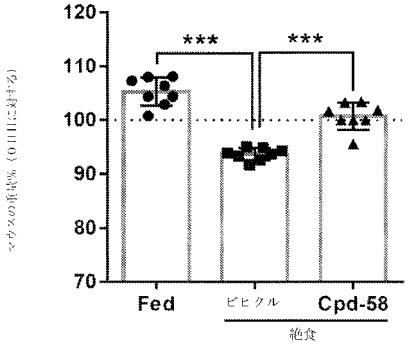
【図６】



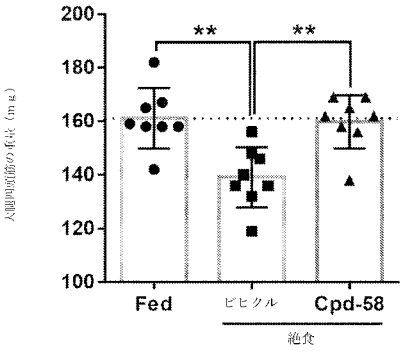
【図７】



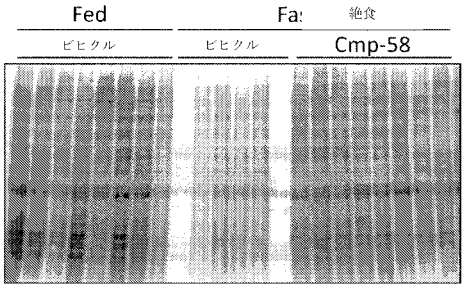
【図８Ａ】



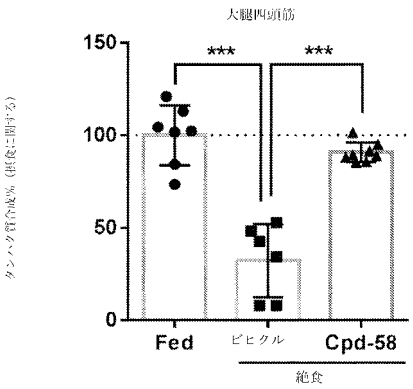
【図８Ｂ】



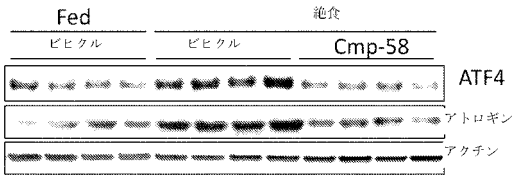
【図８Ｃ】



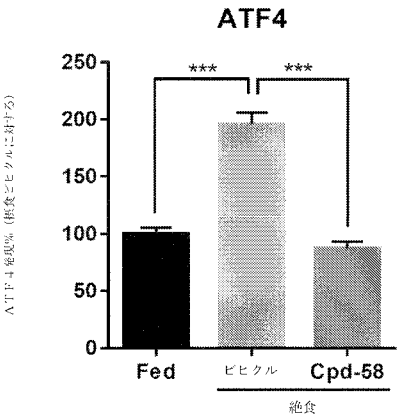
【図８Ｄ】



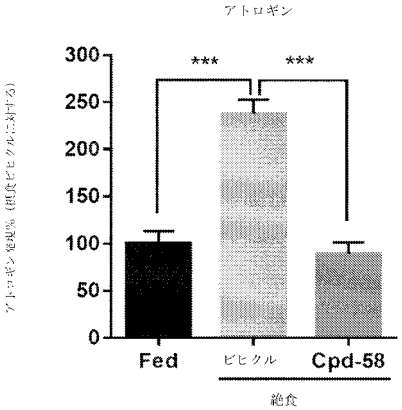
【図８Ｅ】



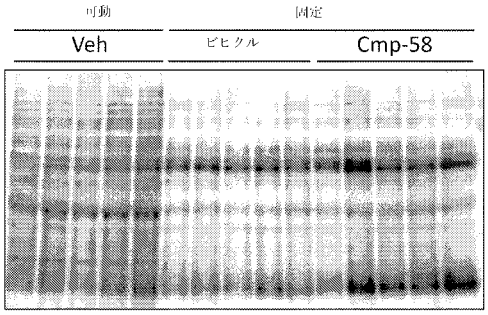
【図８Ｆ】



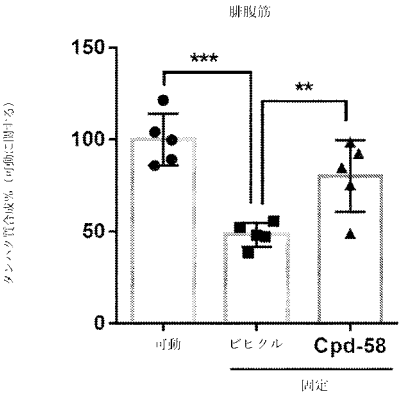
【図８Ｇ】



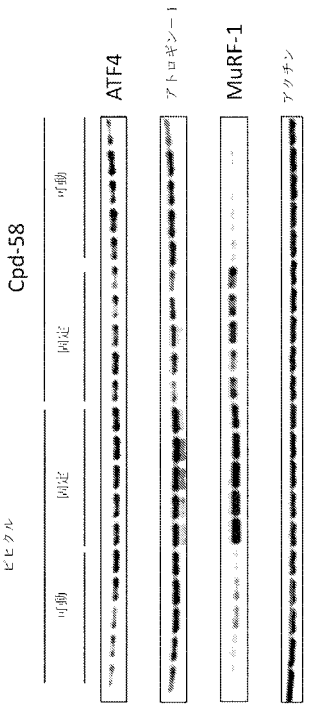
【図９Ａ】



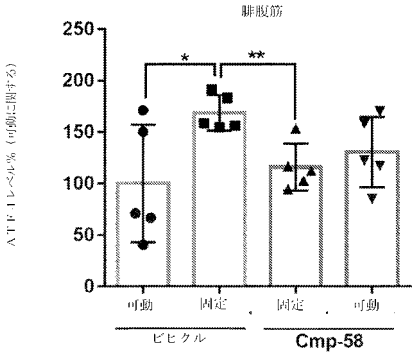
【図９Ｂ】



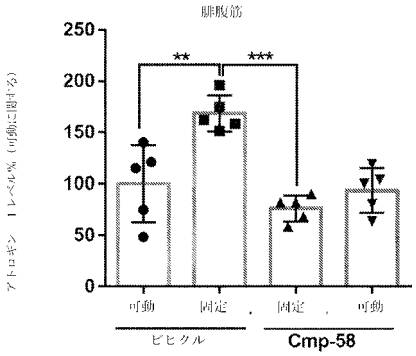
【図９Ｃ】



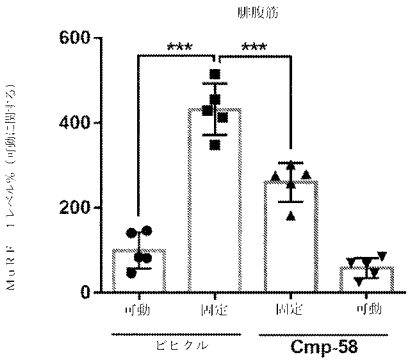
【図９Ｄ】



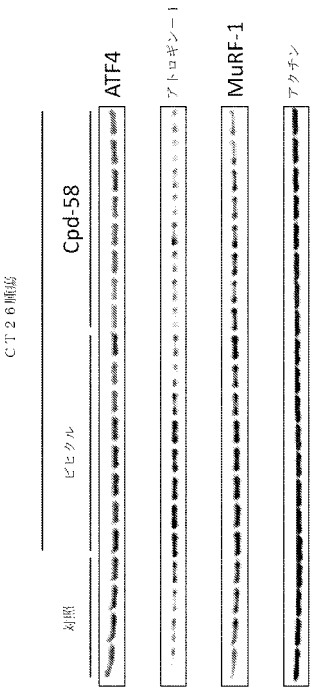
【図９Ｅ】



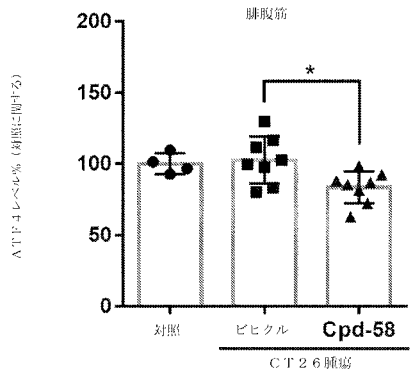
【図９Ｆ】



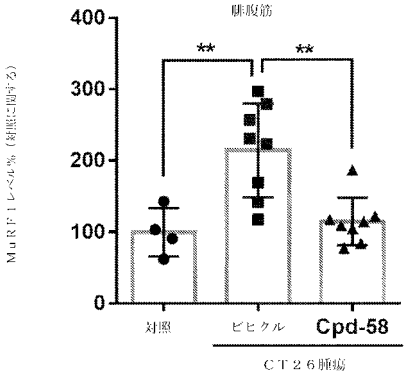
【図１０Ａ】



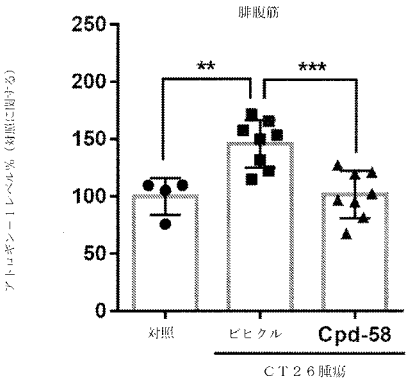
【図１０Ｂ】



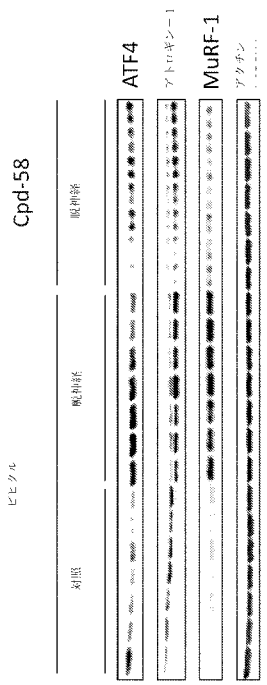
【図１０Ｄ】



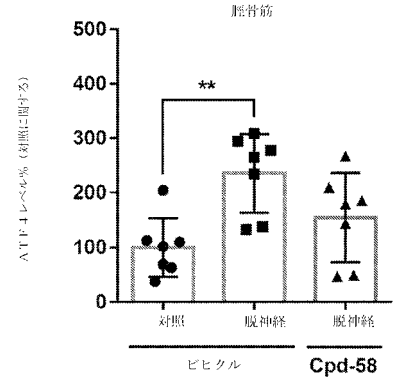
【図１０Ｃ】



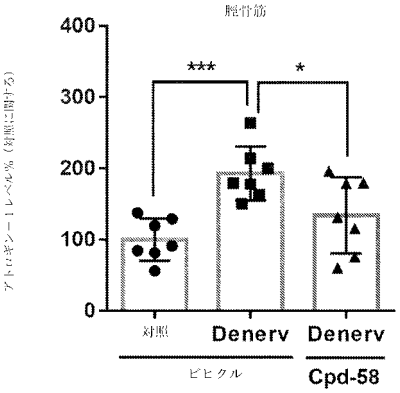
【図１１Ａ】



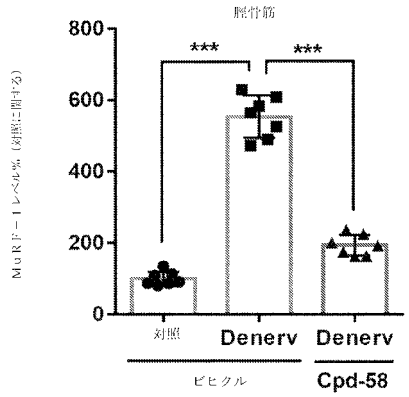
【図１１Ｂ】



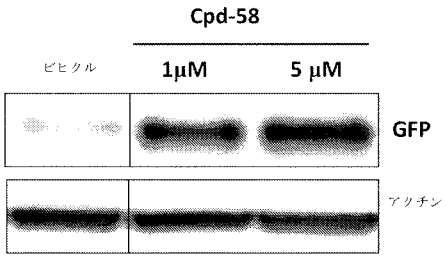
【図１１Ｃ】



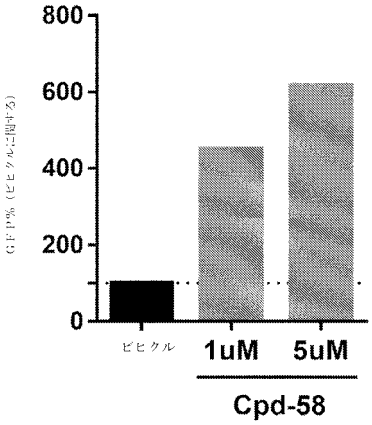
【図１１Ｄ】



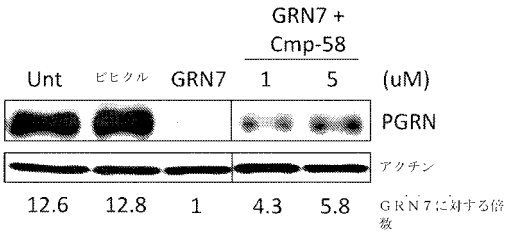
【図１２Ａ】



【図１２Ｂ】



【図１３】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/35593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/495; A61K 31/496; C07D 241/02; 295/00 (2019.01)
CPC - A61K 31/496; C07D 241/02; C07D 295/00

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)
See Search History Document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUBCHEM-CID: 125480315 Create Date: 10 April 2017 (10.04.2017) pages 1-5. pg 2, structure	1, 3, 26
A	PUBCHEM-CID: 86000498 Create Date: 03 November 2014 (03.11.2014) pages 1-5; pg 2, structure.	1, 3, 26
A	US 2017/0342020 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 30 November 2017 (30.11.2017) abstract; Fig 2A; Fig 2B	1, 3, 26
A	WO 2017/212425 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 14 December 2017 (14.12.2017) pg 68, Example 1; pg 139, para 2	1, 3, 26
A,E	WO 2019/118785 A2 (PRAXIS BIOTECH LLC) 20 June 2019 (20.06.2019) Entire Document	1, 3, 26

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 July 2019	10 OCT 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/35593

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.:
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:

3. ☒ Claims Nos.: 27-33, 37-39, 41-43, 46-51 and 54-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please see attached sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically 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.:
1, 3 and 26

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/35593

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-26 directed to a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described in claim 1, further represented by Formula (II), (III), (II-I-1), (II-I-2), (II-I-3), (II-2-1), (II-2-2), (II-2-3), (II-3-1), (II-3-2), (II-3-3), (III-1-2), (III-1-3), (III-2-2), (III-2-3), (III-3-2), (III-3-3), (IV), (V), (VI), (VII) or (VIII) and selected from those listed in Table 1 [see pg 137 of the Applicant?s specification]; and to a pharmaceutical composition comprising the same.
The compound and pharmaceutical composition comprising the same will be searched to the extent that the compound encompasses the first species of claim 1, represented by Formula (I), wherein
m1, m2, n1, n2, p1, p2, q1, and q2 are each 0;
r and s are each 0;
X is N;
j is 0; k is 0;
RN is H;
A1 is the substituent of formula (A1-a), wherein
* represents the attachment point to the remainder of the molecule;
Z1 is CRz1-1Rz1-2, wherein Rz1-1and Rz1-2 are each H;
Z2 is CRz2-1Rz2-2, wherein Rz2-1and Rz2-2 are each H;
Z3, at each occurrence, is CH;
R13 is hydrogen; and x1 is 0;
A2 is the substituent of formula (A2-a), wherein
* represents the attachment point to the remainder of the molecule;
Z4 is CRz4-1Rz4-2, wherein Rz4-1and Rz4-2 are each H;
Z5 is CRz5-1Rz5-2, wherein Rz5-1and Rz5-2 are each H;
Z6, at each occurrence, is CH;
R15 is hydrogen; and x2 is 0;
R1a, R1b, R2a, R2b are each hydrogen;
such that the compound meets the provisos of claim 1.

It is believed that claims 1, 3 and 26 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1, described above.
Applicant is invited to elect additional compound(s) wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the compound 2 listed in Table 1 [see pg 137 of the Applicant?s specification], represented by Formula I, wherein
X is CRx, where Rx is hydrogen;
r and s are each 1; R1a, R1b, R2a, R2b, R3a, R3b, R4a and R4b are each hydrogen;
j is 0; k is 1;
RN and RN-k are each H;
m1 and q1 are each 1; n1 and p1 are each 0; and R5a and R5b together form an oxo(=O) substituent; R6a, R6b are each hydrogen;
A1 is C6-aryl substituted with two R14 substituents, where each R14 is halogen;
m2, n2 and q2 are each 0; p2 s 1 and R12a and R12b together form an oxo(=O) substituent;
A2 is the substituent of formula (A2-a), wherein
* represents the attachment point to the remainder of the molecule;
Z4 is CRz4-1Rz4-2, wherein Rz4-1 is H and R15 and Rz4-2 are taken together to form a double bond between the carbon atom bearing R15 and Z5;
Z5 is O; Z6, at each occurrence, is CH;
x2 is 1; and R16 is halogen, such that the compound meets the provisos of claim 1 (i.e., claims 1-2, 5, 19 and 24-26).

Group II: Claims 34-36, 40, 44-45, 52-53, directed to a method of producing a protein, comprising contacting a eukaryotic cell comprising a nucleic acid encoding the protein or a cell-free protein synthesis (CFPS) system comprising eukaryotic initiation factor 2 (eIF2) and a nucleic acid encoding a protein, with the compound or salt of of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and to an in vitro culture medium or a cell-free protein synthesis (CFPS) system comprising a compound of Formula (I).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of producing a protein, comprising contacting a eukaryotic cell comprising a nucleic acid encoding the protein or a cell-free protein synthesis (CFPS) system comprising eukaryotic initiation factor 2 (eIF2) and a nucleic acid encoding a protein, with the compound or salt of of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, not required by Group I+.

---Continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/35593

Continuation of the previous sheet:

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of Formula I.

Groups I+ and II also share the technical feature of a compound of Formula I.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by PUBCHEM-CID: 125480315 Create Date: 10 April 2017 (hereinafter 'Pubchem'), which discloses a compound of Formula (I), wherein
X is N;
r and s are each 1; R1a, R1b, R2a, R2b, R3a, R3b, R4a and R4b are each hydrogen;
j is 0; k is 1;
RN and RN-k are each H;
n1, n2, p1, p2, q1 and q2 are each 0; m1 and m2 are each 1;
R5a, R5b, R6a, R6b, R9a, R9b, R10a, R10b are each H;
A1 and A2 are each a C6-aryl, which is unsubstituted (pg 2, structure).

The inventions of Group I+ further share the technical feature of a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I). This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being obvious over Pubchem in view of WO 2017/212425 A1 to Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited (hereinafter 'Glaxosmithkline').

Pubchem teaches a compound of Formula I, as described above, but does not teach a pharmaceutical composition comprising said compound. However, Glaxosmithkline teaches a compound analogous in structure to Formula (I), wherein X is CRx and Rx is H (pg 68, Example 1) as an ATF4 inhibitor (pg 139, para 2, Example 1.. activity (IC50) of 75.86 nM) and further teaches a pharmaceutical composition comprising said compound, useful in the treatment of cancer (pg 64, para 3 to pg 65, para 1).
Based on the structural similarity of the Pubchem compound to the ATF4 inhibitor disclosed in Glaxosmithkline, one of ordinary skill in the art would expect the Pubchem compound to exhibit a similar ATF4 inhibitory activity. Therefore, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to formulate the compound of Pubchem in a pharmaceutical composition as disclosed in Glaxosmithkline, through routine experimentation, in order to enable therapeutic use of said compound in the treatment of cancer in a subject.

As said compound and composition were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Group I+ or those of Groups I+-II.

The inventions of Groups I+-II, thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. Item 4: Claims 27-33, 37-39, 41-43, 46-51 and 54-56 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C086
A61P 9/14	*(2006.01)*	A61P	9/14		4H045
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	19/00		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00		
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K	31/4709		
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12		
C07D 407/12	*(2006.01)*	C07D	407/12		
A61K 31/4525	*(2006.01)*	A61K	31/4525		
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K	31/445		
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K	31/495		
A61K 31/538	*(2006.01)*	A61K	31/538		
C07D 307/85	*(2006.01)*	C07D	307/85		
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496		
C07D 295/32	*(2006.01)*	C07D	295/32		
A61K 31/4468	*(2006.01)*	A61K	31/4468		
C07D 215/48	*(2006.01)*	C07D	215/48		
C07D 265/36	*(2006.01)*	C07D	265/36		
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D	413/12		
C07D 213/81	*(2006.01)*	C07D	213/81		
A61K 31/497	*(2006.01)*	A61K	31/497		
C07D 241/26	*(2006.01)*	C07D	241/26		
C07D 213/86	*(2006.01)*	C07D	213/86		
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12		
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454		
C12P 21/02	*(2006.01)*	C12P	21/02	C	
C12N 5/00	*(2006.01)*	C12N	5/00		
C12N 1/16	*(2006.01)*	C12N	1/16	D	
C07K 16/00	*(2006.01)*	C12P	21/02	B	
C07K 14/00	*(2006.01)*	C07K	16/00		
		C07K	14/00		

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

(72)発明者　ウレタ　ディアス，ゴンサロ　アンドレス
チリ　サンティアゴ，アベニーダ　ザニャルトゥ　１４８２，メルケン　バイオテック　エスピーエー
(72)発明者　プジャラ，ブラフマン
アメリカ合衆国　９４１５８　カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート　５１５，オーウェンズ　ストリート　１７００，プラクシス　バイオテック　エルエルシー

(72)発明者　パンパティル，ダヤナンド
アメリカ合衆国　９４１５８　カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート　５１５，オーウェンズ　ストリート　１７００，プラクシス　バイオテック　エルエルシー
(72)発明者　ベルナレス，セバスチャン
アメリカ合衆国　９４１５８　カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート　５１５，オーウェンズ　ストリート　１７００，プラクシス　バイオテック　エルエルシー
(72)発明者　チャクラヴァルティ，サルヴァジト
アメリカ合衆国　９４１５８　カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート　５１５，オーウェンズ　ストリート　１７００，プラクシス　バイオテック　エルエルシー

Ｆターム(参考) 4B064 AG01 AG26 CA19 CA21 CA50 CC03 CC24 CD04 DA20
4B065 AA90Y AA91X AA93X AB01 AC14 BA01 BB40 CA24 CA25 CA60
4C037 QA13
4C055 AA01 BA02 BA58 BB17 CA02 CA13 CA39 CA59 DA01
4C063 AA01 BB09 CC12 CC14 CC54 CC62 CC76 DD10
4C086 BC21 BC29 BC50 BC74 GA02 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZC21 ZC51
4H045 AA20 BA10 CA40 EA60 FA71 FA74