(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-535955
(P2022-535955A)
(43)公表日　令和4年8月10日(2022.8.10)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*231/38*	*(2006.01)*	C07D	231/38	Z	4C063
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		

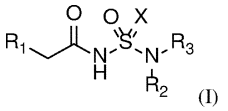
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全195頁）　最終頁に続く

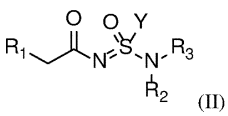
(21)出願番号　特願2021-573380(P2021-573380)
(86)(22)出願日　令和2年6月11日(2020.6.11)
(85)翻訳文提出日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/066196
(87)国際公開番号　WO2020/249669
(87)国際公開日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(31)優先権主張番号　62/860,661
(32)優先日　令和1年6月12日(2019.6.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

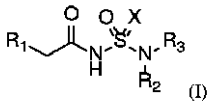
(71)出願人　519331246
ノッドセラ リミテッド
英国 シービー１０　１エックスエル エセックス サフロン ワルデン リトル チェスターフォード チェスターフォード リサーチ パーク ザ マンション
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名 雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

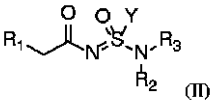
(54)【発明の名称】　スルホンアミド誘導体及びその使用

(57)【要約】
本開示は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物、ならびにそれらのプロドラッグ、医薬として許容可能な塩、医薬組成物、使用方法、及びそれらの調製方法に関する。本明細書で開示した化合物は、インフラマソームを阻害してＩＬ－１ファミリーのサイトカインの成熟を妨げる上で有用であり、炎症性、自己炎症性、及び自己免疫性疾患、ならびにがんなどの、インフラマソーム活性が関係する障害の治療に使用し得る。

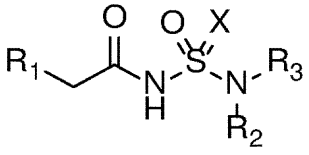

(I)

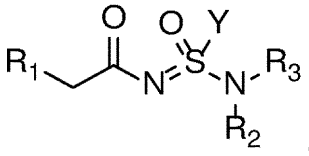

(II)


(I)


(II)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）または（ＩＩ）：


(I),


(II)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であって、式中：
Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；
Ｙは、－ＮＨＲＸであり；
ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；
Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；
それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロで置換されていてもよく；
Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；
Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキ

ル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；
Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び、
それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい、
前記化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩。
【請求項２】
Ｘが、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；
Ｙが、－ＮＨＲＸであり；
ＲＸが、Ｈ、－ＣＮ、またはＣ１－Ｃ６アルキルであり；
Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；
それぞれのＲ１Ｓが、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよく；
Ｒ２が、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり；
Ｒ２Ｓが、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、または４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記４～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のハロ、ベンジルオキシカルボニル、またはＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓａが、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；
Ｒ３が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｘが、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；
Ｙが、－ＮＨＲＸであり；
ＲＸが、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；
Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；
それぞれのＲ１Ｓが、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１

－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロであり；

Ｒ２が、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；

Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａが、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓｂが、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び

それぞれのＲ３Ｓが、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい、

請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Ｘが、＝Ｏである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５】

Ｘが、＝ＮＲＸである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】

Ｘが、＝ＮＨ、＝Ｎ－ＣＮ、または＝Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

Ｙが、－ＮＨＲＸである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】

Ｙが、－ＮＨ２、－ＮＨ－ＣＮ、または－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項９】

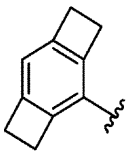
ＲＸが、Ｈ、－ＣＮ、またはＣ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１１】

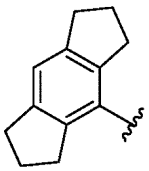
Ｒ１が、



である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｒ１が、



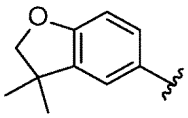
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｒ１が、



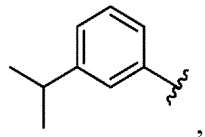
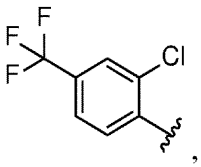
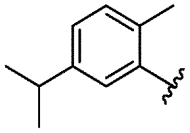
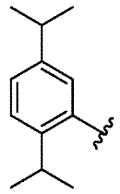
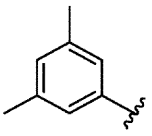
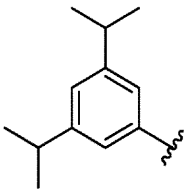
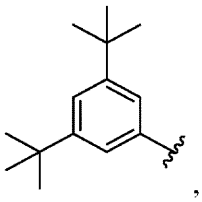
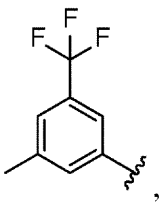
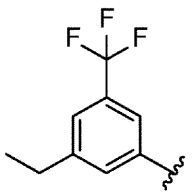
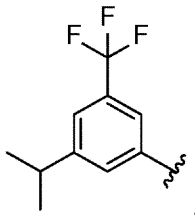
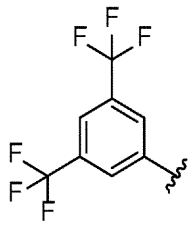
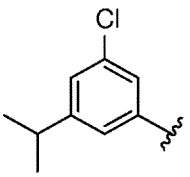
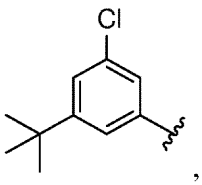
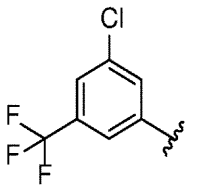
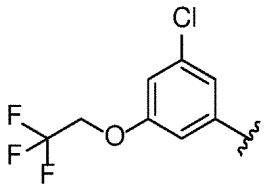
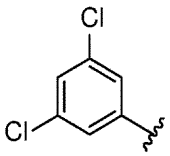
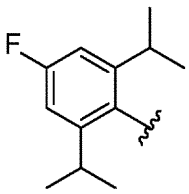
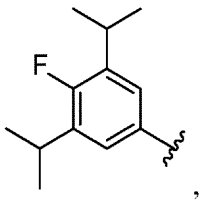
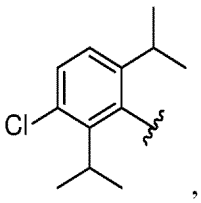
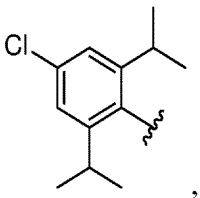
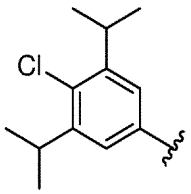
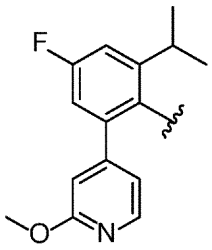
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｒ１が、


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,または


である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１７】

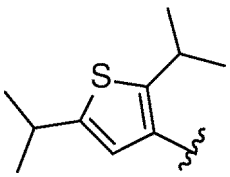
Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記５～１２員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子が、Ｓである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１９】

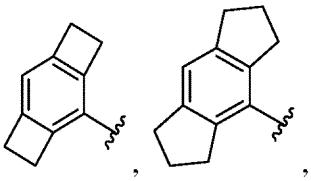
Ｒ１が、

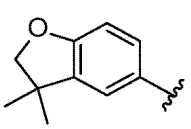
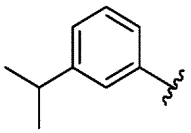
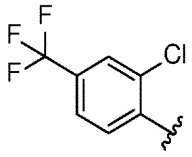
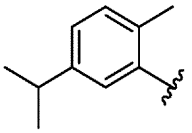
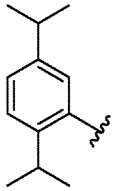
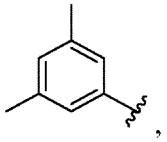
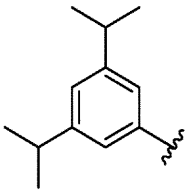
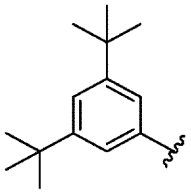
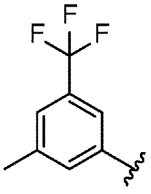
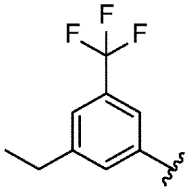
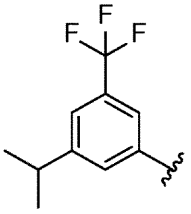
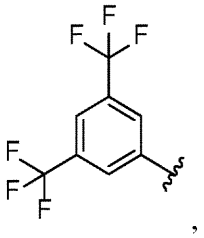
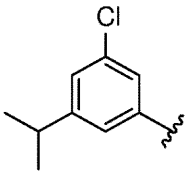
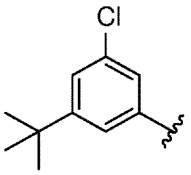
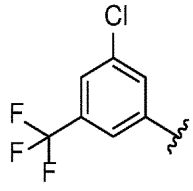
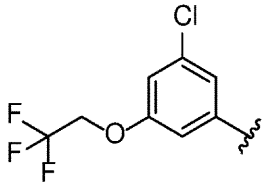
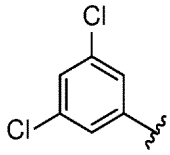
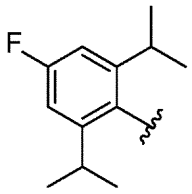
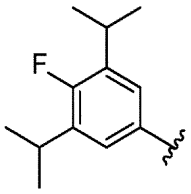
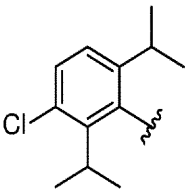
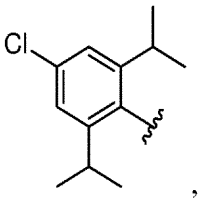
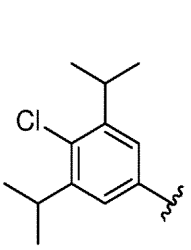
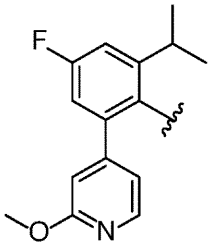
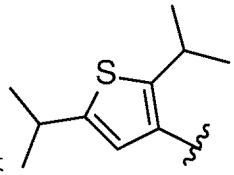


である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２０】

Ｒ１が、


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
, または


である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｒ２が、Ｒ２Ｓである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２２】

Ｒ２が、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、１、２、または３である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２３】

Ｒ２が、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、１、２、または３である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２４】

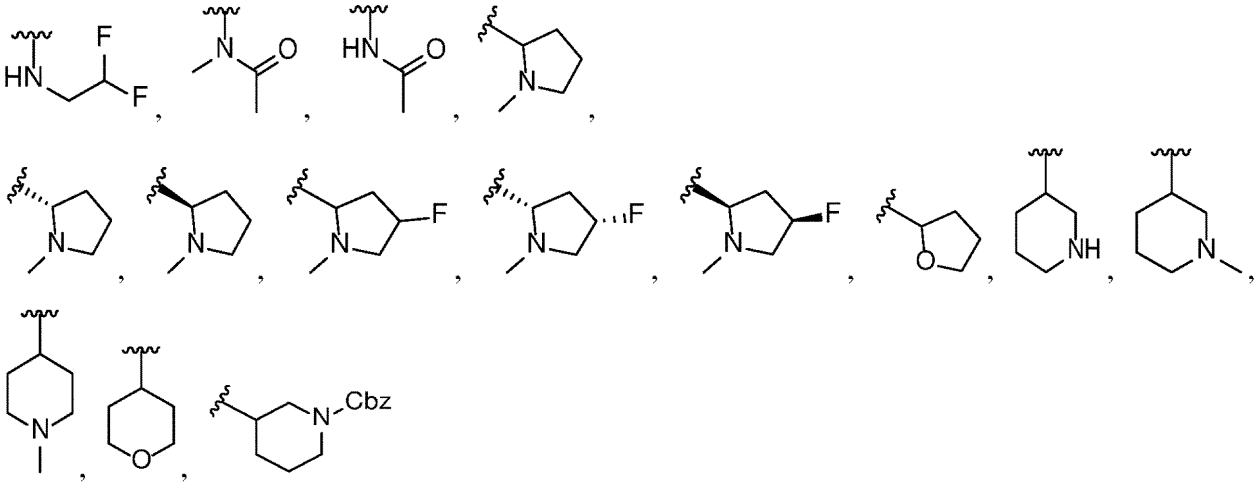
Ｒ２Ｓが、－ＯＲ２Ｓａである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２５】

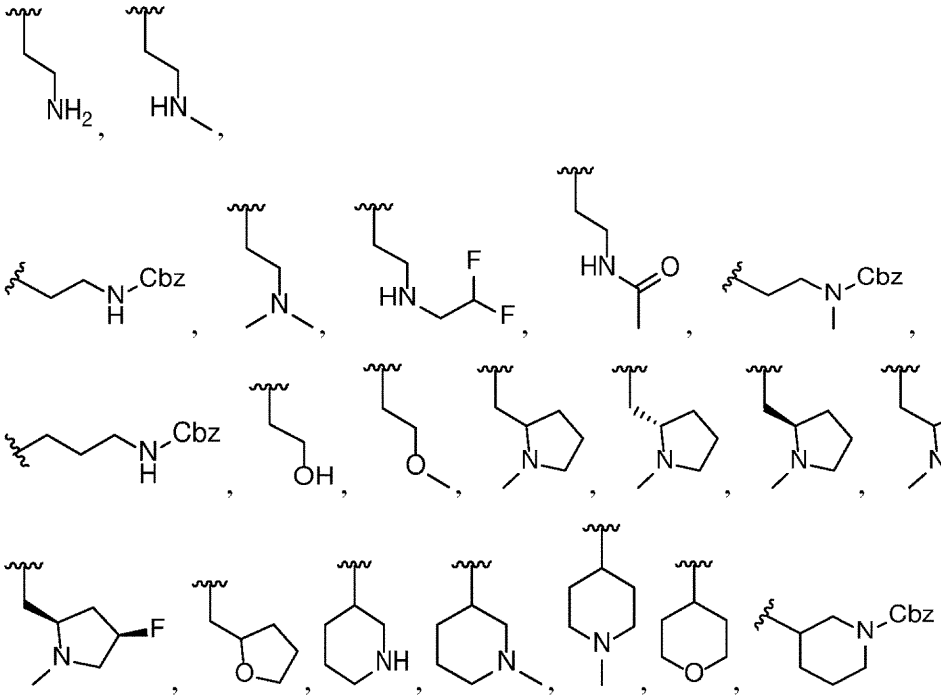
Ｒ２Ｓが、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、

またはＣ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ１－Ｃ６ハロアルキルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ２Ｓが、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ２Ｓが、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ２Ｓが、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５員のヘテロシクロアルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい６員のヘテロシクロアルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３４】
少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｈである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３５】
少なくとも１つのＲ２Ｓａが、ベンジルオキシカルボニルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３６】
少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

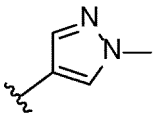
【請求項３７】
少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３８】
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、ベンジルオキシカルボニルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３９】
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４０】
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、ハロである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４１】
Ｒ２Ｓが、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＣｂｚ、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃｂｚ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、



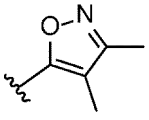
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ２が、



である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｒ３が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員のヘテロアリールである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ３が、

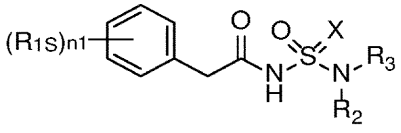


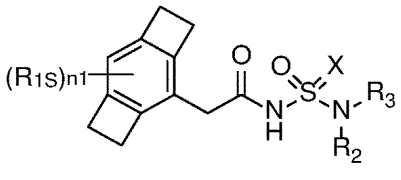
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ３が、

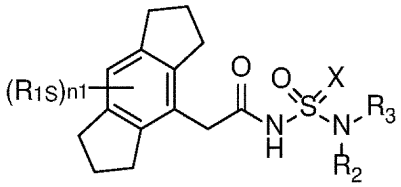


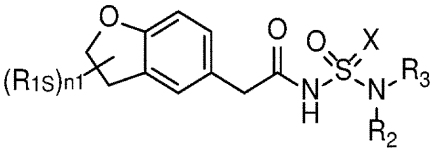
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４８】
少なくとも１つのＲ３Ｓが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４９】
少なくとも１つのＲ３Ｓが、－ＣＨ３である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５０】
式（Ｉａ－１）、（Ｉａ－２）、（Ｉａ－３）、または（Ｉａ－４）：

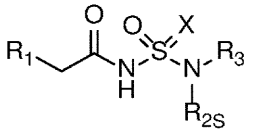

(Ia-1),

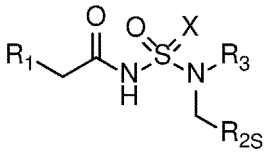

(Ia-2)

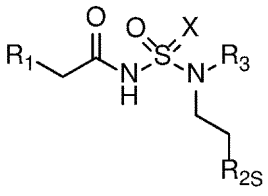

(Ia-3),


(Ia-4)

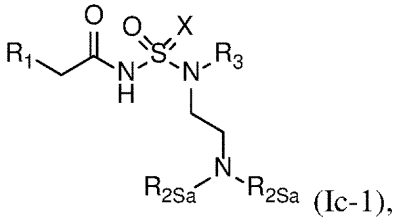
の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５１】
式（Ｉｂ－１）、（Ｉｂ－２）、または（Ｉｂ－３）：

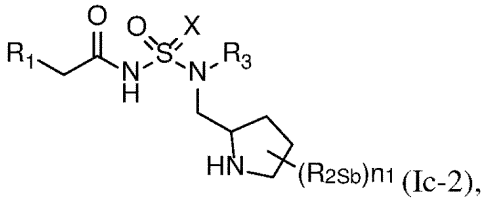

(Ib-1),

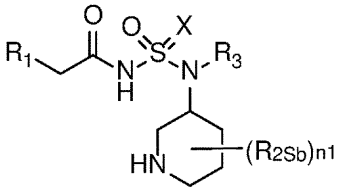

(Ib-2),


(Ib-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５２】
式（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、または（Ｉｃ－３）：


(Ic-1),

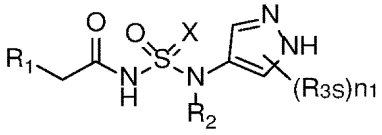

(Ic-2),

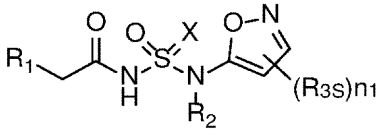

(Ic-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５３】

式（Ｉｄ－１）または（Ｉｄ－２）：

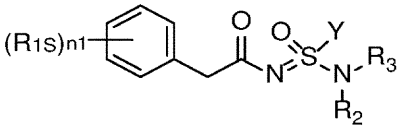

(Id-1),

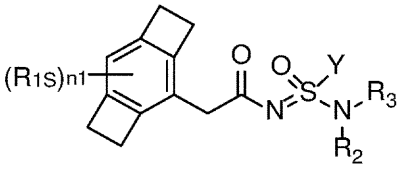

(Id-2)

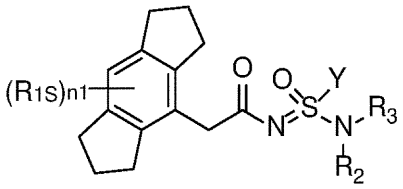
の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

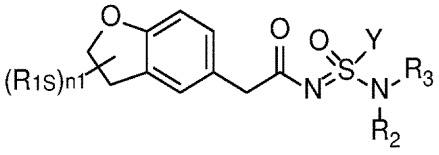
【請求項５４】

式（ＩＩａ－１）、（ＩＩａ－２）、（ＩＩａ－３）、または（ＩＩａ－４）：


(IIa-1),


(IIa-2),

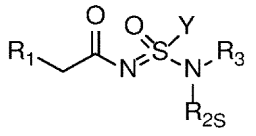

(IIa-3),

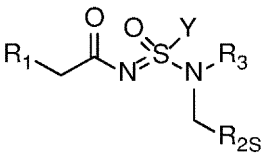

(IIa-4)

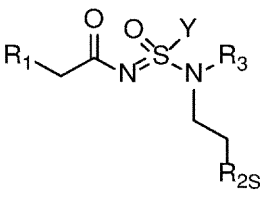
の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５５】

式（ＩＩｂ－１）、（ＩＩｂ－２）、または（ＩＩｂ－３）：


(IIb-1),

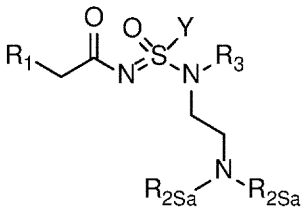

(IIb-2),

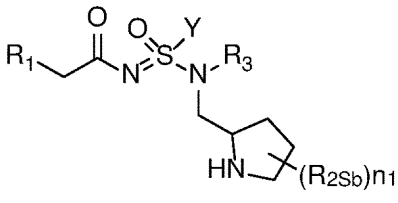

(IIb-3)

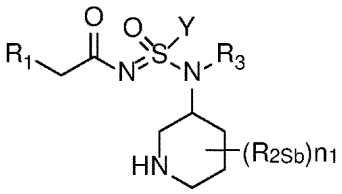
の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５６】

式（ＩＩｃ－１）、（ＩＩｃ－２）、または（ＩＩｃ－３）：


(IIc-1),

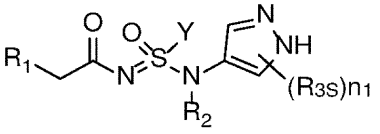

(IIc-2),

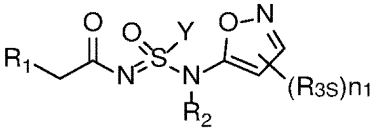

(IIc-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５７】

式（ＩＩｄ－１）または（ＩＩｄ－２）：


(IId-1),


(IId-2)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５８】

化合物番号１～５６、それらのプロドラッグ、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５９】

化合物番号１～５６、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６０】

化合物番号１～５６から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６１】

先行請求項のいずれか１項に記載の化合物の同位体誘導体である、化合物。

【請求項６２】

化合物番号１～５６ならびにそれらのプロドラッグ及び医薬として許容可能な塩のいずれか１つの、重水素で標識された化合物である、請求項６１に記載の化合物。

【請求項６３】

化合物番号１～５６のいずれか１つの、重水素で標識された化合物である、請求項６１に記載の化合物。

【請求項６４】
本明細書に記載の方法で得ることができる、または得られた化合物であって、任意に、前記方法は、スキーム１～９に記載されている１つ以上のステップを含む、前記化合物。
【請求項６５】
請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物を調製する方法で得られた中間体による化合物であって、任意に、前記中間体が、実施例１～２９に記載の中間体から選択される、前記化合物。
【請求項６６】
請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩と、医薬として許容可能な希釈剤または担体とを含む、医薬組成物。
【請求項６７】
前記化合物が、化合物番号１～５６から選択される、請求項６６に記載の医薬組成物。
【請求項６８】
インフラマソーム活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬として許容可能な塩と接触させることを含み、任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記方法。
【請求項６９】
それを必要とする対象において、疾患または障害を治療または予防する方法であって、治療有効量の請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬として許容可能な塩、または請求項６６もしくは請求項６７の医薬組成物を、前記対象に対して投与することを含む、前記方法。
【請求項７０】
インフラマソーム活性の阻害において使用する、請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、または請求項６６もしくは請求項６７に記載の医薬組成物であって、任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記化合物または医薬組成物。
【請求項７１】
疾患または障害の治療または予防において使用する、請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、または請求項６６もしくは請求項６７に記載の医薬組成物。
【請求項７２】
インフラマソーム活性を阻害するための医薬の製造における請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用であって、任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記使用。
【請求項７３】
疾患または障害を治療または予防するための医薬の製造における請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用。
【請求項７４】
前記疾患または障害が、関係しているインフラマソーム活性に関連しており、任意に、前記疾患または障害は、インフラマソーム活性が関係している疾患または障害である、先行請求項のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【請求項７５】
前記疾患または障害が、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、先行請求項のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【請求項７６】
前記疾患または障害が、炎症性障害、自己炎症性障害、または自己免疫障害であり、任意に、前記疾患または障害が、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ、例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性

乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）において生じる神経炎症から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。

【請求項７７】

前記疾患または障害が、神経変性疾患であり、任意に、前記疾患または障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、先行請求項のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。

【請求項７８】

前記疾患または障害が、がんであり、任意に、前記がんは、転移性癌、脳癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、または結腸直腸腺癌である、先行請求項のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０１９年６月１２日に出願した米国仮出願第６２／８６０，６６１号の優先権及び利益を主張するものであり、その出願の全内容を、参照により、本明細書で援用する。

【０００２】

本開示の分野

本開示は、インフラマソーム阻害活性を有しており、かつ、ヒトまたは動物の身体の治療方法において有用である、スルホンアミド、そのプロドラッグ及び医薬として許容可能な塩に関する。また、本開示は、これらの化合物の調製のためのプロセス、それらを含む医薬組成物、ならびにインフラマソーム活性が関与する障害、例えば、炎症疾患、自己炎症性疾患、及び自己免疫疾患、及び腫瘍学的疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景

自己免疫疾患は、炎症性因子の過剰産生に関連している。それらの内の１つは、インターロイキン１（ＩＬ－１）であり、活性化マクロファージ、単球、線維芽細胞、及び自然免疫系のその他の構成要素、例えば、樹状細胞で産生する。ＩＬ－１は、細胞の増殖、分化、及びアポトーシスなどの様々な細胞活動に関与している（Ｓｅｔｈ　Ｌ．　ａｌ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００９．　２７：６２１－６８（非特許文献１））。

【０００４】

ヒトでは、２２種類のＮＬＲタンパク質が、Ｎ末端ドメインに応じて４つのＮＬＲサブファミリーに分類されている。ＮＬＲＡは、ＣＡＲＤ－ＡＴドメインを含んでおり、ＮＬＲＢ（ＮＡＩＰ）は、ＢＩＲドメインを含んでおり、ＮＬＲＣ（ＮＯＤ１及びＮＯＤ２を含む）は、ＣＡＲＤドメインを含んでおり、ＮＬＲＰは、パイリンドメインを含む。複数のＮＬＲファミリーメンバーが、インフラマソーム形成に関連している。

【０００５】

インフラマソームの活性化は、病原体に対する宿主免疫の重要な構成要素として進化したようであるが、ＮＬＲＰ３インフラマソームは、内因性の無菌性デンジャーシグナルに応答して活性化する能力がある、という点で独特である。数多くのそのような無菌性シグナルが解明されており、それらの形成は、特定の疾患状況に関連している。例えば、痛風患者で認められる尿酸結晶は、ＮＬＲＰ３活性化の有効なトリガーである。同様に、アテローム性動脈硬化症患者で認められるコレステロール結晶も、ＮＬＲＰ３活性化を促すこ

とができる。ＮＬＲＰ３活性化因子としての無菌性デンジャーシグナルの役割が認識されたことにより、ＩＬ－１及びＩＬ－１８が、代謝障害、生理学的障害、炎症性障害、血液障害、及び免疫障害を含む広範な病態生理学的徴候に関連があるとされている。

【０００６】

本開示は、ＮＬＲＰ３依存性細胞プロセスを特異的に調節するさらなる化合物を提供する必要性が故に作り出されたものである。特に、既存の化合物と比較して、改善した物理化学特性、薬理学特性、及び薬学特性を有する化合物が待望されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

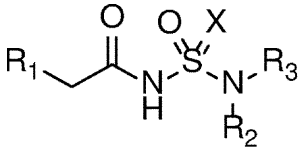
【非特許文献１】Ｓｅｔｈ　Ｌ．　ａｌ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００９．２７：６２１－６８

【発明の概要】

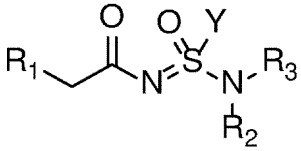
【０００８】

概要

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）または（ＩＩ）：



(I),



(II)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩を提供しており、式中：

Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙは、－ＮＨＲＸであり；

ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；

Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロで置換されていてもよく；

Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（

Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；
Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；
Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び、
それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０００９】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した化合物を調製するための方法（例えば、スキーム１～９に記載した１つ以上のステップを含む方法）で得ることができる、または得た化合物を提供する。

【００１０】

一部の態様では、本開示は、本開示の化合物、またはその医薬として許容可能な塩、及び医薬として許容可能な希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

【００１１】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した化合物を調製するための方法での使用において好適である、本明細書に記載した中間体を提供する（例えば、中間体は、実施例１～１２に記載した中間体から選択される）。

【００１２】

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性を（例えば、インビトロまたはインビボで）阻害する方法を提供しており、この方法は、細胞と、有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩とを接触させることを含む。

【００１３】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、当該対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【００１４】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療を必要とする対

象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、当該対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【００１５】

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性の（例えば、インビトロまたはインビボでの）阻害のために使用する、本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【００１６】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療または予防において使用する本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【００１７】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療において使用する本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【００１８】

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性を、（例えば、インビトロ、またはインビボで）阻害するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【００１９】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示した疾患または障害を治療または予防するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【００２０】

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性を（例えば、インビトロまたはインビボで）阻害するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【００２１】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害を治療するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【００２２】

一部の態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【００２３】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した１つ以上のステップを含む、化合物を調製する方法を提供する。

【００２４】

定義がない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書では、文脈上明らかな指示がない限り、単数形は、複数も含む。本明細書に記載したものと同様または同等の方法及び材料を、本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書において記載するすべての刊行物、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、参照により、援用する。本明細書において引用する参考文献は、特許請求する本発明の先行技術であるとは認められない。矛盾がある場合は、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定は意図していない。化学構造と本明細書に開示した化合物の名称との間に矛盾がある場合は、化学構造が優先する。

【００２５】

本開示のその他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、及び特許請求の範囲から明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【００２６】

詳細な説明

自己免疫疾患は、炎症性因子の過剰産生に関連している。それらの内の１つは、インターロイキン１（ＩＬ－１）であり、活性化マクロファージ、単球、線維芽細胞、及び自然免疫系のその他の構成要素、例えば、樹状細胞で産生されており、細胞の増殖、分化、及びアポトーシスを含む種々の細胞活動に関与している（Ｓｅｔｈ　Ｌ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００９．　２７：６２１－６８）。

【００２７】

ＩＬ－１ファミリーのサイトカインは高活性であり、また、重要な炎症メディエーターとして、主に急性及び慢性炎症に関連している（Ｓｉｍｓ　Ｊ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１０，　８９－１０２　（Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２０１０））。ＩＬ－１の過剰産生は、一部の自己免疫疾患及び自己炎症性疾患のメディエーターであると考えられている。自己炎症性疾患は、自己抗体、感染症、または抗原特異的Ｔリンパ球の非存在下での再発性及び特発性の炎症を特徴としている。

【００２８】

ＩＬ－１スーパーファミリーの炎症性サイトカインとして、ＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－１８、及びＩＬ－３６α、β、λがあり、病原体及びその他の細胞ストレッサーに応答して、宿主自然免疫応答の一部として産生される。小胞体及びゴルジ体からなる標準的な細胞分泌器官で処理及び放出する数多くのその他の分泌サイトカインとは異なり、ＩＬ－１ファミリーメンバーは、小胞体移行に必要なリーダー配列を欠いているので、翻訳後に細胞内に保持されている。さらに、ＩＬ－１β、ＩＬ－１８、及びＩＬ－３６α、β、λは、標的細胞の同族受容体に結合する上で最適なリガンドになるために、タンパク質分解活性化を必要とするプロサイトカインとして合成する。

【００２９】

現在、ＩＬ－１α、ＩＬ－１β、及びＩＬ－１８の事例では、インフラマソームとして知られている多量体タンパク質複合体が、ＩＬ－１β及びＩＬ－１８のプロフォームの活性化と、これらのサイトカインの細胞外放出の原因であることが認識されている。一般的に、インフラマソーム複合体は、ＮＬＲ（ヌクレオチドオリゴマー化ドメイン（ＮＯＤ）様受容体）などのセンサー分子、アダプター分子ＡＳＣ（ＣＡＲＤ（カスパーゼ動員ドメイン）を含むアポトーシス関連ｓｐｅｃｋ様タンパク質）、及びプロカスパーゼ－１からなる。病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）及びデンジャー関連分子パターン（ＤＡＭＰ）を含む種々の「デンジャーシグナル」に応答して、インフラマソームのサブユニットはオリゴマー化して細胞内に超分子構造を形成する。ＰＡＭＰとして、ペプチドグリカン、ウイルスＤＮＡまたはＲＮＡ、及び細菌ＤＮＡまたはＲＮＡなどの分子がある。他方で、ＤＡＭＰは、尿酸一ナトリウム結晶、シリカ、ミョウバン、アスベスト、脂肪酸、セラミド、コレステロール結晶、及びベーターアミロイドペプチド凝集物を含む広範な内因性または外因性の無菌性トリガーからなる。インフラマソームプラットフォームを構築すると、プロカスパーゼ－１の自己触媒作用が促されるので、ｐｒｏ－ＩＬ－１β及びｐｒｏ－ＩＬ－１８の活性化及び放出の原因である高活性システインプロテアーゼが生じる。したがって、これらの高炎症性サイトカインの放出は、特定の分子デンジャーシグナルを検出し、かつ、それに応答するインフラマソームセンサーに応答して初めて実現する。

【００３０】

ヒトでは、２２種のＮＬＲタンパク質が、Ｎ末端ドメインに応じて４つのＮＬＲサブファミリーに分類されている。ＮＬＲＡは、ＣＡＲＤ－ＡＴドメインを含んでおり、ＮＬＲＢ（ＮＡＩＰ）は、ＢＩＲドメインを含んでおり、ＮＬＲＣ（ＮＯＤ１及びＮＯＤ２を含む）は、ＣＡＲＤドメインを含んでおり、ＮＬＲＰは、パイリンドメインを含む。ＮＬＲＰ１、ＮＬＲＰ３、ＮＬＲＰ６、ＮＬＲＰ７、ＮＬＲＰ１２、及びＮＬＲＣ４（ＩＰＡＦ）を含む複数のＮＬＲファミリーメンバーが、インフラマソーム形成に関連している。

【００３１】

ＰＹＨＩＮドメインを含む２つのその他の構造的に異なるインフラマソーム構造（パイリン及びＨＩＮドメイン含有タンパク質）、すなわち、Ａｂｓｅｎｔ　ｉｎ　Ｍｅｌａｎｏｍａ　２（ＡＩＭ２）、及びＩＦＮλ誘導性タンパク質１６（ＩＦＩ１６）（Ｌａｔｚ

ｅｔ ａｌ．， Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０１３ １３（６） ３９７－３１１）は、細胞内ＤＮＡセンサーの役割を果たす。パイリン（ＭＥＦＶ遺伝子がコードする）は、ｐｒｏＩＬ－１β活性化に関連する別の種類のインフラマソームプラットフォームとなる（Ｃｈａｅ ｅｔ ａｌ．， Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３４， ７５５－７６８， ２０１１）。

【００３２】

ＩＬ－１β及びＩＬ－１８の活性化、ならびに単球及びマクロファージからのそれらの放出を実現する上でインフラマソームプラットフォームの構築を必要とすることで、２段階プロセスによるそれらの産生を慎重に指揮する。まず、細胞が、必ず、プライミングリガンド（例えば、ＴＬＲ４受容体リガンドＬＰＳ、またはＴＮＦαなどの炎症性サイトカイン）と遭遇することで、ＮＬＲＰ３、ｐｒｏ－ＩＬ－１β、及びｐｒｏ－ＩＬ－１８のＮＦｋＢ依存性転写が行われる。新たに翻訳したプロサイトカインは、産生細胞が第２のシグナルに遭遇して、インフラマソームスキャフォールドの活性化、及びプロカスパーゼ－１の成熟が生じない限り、細胞内に残存し、そして不活性になる。

【００３３】

ｐｒｏ－ＩＬ－１β及びｐｒｏ－ＩＬ－１８のタンパク質分解活性化に加えて、活性カスパーゼ－１も、ガスダーミン－Ｄの開裂を通じて、ピロトーシスとして知られている炎症性細胞死の一形態を招く。ピロトーシスは、ＩＬ－１β及びＩＬ－１８の成熟形態が、高移動度グループボックス１タンパク質（ＨＭＧＢ１）、ＩＬ－３３、及びＩＬ－１αなどのアラーミン分子（炎症を促して、自然免疫及び適応免疫を賦活化する化合物）の放出と共に外在化することを許容する。

【００３４】

インフラマソームの活性化は、病原体に対する宿主免疫の重要な構成要素として進化したようであるが、ＮＬＲＰ３インフラマソームは、内因性及び外因性の無菌性デンジャーシグナルに応答して活性化する能力がある、という点で独特である。数多くのそのような無菌性シグナルが解明されており、それらの形成は、特定の疾患状況に関連している。例えば、痛風患者に認められる尿酸結晶は、ＮＬＲＰ３活性化の有効なトリガーである。同様に、アテローム性動脈硬化症患者に認められるコレステロール結晶も、ＮＬＲＰ３活性化を促すことができる。ＮＬＲＰ３活性化因子としての無菌性デンジャーシグナルの役割が認識されたことにより、ＩＬ－１及びＩＬ－１８が、代謝障害、生理学的障害、炎症性障害、血液障害、及び免疫障害を含む広範な病態生理学的徴候に関連があるとされている。

【００３５】

ヒト疾患との関連は、機能獲得をもたらすＮＬＲＰ３遺伝子の変異が、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）などのクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）と総称されている一連の自己炎症性状態を招くという発見が、最もよく例示している（Ｈｏｆｆｍａｎ ｅｔ ａｌ．， Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ． ２９（３） （２００１） ３０１－３０５）。同様に、ＮＬＲＰ３の無菌性メディエーター誘導活性化は、関節変性（痛風、関節リウマチ、変形性関節症）、心血管代謝障害（２型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧）、中枢神経系障害（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症）、胃腸障害（クローン病、潰瘍性大腸炎）、肺障害（慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、特発性肺線維症）、及び肝臓（線維症、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ））などの広範な障害に関与している。さらに、ＮＬＲＰ３活性化は、腎炎症を促すものであり、したがって、慢性腎疾患（ＣＫＤ）の一因であると考えられている。

【００３６】

ＩＬ－１が病態形成の寄与因子として関与する疾患に対する現行の治療の選択肢として、ＩＬ－１受容体アンタゴニストであるアナキンラ、ＩＬ－１受容体及びＩＬ－１受容体アクセサリータンパク質の細胞外ドメインのＦｃ含有融合構築物（リロナセプト）、なら

びに抗ＩＬ－１βモノクローナル抗体カナキヌマブがある。例えば、カナキヌマブは、ＣＡＰＳ、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高免疫グロブリンＤ症候群（ＨＩＤＳ）／メバロン酸キナーゼ欠損症（ＭＫＤ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、及び痛風について承認を受けている。

【００３７】

一部の小分子が、ＮＬＲＰ３インフラマソームの機能を阻害することが報告されている。例えば、グリブリドは、インビボでは達成可能できそうにないマイクロモル濃度であっても、ＮＬＲＰ３活性化の特異的阻害剤となる。パルテノライド、Ｂａｙ　１１－７０８２、及び３，４－メチレンジオキシ－β－ニトロスチレンなどの非特異的な作用物質は、ＮＬＲＰ３活性化を損なうことが報告されているが、電子吸引基での置換で活性化するオレフィンからなる共通の構造的特徴を共有しているので、治療有用性は限定的であると考えられる；この置換で、タンパク質を有するチオール基との共有結合付加体の望ましくない形成が生じる。いくつかの天然産物、例えば、β－ヒドロキシ酪酸、スルフォラファン、ケルセチン、及びサルビアノール酸も、ＮＬＲＰ３活性化を抑制することが報告されている。同様に、その他の分子標的の数多くのエフェクター／モジュレーターが、ＮＬＲＰ３活性化を損なうことが報告されており、そのようなものとして、Ｇタンパク質共役型受容体ＴＧＲ５のアゴニスト、ナトリウム－グルコース共輸送エピグリフロジンの阻害剤、ドーパミン受容体アンタゴニストＡ－６８９３０、セロトニン再取り込み阻害剤フルオキセチン、フェナメート非ステロイド性抗炎症薬、及びβアドレナリン受容体遮断薬ネビボロールがある。ＮＬＲＰ３依存性炎症性障害の長期治療のための治療薬としてのこれらの分子の有用性は、依然として確立されていない。一連のスルホニル尿素含有分子が、ｐｒｏ－ＩＬ－１βの翻訳後プロセシングの強力かつ選択的な阻害剤として既に同定されている（Ｐｅｒｒｅｇａｕｘ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｅｘｐ．　Ｔｈｅｒ．　２９９，　１８７－１９７，　２００１）。最近になって、この研究の例示的分子ＣＰ－４５６，７７３が、ＮＬＲＰ３活性化の特異的阻害剤として特徴決定された（Ｃｏｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔ　Ｍｅｄ　２１．３　（２０１５）：　２４８－２５５．）。

【００３８】

本開示は、ＮＬＲＰ３依存性細胞プロセスの特異的な調節に有用な化合物に関する。特に、既存のＮＬＲＰ３調節化合物と比較して改善された物理化学的特性、薬理学的特性、及び薬学的特性を有する化合物が待望されている。

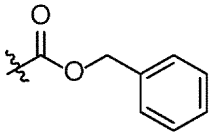
【００３９】

定義

特記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用する以下の用語は、以下に記載した意味を有する。

【００４０】

本明細書で使用する用語「Ｃｂｚ」は、ベンジルオキシカルボニル（すなわち、



）のことを指す。

【００４１】

本明細書で使用する「アルキル」、「Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、またはＣ６アルキル」、または「Ｃ１－Ｃ６アルキル」は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、またはＣ６直鎖（直鎖状）飽和脂肪族炭化水素基、及びＣ３、Ｃ４、Ｃ５、またはＣ６分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキルは、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、またはＣ６アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例として、１～６個の炭素原子を有する部分があり、そのようなものとして、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ

－ペンチル、またはｎ－ヘキシルなどがあるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは、６個以下の炭素原子を有しており（例えば、直鎖ではＣ１－Ｃ６、分岐鎖ではＣ３－Ｃ６）、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは、４個以下の炭素原子を有する。

【００４２】

本明細書で使用する用語「置換されていてもよいアルキル」は、非置換アルキル、または炭化水素主鎖の１つ以上の炭素での１つ以上の水素原子を置き換える所定の置換基を有するアルキルのことを意味する。これらの置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分がある。

【００４３】

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、上記したアルキルと。長さ及び可能な置換において類似しているが、少なくとも１つの二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）及び分岐アルケニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基は、主鎖に６個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖ではＣ２－Ｃ６、分岐鎖ではＣ３－Ｃ６）。用語「Ｃ２－Ｃ６」は、２～６個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。用語「Ｃ３－Ｃ６」は、３～６個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【００４４】

本明細書で使用する用語「置換されていてもよいアルケニル」は、非置換アルケニル、または１つ以上の炭化水素主鎖炭素原子での１つ以上の水素原子を置き換える所定の置換基を有するアルケニルを意味する。これらの置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分がある。

【００４５】

本明細書で使用する用語「アルキニル」は、上記したアルキルと、長さ及び可能な置換において類似しているが、少なくとも１つの三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、及び分岐アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基は、主鎖に６個以下の炭素原子（例えば、直鎖ではＣ２－Ｃ６、分岐鎖ではＣ３－Ｃ６）を有する。用語「

Ｃ２－Ｃ６」は、２～６個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。用語「Ｃ３－Ｃ６」は、３～６個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。本明細書で使用する「Ｃ２－Ｃ６アルケニレンリンカー」または「Ｃ２－Ｃ６アルキニレンリンカー」は、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、またはＣ６（直鎖または分岐鎖）二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、Ｃ２－Ｃ６アルケニレンリンカーは、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５及びＣ６アルケニレンリンカー基を含むことを意図している。

【００４６】

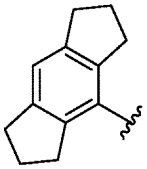
本明細書で使用する用語「置換されていてもよいアルキニル」は、非置換アルキニル、または１つ以上の炭化水素主鎖炭素原子での１つ以上の水素原子を置き換える所定の置換基を有するアルキニルを意味する。これらの置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分がある。

【００４７】

その他の置換されていてもよい部分（置換されていてもよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなど）は、非置換部分、及び１つ以上の所定の置換基を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルは、１つ以上のアルキル基で置換したヘテロシクロアルキル、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－ピペリジニル、及び２，２，６，６－テトラメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルを含む。

【００４８】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、３～３０個の炭素原子を有する（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ３－Ｃ１０、またはＣ３－Ｃ８）飽和または部分不飽和の単環式または多環式（例えば、縮合環、架橋環、またはスピロ環）炭化水素系のことを指す。シクロアルキルの例として、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、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン、トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１，３（６），７－トリエン、及びアダマンチルがあるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルの事例では、シクロアルキルの環の内の１つだけを非芳香族のものとする必要がある。一部の実施形態では、シクロアルキルは、

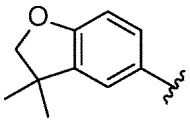


である。

【００４９】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、別段指定しない限り、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より独立して選択される１つ以上のヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ

、Ｓ、Ｐ、またはＳｅ）、例えば、１個、または１～２個、または１～３個、または１～４個、または１～５個、または１～６個のヘテロ原子、または例えば、１個、２個、３個、４個、５個、または６個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の３～８員の単環系、７～１２員の二環系（縮合環、架橋環、またはスピロ環）、または１１～１４員の三環系（縮合環、架橋環、またはスピロ環）を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－オキサゼパニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、１－オキサスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカニル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－イソベンゾフラン］－イル、７’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，５’－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］－イル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－フロ［３，４－ｃ］ピリジン］－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－メチル－２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イルなどがあるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルの事例では、ヘテロシクロアルキルの環の内の１つだけを非芳香族のもの（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル、またはジヒドロベンゾフラン）とする必要がある。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、



である。

【００５０】

本明細書で使用する用語「アリール」は、１つ以上の芳香環を有する「共役系」または多環系を含み、かつ環構造にヘテロ原子を含まず、芳香族性を有する基を含む。アリールという用語は、一価の種及び二価の種の両方を含む。アリール基の例として、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどがあるが、それらに限定されない。好都合には、アリールは、フェニルである。

【００５１】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より独立して選択される１つ以上のヘテロ原子、例えば、１個、または１～２個、または１～３個、または１～４個、または１～５個、または１～６個のヘテロ原子、あるいは、例えば、１個、２個、３個、４個、５個、または６個のヘテロ原子とからなる、安定な５員、６員、または７員の単環式芳香族複素環、あるいは７員、８員、９員、１０員、１１員、または１２員の二環式芳香族複素環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、ＮまたはＮＲであり、式中、Ｒは、Ｈ、または定義するその他の置換基である）。窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸

化し得る（すなわち、Ｎ→Ｏ及びＳ（Ｏ）ｐ、式中、ｐ＝１または２である）。芳香族複素環でのＳ原子及びＯ原子の総数が１を超えないことに留意すべきである。ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどがある。

【００５２】

さらに、用語「アリール」及び「ヘテロアリール」は、多環式アリール基、及びヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、デアザプリン、インドリジンがある。

【００５３】

シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環、またはヘテロアリール環は、１つ以上の環位置（例えば、環を形成する炭素原子、またはＮなどのヘテロ原子）において、上記した置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分で置換し得る。アリール基及びヘテロアリール基と、芳香族ではない脂環式環または複素環とを融合または架橋させて、多環系（例えば、テトラリン、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルなどのメチレンジオキシフェニル）を形成し得る。

【００５４】

本明細書で使用する用語「置換した」は、所定の原子の通常の原子価を越えず、かつ置換で安定な化合物が得られることを条件に、所定の原子での１つ以上のあらゆる水素原子を、示した基から選択したもので置き換えることを意味する。置換基が、オキソまたはケト（すなわち、＝Ｏ）であれば、原子での２個の水素原子を置き換える。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。本明細書で使用する環二重結合とは、２つの隣接する環原子（例えば、Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ、またはＮ＝Ｎ）の間に形成する二重結合のことである。「安定な化合物」及び「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度での単離と、有効な治療剤への製剤とを実現するに十分な強さを備えた化合物を示すことを意図している。

【００５５】

置換基に対する結合が、環内の２つの原子を接続する結合を横切るように示している場合、そのような置換基は、環内のいずれの原子にも結合し得る。ある置換基が、当該置換基のいずれかの原子を介して所与の式の化合物の残部に結合するのかが示されずに列挙されている場合、当該置換基は、当該式のいずれかの原子を通じて結合し得る。置換基及び／または変数の組み合わせは許容されるが、それらの組み合わせで、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【００５６】

化合物のいずれかの構成要素または式でのいずれかの変数（例えば、Ｒ）が、２回以上出現する場合、それぞれの出現時の定義は、その他の出現時の定義とは無関係である。したがって、例えば、ある基が、０～２個のＲ部分で置換すると示すと、その基は、最大で

２個のＲ部分で任意に置換し得、それぞれの出現時のＲは、独立して、Ｒの定義から選択される。また、置換基及び／または変数の組み合わせは許容されるが、それらの組み合わせで、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【００５７】

本明細書で使用する用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨまたは－Ｏ－を有する基を含む。

【００５８】

本明細書で使用する用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを意味する。

【００５９】

用語「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換したアルキルまたはアルコキシルを意味する。

【００６０】

本明細書で使用する用語「置換されていてもよいハロアルキル」は、１つ以上の炭化水素主鎖炭素原子での１つ以上の水素原子を置き換える所定の置換基を有する非置換ハロアルキルを意味する。これらの置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分がある。

【００６１】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」または「アルコキシル」は、酸素原子に共有結合する置換及び非置換のアルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシルラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、及びペントキシ基があるが、これらに限定されない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基がある。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分、またはヘテロ芳香族部分などの基で置換することができる。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、及びトリクロロメトキシがあるが、これらに限定されない。

【００６２】

別段指示がない限り、本明細書で使用する表現「Ａ、Ｂ、またはＣの内の１つ以上」、「１つ以上のＡ、Ｂ、またはＣ」、「Ａ、Ｂ、及びＣの内の１つ以上」、「１つ以上のＡ

、Ｂ、及びＣ」、「Ａ、Ｂ、及びＣからなる群から選択される」、「Ａ、Ｂ、及びＣから選択される」などは、互換可能に使用するものであり、そして、いずれも、Ａ、Ｂ、及び／またはＣからなる群からの選択、すなわち、１つ以上のＡ、１つ以上のＢ、１つ以上のＣ、あるいはそれらのあらゆる組み合わせを意味する。

【００６３】

本開示が、本明細書に記載したいずれかの式の化合物の合成のための方法を提供することを理解されたい。本開示は、以下のスキーム及び実施例に示したスキームに従って、本開示の様々な開示した化合物を合成するための詳細な方法も提供する。

【００６４】

本明細書を通じて、組成物が、特定の成分を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、または含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載されている場合、これらの組成物が、記載した成分から本質的になる、またはそれからなることも企図していることを理解されたい。同様に、方法またはプロセスが、特定の処理ステップを有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、または含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載されている場合、これらのプロセスも、記載した処理ステップから本質的になる、またはそれからなる。さらに、本発明が機能する限りは、ステップの順序、または特定の行為を行うための順序は重要ではないことを理解されたい。さらに、２つ以上のステップまたは行為を、同時に行うことができる。

【００６５】

本開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができ、したがって、様々な置換出発原料を使用することができることを理解されたい。本プロセスは、一般的には、プロセス全体の最後またはその近傍で所望の最終化合物を提供するが、特定の事例では、当該化合物をその医薬として許容可能な塩にさらに変換することが望ましい場合がある。

【００６６】

本開示の化合物が、当業者に公知である、あるいは本明細書の教示に照らせば当業者に自明ないずれかの標準的な合成方法及び合成手順を使用することで、市販の出発原料を使用して、文献公知の化合物を使用して、または容易に調製された中間体から、種々の様式で調製することができることを理解されたい。有機分子の調製のための標準的な合成方法及び合成手順、ならびに官能基の標準的な変換及び操作は、関連する科学文献、または当該技術分野の標準的な教科書から得ることができる。１つ以上の出典に限定するものではないが、参照により、本明細書で援用するＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）などの古典的なテキストが、当業者に公知であり、有機合成に有用であり、そして、一般的に認められている参考教科書である。

【００６７】

当業者であれば、本明細書に記載した反応順序及び合成スキームの間に、保護基の導入及び除去などの特定のステップの順序を変更し得ることに留意する。当業者であれば、特定の基が、保護基の使用に起因する反応条件からの保護を必要とし得ることを認識する。

保護基を、分子内の類似の官能基を識別するために使用し得る。保護基のリスト、ならびにこれらの基の導入及び除去の方法は、Ｇｒｅｅｎｅ，　Ｔ．Ｗ．，　Ｗｕｔｓ，　Ｐ．Ｇ．Ｍ．，　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，　３ｒｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ，　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ：　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，　１９９９に認めることができる。

【００６８】

特記しない限り、治療方法の説明には、本明細書に記載した治療または予防を提供するための化合物の使用、ならびにそのような病態を治療または予防するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことを理解されたい。治療は、ヒト、または非ヒト動物、例えば、齧歯動物、及びその他の疾患モデルなどの治療を含む。

【００６９】

特記しない限り、治療または予防の方法に関するあらゆる記載が、本明細書に記載した治療または予防を提供するための化合物の使用を含むことが理解されたい。特記しない限り、治療または予防の方法に関するあらゆる記載が、そのような病態を治療または予防するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことをさらに理解されたい。治療または予防は、ヒト、または齧歯類及びその他の疾患モデルなどの非ヒト動物の治療または予防を含む。

【００７０】

特記しない限り、治療の方法に関するあらゆる記載が、本明細書に記載した治療を提供するための化合物の使用を含むことが理解されたい。特記しない限り、治療の方法に関するあらゆる記載が、そのような病態を治療するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことをさらに理解されたい。治療は、ヒト、または齧歯類及びその他の疾患モデルなどの非ヒト動物の治療を含む。

【００７１】

本明細書で使用する用語「対象」は、「それを必要とする対象」と互換可能に使用しており、いずれも、疾患を有する対象、または疾患を発症するリスクが高い対象を意味する。「対象」は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、ヒト、または適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタとし得る。また、対象を、トリまたは家禽とすることができる。ある実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。それを必要とする対象は、本明細書に開示した疾患または障害を有すると既に診断または同定した対象とすることができる。また、それを必要とする対象は、本明細書に記載した疾患または障害を有する対象とすることができる。あるいは、それを必要とする対象は、母集団と比較して、そのような疾患または障害を発症するリスクが大きい対象（すなわち、母集団と比較して、そのような障害を発生しやすい対象）とすることができる。それを必要とする対象は、本明細書で開示した難治性または抵抗性の疾患または障害（すなわち、治療に応答しない、または未だ応答がない本明細書に開示した疾患または障害）を有することがある。対象は、治療開始時に抵抗性を示すことがある、または治療の間に抵抗性を得ることがある。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、本明細書に開示した疾患または障害に対する公知の有効な治療法をすべて受けたが、結果は芳しくなかった。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも１つの従来の治療法を受けている。

【００７２】

本明細書で使用する用語「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置する（ｔｒｅａｔ）」は、疾患、病態、または障害に対処するために、患者の管理及び世話にあたること説明しており、疾患、病態、または障害の症状または合併症を軽減する、あるいは疾患、病態、または障害を除去するために、本開示の化合物、またはその医薬として許容可能な塩、多形、または溶媒和物の投与を含む。また、用語「処置する（ｔｒｅａｔ）」は、インビトロでの細胞の処理、または動物モデルの処置を含むことができる。「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置」は、病態の既往症状の緩和を含むものと認識されたい。したがって、状態、障害、または病態に関連する「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」

または「処置」は、（１）状態、障害、または病態に罹患し得るが、状態、障害、または病態の臨床症状または準臨床症状を未だ経験または顕示していないヒトで発生する状態、障害、または病態の臨床症状の出現を、予防または遅延させる、（２）状態、障害、または病態を阻害する、すなわち、疾患あるいはその再発（維持処置の場合）、またはそれらの少なくとも１つの臨床症状または準臨床症状の発生を、停止、抑制、または遅延させる、あるいは（３）疾患を軽減する、または減弱させる、すなわち、状態、障害、または病態、またはそれらの少なくとも１つの臨床症状または準臨床症状の退行を招くことを含む。

【００７３】

本開示の化合物、またはその医薬として許容可能な塩、多形、または溶媒和物を、関連性のある疾患、病態、または障害を予防するために使用する、またはそのような目的に好適な候補を同定するために使用することができる、またはそのようにし得ることを理解されたい。

【００７４】

本明細書で使用する用語「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」、「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」、または「を予防する（ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ ａｇａｉｎｓｔ）」は、疾患、病態、または障害の症状または合併症の発症を抑制または排除することを、説明するためのものである。

【００７５】

当業者であれば、本明細書で説明する公知の技術、またはそれらと同等の技術の詳細な説明に関する一般的な参考文献を参照することができることを理解されたい。そのような文献として、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．（２００５）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２０００）、Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．、Ｅｎｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．、Ｆｉｎｇｌ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（１９７５）、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９０）がある。当然のことながら、これらの文献を、本開示の一態様を作り出す、または使用する上で参照することができる。

【００７６】

本開示が、本明細書に記載したいずれかの化合物と、少なくとも１つの医薬として許容可能な賦形剤または担体との組み合わせを含む、医薬組成物を提供することも理解されたい。

【００７７】

本明細書で使用する用語「医薬組成物」は、対象に対する投与に適した形態で本開示の化合物を含む製剤のことである。ある実施形態では、医薬組成物は、バルクまたは単位剤形である。単位剤形として、様々な形態のいずれかであり、例えば、カプセル剤、点滴用バッグ、錠剤、エアロゾル吸入器での単一のポンプ、またはバイアルがある。組成物の単位剤形での有効成分（例えば、開示した化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または異性体の製剤）の量は、有効量であり、そして、関係する特定の治療に応じて変化する。当業者であれば、患者の年齢及び病態に応じて、投与量を日常的に変更することが時として必要であることを認識する。投与量は、投与経路にも依存する。様々な投与経路、例えば、経口、肺内、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、

舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などの経路が考えられる。本開示の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤、及び吸入剤がある。ある実施形態では、有効化合物を、滅菌条件下で、医薬として許容可能な担体、及び必要ないずれかの保存料、緩衝剤、または噴霧剤と混合する。

【００７８】

本明細書で使用する用語「医薬として許容可能な」は、的確な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用する上で好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題または合併症を招かずに、妥当な利益／リスク比をもたらす、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、及び／または剤形のことを指す。

【００７９】

本明細書で使用する用語「医薬として許容可能な賦形剤」は、一般的に、安全で、非毒性であり、かつ生物学的にもその他の点でも望ましい医薬組成物を調製する上で有用な賦形剤を意味しており、また、獣医学的用途、及びヒトでの医薬用途で許容される賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲で使用する「医薬として許容可能な賦形剤」は、１つの当該賦形剤、及び２つ以上の当該賦形剤の両方を含む。

【００８０】

本開示の医薬組成物を、意図した投与経路に適合するように製剤することを理解されたい。投与経路の例として、非経口投与、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口（例えば、経口摂取）投与、吸入投与、経皮（局所）投与、及び経粘膜投与がある。非経口適用、皮内適用、または皮下適用に使用する溶液剤または懸濁液剤は、次の成分：注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸、または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミンテトラ酢酸などのキレート化剤、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝剤、及び塩化ナトリウムまたはブドウ糖などの浸透圧調整剤を含むことができる。ｐＨは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整することができる。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または多用量バイアルに封入することができる。

【００８１】

本開示の化合物または医薬組成物を、現在使用されている数多くの周知の化学療法的治療法で対象に投与することができることを理解されたい。例えば、本開示の化合物を、血流または体腔に注射する、または経口摂取させる、またはパッチで皮膚を通じて適用することができる。選択する用量は、有効な治療を構成する上で十分であるが、許容されない副作用を引き起こすほど高くないようにする。疾患病態（例えば、本明細書に記載した疾患または障害）の状況、及び患者の健康を、治療の間、及び治療の後の相当な期間にわたって注意深くモニタリングすることが好ましい。

【００８２】

本明細書で使用する用語「治療有効量」は、同定した疾患または病態を、治療、寛解、または予防する、または検出可能な治療効果または阻害効果を示す医薬の量を意味する。この効果は、当該技術分野で公知のあるあらゆるアッセイ法で検出することができる。対象についての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康状態、病態の性質及び程度、及び投与に向けて選択する治療薬または治療薬の組み合わせに依存する。所与の状況での治療有効量は、臨床医の技量及び判断の範囲内で行う所定の実験で決定することができる。

【００８３】

あらゆる化合物について、最初に、治療有効量を、細胞培養アッセイ、例えば、新生細胞でのアッセイ、または動物モデル、通常は、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタのいずれかで推定することができることを理解されたい。また、動物モデルは、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するために使用し得る。次いで、この情報を、ヒトでの投与

における有用な用量及び投与経路を決定するために使用することができる。治療／予防有効性、及び毒性は、細胞培養、または実験動物での標準的な製剤手順、例えば、ＥＤ５０（集団の５０％での治療有効用量）及びＬＤ５０（集団の５０％での致死的用量）で決定し得る。毒性効果と治療効果との間の用量比を治療指数としており、このものは、ＬＤ５０／ＥＤ５０比で表すことができる。治療指数が大きな医薬組成物が好ましい。投与量は、使用する剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

【００８４】

投与量及び投与は、十分なレベルの活性作用物質（複数可）有効剤を与える、または所望の効果を維持するように調整する。考慮に入れることができる要因として、疾患状態の重症度、対象の身体全体の健康、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与時間と頻度、薬物の組み合わせ（複数可）、反応感受性、ならびに治療に対する耐性／応答がある。長時間作用型の医薬組成物を、特定の製剤の半減期及びクリアランス速度に応じて、３～４日に１回、毎週、または２週間に１回投与し得る。

【００８５】

本開示の活性化合物を含む医薬組成物を、一般的に公知である方法、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉砕、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスで製造し得る。医薬として使用が可能な製剤への活性化合物の導入を促す賦形剤及び／または補助剤を含む医薬として許容可能な１つ以上の担体を使用して、従来の方法で、医薬組成物を製剤し得る。当然のことながら、選択する投与経路によって、適切な製剤は変わる。

【００８６】

注射に適した医薬組成物として、滅菌水溶液（水溶性の場合）、または水性分散液、及び滅菌注射液または分散液の即時調製用の滅菌散剤がある。静脈内投与では、好適な担体として、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）がある。いずれの事例でも、本組成物は、滅菌しておかなければならず、また、シリンジへの注入を容易ならしめる程度に流動的でなければならない。本組成物は、製造条件及び貯蔵条件下で安定でなければならず、また、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対抗するように保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、ならびにそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒とすることができる。適度の流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の事例では必要な粒径の維持、そして、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどで実現することができる。大抵の事例では、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、及びソルビトールなどの多価アルコール、ならびに塩化ナトリウムを、本組成物に含めることが好ましい。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを、本組成物に含めることで実現することができる。

【００８７】

滅菌注射液は、所要量の活性化合物を適切な溶媒に、必要に応じて上記した成分の１つまたは組み合わせを入れた後に、濾過滅菌を行って調製することができる。一般的に、分散液は、塩基性分散媒、及び上記した必要なその他の成分を含む滅菌媒体に活性化合物を入れて調製する。滅菌注射液の調製のための滅菌散剤の事例では、調製方法として真空乾燥及び凍結乾燥があり、乾燥することで、活性成分とさらなる所望の成分との粉末を、予め滅菌濾過したそれら成分を含む溶液から生成する。

【００８８】

経口組成物は、一般的には、不活性希釈剤または医薬として許容可能な食用担体を含む。経口組成物を、ゼラチンカプセル剤に封入する、また錠剤に圧縮することができる。治療用経口投与の目的で、活性化合物を賦形剤と合わせ、錠剤、トローチ剤、またはカプセ

ル剤の形態で使用することができる。また、経口組成物を、洗口液の用途に供する流体担体を使用して調製することができ、化合物を含む流体担体を、経口的に与えて、濯ぎ、そして、吐き出す、または飲み込む。医薬として適合可能な結合剤及び／または補助材料を、組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分：結晶セルロース、トラガントゴム、またはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたは乳糖などの賦形剤、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、またはコーンスターチなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムまたはＳｔｅｒｏｔｅｓなどの滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味料、またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバーなどの香味料、または同様の性質の化合物のいずれかを含むことができる。

【００８９】

吸入による投与では、化合物を、好適な噴霧剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器またはディスペンサー、またはネブライザーから、エアロゾルスプレー剤の形態で送達する。

【００９０】

全身投与は、経粘膜または経皮的手段とすることができる。経粘膜または経皮投与では、透過するバリアに適した浸透剤を製剤に使用する。このような浸透剤は、当該技術分野において一般的に公知であり、例えば、経粘膜投与では、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体がある。経粘膜投与は、経鼻スプレー剤または坐薬の使用を通じて達成することができる。経皮投与では、活性化合物は、当該技術分野において一般的に公知である軟膏剤、塗擦剤、ゲル剤、またはクリーム剤として製剤する。

【００９１】

活性化合物は、移植片及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤など、身体からの急速な排出に対して当該化合物を保護する、医薬として許容可能な担体を使用して調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。これらの製剤の調製法は、当業者に自明である。材料は、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，　Ｉｎｃ．から市販されているものを入手することもできる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する感染細胞を標的とするリポソームを含む）を医薬として許容可能な担体として使用することもできる。これらは、当業者に公知の方法、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号の記載に従って調製することができる。

【００９２】

投与が容易であり、かつ投与量が均一であるので、単位剤形で経口組成物または非経口組成物を製剤することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、治療する対象に向けた単位剤形に適した物理的に分離した単位のことを指しており、それぞれの単位は、所要の医薬担体と関連して、所望の治療効果を奏するように計算した所定量の活性化合物を含む。本開示の単位剤形の規格は、活性化合物に固有の特性、及び実現すべき特定の治療効果で決定されており、また、それに直接に依存している。

【００９３】

治療用途では、本開示に従って使用する医薬組成物の投与量は、選択する投与量に影響を与える要因のなかでも特に、作用物質、レシピエント患者の年齢、体重、及び臨床的状態、そして、治療にあたる臨床医または開業医の経験及び判断に応じて変わる。一般的に、用量は、本明細書に記載した疾患または障害の症状を遅延させ、好ましくは、退行させ、好ましくは、疾患または障害の完全な退行を招く上で十分な用量とすべきである。投与量を、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～約５０００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲とすることができる。好ましい態様では、投与量を、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲とすることができる。ある態様では、用量は、単一用量、分割用量、または持続用量で、約０．１ｍｇ／日～約５０ｇ／日、約０．１ｍｇ／日～約２５ｇ／日、約０．１ｍｇ／日～約１０ｇ／日、約０．１ｍｇ～約３ｇ／日、または約０．１ｍｇ～約１ｇ／日の範囲と

する（この用量は、患者の体重ｋｇ、身体面積ｍ２、そして、年齢に応じて調整し得る）。医薬の有効量とは、臨床医またはその他の認定オブザーバーが認める量、すなわち、客観的に同定可能な改善を実現する量のことである。生存率及び成長率の改善は、退行を示す。本明細書で使用する用語「用量効果的方法（ｄｏｓａｇｅ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ｍａｎｎｅｒ）」は、対象または細胞において望ましい生物学的効果を奏する活性化合物の量のことを指す。

【００９４】

医薬組成物を、投与用説明書と一緒に、容器、パック、またはディスペンサーに収容することができることを理解されたい。

【００９５】

塩をさらに形成することができる本開示の化合物について、これらすべての形態も、特許請求する本開示の範囲内にあることを意図していることを理解されたい。

【００９６】

本明細書で使用する用語「医薬として許容可能な塩」は、親化合物が、その酸性塩または塩基性塩を作り出して修飾した本開示の化合物の誘導体を意味する。医薬として許容可能な塩の例として、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などがあるが、それらに限定されない。医薬として許容可能な塩として、従来の非毒性の塩、または例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成した親化合物の四級アンモニウム塩がある。例えば、そのような従来の非毒性の塩として、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、１，２－エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチック酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般的に生成するアミノ酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択する無機酸及び有機酸に由来する塩があるが、それらに限定されない。

【００９７】

一部の実施形態では、医薬として許容可能な塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエチルアミン塩、コリン塩、メグルミン塩、ベンザチン塩、トロメタミン塩、アンモニア塩、アルギニン塩、またはリジン塩である。

【００９８】

医薬として許容可能な塩のその他の例として、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］－オクタ－２－エン－１－カルボン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、ｔｅｒｔ－ブチル酢酸、ムコン酸などがある。本開示は、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンで置き換えられる、また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、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどの有機塩基に配位する場合に形成する塩も含む。塩形態では、化合物と、塩のカチオンまたはアニオンとの比は、１：１、または１：１以外のあらゆる比、例えば、３：１、２：１、１：２、または１：３にすることができることを理解されたい。

【００９９】

医薬として許容可能な塩に関するすべての記載は、同じ塩に関する、本明細書で定義す

る溶媒付加形（溶媒和物）または結晶形（多形）を含むことを理解されたい。

【０１００】

化合物またはその医薬として許容可能な塩を、経口投与、経鼻投与、経皮投与、肺内投与、吸入投与、頬側投与、舌下投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、直腸投与、胸膜内投与、くも膜下腔内投与、及び非経口投与する。ある実施形態では、化合物を経口投与する。当業者であれば、特定の投与経路に関する利点を認識する。

【０１０１】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、及び医学的病態、治療する病態の重症度、投与経路、患者の腎機能及び肝機能、及び使用する特定の化合物またはその塩を含む、様々な要因に従って選択する。通常の技量を有する医師または獣医であれば、病態を予防する、病態に対抗する、または病態の進行を停止させる上で必要な医薬の有効量を容易に決定及び処方することができる。

【０１０２】

本開示で開示した化合物の製剤及び投与のための技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：　ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，　１９ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，　Ｅａｓｔｏｎ，　ＰＡ（１９９５）に認めることができる。ある実施形態では、本明細書に記載した化合物、及びその医薬として許容可能な塩は、医薬製剤において、医薬として許容可能な担体または希釈剤との組み合わせで使用する。医薬として許容可能な好適な担体として、不活性固形充填剤、または不活性固形希釈剤、及び滅菌水溶液または滅菌有機溶液がある。化合物は、そのような医薬組成物に、本明細書に記載した範囲の所望の投与量を与える上で十分な量で存在する。

【０１０３】

本明細書で使用するすべてのパーセント及び比率は、指示がない限り、重量比である。本開示のその他の特徴及び利点は、異なる実施例から明らかになる。提供する実施例は、本開示を実施する上で有用な異なる成分及び方法論を示す。実施例は、特許請求する本開示を限定するものではない。当業者であれば、本開示に基づいて、本開示を実施する上で有用なその他の成分及び方法論を識別し、そして使用することができる。

【０１０４】

本明細書に記載した合成スキームでは、単純化するために化合物を１つの特定の立体配置で描写することがある。そのような特定の立体配置は、本開示を一方のまたは他方の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に限定するものとして解釈するべきではなく、異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体の混合物を排除するものでもない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体が、別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体よりも高レベルの活性を示し得ることを理解されたい。

【０１０５】

本明細書で引用するすべての刊行物及び特許文献は、それぞれの刊行物または文献を、参照により、本明細書で援用することで、具体的かつ個別に提示しているかのごとく、参照により、本明細書で援用する。刊行物及び特許文献の引用にあっては、いずれについても関連する先行技術であることを認める意図はなく、また、それらの内容または日付に関して承認をするものでもない。本発明を、本明細書に記載して説明をしているので、当業者であれば、本発明が様々な実施形態において実施可能であること、ならびに前出の説明及び以下の実施例が例示を目的としたものであり、後続の特許請求の範囲を制限することを目的としていないことを認識する。

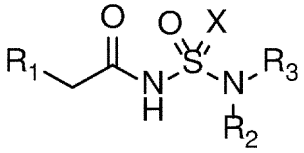
【０１０６】

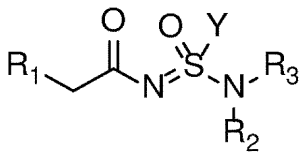
本明細書で使用する句「本開示の化合物」は、本明細書で一般的に開示した化合物及び具体的に開示した化合物の両方を意味する。

【０１０７】

本開示の化合物

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）または（ＩＩ）：


(I),


(II)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩を提供しており、式中：

Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙは、－ＮＨＲＸであり；

ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；

Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロで置換されていてもよく；

Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；

Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び、

それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１０８】

一部の態様では、本開示は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩を提供しており、式中、

Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙは、－ＮＨＲＸであり；

ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、またはＣ１－Ｃ６アルキルであり；

Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１２員のヘテロアリールは１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよく；

Ｒ２は、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり；

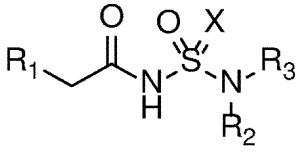
Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、または４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のハロ、ベンジルオキシカルボニル、またはＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

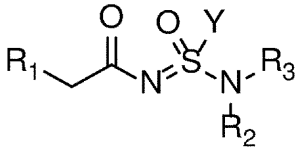
Ｒ３は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０１０９】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）または（ＩＩ）：



(I),



(II)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩を提供しており、式中：

Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲχであり；
Ｙは、－ＮＨＲχであり；
Ｒχは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；
Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；
それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキルヒドロキシ、ヒドロキシ、シアノ、またはハロであり；
Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；
Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；
それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；
Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び
それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１１０】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩を提供しており、式中：
Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲχであり；
Ｙは、－ＮＨＲχであり；

ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；

Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、またはハロであり；

Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；

Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び

それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１１１】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物に関して、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２ＳＲ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓは、それぞれ、該当する場合、本明細書に記載した群から選択することができ、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２Ｓ、Ｒ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓのいずれかについて本明細書に記載したいずれかの基は、該当する場合、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２Ｓ、Ｒ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓの残りの１つ以上に関して本明細書に記載したいずれかの群と組み合わせることができることを理解されたい。

【０１１２】
一部の実施形態では、Ｘは、＝Ｏである。
【０１１３】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸである。
【０１１４】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＨである。
【０１１５】
一部の実施形態では、Ｘは、＝Ｎ－ＣＮである。
【０１１６】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。
【０１１７】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。
【０１１８】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０１１９】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０１２０】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。
【０１２１】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０１２２】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１２３】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１２４】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１２５】
一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－

Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１２６】

一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＲＸであり、式中、ＲＸはＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１２７】

一部の実施形態では、Ｘは、＝ＮＨ、＝Ｎ－ＣＮ、または＝Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。

【０１２８】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨ２である。

【０１２９】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＣＮである。

【０１３０】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１３１】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１３２】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１３３】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０１３４】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。

【０１３５】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。

【０１３６】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１３７】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１３８】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１３９】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１４０】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１４１】

一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨ２、－ＮＨＣＮ、または－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。

【０１４２】

一部の実施形態では、Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸである、Ｙは、－ＮＨＲＸである、及び、ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、またはＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１４３】

一部の実施形態では、ＲＸは、Ｈである。

【０１４４】

一部の実施形態では、ＲＸは、－ＣＮである。

【０１４５】

一部の実施形態では、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１４６】

一部の実施形態では、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６アルケニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０１４７】

一部の実施形態では、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１４８】

一部の実施形態では、ＲＸは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０１４９】

一部の実施形態では、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。

【０１５０】

一部の実施形態では、ＲＸは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。

【０１５１】

一部の実施形態では、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１５２】

一部の実施形態では、ＲＸは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置

換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１５３】
一部の実施形態では、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１５４】
一部の実施形態では、ＲＸは、１つのハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１５５】
一部の実施形態では、ＲＸは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０１５６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０１５７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１５８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１５９】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１６０】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１６１】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１６２】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１６３】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のハロで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１６４】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１６５】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ６－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１６６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ７－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１６７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ７－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１６８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ８－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１６９】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ８－Ｃ１１シクロアルキルである。
【０１７０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ９－Ｃ１０シクロアルキルである。

【０１７１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ９－Ｃ１０シクロアルキルである。

【０１７２】

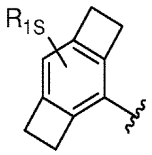
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ１０シクロアルキルである。

【０１７３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１０シクロアルキルである。

【０１７４】

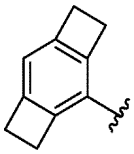
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。

【０１７５】

一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。

【０１７６】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１７７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ６－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１７８】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ７－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１７９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ７－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１８０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ８－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１８１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ８－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１８２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ９－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１８３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ９－Ｃ１２シクロアルキルである。

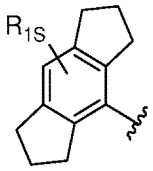
【０１８４】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ１０－Ｃ１２シクロアルキルである。

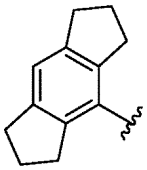
【０１８５】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１０－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０１８６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ１１－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１８７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１１－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１８８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ１２シクロアルキルである。
【０１８９】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１２シクロアルキルである。
【０１９０】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。
【０１９１】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。
【０１９２】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０１９３】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、式中、Ｒ１は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０１９４】
一部の実施形態では、Ｒ１は、５～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０１９５】
一部の実施形態では、Ｒ１は、５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、式中、Ｒ１は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０１９６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該５～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。
【０１９７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該５～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。
【０１９８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員の

ヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該５～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｏである。

【０１９９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該５～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｏである。

【０２００】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０４】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０５】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルコキシで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０６】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のハロで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい６～１１員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０８】

一部の実施形態では、Ｒ１は、６～１１員のヘテロシクロアルキルである。

【０２０９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい７～１０員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、７～１０員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい８～９員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、８～９員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１３】

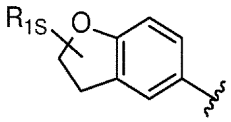
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい９員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１４】

一部の実施形態では、Ｒ１は、９員のヘテロシクロアルキルである。

【０２１５】

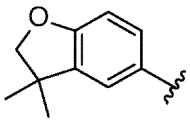
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。

【０２１６】

一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。

【０２１７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２１８】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２アリールである。

【０２１９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２２０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２２１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２２２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２２３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のハロで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである。

【０２２４】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１１アリールである。

【０２２５】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１１アリールである。

【０２２６】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１０アリールである。

【０２２７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１０アリールである。

【０２２８】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ９アリールである。

【０２２９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ９アリールである。

【０２３０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ８アリールである。

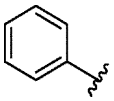
【０２３１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ８アリールである。

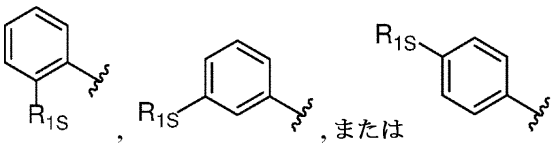
【０２３２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ６－Ｃ７ア

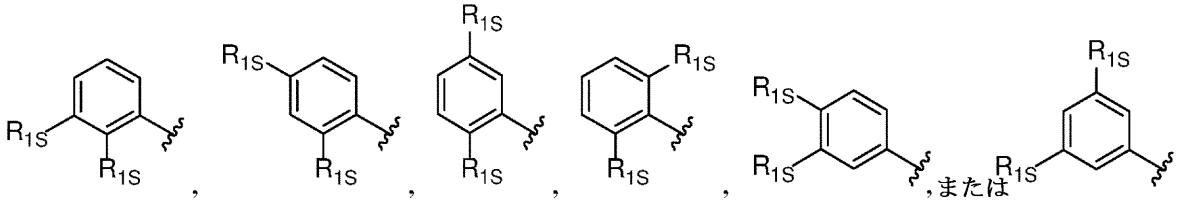
リールである。
【０２３３】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ６－Ｃ７アリールである。
【０２３４】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ６アリールである。
【０２３５】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ６アリールである。
【０２３６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



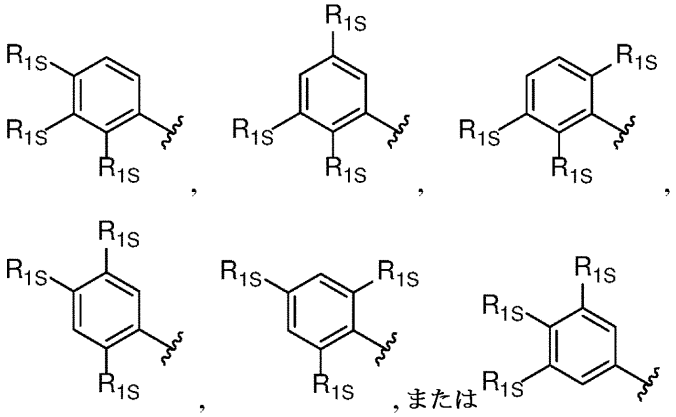
である。
【０２３７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



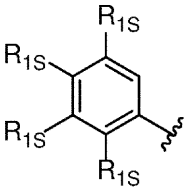
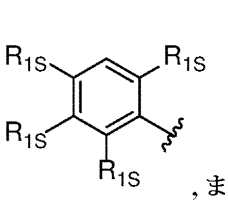
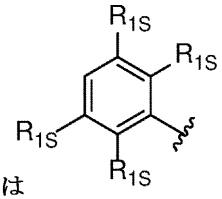
である。
【０２３８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。
【０２３９】
一部の実施形態では、Ｒ１は、



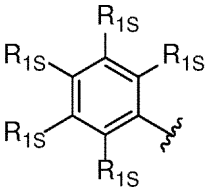
である。
【０２４０】
一部の実施形態では、Ｒ１は、




,または

である。

【０２４１】

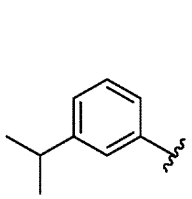
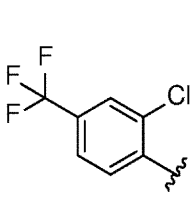
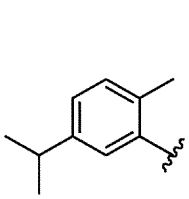
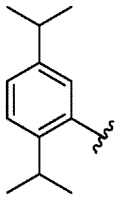
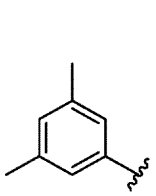
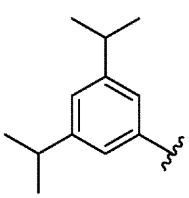
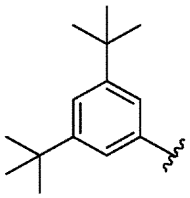
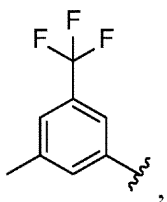
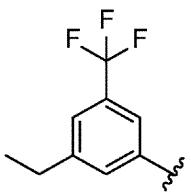
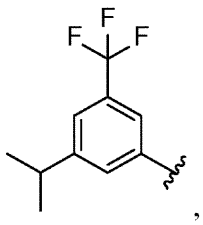
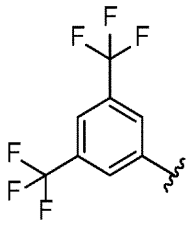
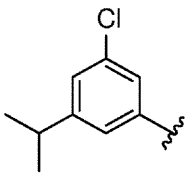
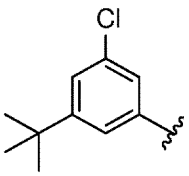
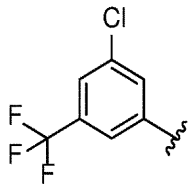
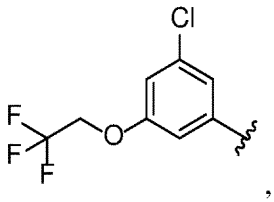
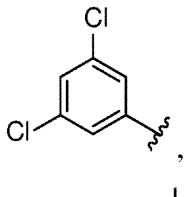
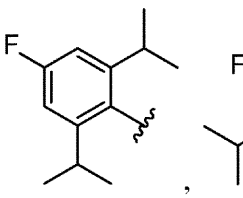
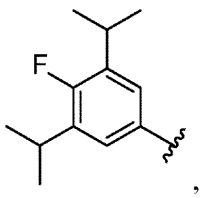
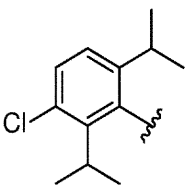
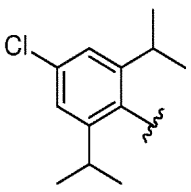
一部の実施形態では、Ｒ１は、

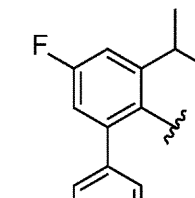


である。

【０２４２】

一部の実施形態では、Ｒ１は、



,または

である。
【０２４３】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２４４】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールであり、式中、Ｒ１は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０２４５】
一部の実施形態では、Ｒ１はＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２４６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２ヘテロアリールであり、式中、Ｒ１は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０２４７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２ヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。
【０２４８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２ヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ５－Ｃ１２ヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。
【０２４９】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５０】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５１】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５２】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５３】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５４】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のヒドロキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５５】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のシアノで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５６】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のハロで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである。
【０２５７】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１２員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｓである。
【０２５８】
一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいチオフェニル

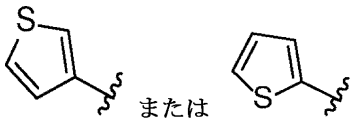
である。

【０２５９】

一部の実施形態では、Ｒ１は、チオフェニルである。

【０２６０】

一部の実施形態では、Ｒ１は、



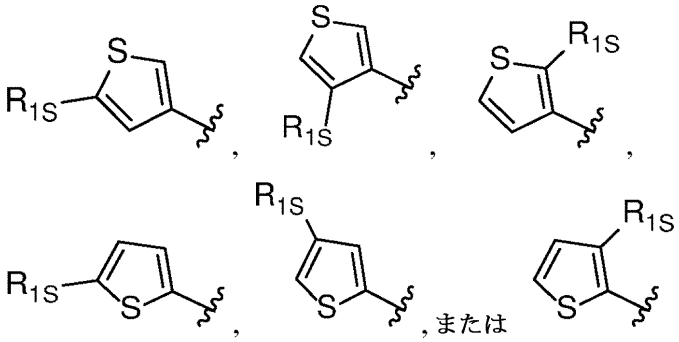
である。

【０２６１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、１つ以上のＲ１Ｓで置換したチオフェニルである。

【０２６２】

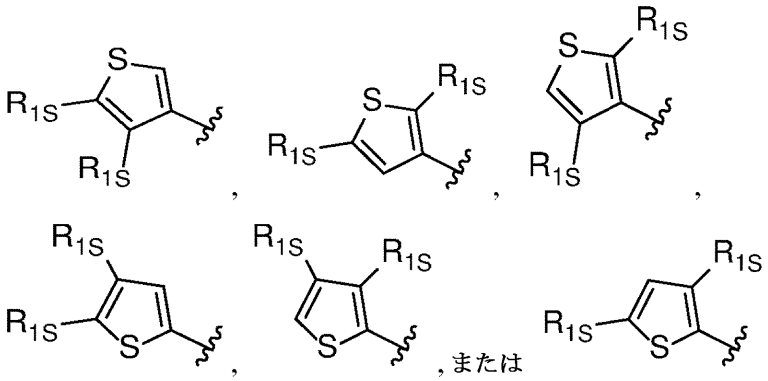
一部の実施形態では、Ｒ１は、



である。

【０２６３】

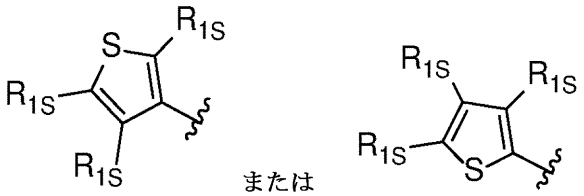
一部の実施形態では、Ｒ１は



である。

【０２６４】

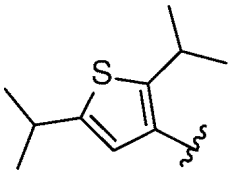
一部の実施形態では、Ｒ１は



である。

【０２６５】

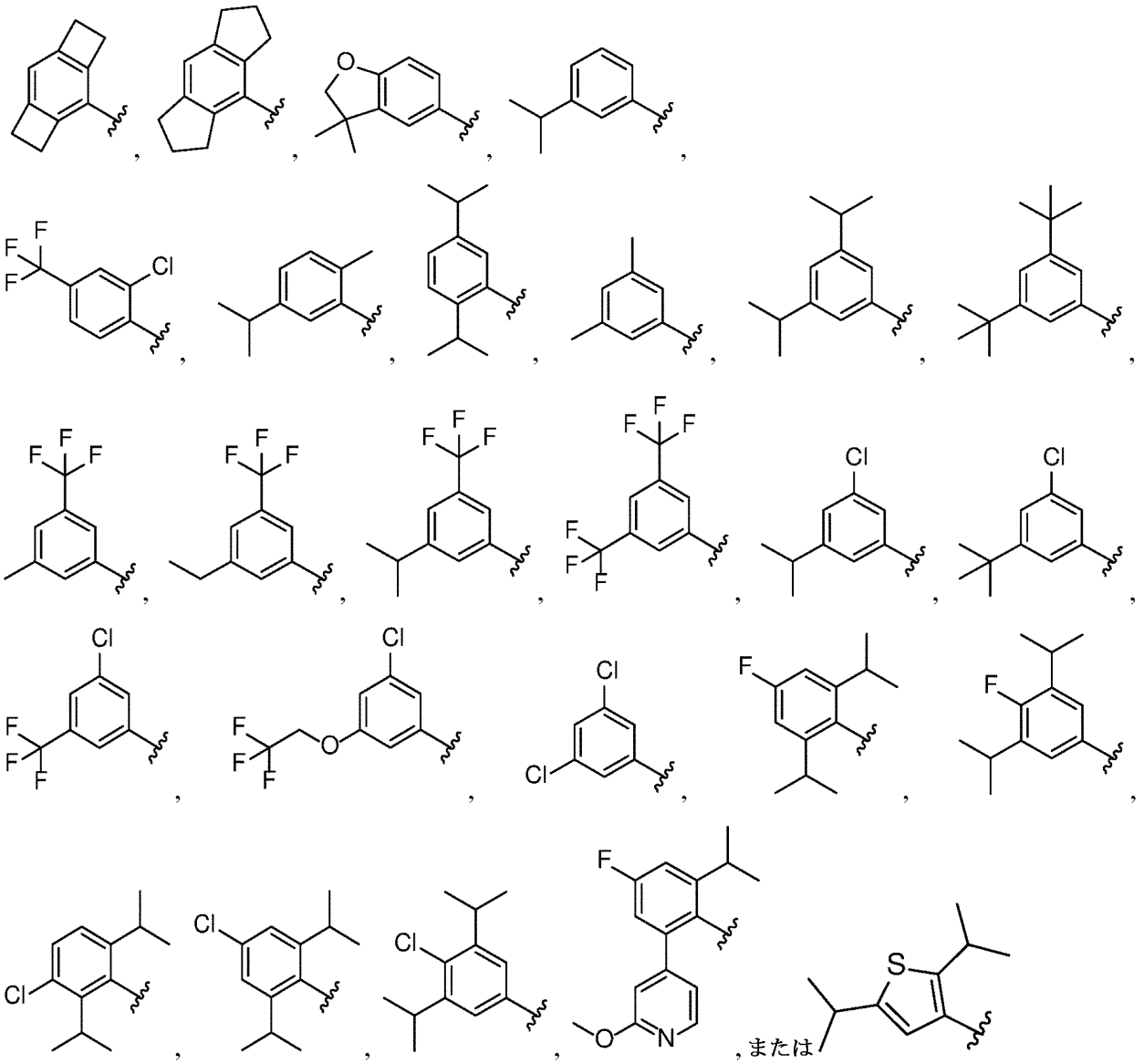
一部の実施形態では、Ｒ１は



である。

【０２６６】

一部の実施形態では、Ｒ１は



である。

【０２６７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよい。

【０２６８】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０２６９】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０２７０】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。
【０２７１】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシである。
【０２７２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルである。
【０２７３】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、ヒドロキシである。
【０２７４】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、シアノである。
【０２７５】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、ハロである。
【０２７６】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ（ＣＨ３）３、－ＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＦ３、－Ｃｌ、または－Ｆである。
【０２７７】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。
【０２７８】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ１Ｓは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいピリジニルである。
【０２７９】
一部の実施形態では、Ｒ２は、Ｒ２Ｓである。
【０２８０】
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、１、２、または３である。
【０２８１】
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）－Ｒ２Ｓである。
【０２８２】
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）２－Ｒ２Ｓである。
【０２８３】
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）３－Ｒ２Ｓである。
【０２８４】
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、１、２、または３である。
【０２８５】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、Ｈである。
【０２８６】
一部の実施形態では、それぞれのＸ２は、Ｈである。
【０２８７】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよい。
【０２８８】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ

２－Ｃ６アルケニルであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは Ｃ２－Ｃ６アルケニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよい。

【０２８９】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２９０】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０２９１】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。

【０２９２】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。

【０２９３】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０２９４】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０２９５】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つのハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０２９６】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、１つのハロ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０２９７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＸ２は、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。

【０２９８】

一部の実施形態では、ｎは、０である。

【０２９９】

一部の実施形態では、ｎは、１、２、または３である。

【０３００】

一部の実施形態では、ｎは、１である。

【０３０１】

一部の実施形態では、ｎは、２である。

【０３０２】

一部の実施形態では、ｎは、３である。

【０３０３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロである。

【０３０４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＣＮである。

【０３０５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈである。

【０３０６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。
【０３０７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０３０８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０３０９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３１０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３１１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３１２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３１３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３１４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３１５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３１６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上の

ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０３１７】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０３１８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０３１９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０３２０】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい４～１２員である。

【０３２１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３２２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。

【０３２３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。

【０３２４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。

【０３２５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。

【０３２６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＯＨまたは－ＯＣＨ３である。

【０３２７】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２である。

【０３２８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｈである。

【０３２９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。
【０３３０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０３３１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０３３２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３３３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３３４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３３５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３３６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３３７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３３８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３３９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つの

Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０３４０】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０３４１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０３４２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０３４３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員である。

【０３４４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。

【０３４６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。

【０３４７】

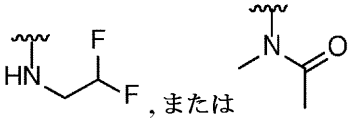
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。

【０３４８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。

【０３４９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、



，または

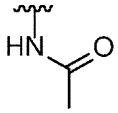
である。

【０３５０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである。
【０３５１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈである。
【０３５２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。
【０３５３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、ここで、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０３５４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０３５５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３５６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３５７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３５８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３５９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３６０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０３６１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３６２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０３６３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０３６４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０３６５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０３６６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい４～１２員である。
【０３６７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０３６８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。
【０３６９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。
【０３７０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。
【０３７１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。
【０３７２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである。

【０３７３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである。
【０３７４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈである。
【０３７５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。
【０３７６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０３７７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０３７８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３７９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０３８０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３８１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３８２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３８３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０３８４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０３８５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０３８６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０３８７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０３８８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０３８９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい４～１２員である。
【０３９０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０３９１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。
【０３９２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。
【０３９３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。
【０３９４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。
【０３９５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。

【０３９６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２である。

【０３９７】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａである。

【０３９８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈである。

【０３９９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。

【０４００】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０４０１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０４０２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。

【０４０３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。

【０４０４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０４０５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０４０６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されてい

てもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４０７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つのハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４０８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４０９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０４１０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０４１１】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０４１２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０４１３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい４～１２員である。
【０４１４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０４１５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。
【０４１６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。
【０４１７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ

２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。

【０４１８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。

【０４１９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０４２０】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０４２１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０４２２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル））２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、式中、Ｒ２Ｓは、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。

【０４２３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０４２４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、式中、Ｒ２Ｓは、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。

【０４２５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルである。また、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０４２６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０４２７】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎである。

【０４２８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎである。

【０４２９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｏである。

【０４３０】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｏである。

【０４３１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１１員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１１員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３３】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１０員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～１０員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３５】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６－アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～９員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３６】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～９員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３７】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは。ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～８員のヘテロシクロアルキルある。

【０４３８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、４～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０４３９】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～７員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４０】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５～７員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～６員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５～６員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４３】

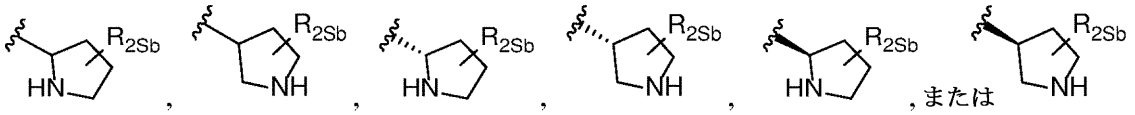
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４４】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５員のヘテロシクロアルキルである。

【０４４５】

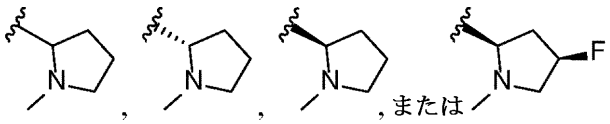
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。

【０４４６】

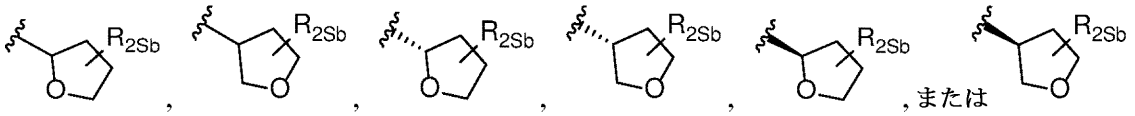
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。

【０４４７】

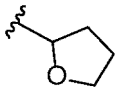
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。

【０４４８】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。

【０４４９】

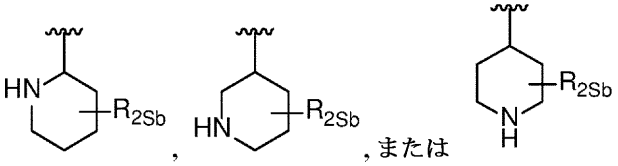
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい６員のヘテロシクロアルキルある。

【０４５０】

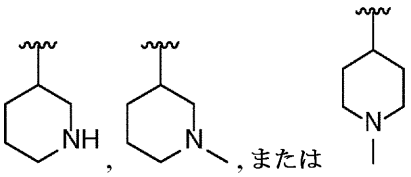
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、６員のヘテロシクロアルキルである。

【０４５１】

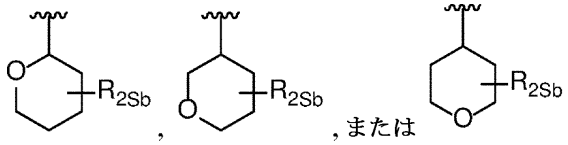
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



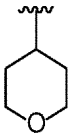
である。
【０４５２】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。
【０４５３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。
【０４５４】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、



である。
【０４５５】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。
【０４５６】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。
【０４５７】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。
【０４５８】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールであり、式中、Ｒ２Ｓは、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０４５９】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５～１２員のヘテロアリールである。
【０４６０】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５～１２員のヘテロアリールであり、式中、Ｒ２Ｓは、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。
【０４６１】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１２員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０４６２】

一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１２員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０４６３】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよい。

【０４６４】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよい。

【０４６５】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｈである。

【０４６６】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ベンジルオキシカルボニルである。

【０４６７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０４６８】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０４６９】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルケニルである。

【０４７０】

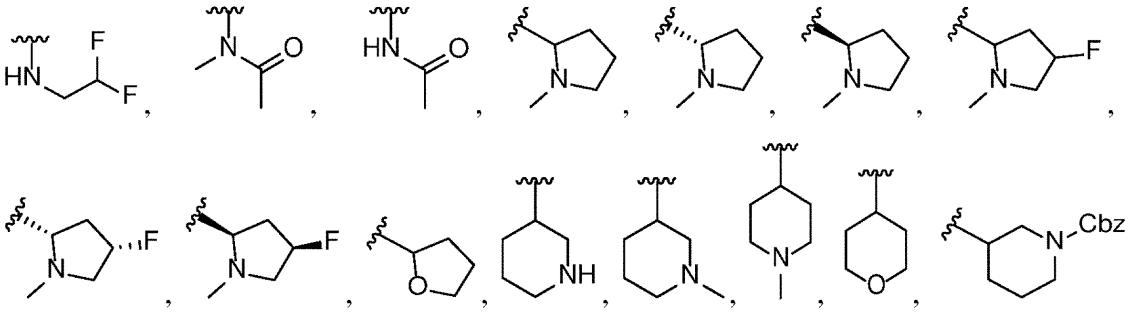
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。

【０４７１】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。

【０４７２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４７３】
一部の実施形態では、１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４７４】
一部の実施形態では、１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４７５】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０４７６】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０４７７】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０４７８】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０４７９】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。
【０４８０】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０４８１】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、４～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０４８２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ６－Ｃ１２アリールである。
【０４８３】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、Ｃ６－Ｃ１２アリールである。

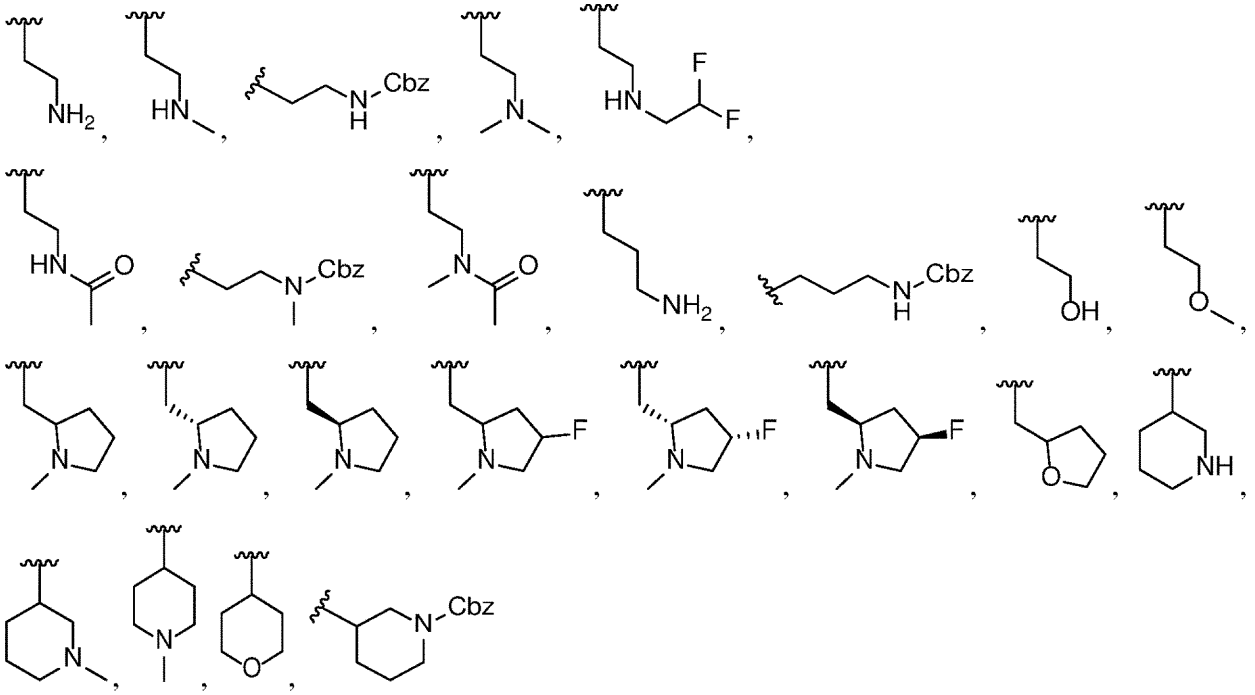
【０４８４】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールである。
【０４８５】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、５～１２員のヘテロアリールである。
【０４８６】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、－ＣＨ３である。
【０４８７】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓａは、－ＣＨ２ＣＨＦ２である。
【０４８８】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、ハロである。
【０４８９】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－ＣＮである。
【０４９０】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、オキソである。
【０４９１】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－ＯＨである。
【０４９２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。
【０４９３】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－ＮＨ２である。
【０４９４】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。
【０４９５】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２である。
【０４９６】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、ベンジルオキシカルボニルである。
【０４９７】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０４９８】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【０４９９】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。
【０５００】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０５０１】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、－ＣＨ３である。
【０５０２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ２Ｓｂは、Ｆである。
【０５０３】
一部の実施形態では、Ｒ２Ｓは、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＣｂｚ、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃｂｚ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、



である。

【０５０４】

一部の実施形態では、Ｒ２は、



である。

【０５０５】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５０６】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、式中、Ｒ３は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。

【０５０７】

一部の実施形態では、Ｒ３は、５員または６員のヘテロアリールである。

【０５０８】

一部の実施形態では、Ｒ３は、５員または６員のヘテロアリールであり、式中、Ｒ３は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する。

【０５０９】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該５員または６員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０５１０】

一部の実施形態では、Ｒ３は、５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該５員または６員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである。

【０５１１】

一部の実施形態では、Ｒ３は、５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該５員または６員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎである。

【０５１２】

一部の実施形態では、Ｒ３は、５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該５員または６員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｏである。

【０５１３】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のハロで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５１４】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のシアノで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５１５】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６アルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０５１６】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５１７】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０５１８】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５１９】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ３－Ｃ８シクロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

【０５２０】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ３－Ｃ８シクロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

【０５２１】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、当該Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい。

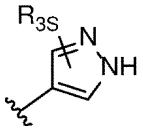
【０５２２】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである。

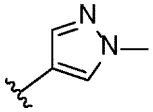
【０５２３】

一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員のヘテロ

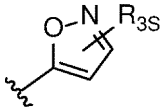
アリールである。
【０５２４】
一部の実施形態では、Ｒ３は、５員のヘテロアリールである。
【０５２５】
一部の実施形態では、Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい６員のヘテロアリールである。
【０５２６】
一部の実施形態では、Ｒ３は、６員のヘテロアリールである。
【０５２７】
一部の実施形態では、Ｒ３は、



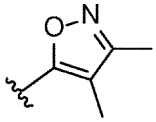
である。
【０５２８】
一部の実施形態では、Ｒ３は、



である。
【０５２９】
一部の実施形態では、Ｒ３は、



である。
【０５３０】
一部の実施形態では、Ｒ３は、



である。
【０５３１】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０５３２】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０５３３】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０５３４】
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０５３５】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。

【０５３６】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルである。

【０５３７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルである。

【０５３８】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルである。

【０５３９】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、ハロである。

【０５４０】

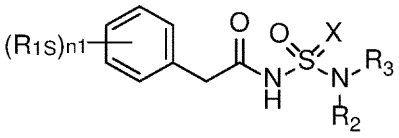
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、シアノである。

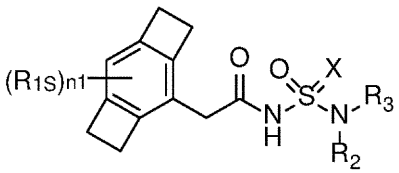
【０５４１】

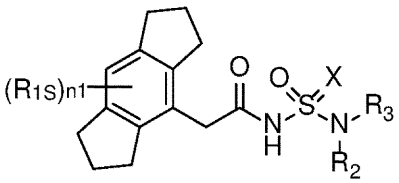
一部の実施形態では、少なくとも１つのＲ３Ｓは、－ＣＨ３である。

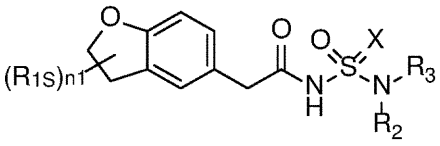
【０５４２】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉａ－１）、（Ｉａ－２）、（Ｉａ－３）、または（Ｉａ－４）：


(Ia-1),


(Ia-2),


(Ia-3),


(Ia-4)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。

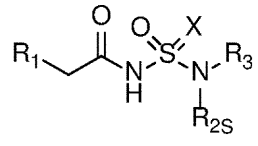
【０５４３】

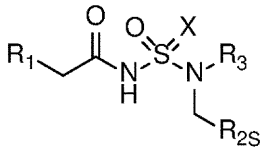
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉａ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

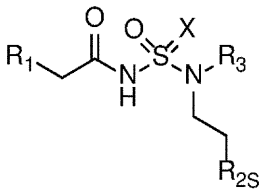
【０５４４】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉａ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

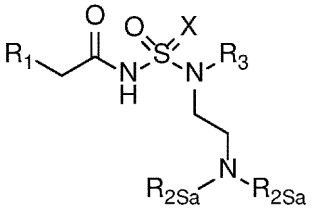
【０５４５】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉａ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５４６】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉａ－４）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５４７】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｂ－１）、（Ｉｂ－２）、または（Ｉｂ－３）：

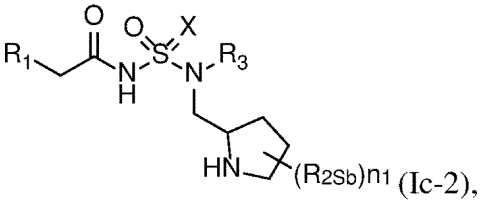

(Ib-1),

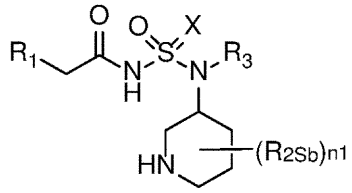

(Ib-2),


(Ib-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５４８】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｂ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５４９】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｂ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５５０】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｂ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５５１】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、または（Ｉｃ－３）：


(Ic-1),


(Ic-2),


(Ic-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。

【０５５２】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｃ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５５３】

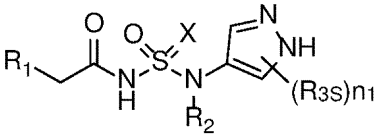
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｃ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

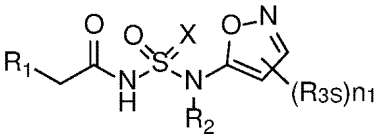
【０５５４】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｃ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５５５】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｄ－１）または（Ｉｄ－２）：


(Id-1),


(Id-2)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。

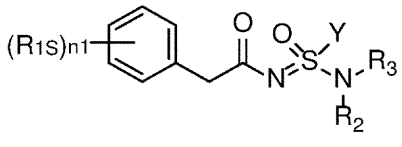
【０５５６】

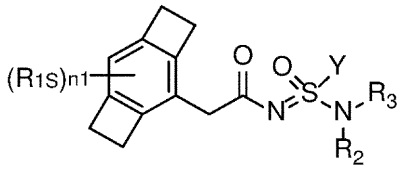
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｄ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

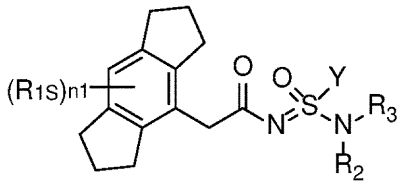
【０５５７】

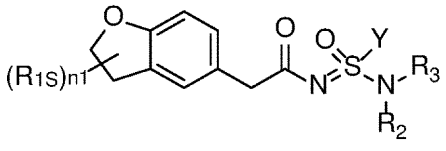
一部の実施形態では、当該化合物は、式（Ｉｄ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５５８】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩａ－１）、（ＩＩａ－２）、（ＩＩａ－３）、または（ＩＩａ－４）：

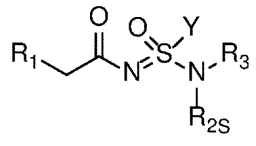

(IIa-1),

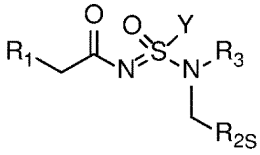

(IIa-2),

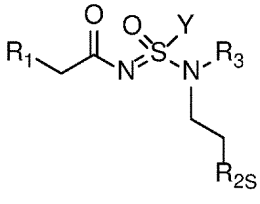

(IIa-3),


(IIa-4)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。
【０５５９】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩａ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５６０】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩａ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５６１】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩａ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５６２】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩａ－４）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５６３】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｂ－１）、（ＩＩｂ－２）、または（ＩＩｂ－３）：


(IIb-1),


(IIb-2),


(IIb-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５６４】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｂ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５６５】

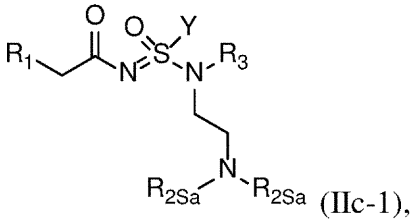
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｂ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

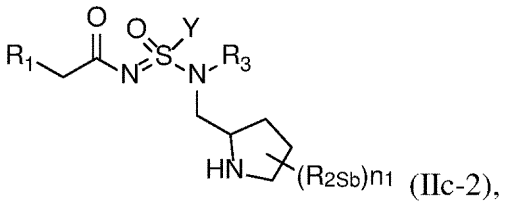
【０５６６】

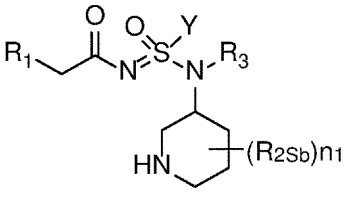
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｂ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。

【０５６７】

一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｃ－１）、（ＩＩｃ－２）、または（ＩＩｃ－３）：

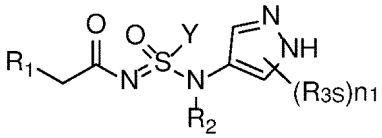

(IIc-1),

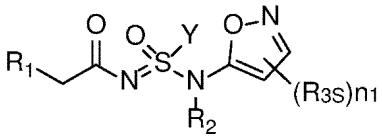

(IIc-2),


(IIc-3)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり

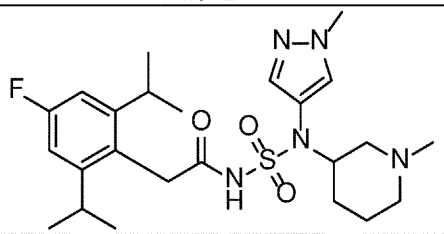
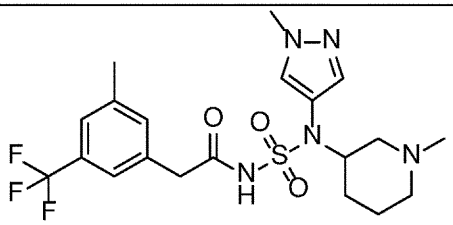
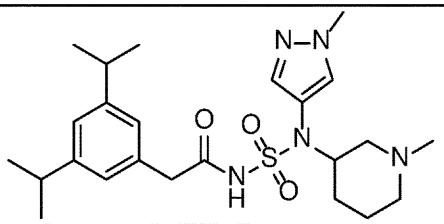
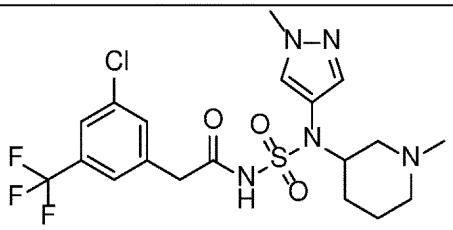
、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。
【０５６８】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｃ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５６９】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｃ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５７０】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｃ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５７１】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｄ－１）または（ＩＩｄ－２）：

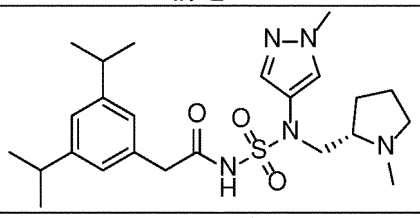
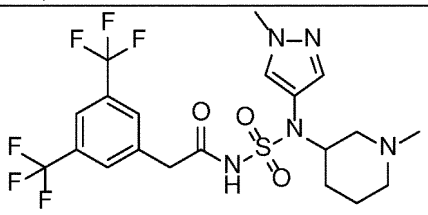
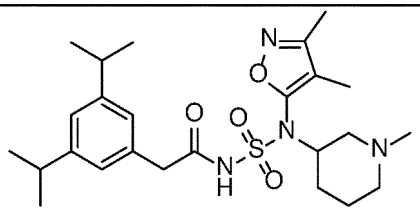
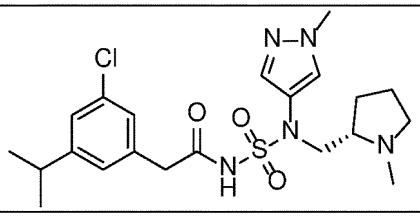
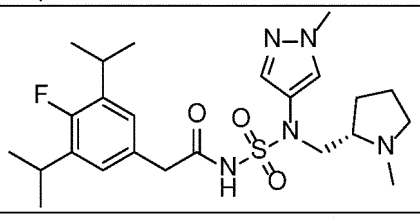
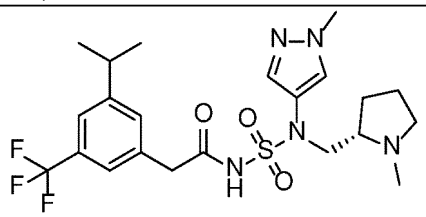
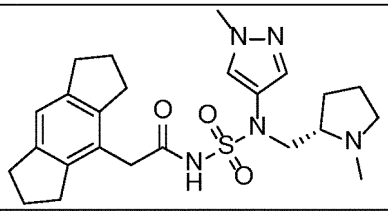

(IId-1),

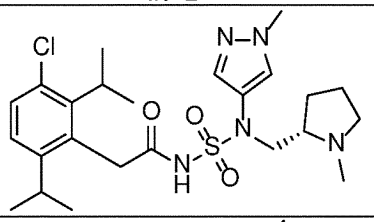
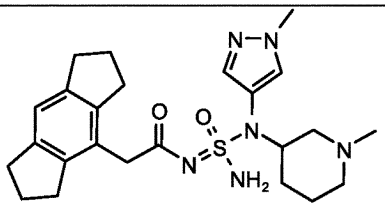
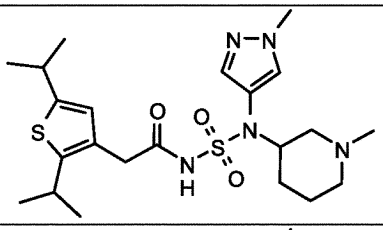
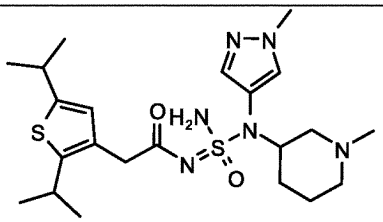
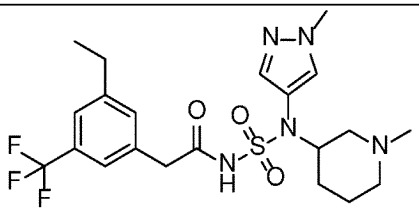
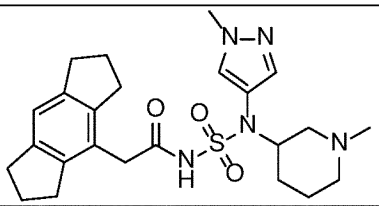
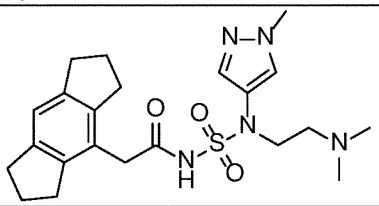

(IId-2)

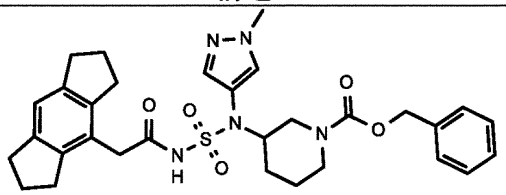
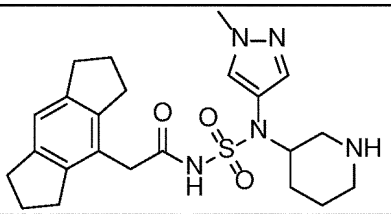
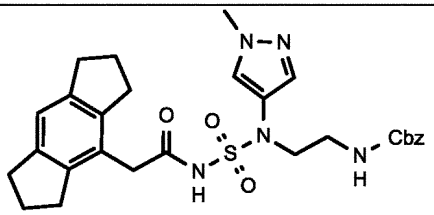
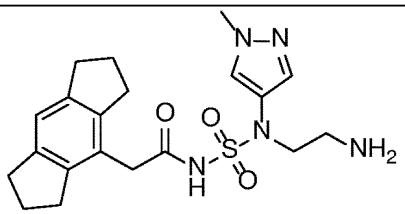
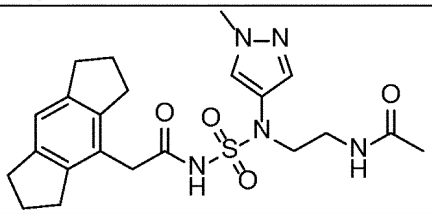
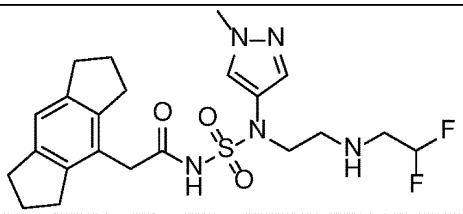
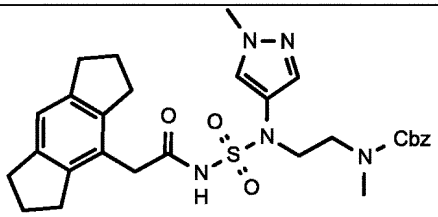
の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であり、式中、ｎ１は、０～４の範囲の整数（例えば、０、１、２、３、または４）である。
【０５７２】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｄ－１）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５７３】
一部の実施形態では、当該化合物は、式（ＩＩｄ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である。
【０５７４】
本明細書に記載したいずれか１つの式の化合物に関して、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２Ｓ、Ｒ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓは、それぞれ、該当する場合、本明細書に記載した群から選択することができ、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２Ｓ、Ｒ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓのいずれかについて本明細書に記載したいずれかの基は、該当する場合、Ｘ、ＲＸ、Ｒ１、Ｒ１Ｓ、Ｒ２、Ｘ２、Ｒ２Ｓ、Ｒ２Ｓａ、Ｒ２Ｓｂ、Ｒ３、及びＲ３Ｓの残りの１つ以上に関して本明細書に記載したいずれかの群と組み合わせることができることを理解されたい。
【０５７５】
一部の実施形態では、当該化合物を、表１に記載した化合物、及び、それらのプロドラッグ、及び医薬として許容可能な塩から選択する。
【０５７６】
一部の実施形態では、当該化合物を、表１に記載した化合物、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択する。
【０５７７】
一部の実施形態では、当該化合物を、表１に記載した化合物のプロドラッグ、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択する。
【０５７８】
一部の実施形態では、当該化合物を、表１に記載した化合物の医薬として許容可能な塩から選択する。

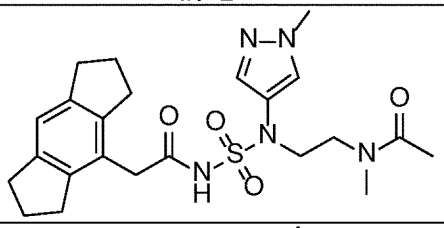
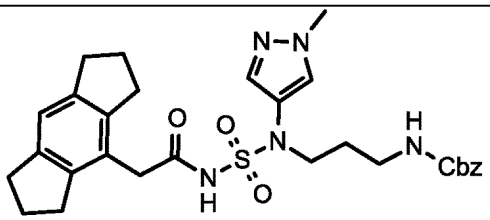
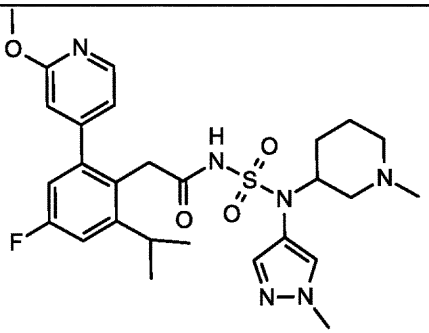
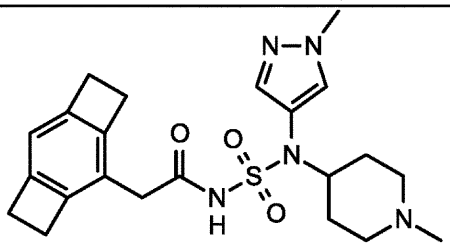
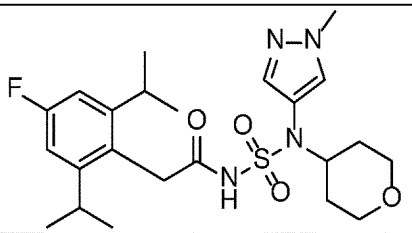
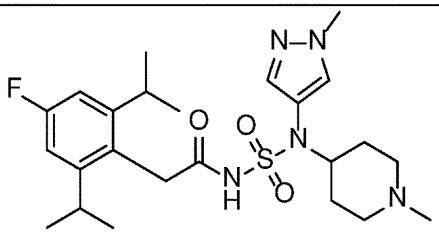
【０５７９】
一部の実施形態では、当該化合物を、表１に記載した化合物から選択する。
【０５８０】
【表１】

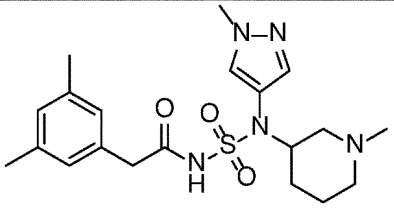
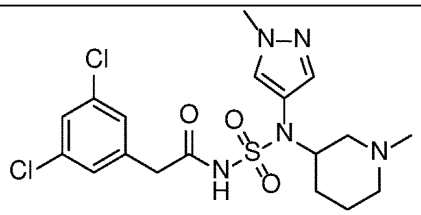
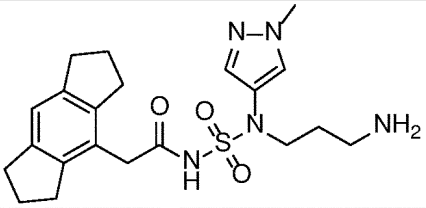
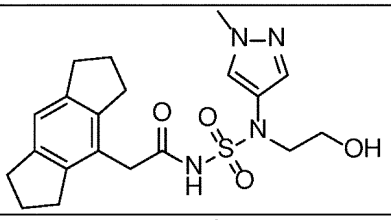
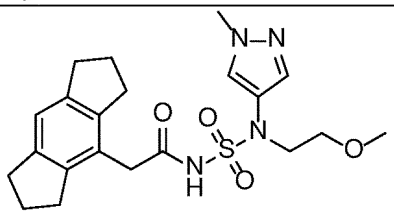
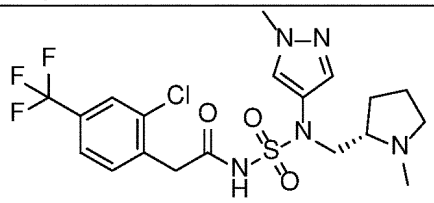
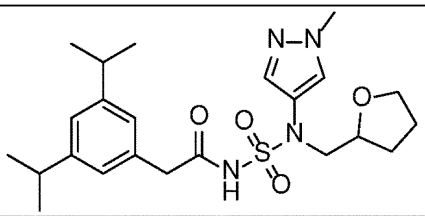
化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

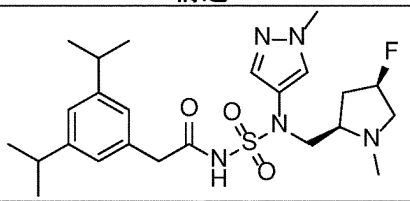
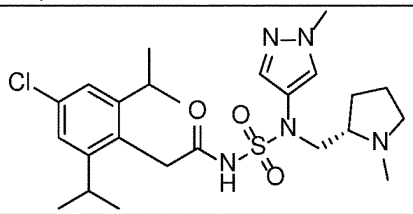
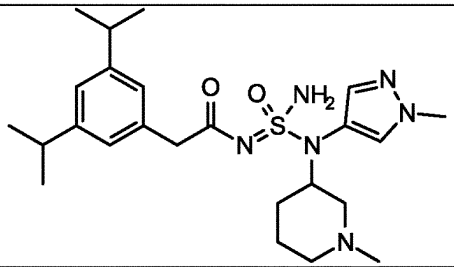
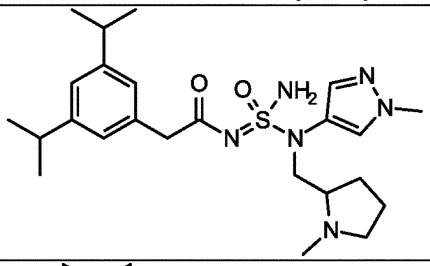
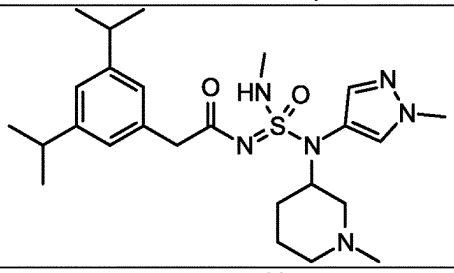
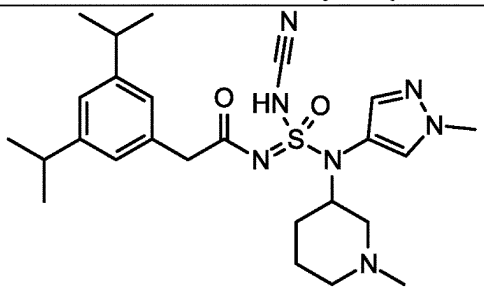
化合物番号	構造
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

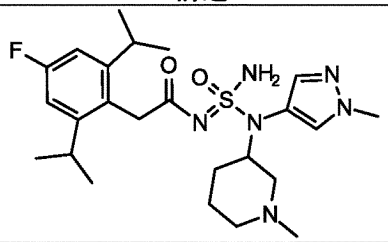
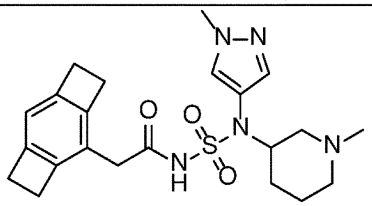
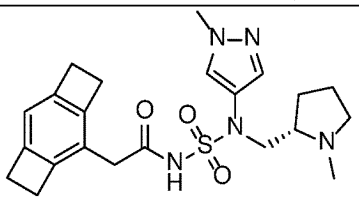
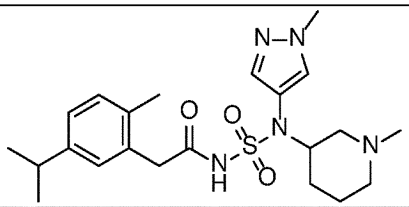
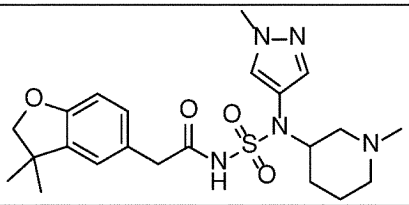
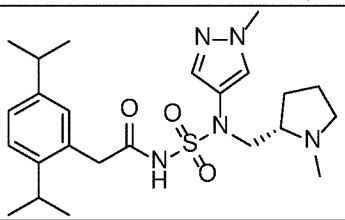
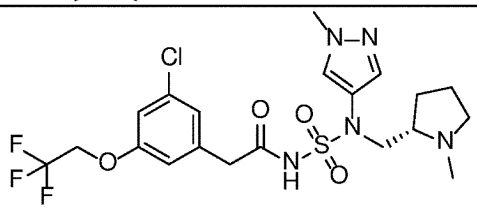
化合物番号	構造
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

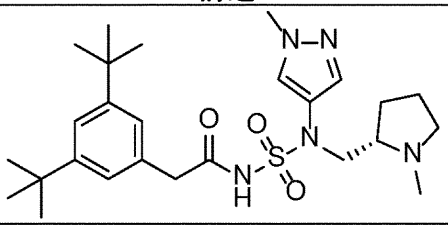
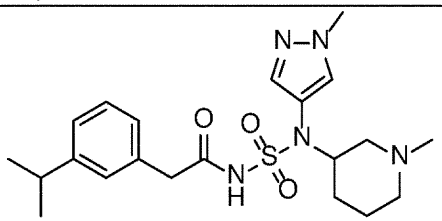
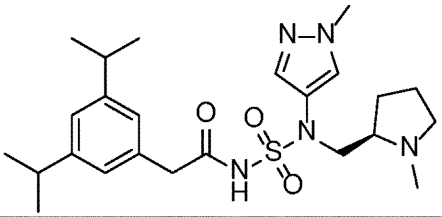
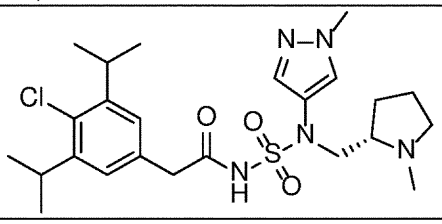
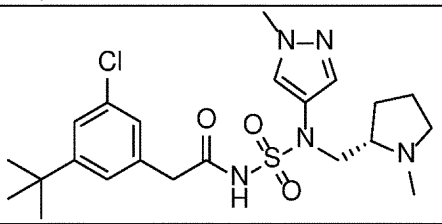
化合物番号	構造
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

化合物番号	構造
26	
27	
28	
29	
30	
31	

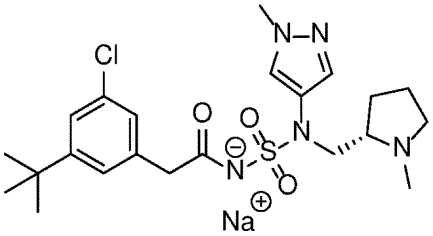
化合物番号	構造
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

化合物番号	構造
39	
40	
41	
42	
43	
44	

化合物番号	構造
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

化合物番号	構造
52	
53	
54	
55	
56	

【０５８１】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物の医薬として許容可能な塩である。
【０５８２】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物のリチウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、またはマグネシウム塩である。
【０５８３】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物のカリウム塩、またはナトリウム塩である。
【０５８４】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物のカリウム塩である。
【０５８５】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物のナトリウム塩である。例えば、化合物番号５６のナトリウム塩は、



である。

【０５８６】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示したいずれか１つの式の化合物の同位体誘導体である化合物（例えば、同位体を標識した化合物）を提供する。

【０５８７】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物、及びそのプロドラッグ及び医薬として許容可能な塩の同位体誘導体である。

【０５８８】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物、及びその医薬として許容可能な塩の同位体誘導体である。

【０５８９】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載した化合物のプロドラッグのいずれか１つ、及びその医薬として許容可能な塩の同位体誘導体である。

【０５９０】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物の同位体誘導体である。

【０５９１】

同位体誘導体が、当該技術分野において認識されている多様な技術のいずれかを使用して調製することができることを理解されたい。例えば、一般的に、同位体誘導体は、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を使用して、本明細書に記載したスキーム及び／または実施例に開示されている手順を行うことで調製することができる。

【０５９２】

本明細書で使用する用語「同位体誘導体」は、１つ以上の原子が、同位体的に濃縮または標識されている化合物の誘導体のことを指す。例えば、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物の同位体誘導体は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の対応する化合物と比較して、１つ以上の同位体について同位体濃縮する、または標識する。一部の実施形態では、同位体誘導体は、２Ｈ、１３Ｃ、１４Ｃ、１５Ｎ、１８Ｏ、２９Ｓｉ、３１Ｐ、及び３４Ｓから選択される１つ以上の原子について濃縮する、または標識する。一部の実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物である（すなわち、その１つ以上の原子を２Ｈで濃縮する）。

【０５９３】

一部の実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物である。

【０５９４】

一部の実施形態では、同位体誘導体は、本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物の、重水素標識化合物である。

【０５９５】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載した化合物ならびにそのプロドラッグ及び医薬として許容可能な塩のいずれか１つの、重水素標識化合物である。

【０５９６】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載した化合物及びその医薬として許容可能な塩のいずれか１つの、重水素標識化合物である。

【０５９７】

一部の実施形態では、化合物は、表１に記載した化合物のプロドラッグ及びその医薬として許容可能な塩のいずれか１つの、重水素標識化合物である。

【０５９８】
一部の実施形態では、化合物は、表１に記載したいずれか１つの化合物の、重水素標識化合物である。
【０５９９】
重水素標識化合物は、０．０１５％である重水素の天然存在比を実質的に超える重水素存在比を示す重水素原子を含むことを理解されたい。
【０６００】
一部の実施形態では、重水素標識化合物は、それぞれの重水素原子について少なくとも３５００（それぞれの重水素原子において５２．５％の重水素取り込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素取り込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素取り込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素取り込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素取り込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素取り込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素取り込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素取り込み）、または少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素取り込み）の重水素濃縮係数を示す。本明細書で使用する用語「重水素濃縮係数」は、重水素存在比と重水素の天然存在比との間の比を意味する。
【０６０１】
重水素標識化合物は、当該技術分野において認識されている多様な技術のいずれかを使用して調製することができることを理解されたい。例えば、一般的に、重水素標識化合物は、非重水素標識試薬の代わりに重水素標識試薬を使用して、本明細書に記載したスキーム及び／または実施例に開示されている手順を行うことで調製することができる。
【０６０２】
上記した重水素原子（複数可）を含む本発明の化合物、またはその医薬として許容可能な塩または溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに、重水素（すなわち、２Ｈ）による置換は、代謝安定性の増加で得られる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または所要投与量の減少を招き得る。
【０６０３】
一部の実施形態では、化合物は、１８Ｆ標識化合物である。
【０６０４】
一部の実施形態では、化合物は、１２３Ｉ標識化合物、１２４Ｉ標識化合物、１２５Ｉ標識化合物、１２９Ｉ標識化合物、１３１Ｉ標識化合物、１３５Ｉ標識化合物、またはそれらのあらゆる組み合わせである。
【０６０５】
一部の実施形態では、化合物は、３３Ｓ標識化合物、３４Ｓ標識化合物、３５Ｓ標識化合物、３６Ｓ標識化合物、またはそれらのあらゆる組み合わせである。
【０６０６】
１８Ｆ、１２３Ｉ、１２４Ｉ、１２５Ｉ、１２９Ｉ、１３１Ｉ、１３５Ｉ、３２Ｓ、３４Ｓ、３５Ｓ、及び／または３６Ｓ標識化合物は、当該技術分野で認識されている様々な技術のいずれかを使用して調製できることを理解されたい。例えば、一般的に、重水素標識化合物は、本明細書に記載したスキーム及び／または実施例に開示した手順を行って、非同位体標識試薬を、１８Ｆ、１２３Ｉ、１２４Ｉ、１２５Ｉ、１２９Ｉ、１３１Ｉ、１３５Ｉ、３２Ｓ、３４Ｓ、３５Ｓ、及び／または３６Ｓ標識試薬と置換して調製することができる。
【０６０７】
上記した１８Ｆ、１２３Ｉ、１２４Ｉ、１２５Ｉ、１２９Ｉ、１３１Ｉ、１３５Ｉ、３２Ｓ、３４Ｓ、３５Ｓ、及び３６Ｓ原子（複数可）の１つ以上を含む本発明の化合物またはその医薬として許容可能な塩または溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに、同位体（例えば、１８Ｆ、１２３Ｉ、１２４Ｉ、１２５Ｉ、１２９Ｉ、１３１Ｉ、１３５Ｉ、３２Ｓ、３４Ｓ、３５Ｓ、及び／または３６Ｓ）による置換は、代謝安定性の増加で得られる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または所要投与量の減少を招き

得る。

【０６０８】

誤解を招かないために記しておくと、本明細書において、ある群を「本明細書に記載した」と記載しておれば、当該群は、一義的かつ最も広範な定義、及び当該群でのあらゆる特定の定義を含むものと理解されたい。

【０６０９】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を構成する様々な官能基及び置換基は、通常は、当該化合物の分子量が、１０００ダルトンを超えないように選択する。より一般的には、当該化合物の分子量は、９００ダルトン未満、例えば、８００ダルトン未満、または７５０ダルトン未満、または７００ダルトン未満、または６５０ダルトン未満である。より好都合には、分子量は、６００ダルトン未満であり、例えば、５５０ダルトン以下である。

【０６１０】

本開示の化合物の医薬として許容可能な好適な塩は、例えば、十分に塩基性である本開示の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸など、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、またはマレイン酸との酸付加塩である。加えて、十分に酸性である本開示の化合物の医薬として許容可能な好適な塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または医薬として許容可能なカチオンを与える有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、またはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。

【０６１１】

本明細書で開示したいずれか１つの式の化合物ならびにその医薬として許容可能な塩が、当該化合物の立体異性体、立体異性体混合物、すべての異性形態の多形を含むことが理解されたい。

【０６１２】

本明細書で使用する用語「異性」は、同一の分子式を有するが、原子の結合順序または原子の空間配置が異なる化合物を意味する。原子の空間配置が異なる異性体を、「立体異性体」と称する。互いに鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオ異性体」と称する、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」、または光学異性体と称することがある。キラリティーが反対である等量の個々の鏡像異性形態を含む混合物を、「ラセミ混合物」と称する。

【０６１３】

本明細書で使用する用語「キラル中心」は、同一でない４個の置換基に結合した炭素原子のことを指す。

【０６１４】

本明細書で使用する用語「キラル異性体」は、少なくとも１個のキラル中心を有する化合物を意味する。２個以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマー、または「ジアステレオマー混合物」と称するジアステレオマーの混合物として存在し得る。１個のキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（ＲまたはＳ）を特徴とし得る。絶対配置とは、キラル中心に結合する置換基の空間配置のことを指す。考慮するキラル中心に結合する置換基は、Ｃａｈｎ、Ｉｎｇｏｌｄ及びＰｒｅｌｏｇの順位則に従って順位を付ける（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．１９６６，５，３８５；ｅｒｒａｔａ ５１１；Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．１９６６，７８，４１３；Ｃａｈｎ ａｎｄ Ｉｎｇｏｌｄ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５１（Ｌｏｎｄｏｎ），６１２；Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ １９５６，１２，８１；Ｃａｈｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．１９６４，４１，１１６）。

【０６１５】

本明細書で使用する用語「幾何異性体」は、二重結合またはシクロアルキルリンカー（

例えば、１，３－シクロブチル）の周囲の回転障害に起因して存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置は、シス及びトランス、またはＺ及びＥという接頭辞で名称を区別しており、これら接頭辞は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ則に従って、複数の基が分子の二重結合の同一側または反対側に存在することを示す。

【０６１６】

本開示の化合物を、異なるキラル異性体または幾何異性体として示し得ることを理解されたい。また、化合物がキラル異性形態または幾何異性形態を有する場合に、すべての異性形態を、本開示の範囲に含むように意図していること、及び当該化合物の命名が、あらゆる異性形態を排除するものではないことを理解すべきであり、すべての異性体が、同レベルの活性を有し得ないことを理解されたい。

【０６１７】

本開示で説明する構造及びその他の化合物が、すべてのそのアトロプ異性体を含むことを理解されたい。また、すべてのアトロプ異性体が、同レベルの活性を示し得ないことを理解されたい。

【０６１８】

本明細書で使用する用語「アトロプ異性体」は、２つの異性体の原子が、異なった空間配置を示す立体異性体の一種のことである。アトロプ異性体は、中心結合の周囲の大きな基の回転障害が引き起こす回転制限に起因して存在する。これらのアトロプ異性体は、一般的には、混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進展の結果、限られた事例では、２つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能になった。

【０６１９】

本明細書で使用する用語「互変異性体」は、平衡状態で存在し、かつ一方の異性形態から他方の異性形態に容易に変換する、２つ以上の構造異性体の内の１つである。この変換で、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は、溶液での一組の互変異性体の混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液において、互変異性体の化学平衡に到達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びｐＨなどのいくつかの要因に依存する。互変異性体が、互変異性化で相互変換できるという概念を互変異性と称する。可能な様々な種類の互変異性の内の２つが一般的に認められる。ケト－エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時移動が生じる。グルコースが示すように、環鎖互変異性は、糖鎖分子でのアルデヒド基（－ＣＨＯ）が、同一分子の１個のヒドロキシ基（－ＯＨ）と反応することで、当該分子が環状（環形）形態になる結果として生じる。

【０６２０】

本開示の化合物を、異なる互変異性体として示し得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性形態を有する場合に、すべての互変異性形態を、本開示の範囲に含むように意図していること、及び当該化合物の命名が、いずれの互変異性形態も排除するものではないことを理解されたい。特定の互変異性体が、その他の互変異性体よりも高レベルの活性を示し得ることを理解されたい。

【０６２１】

同じ分子式を有するが、原子の性質または結合順序または原子の空間配置が異なる化合物を「異性体」と称する。原子の空間配置が異なる異性体を、「立体異性体」と称する。互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と称する、そして、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」と称する。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、不斉中心は４個の異なる基に結合しており、一対の鏡像異性体が可能となる。鏡像異性体は、不斉中心の絶対配置で特徴決定することができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－順位則、または分子が偏光面を回転させる様式で説明がされており、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（＋）または（－）－異性体）と命名されている。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物として存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物を、「ラセミ混合物」と称する。

【０６２２】

本開示の化合物は、１つ以上の不斉中心を有し得、したがって、当該化合物を、個々の（Ｒ）－または（Ｓ）－立体異性体、またはその混合物として生成することができる。別段指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲での特定の化合物の記載または命名は、個々の鏡像異性体及びそのラセミ混合物、またはその他の混合物の両方を含むことを意図している。立体異性体の立体化学配置確定及び分離のための方法、例えば、光学活性出発原料からの合成による方法、またはラセミ体の分割による方法は、当該技術分野において周知である（“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１の第４章での説明を参照されたい）。本開示の一部の化合物は、幾何異性中心を有し得る（Ｅ－及びＺ－異性体）。本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するすべての光学異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体、ならびにそれらの混合物を含むことを理解されたい。

【０６２３】

本開示は１つ以上の同位体置換を含む、本明細書で定義する本開示の化合物も含む。

【０６２４】

本明細書に記載したあらゆる式の化合物が、当該化合物それ自体、ならびに妥当であれば、それらの塩、及びそれらの溶媒和物を含むことを理解されたい。例えば、塩は、本明細書に開示した置換化合物でアニオンと正に帯電した基（例えば、アミノ）との間で形成することができる。好適なアニオンとして、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、及び酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）がある。

【０６２５】

本明細書で使用する用語「医薬として許容可能なアニオン」は、医薬として許容可能な塩を形成するために好適なアニオンのことを指す。同様に、塩は、本明細書で開示した置換化合物でカチオンと負に帯電した基（例えば、カルボキシレート）との間でも形成することができる。好適なカチオンとして、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオン、またはジエチルアミンイノンなどのアンモニウムカチオンがある。また、本明細書で開示した置換化合物は、第四級窒素原子を含んだ塩を含む。

【０６２６】

本開示の化合物、例えば、化合物の塩が、水和形態または非水和（無水）形態、またはその他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができることを理解されたい。水和物の例として、一水和物、二水和物などがあるが、これらに限定されない。溶媒和物の例として、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などがあるが、これらに限定されない。

【０６２７】

本明細書で使用する用語「溶媒和物」は、化学量論的量または非化学量論的量の溶媒を含有する溶媒付加体を意味する。一部の化合物は、固定したモル比の溶媒分子を結晶性固形物が捕捉することで、溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成する溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成する溶媒和物はアルコール和物である。水和物は、１分子以上の水と、１分子の物質とを組み合わせて形成されており、水は、その分子状態を、H_2Oで保持している。

【０６２８】

本明細書で使用する用語「類似体」は、別の化合物と構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる（例えば、１個の原子が、異なる元素の原子で置き換えられている、または特定の官能基が存在する、すなわち１個の官能基が、別の官能基で置き換えられている）化合物を意味する。したがって、類似体は、リファレンス化合物と機能及び外観が同様または同等であるが、構造または起源が同様または同等ではない化合物である。

【０６２９】

本明細書で使用する用語「誘導体」は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載した様々な基で置換されている、化合物のことを指す。

【０６３０】

本明細書で使用する用語「生物学的等価体」は、原子または原子群を、大まかに類似した別の原子または原子群に交換して得られる化合物のことを指す。生物学的等価体置換の目的は、親化合物と同様の生物特性を有する新規化合物を創製することにある。生物学的等価体置換は、物理化学的または形態的なものとし得る。カルボン酸生物学的等価体の例として、アシルスルホンアミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートがあるが、それらに限定されない。例えば、Ｐａｔａｎｉ ａｎｄ ＬａＶｏｉｅ，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．９６，３１４７－３１７６，１９９６を参照されたい。

【０６３１】

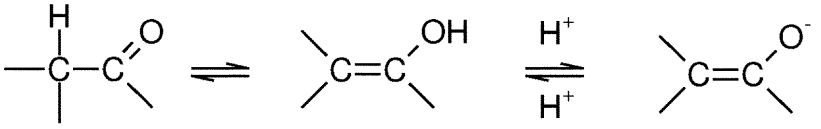
また、本明細書に開示したいずれか１つの式の特定の化合物が、溶媒和形、ならびに例えば、水和形などの非溶媒和形で存在し得ることを理解されたい。例えば、医薬として許容可能な好適な溶媒和物は、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物などの水和物である。本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するこれら溶媒和形のすべてを含むことを理解されたい。

【０６３２】

また、本明細書に開示したいずれか１つの式の特定の化合物が多形を示し得ること、及び本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するこれらすべての形態、またはそれらの混合物を含むことを理解されたい。結晶性材料が、Ｘ線粉末回折分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、拡散反射赤外フーリエ変換（ＤＲＩＦＴ）分光法、近赤外（ＮＩＲ）分光法、溶液及び／または固形物核磁気共鳴分光法などの従来の技術を使用して分析し得ることが一般的に知られている。これらの結晶性材料の含水量は、カールフィッシャー分析で確定し得る。

【０６３３】

本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物は、数多くの異なる互変異性形態として存在し得るものであり、そして、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物についての記載は、すべてのこれらの形態を含む。誤解を招かないために記しておくと、化合物が、いくつかの互変異性形態の内の１つとして存在することができ、かつ１つのみが特記または図示しておれば、すべてのその他の互変異性形態は、なおも式（Ｉ）または（ＩＩ）に含まれている。互変異性形態の例として、ケト体、エノール体、及びエノラート体、例えば、以下の互変異性ペア：ケト／エノール（以下に示す）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、及びニトロ／アシ－ニトロがある。



ケト　　エノール　　エノラート

【０６３４】

アミン官能基を含む本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物は、Ｎ－オキシドも形成し得る。アミン官能基を含む式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物に関する本明細書での記載は、Ｎ－オキシドも含む。化合物が数個のアミン官能基を含む場合、１つ以上の窒素原子が酸化されて、Ｎ－オキシドを形成し得る。Ｎ－オキシドの特定の例として、窒素含有複素環の第三級アミンまたは窒素原子のＮ－オキシドがある。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で処理して形成することができる、例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ｐａｇｅｓを参照されたい。より具体的には、Ｎ－オキシ

ドは、アミン化合物と、メタ－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）とを、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒で反応させる、Ｌ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７，７，５０９－５１４）の手順で作り出すことができる。

【０６３５】

本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解して本開示の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与し得る。プロドラッグを使用することで、本開示の化合物の物理特性及び／または薬物動態特性を改変し得る。本開示の化合物が、特性改変基が結合することができる好適な基または置換基を含む場合に、プロドラッグが形成することができる。プロドラッグの例として、本明細書に開示したいずれか１つの式でのエステルまたはアミド基にインビボで開裂可能なアルキルまたはアシル置換基を含む誘導体がある。

【０６３６】

したがって、本開示は、有機合成で利用可能になる場合、及びそのプロドラッグが開裂することでヒトまたは動物の体内で利用可能になる場合に、先に定義した本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物を含む。したがって、本開示は、有機合成手段で生成する本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物、ならびに前駆体化合物の代謝でヒトまたは動物の体内で生成する当該化合物を含み、すなわち、本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物は、合成で生成する化合物、または代謝で生成する化合物とし得る。

【０６３７】

本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物の医薬として許容可能な好適なプロドラッグは、ヒトまたは動物の身体に対する投与に好適であり、望ましくない薬理活性を伴わず、かつ過度の毒性を伴わないとの合理的な医学的判断に基づいたプロドラッグである。プロドラッグの様々な形態は、例えば、以下の文献に記載されている：ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）、ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）、ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ”，ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ ｐ．１１３－１９１（１９９１）、ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８，１－３８（１９９２）、ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７，２８５（１９８８）、ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，３２，６９２（１９８４）、ｇ）Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，“Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ”，Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １４、及びｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（ｅｄｉｔｏｒ），“Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ”，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７。

【０６３８】

ヒドロキシ基を有する本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物の医薬として許容可能である好適なプロドラッグは、例えば、インビボで開裂可能なそのエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含む本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物のインビボで開裂可能なエステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で開裂して親ヒドロキシ化合物を生成する医薬として許容可能なエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基のための医薬として許容可能である好適なエステル形成基として、リン酸エステル（ホスホロアミド酸環状エステルを含む）などの無機エステルがある。ヒドロキシ基のためのさらなる医薬として許容可能である好適なヒドロキシ基のエステル形成基として

、Ｃ１－Ｃ１０アルカノイル基、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基及び置換フェニルアセチル基、Ｃ１－Ｃ１０アルコキシカルボニル基、例えば、エトキシカルボニル基、Ｎ，Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２カルバモイル基、２－ジアルキルアミノアセチル基、及び２－カルボキシアセチル基などがある。フェニルアセチル基及びベンゾイル基の環置換基の例として、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、及び４－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ピペラジン－１－イルメチルがある。ヒドロキシ基のための医薬として許容可能である好適なエーテル形成基として、α－アシルオキシアルキル基、例えば、アセトキシメチル基、及びピバロイルオキシメチル基などがある。

【０６３９】

カルボキシ基を有する本明細書に開示したいずれか１つの式の化合物の医薬として許容可能である好適なプロドラッグは、例えば、インビボで開裂可能なそのアミドである、例えば、アミン、例えば、アンモニア、Ｃ１－４アルキルアミン、例えば、メチルアミン、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２アミン、例えば、ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミン、またはジエチルアミン、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ－Ｃ２－Ｃ４アルキルアミン、例えば、２－メトキシエチルアミン、フェニル－Ｃ１－Ｃ４アルキルアミン、例えば、ベンジルアミン、及びアミノ酸、例えば、グリシン、またはそれらのエステルで形成するアミドである。

【０６４０】

本明細書で開示したいずれか１つの式の化合物であって、Ｒ３がＨではない化合物は、Ｒ３がＨである対応する化合物のプロドラッグとして使用し得ることを理解されたい。例えば、本明細書で開示したいずれか１つの式の化合物であって、式中、Ｒ３は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルである；また、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ５－Ｃ６アリール、５員または６員のヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、オキソ、またはＲ３Ｓで置換されていてもよい化合物は、Ｒ３がＨである対応する化合物のプロドラッグとして使用し得る。

【０６４１】

アミノ基を有する本明細書に開示した式のいずれか１つの化合物の好適な医薬として許容可能なプロドラッグは、例えば、インビボで開裂可能なそのアミド誘導体である。アミノ基に由来する好適な医薬として許容可能なアミドとして、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基及び置換フェニルアセチル基などのＣ１－Ｃ１０アルカノイル基と共に形成するアミドがある。フェニルアセチル基及びベンゾイル基上の環置換基の例として、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、及び４－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）ピペラジン－１－イルメチルがある。

【０６４２】

本明細書に開示した式のいずれか１つの化合物のインビボ効果は、本明細書に開示した式のいずれか１つの化合物を投与した後に、ヒトまたは動物の体内に形成する１つ以上の代謝産物がある程度の効果を奏し得る。また、上記したように、本明細書に開示した式のいずれか１つの化合物のインビボ効果は、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても奏し得る。

【０６４３】

好適には、本開示は、本明細書で定義する生物活性を示さないあらゆる個々の化合物を除外する。

【０６４４】

合成の方法
一部の態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。
【０６４５】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した１つ以上のステップを含む、化合物を調製するための方法を提供する。
【０６４６】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した化合物を調製するための方法で得ることができる、または得られる、または直接に得られる化合物を提供する。
【０６４７】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載した化合物を調製するための方法における使用に適した、本明細書に記載した中間体を提供する。
【０６４８】
本開示の化合物を、当該技術分野において公知のあらゆる好適な技術で調製することができる。これらの化合物の調製のための特定の方法を後出の実施例でさらに説明する。
【０６４９】
本明細書に記載した合成方法、及び出発原料を調製するために使用する、参照したあらゆる合成方法の説明において、当業者であれば、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間、及びワークアップ手順の選択を含むすべての提示した反応条件を選択することができることを理解されたい。
【０６５０】
有機合成分野の当業者であれば、分子の様々な部分に存在する官能基が、利用する試薬及び反応条件に適合しなければならないことを理解している。
【０６５１】
本明細書で定義する方法において本開示の化合物を合成している間に、または特定の出発原料の合成の間に、特定の置換基を保護して、それらの望ましくない反応を予防することが望ましい場合があることが認識されている。経験豊富な化学者であれば、その保護がいつ必要になるのか、そして、これらの保護基をどのようにして配置し、そして、後に除去することができるのかを認識している。保護基の例については、本件に関する数多くの一般的テキストの１つ、例えば、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｇｒｅｅｎの「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（出版社：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）を参照されたい。問題となる保護基の除去のために、適宜、保護基を、文献に記載されている方法で、または経験豊富な化学者に公知であるいずれかの好都合な方法で除去でき、これらの方法は、分子のその他の箇所の基に対する妨害を最小化しながら保護基の除去を実行するように選択する。したがって、反応物が、例えば、アミノ、カルボキシ、またはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記載した一部の反応において基を保護することが望ましい場合がある。
【０６５２】
例として、アミノ基またはアルキルアミノ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、またはｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上記した保護基の脱保護条件は、保護基の選択で必然的に変動する。したがって、例えば、アルカノイル基またはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基による加水分解で除去し得る。あるいは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、またはリン酸、またはトリフルオロ酢酸などの好適な酸による処理で除去し得るものであり、また、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒での水素添加、またはルイス酸、例えば、ボロントリス（トリフルオロアセテート）による処理で除去し得る。第一級アミノ基の好適な代替の保護基は、例えば、フタロイル基であり

、このものは、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミン、またはヒドラジンによる処理で除去し得る。

【０６５３】

ヒドロキシ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル、アロイル基、例えば、ベンゾイル、またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上記した保護基の脱保護条件は、保護基の選択で必然的に変動する。したがって、例えば、アルカノイル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、またはアンモニアなどの好適な塩基による加水分解で除去し得る。あるいは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒での水素化で除去し得る。

【０６５４】

カルボキシ基の好適な保護基は、例えば、エステル化基、例えば、メチル基またはエチル基であり、このものは、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解で除去し得るものであり、あるいは、例えば、ｔｅｒｔ－ブチル基であり、このものは、例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸による処理で除去し得る、あるいは、例えば、ベンジル基であり、このものは、例えば、パラジウム炭素などの触媒での水素化で除去し得る。

【０６５５】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を、本明細書で定義するいずれか１つの方法で合成する場合、当該プロセスは：（ｉ）存在するあらゆる保護基を除去するステップ、（ｉｉ）式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を、式（Ｉ）または（ＩＩ）の別の化合物に変換するステップ、（ｉｉｉ）その医薬として許容可能な塩、水和物、または溶媒和物を形成するステップ、及び／または（ｉｖ）そのプロドラッグを形成するステップというさらなるステップをさらに含む。

【０６５６】

得られた式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を、当該技術分野において周知の技術を使用して、単離及び精製することができる。

【０６５７】

好都合なことに、化合物の反応を、それぞれの反応条件下で、好ましくは不活性である好適な溶媒の存在下で行う。好適な溶媒の例として、炭化水素、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなど；塩素化炭化水素、例えば、トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、またはジクロロメタンなど；アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、またはｔｅｒｔ－ブタノールなど；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、またはジオキサンなど；グリコールエーテル、例えば、エチレングリコールモノメチル、またはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグライム）など；ケトン、例えば、アセトン、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）、またはブタノンなど；アミド、例えば、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、またはＮ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）など；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などのスルホキシド；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルまたは酢酸メチルなどのエステル；あるいは、これら溶媒の混合物または水との混合物があるが、これらに限定されない。

【０６５８】

反応温度は、使用する反応ステップ及び条件に応じて、好ましくは、約－１００℃～３００℃である。

【０６５９】

一般的に、反応時間は、それぞれの化合物の反応性、及びそれぞれの反応条件に応じて

、１分未満～数日の範囲である。好適な反応時間は、当業者に公知の方法、例えば、反応モニタリングで容易に決定することができる。上記した反応温度に基づくと、好適な反応時間は、一般的には、１０分～４８時間の範囲である。

【０６６０】

さらに、本明細書に記載した手順を、当該技術分野での通常の技量と組み合わせて利用することで、本開示のさらなる化合物を容易に調製することができる。当業者であれば、以下の調製手順の条件及びプロセスの公知の変形を使用して、これらの化合物を調製することができることを容易に理解する。

【０６６１】

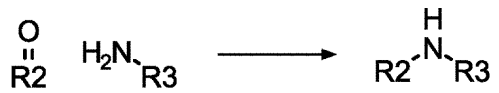
有機合成分野の当業者が理解しているように、本開示の化合物は、様々な合成経路で容易に入手可能であり、その一部を後出の実施例で例示する。当業者であれば、本開示の化合物を得るために、必要または有用である場合は常に、あらゆる特定の事例において、どの種類の試薬及び反応条件を使用すべきか、ならびにどのようにしてそれらを利用及び応用すべきかを容易に認識する。さらに、本開示のその他の化合物を好適な条件下で反応させることで、例えば、還元反応、酸化反応、付加反応、または置換反応などの当業者に周知の標準的な合成方法を適用することで、本開示の化合物またはその好適な前駆体分子に存在する１個の特定の官能基を別の官能基に変換して、本開示の一部の化合物を容易に合成することができる。同様に、当業者であれば、必要または有用である場合は常に、合成保護基（保護性基）を利用する。好適な保護基ならびにそれらを導入及び除去するための方法は、化学合成分野の当業者に周知であり、より詳しくは、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００６）（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載されている。

【０６６２】

本出願の化合物を調製するための一般的な経路を、本明細書のスキーム１～９に記載する。

【０６６３】

スキーム１



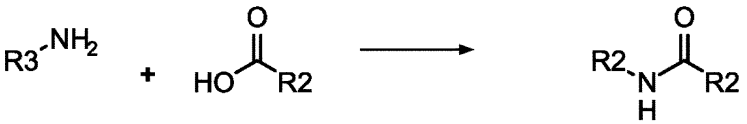
1a 1b 1c

【０６６４】

還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）を含む溶媒（例えば、ジクロロメタン）の存在下、そして、任意に、酸触媒（例えば、酢酸）を利用して、化合物１ａ（アルデヒドまたはケトン官能基を含むＲ２置換基）を、化合物１ｂと反応させて、化合物１ｃを生成する。

【０６６５】

スキーム２

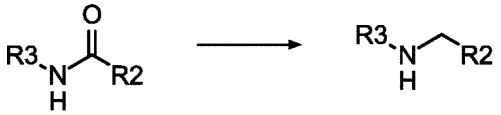


2a 2b 2c

【０６６６】

カップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ）及び塩基（例えば、ＤＩＰＥＡ）を含む溶媒（例えば、ＤＭＦ）の存在下、そして、任意に、低温（例えば、０℃）で、化合物２ａを、化合物２ｂと反応させて、化合物２ｃを生成する。

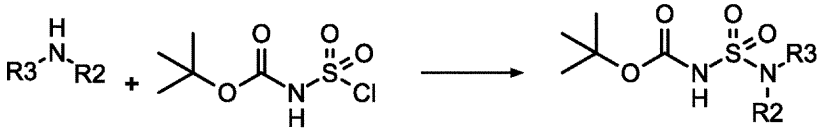
【０６６７】
スキーム３



3a 3b

【０６６８】
適切な還元剤（例えば、ＬｉＡｌＨ４）を含む溶媒（例えば、ＴＨＦ）で、そして、任意に、高温（例えば、７０℃）で、化合物３ａを処理して化合物３ｂを生成する。

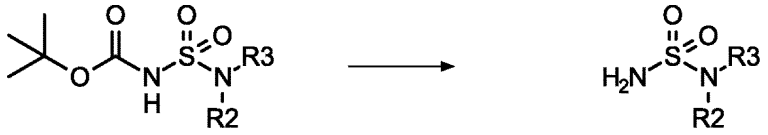
【０６６９】
スキーム４



4a 4b 4c

【０６７０】
塩基（例えば、トリエチルアミン）を含む溶媒（例えば、ＤＣＭ）の存在下、そして、任意に、低温（例えば、０℃）で、化合物４ａを、化合物４ｂと反応させて、化合物４ｃを生成する。

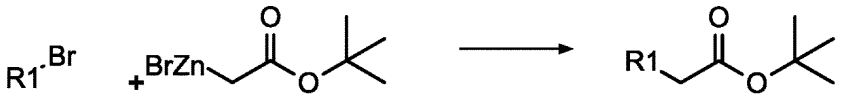
【０６７１】
スキーム５



5a 5b

【０６７２】
適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、１，４－ジオキサン、またはＥｔＯＡｃ）において、そして、任意に、低温（例えば、０℃）で、化合物５ａを、酸（例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸）と反応させて、化合物５ｂを生成する。

【０６７３】
スキーム６



6a 6b 6c

【０６７４】
溶媒（例えば、ＴＨＦなど）において、そして、任意に、高温（例えば、７０℃）で、化合物６ａを、プレ触媒（例えば、Ｐｄ２（ｄｂａ）３）、及びリガンド（例えば、ｘｐｈｏｓ）、及びブロモ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）亜鉛６ｂと反応させて、化合物６ｃを生成する。

【０６７５】
スキーム７



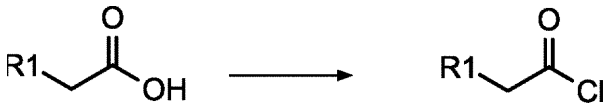
7a 7b

【０６７６】

適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン、１，４－ジオキサン、または酢酸エチル）において、そして、任意に、低温（例えば、０℃）で、化合物７ａを、酸（例えば、塩酸、またはトリフルオロ酢酸）と反応させて、化合物７ｂを生成する。

【０６７７】

スキーム８



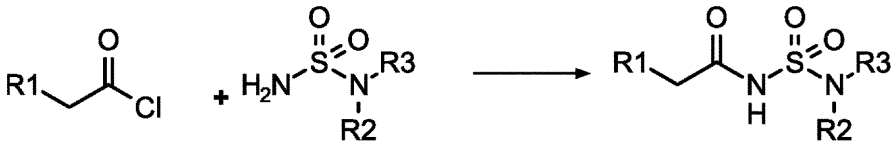
8a 8b

【０６７８】

化合物８ａを、塩素化剤（例えば、ＰＯＣｌ３、またはＳＯＣｌ２）と反応させて、化合物８ｂを生成する。

【０６７９】

スキーム９



9a 9b 9c

【０６８０】

塩基（例えば、水酸化ナトリウム、または水素化ナトリウム）を含む溶媒（例えば、ＴＨＦ）の存在下、そして、任意に、低温（例えば、０℃）で、化合物９ａを、化合物９ｂと反応させて、化合物９ｃを生成する。

【０６８１】

生物学的アッセイ

一旦、生成を終えると、上記した方法でデザイン、選択、及び／または最適化した化合物について、当業者に公知の様々なアッセイを使用して特性評価することで、当該化合物が生物活性を有するか否かを決定することができる。例えば、以下に記載したアッセイなど、それらに限定されない従来のアッセイで分子の特徴決定を行うことで、それらが、予測した活性、結合活性、及び／または結合特異性を有するか否かを決定することができる。

【０６８２】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用することで、これらのアッセイを使用する分析の速度を上げることができる。結果として、当該技術分野において公知の技術を使用して、本明細書に記載した分子の活性を速やかにスクリーニングすることが可能になる。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的方法論は、例えば、Ｄｅｖｌｉｎ（１９９８）Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、及び米国特許第５，７６３，２６３号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、以下に記載した技術など、それらに限定されない１つ以上の異な

るアッセイ技術を使用することができる。
【０６８３】
様々なインビトロまたはインビボの生物学的アッセイが、本開示の化合物の効果を検出する上で好適になり得る。これらのインビトロまたはインビボの生物学的アッセイとして、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、及び本明細書に記載したアッセイがあるが、これらに限定されない。
【０６８４】
一部の実施形態では、本開示の化合物は、様々な細胞株（例えば、末梢血単核細胞）での阻害活性について試験し得る。一部の実施形態では、本開示の化合物は、末梢血単核細胞での阻害活性について試験し得る。一部の実施形態では、本開示の化合物は、ＮＬＲＰ３活性化した際のＩＬ－１β放出に対するそれらの阻害活性について試験し得る。
【０６８５】
一部の実施形態では、ＰＢＭＣ　ＩＣ５０決定アッセイを、本開示の化合物の特徴決定のために使用し得る。
【０６８６】
ＰＢＭＣを分離し、プレートのウェルに播種し、そして、糖類と共にインキュベーションし得る。培地交換に続いて、本開示の化合物を、ウェルに添加し、そして、インキュベーションし得る。細胞を刺激し、そして、分析のために細胞培養培地を回収し得る。
【０６８７】
ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離で分離し、プレートのウェルに播種し、そして、糖類と共にインキュベーションし得る。本開示の化合物を、ウェルに加え、そして、インキュベーションし得る。細胞を刺激し、そして、分析のために細胞培養培地を回収し得る。
【０６８８】
一部の実施形態では、ＩＬ－１βの放出は、定量的検出で決定し得る。一部の実施形態では、ＩＬ－１βの放出は、ＩＬ－１β酵素結合免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して、ＩＬ－１βの定量的検出で決定し得る。マイクロプレート分光光度計を使用して、（例えば、４５０ｎｍで）シグナルを検出し得る。
【０６８９】
一部の実施形態では、ＩＬ－１βの放出は、Ｈｏｍｏｇｅｎｏｕｓ　Ｔｉｍｅ－Ｒｅｓｏｌｖｅｄ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ（ＨＴＲＦ（登録商標））を使用して、ＩＬ－１βの定量的検出で決定し得る。マイクロプレート分光光度計を使用して、（例えば、６５５ｎｍ及び６２０ｎｍで）シグナルを検出し得る。
【０６９０】
一部の実施形態では、生物学的アッセイは、本明細書の実施例で記載している。
【０６９１】
医薬組成物
一部の態様では、本開示は、本開示の化合物を有効成分として含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載したそれぞれの式の少なくとも１つの化合物、またはその医薬として許容可能な塩または溶媒和物と、医薬として許容可能な１つ以上の担体または賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、表１及び２から選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物を提供する。
【０６９２】
本明細書で使用する用語「組成物」は、所定の成分を所定量で含む生成物、及び所定量での所定の成分を組み合わせて直接的または間接的に得られるあらゆる生成物を含むことを意図している。
【０６９３】
本開示の化合物を、経口投与のために、錠剤、カプセル剤（いずれも、持続放出製剤または時限放出製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液剤、

シロップ剤、及び乳剤などの形態で製剤することができる。また、本開示の化合物を、いずれも製薬分野の当業者に周知の形態を使用する、静脈内（ボーラス、または注入）投与、腹腔内投与、局所投与、皮下投与、筋肉内投与、または経皮（例えば、パッチ）投与のために製剤することができる。

【０６９４】

本開示の製剤は、水性ビヒクルを含む水溶液の形態とし得る。水性ビヒクル成分は、水及び医薬として許容可能な少なくとも１つの賦形剤を含み得る。好適な許容可能な賦形剤として、溶解度向上剤、キレート剤、保存料、等張化剤、粘度調整剤／懸濁化剤、緩衝剤、及びｐＨ調整剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される賦形剤がある。

【０６９５】

あらゆる適切な溶解度向上剤を、使用することができる。溶解度向上剤の例として、シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、ランダムメチル化－β－シクロデキストリン、エチル化－β－シクロデキストリン、トリアセチル－β－シクロデキストリン、ペルアセチル化－β－シクロデキストリン、カルボキシメチル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、２－ヒドロキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロピル－β－シクロデキストリン、グルコシル－β－シクロデキストリン、硫酸化－β－シクロデキストリン（Ｓ－β－ＣＤ）、マルトシル－β－シクロデキストリン、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分岐－β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ランダムメチル化－γ－シクロデキストリン、及びトリメチル－γ－シクロデキストリン、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるシクロデキストリンがある。

【０６９６】

あらゆる好適なキレート剤を使用することができる。好適なキレート剤の例として、エチレンジアミン四酢酸及びその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、及びエデト酸四ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるキレート剤がある。

【０６９７】

あらゆる好適な保存料を使用することができる。保存料の例として、ハロゲン化ベンザルコニウム（好ましくは、塩化ベンザルコニウム）などの四級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メルチオラート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル、プロピルアミノプロピルビグアナイド、及びｐ－ヒドロキシ安息香酸ブチル、及びソルビン酸、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される保存料がある。

【０６９８】

水性ビヒクルは、張性（浸透圧）を調整するための等張化剤を含有し得る。等張化剤は、グリコール（例えば、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール）、グリセロール、ブドウ糖、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、及び塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群より選択することができる。

【０６９９】

水性ビヒクルは、粘度調整剤／懸濁化剤も含み得る。好適な粘度調整剤／懸濁化剤として、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）、例えば、ポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコールで架橋したアクリル酸ポリマー（Ｃａｒｂｏｐｏｌ、例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９３４、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９３４Ｐ、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９７１、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９７４、及びＣａｒｂｏｐｏｌ　９７４Ｐなど）、ならびに

それらの混合物からなる群から選択されるものがある。

【０７００】

製剤を、許容可能なｐＨ（一般的には、約５．０～約９．０、より好ましくは約５．５～約８．５、特に約６．０～約８．５、約７．０～約８．５、約７．２～約７．７、約７．１～約７．９、または約７．５～約８．０のｐＨ範囲）に調整するために、製剤は、ｐＨ調整剤を含み得る。一般的に、ｐＨ調整剤は、鉱酸または金属水酸化物塩基であり、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、及び塩酸、ならびにそれらの混合物、好ましくは水酸化ナトリウム及び／または塩酸の群から選択される。これらの酸性及び／または塩基性ｐＨ調整剤を加えることで、製剤を、目標とする許容可能なｐＨ範囲に調整する。したがって、酸及び塩基の両方を使用することは必ずしも必要ではない。製剤によっては、混合物を所望のｐＨ範囲にするために、酸または塩基の一方を加えれば十分なことがある。

【０７０１】

水性ビヒクルは、ｐＨを安定化するための緩衝剤も含み得る。使用する場合、緩衝剤は、リン酸緩衝剤（例えば、リン酸二水素ナトリウム、及びリン酸水素二ナトリウム）、ホウ酸緩衝剤（例えば、ホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むそれらの塩）、クエン酸緩衝剤（例えば、クエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むそれらの塩）、ならびにε－アミノカプロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【０７０２】

製剤は、湿潤剤をさらに含み得る。好適なクラスの湿潤剤として、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロック共重合体（ポロキサマー）、ポリエトキシ化ヒマシ油エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシエチル化オクチルフェノールポリマー（Ｔｙｌｏｘａｐｏｌ）、ステアリン酸ポリオキシル４０、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される湿潤剤がある。

【０７０３】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または医薬として許容可能な食用担体を含む。経口組成物は、ゼラチンカプセル剤に封入することができ、または錠剤に圧縮することもできる。治療用経口投与の目的で、活性化合物を賦形剤と共に組み入れて、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用することができる。また、洗口液として使用する経口組成物を、流体担体を使用して調製することができる。洗口液としての使用のために、流体担体を使用して経口組成物を調製することができ、化合物を含む流体担体を経口適用し、そして、濯ぎをして、吐き出す、または飲み込む。医薬として適合性のある結合剤及び／または補助材料を、組成物の一部として含み得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分：結晶セルロース、トラガントゴム、またはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたは乳糖などの賦形剤、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、またはコーンスターチなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムまたはＳｔｅｒｏｔｅｓなどの滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味料、またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバーなどの香味料、またはこれらと同様の性質の化合物のいずれかを含み得る。

【０７０４】

本開示のさらなる態様によると、先に定義した本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、水和物、または溶媒和物と、医薬として許容可能な希釈剤または担体との組み合わせを含む、医薬組成物を提供する。

【０７０５】

本開示の組成物は、経口使用に好適な形態（例えば、錠剤、舐剤、硬または軟カプセル剤、水性または油性懸濁液剤、乳剤、分散性散剤または顆粒剤、シロップ剤、またはエリキシル剤）、局所使用に好適な形態（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性または油性の溶液剤または懸濁液剤）、吸入投与に好適な形態（例えば、微粉散剤または液体エアロゾル剤）、吹送投与に好適な形態（例えば、微粉散剤）、または非経口投与に

好適な形態（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、または筋肉内投与用の滅菌水性または油性溶液剤、または直腸投与用の坐薬）とし得る。

【０７０６】

本開示の組成物を、当該技術分野において周知である従来の医薬用賦形剤を使用する従来の手順で得ることができる。したがって、経口使用を目的とした組成物は、例えば、１つ以上の着色料、甘味料、香味料、及び／または保存料を含み得る。

【０７０７】

治療に使用する本開示の化合物の有効量は、本明細書で記載するインフラマソーム関連病態を治療または予防する、その進行を遅延させる、及び／またはその病態に関連する症状を軽減させる上で十分な量である。

【０７０８】

治療に使用する本開示の化合物の有効量は、本明細書で記載するインフラマソーム関連病態を治療する、その進行を遅延させる、及び／またはその病態に関連する症状を軽減させる上で十分な量である。

【０７０９】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物の治療または予防目的での用量のサイズは、当然のことながら、周知の医療原理に従って、病態の性質及び重症度、動物または患者の年齢及び性別、ならびに投与経路に応じて変動する。

【０７１０】

使用の方法

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性を（例えば、インビトロまたはインビボで）阻害する方法を提供しており、この方法は、細胞と、有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩とを接触させることを含む。

【０７１１】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【０７１２】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示した疾患または障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【０７１３】

一部の実施形態では、疾患または障害は、関与しているインフラマソーム活性が関係している。一部の実施形態では、疾患または障害は、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害である。

【０７１４】

一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである。

【０７１５】

一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害である。

【０７１６】

一部の実施形態では、疾患または障害を、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クロ

ーン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される。

【０７１７】

一部の実施形態では、疾患または障害は、神経変性疾患である。

【０７１８】

一部の実施形態では、疾患または障害は、パーキンソン病、またはアルツハイマー病である。

【０７１９】

一部の実施形態では、疾患または障害は、皮膚疾患である。

【０７２０】

一部の実施形態では、皮膚疾患は、座瘡である。

【０７２１】

一部の実施形態では、疾患または障害は、がんである。

【０７２２】

一部の実施形態では、がんは、転移性癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍（例えば、膠芽腫）、または大腸腺癌である。

【０７２３】

一部の態様では、本開示は、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【０７２４】

一部の態様では、本開示は、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【０７２５】

一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。

【０７２６】

一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩

、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。
【０７２７】
一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。
【０７２８】
一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。
【０７２９】
一部の態様では、本開示は、がんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。
【０７３０】
一部の態様では、本開示は、がんの治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、対象に対して、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む。
【０７３１】
一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性の（例えば、インビトロまたはインビボでの）阻害での使用のための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３２】
一部の態様では、本開示は、本明細書で開示した疾患または障害の治療または予防での使用のための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３３】
一部の態様では、本開示は、本明細書で開示した疾患または障害の治療での使用のための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３４】
一部の態様では、本開示は、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３５】
一部の態様では、本開示は、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３６】
一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。
【０７３７】
一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、

家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【０７３８】

一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【０７３９】

一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【０７４０】

一部の態様では、本開示は、がんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【０７４１】

一部の態様では、本開示は、がんの治療を必要とする対象においてそれを行う際に使用するための本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩を提供する。

【０７４２】

一部の態様では、本開示は、インフラマソーム（例えば、ＮＬＲＰ３インフラマソーム）活性を（例えば、インビトロまたはインビボで）阻害するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４３】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示した疾患または障害を治療または予防するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４４】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示した疾患または障害を治療するための医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４５】

一部の態様では、本開示は、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４６】

一部の態様では、本開示は、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんの治療を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４７】

一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば

、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４８】

一部の態様では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ；例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）で生じる神経炎症から選択される炎症性障害、自己炎症性障害、及び／または自己免疫障害の治療を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７４９】

一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７５０】

一部の態様では、本開示は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病）の治療を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７５１】

一部の態様では、本開示は、がんの治療または予防を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７５２】

一部の態様では、本開示は、がんの治療を必要とする対象においてそれを行う医薬の製造における本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用を提供する。

【０７５３】

本開示は、インフラマソーム活性阻害剤として機能する化合物を提供する。したがって、本開示は、インフラマソーム活性をインビトロまたはインビボで阻害する方法を提供しており、この方法は、細胞と、有効量の本明細書で定義する化合物またはその医薬として許容可能な塩とを接触させることを含む。

【０７５４】

本開示の化合物の有効性は、当該技術分野において説明がされており、かつ現行の一般的知識において認められる、当該有効性を解明する標準的慣行に従って、業界で受け入れられたアッセイ／疾患モデルで決定することができる。

【０７５５】

また、本開示は、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法を提供しており、この方法は、当該患者に対して、治療有効量の本明細書で定義する化合物またはその医薬として許容可能な塩、または医薬組成物を投与することを含む。

【０７５６】

一般的レベルでは、ＩＬ－１ファミリーのサイトカインの成熟を阻害する本開示の化合物は、サイトカインのＩＬ－１ファミリーに属するサイトカインの活性型のレベルの上昇を媒介する、またはレベルの上昇に関連するすべての治療適応症において有効である（Ｓｉｍｓ Ｊ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １０，８９－１０２（Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１０））。

【０７５７】

例示的な疾患と、対応する参考文献を以下に示す：ＣＡＰＳなどの炎症性疾患、自己炎症性疾患、及び自己免疫疾患（Ｄｉｎａｒｅｌｌｏ ＣＡ．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２００４ Ｍａｒ；２０（３）：２４３－４、Ｈｏｆｆｍａｎ ＨＭ．ａｌ．Ｒｅｕｍａｔｏｌｏｇｉａ ２００５；２１（３））、痛風、関節リウマチ（Ｇａｂａｙ Ｃ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＆ Ｔｈｅｒａｐｙ ２００９，１１：２３０、Ｓｃｈｅｔｔ Ｇ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．２０１６ Ｊａｎ；１２（１）：１４－２４．）、クローン病（Ｊｕｎｇ Ｍｏｇｇ Ｋｉｍ Ｋｏｒｅａｎ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｖｏｌ．５８ Ｎｏ．６，３００－３１０）、ＣＯＰＤ（Ｍｏｒｔａｚ Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ｔａｎａｆｆｏｓ．２０１１；１０（２）：９－１４．）、線維症（Ｇａｓｓｅ Ｐ．ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００９ Ｍａｙ １５；１７９（１０）：９０３－１３）、肥満、２型糖尿病（（Ｄｉｎａｒｅｌｌｏ ＣＡ．ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｏｂｅｓ．２０１０ Ａｕｇ；１７（４）：３１４－２１））、多発性硬化症（ＥＡＥ－ｍｏｄｅｌ ｉｎ Ｃｏｌｌ ＲＣ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．２０１５ Ｍａｒ；２１（３）：２４８－５５を参照されたい）、及び数多くのその他の疾患（Ｍａｒｔｉｎｏｎ Ｆ．ｅｔ ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００９．２７：２２９－６５）、例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病（Ｍｉｃｈａｅｌ Ｔ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４９３，６７４－６７８（３１ Ｊａｎｕａｒｙ ２０１３）、Ｈａｌｌｅ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００８ Ａｕｇ；９（８）：８５７－６５、Ｓａｒｅｓｅｌｌａ Ｍ．ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒ．２０１６ Ｍａｒ ３；１１：２３）、及び一部の腫瘍学的障害。

【０７５８】

本開示の化合物を、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、及びがんからなる群から選択される疾患の治療に適切に使用することができる。当該炎症性疾患、自己炎症性疾患、及び自己免疫疾患は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ、例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、ＣＯＰＤ、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びプリオン病などのタンパク質ミスフォールディング疾患で生じる神経炎症からなる群から適切に選択される。当該神経変性疾患として、パーキンソン病及びアルツハイマー病があるが、それらに限定されない。

【０７５９】

したがって、本開示の化合物を、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ、例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、ＣＯＰＤ、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びプリオン病などのタンパク質ミスフォールディング疾患で生じる神経炎症、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病）、及び腫瘍学的障害からなる群から選択される疾患の治療に使用することができる。

【０７６０】

がん；インフラマソームとの関連

慢性炎症応答が、様々な種類のがんに関連していることが認められるようになって久しい。悪性形質転換またはがんの治療の間に、インフラマソームがデンジャーシグナルに応答して活性化することがあり、この活性化は、がんにおいて有利となる場合も、有害になる場合もある。

【０７６１】
ＩＬ－１β発現は、様々ながん（乳癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、頭頸部癌、及び黒色腫など）において高まり、また、ＩＬ－１β産生腫瘍を有する患者では、一般的に、予後が比較的悪い（Ｌｅｗｉｓ，Ａｎｎｅ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ：ｔｈｅ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｒｏｌｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ ａｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ．”Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ４．１ （２００６）：４８）。

【０７６２】
上皮細胞に由来するがん（癌腫）、または腺上皮に由来するがん（腺癌）は、不均一性であり、数多くの異なる細胞型からなる。これは、線維芽細胞、免疫細胞、脂肪細胞、内皮細胞、及び周皮細胞を特に含み得るものであり、いずれも、サイトカイン／ケモカイン分泌性であり得る（Ｇｒｉｖｅｎｎｉｋｏｖ，Ｓｅｒｇｅｉ Ｉ．，Ｆｌｏｒｉａｎ Ｒ．Ｇｒｅｔｅｎ，ａｎｄ Ｍｉｃｈａｅｌ Ｋａｒｉｎ．“Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ．”Ｃｅｌｌ １４０．６（２０１０）：８８３－８９９）。これにより、免疫細胞浸潤を通じたがん関連炎症が生じる。腫瘍での白血球の存在は公知であるが、炎症性微小環境がすべての腫瘍の必須構成要素であることが明らかになったのは、つい最近である。大部分の腫瘍（９０％超）は、生殖細胞系列変異よりも、むしろ体細胞変異または環境因子の結果であり、がんの数多くの環境的原因は、慢性炎症に関連している（がんの２０％は慢性感染症に、３０％は喫煙汚染物質／吸入汚染物質に、そして、３５％は食事因子に関連している（すべてのがんの２０％は、肥満に関連している））（Ａｇｇａｒｗａｌ，Ｂｈａｒａｔ Ｂ．，Ｒ．Ｖ．Ｖｉｊａｙａｌｅｋｓｈｍｉ，ａｎｄ Ｂｏｋｙｕｎｇ Ｓｕｎｇ．“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｐａｔｈｗａｙｓ ｆｏｒ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ：ｓｈｏｒｔ－ｔｅｒｍ ｆｒｉｅｎｄ，ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｆｏｅ．”Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １５．２（２００９）：４２５－４３０）。

【０７６３】
消化管癌
消化（ＧＩ）管癌は、慢性炎症に関連していることが多い。例えば、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ感染症は、胃癌に関連している（Ａｍｉｅｖａ，Ｍａｎｕｅｌ，ａｎｄ Ｒｉｃｈａｒｄ Ｍ．Ｐｅｅｋ．“Ｐａｔｈｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ－Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｇａｓｔｒｉｃ Ｃａｎｃｅｒ．”Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １５０．１（２０１６）：６４－７８）。大腸癌は、炎症性腸疾患に関連している（Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ，Ｃｈａｒｌｅｓ Ｎ．，ｅｔ ａｌ．“Ｃａｎｃｅｒ ｒｉｓｋ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｂｏｗｅｌ ｄｉｓｅａｓｅ．”Ｃａｎｃｅｒ ９１．４（２００１）：８５４－８６２）。胃内の慢性炎症は、ＩＬ－１及びその他のサイトカインの上方制御を生じさせ（Ｂａｓｓｏ Ｄ，ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ｅｎｈａｎｃｅｓ ｍｕｃｏｓａｌ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１ ｂｅｔａ，ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６，ａｎｄ ｔｈｅ ｓｏｌｕｂｌｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－２．Ｉｎｔ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｌａｂ Ｒｅｓ ２６：２０７－２１０）、そして、ＩＬ－１β遺伝子の多形性は、胃癌の危険性を高め得る（Ｗａｎｇ Ｐ，ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１ ｇｅｎｅ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ ｗｉｔｈ ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ：ａ ｍｅｔａ－ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １２０：５５２－５６２）。

【０７６４】
胃癌の症例の１９％では、ステージ、リンパ節転移、及び生存時間と相関するカスパー

ゼ１発現が低下している（Ｊｅｅ ｅｔ ａｌ．， ２００５）。Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｈｙｏｒｈｉｎｉｓは、胃癌の発生に関連しており、そこでのＮＬＲＰ３インフラマソームの活性化は、胃癌の転移の促進に関連し得る（Ｘｕ ｅｔ ａｌ．， ２０１３）。

【０７６５】

皮膚癌

紫外線は、皮膚癌の最大の環境リスクであり、皮膚癌は、ＤＮＡ損傷、免疫抑制、及び炎症が起こることで促進される。最も悪性度の高い皮膚癌である黒色腫は、いずれもＩＬ－１βで制御し得る炎症性サイトカインの上方制御を特徴としている（Ｌａｚａｒ－Ｍｏｌｎａｒ，Ｅｓｚｔｅｒ，ｅｔ ａｌ．“Ａｕｔｏｃｒｉｎｅ ａｎｄ ｐａｒａｃｒｉｎｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｂｙ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒｓ ｉｎ ｍｅｌａｎｏｍａ．”Ｃｙｔｏｋｉｎｅ １２．６（２０００）：５４７－５５４）。全身炎症は、インビボでは、ＩＬ－１依存性機構による黒色腫細胞の転移及び増殖の亢進を誘導する。チモキノンを使用することで、Ｂ１６Ｆ１０マウス黒色腫モデルにおける転移の阻害が、ＮＬＲＰ３インフラマソームの阻害に依存することが示された（Ａｈｍａｄ，Ｉｓｒａｒ，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｙｍｏｑｕｉｎｏｎｅ ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ ｏｆ ｍｅｌａｎｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＮＬＲＰ３ ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅ．”Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ ａｐｐｌｉｅｄ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２７０．１（２０１３）：７０－７６）。

【０７６６】

神経膠芽腫

ＮＬＲＰ３は、神経膠腫での放射線療法抵抗性の一因である。電離放射線は、ＮＬＲＰ３を発現し得るが、ＮＬＲＰ３阻害は、放射線療法した後に腫瘍増殖を抑制し、そして、マウス生存時間を延長した。したがって、ＮＬＲＰ３インフラマソーム阻害は、放射線抵抗性神経膠腫に対する治療戦略を実現することができる（Ｌｉ，Ｌｉａｎｌｉｎｇ，ａｎｄ Ｙｕｇｕａｎｇ Ｌｉｕ．“Ａｇｉｎｇ－ｒｅｌａｔｅｄ ｇｅｎｅ ｓｉｇｎａｔｕｒｅ ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｂｙ Ｎｌｒｐ３ ｐｒｅｄｉｃｔｓ ｇｌｉｏｍａ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ．”Ａｍｅｒｉｃａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ ５．１（２０１５）：４４２）。

【０７６７】

転移

より広範には、本出願人らは、ＮＬＲＰ３が転移の促進に関与すると考えており、したがって、ＮＬＲＰ３の調節は、おそらくは、転移をブロックするはずである。ＩＬ－１は、腫瘍発生、腫瘍浸潤、腫瘍転移、腫瘍宿主相互作用（Ａｐｔｅ，Ｒｏｎ Ｎ．，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ ｏｆ ＩＬ－１ ｉｎ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｅｓｉｓ，ｔｕｍｏｒ ｉｎｖａｓｉｖｅｎｅｓｓ，ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ ａｎｄ ｔｕｍｏｒ－ｈｏｓｔ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ．”Ｃａｎｃｅｒ ａｎｄ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２５．３（２００６）：３８７－４０８）、及び血管新生（Ｖｏｒｏｎｏｖ，Ｅｌｅｎａ，ｅｔ ａｌ．“ＩＬ－１ ｉｓ ｒｅｑｕｉｒｅｄ ｆｏｒ ｔｕｍｏｒ ｉｎｖａｓｉｖｅｎｅｓｓ ａｎｄ ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ．”Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １００．５（２００３）：２６４５－２６５０）に関与している。

【０７６８】

ＩＬ－１遺伝子は、いくつかの種類のヒトがんを有する患者での転移において発現することがよくある。例えば、ＩＬ－１ｍＲＮＡは、特に、非小細胞肺癌、大腸腺癌、及び黒色腫の腫瘍試料を含む、試験したすべての転移性ヒト腫瘍試料の半数超において高度に発現した（Ｅｌａｒａｊ，Ｄｉｎａ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ １ ｉｎ ｇｒｏｗｔｈ ａｎｄ ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ ｘｅｎｏｇｒａｆｔｓ．”Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ

Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２．４ （２００６）： １０８８－１０９６）。ＩＬ－１ＲＡは、ＩＬ－１産生腫瘍で異種移植片増殖を阻害するが、インビトロでは抗増殖効果を示さない。

【０７６９】

さらに、ＩＬ－１シグナル伝達は、骨転移を発生させる危険性が高い乳癌患者を予測するためのバイオマーカーである。マウスモデルにおいて、ＩＬ－１β、及びその受容体は、骨に転移する乳癌細胞において、骨に転移しない細胞に比べて上方制御を受ける。マウスモデルにおいて、ＩＬ－１受容体アンタゴニストであるアナキンラは、骨代謝指標であるＩＬ－１β及びＴＮＦαを減少させるという効果、すなわち、腫瘍環境に対して著しい効果を奏したことに加えて、増殖及び血管新生を抑制した（Ｈｏｌｅｎ， Ｉｎｇｕｎｎ， ｅｔ ａｌ．“ＩＬ－１ ｄｒｉｖｅｓ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｇｒｏｗｔｈ ａｎｄ ｂｏｎｅ ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ ｉｎ ｖｉｖｏ．” Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ （２０１６））。

【０７７０】

ＩＬ－１８は、ヒト白血病細胞株ＨＬ－６０で、ＭＭＰ－９の産生を誘導して、細胞外マトリックスの分解、ならびにがん細胞の遊走及び浸潤を促進した（Ｚｈａｎｇ， Ｂｉｎ， ｅｔ ａｌ．“ＩＬ－１８ ｉｎｃｒｅａｓｅｓ ｉｎｖａｓｉｖｅｎｅｓｓ ｏｆ ＨＬ－６０ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｃｅｌｌｓ： ｕｐ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｍａｔｒｉｘ ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎａｓｅｓ－９ （ＭＭＰ－９） ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ．” Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｒｅｓｅａｒｃｈ ２８．１ （２００４）： ９１－９５）。さらに、ＩＬ－１８は、肝類洞内皮上でＶＣＡＭ－１の発現を誘導して、肝臓での腫瘍転移の発生を支援することができる（Ｃａｒｒａｓｃａｌ， Ｍａｒｉａ Ｔｅｒｅｓａ， ｅｔ ａｌ．“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１８ ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ｒｅｄｕｃｅｓ ｂ１６ ｍｅｌａｎｏｍａ ｈｅｐａｔｉｃ ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ ｂｙ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ ａｄｈｅｓｉｖｅｎｅｓｓ ａｎｄ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒｓ ｏｆ ｓｉｎｕｓｏｉｄａｌ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ．” Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６３．２ （２００３）： ４９１－４９７）。

【０７７１】

ＣＤ３６

脂肪酸スカベンジャー受容体ＣＤ３６は、ｐｒｏ－ＩＬ－１βの遺伝子転写をプライミングし、ＮＬＲＰ３インフラマソーム複合体の構築を誘導するという二重の役割を果たす。ＣＤ３６及びＴＬＲ４－ＴＬＲ６ヘテロ二量体は、ｏｘＬＤＬを認識しており、ｏｘＬＤＬは、ＮＬＲＰ３及びｐｒｏ－ＩＬ－１βの転写上方制御をもたらすシグナル伝達経路を開始する（シグナル１）。また、ＣＤ３６は、リソソームコンパートメントへのｏｘＬＤＬの内部移行を媒介し、リソソームコンパートメントにおいて、リソソーム破裂と、ＮＬＲＰ３インフラマソーム活性化を誘導する結晶を形成する（シグナル２）（Ｋａｇａｎ， Ｊ． ａｎｄ Ｈｏｒｎｇ Ｔ．， “ＮＬＲＰ３ ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ： ＣＤ３６ ｓｅｒｖｅｓ ｄｏｕｂｌｅ ｄｕｔｙ．” Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １４．８ （２０１３）： ７７２－７７４）。

【０７７２】

ヒト口腔癌細胞の亜集団は、高レベルの脂肪酸スカベンジャー受容体ＣＤ３６を発現するものであり、転移を開始する能力があるという点で独特である。パルミチン酸または高脂肪食は、ＣＤ３６＋細胞の転写能を高めた。ヒト口腔癌の同所性マウスモデルにおいて、抗ＣＤ３６抗体を中和すると、転移がブロックされた。ＣＤ３６＋転移開始細胞の存在は、数多くの種類のがんの予後不良と相関している。食事脂質が、転移を促進し得ることが示唆されている（Ｐａｓｑｕａｌ， Ｇ， Ａｖｇｕｓｔｉｎｏｖａ， Ａ．， Ｍｅｊｅｔｔａ， Ｓ， Ｍａｒｔｉｎ， Ｍ， Ｃａｓｔｅｌｌａｎｏｓ， Ａ， Ａｔｔｏｌｉｎｉ， ＣＳ－Ｏ， Ｂｅｒｅｎｇｕｅｒ， Ａ．， Ｐｒａｔｓ， Ｎ， Ｔｏｌｌ， Ａ， Ｈｕｅｔｏ， ＪＡ， Ｂｅｓｃｏｓ， Ｃ， Ｄｉ Ｃｒｏｃｅ， Ｌ，

and Benitah, SA. 2017 “Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36” Nature 541:41-45）。

【0773】

肝細胞癌において、外因性パルミチン酸は、上皮間葉転換（ＥＭＴ）様プログラムを活性化し、また、遊走を誘導しており、この遊走は、ＣＤ３６阻害剤である、スルホ－Ｎ－スクシンイミジルオレエートで抑制した（Nath, Aritro, et al. “Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma.” Scientific reports 5 （２０１５））。肥満度指数は、ＥＭＴの程度に関連していなかった。このことは、実際に重要なことは、ＣＤ３６及び遊離脂肪酸であるということを強調している。

【0774】

がん幹細胞（ＣＳＣ）は、ＣＤ３６を使って、それらの維持を促す。神経膠芽腫では、ＣＤ３６のリガンドである酸化リン脂質が存在しており、酸化ＬＤＬに対する曝露によってＣＳＣの増殖が促されたが、非ＣＳＣの増殖は認められなかった。また、ＣＤ３６は、患者の予後に相関していた。

【0775】

化学療法抵抗性

化学療法剤は、直接的な細胞毒性効果に加えて、抗腫瘍活性の一因である宿主免疫系を利用する。しかし、ゲムシタビン及び５－ＦＵは、骨髄由来サプレッサー細胞においてＮＬＲＰ３を活性化することで、抗腫瘍有効性を減少させるＩＬ－１βを産生することが示された。機構的には、これらの作用物質は、リソソームを不安定化してカテプシンＢを放出することで、ＮＬＲＰ３を活性化した。ＩＬ－１βは、ＣＤ４＋ Ｔ細胞からのＩＬ－１７の産生を促し、そして、ＩＬ－１７は、化学療法の有効性を弱めた。ＮＬＲＰ３－／－またはＣａｐｓ１－／－マウス、またはＩＬ－１ＲＡで処置したＷＴマウスにおいて腫瘍を樹立した際に、ゲムシタビンと５－ＦＵの両方について比較的に高い抗腫瘍効果が認められた。したがって、骨髄由来サプレッサー細胞ＮＬＲＰ３の活性化は、ゲムシタビンと５－ＦＵの抗腫瘍有効性を制限する（Bruchard, Melanie, et al. “Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth.” Nature medicine 19.1 （２０１３）： ５７－６４．）。したがって、本開示の化合物は、一連のがんを治療する上での化学療法において有用であり得る。

【0776】

本開示の化合物、またはその医薬として許容可能な塩は、単剤療法として単独で投与し得る、またはその他の１つ以上の物質及び／または治療薬と併せて投与し得る。この併用療法は、治療における個々の構成要素の同時投与、順次投与、または個別投与で実現し得る。

【0777】

例えば、補助剤の投与で治療有効性を向上させ得る（すなわち、補助剤は、それ自体では最小限の治療効果しか示し得ないが、別の治療剤との組み合わせで、個体に対する全体的な治療効果が向上する）。あるいは、単に一例として、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を、やはり治療効果を示す別の治療剤（治療レジメンも含む）と共に投与することで、個体が経験する効果を高め得る。

【0778】

本開示の化合物を、その他の治療剤との組み合わせで投与する場合、本開示の化合物を、その他の治療剤と同じ経路で投与する必要はなく、物理特性及び化学特性が異なること

から、異なる経路で投与し得る。例えば、本開示の化合物を経口投与することで、その良好な血中レベルを生成及び維持することができ、一方で、その他の治療剤を静脈内投与し得る。当該技術分野において公知である既定のプロトコルに従って初期投与を行うことができ、次いで、認められた効果に基づいて、専門医が、投与量、投与様式、及び投与時間を修正することができる。

【０７７９】

その他の特定の治療剤の選択は、主治医の診断、ならびに個体の病態及び適切な治療プロトコルに関する主治医の判断による。本開示のこの態様によると、インフラマソーム活性が関与する疾患の治療での使用のための組み合わせを提供しており、その組み合わせは、先に定義した本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩と、別の好適な作用物質とを含む。

【０７８０】

本開示のさらなる態様によると、本開示の化合物またはその医薬として許容可能な塩と、医薬として許容可能な好適な希釈剤または担体との組み合わせを含む、医薬組成物を提供する。

【０７８１】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物、及びその医薬として許容可能な塩は、治療的医療におけるその使用に加えて、インビトロ及びインビボ試験系の開発及び標準化における薬理学的手段、すなわち、新規治療剤の探索の一環として、イヌ、ウサギ、サル、ラット、及びマウスなどの実験動物におけるインフラマソーム阻害剤の効果を評価する手段としても有用である。

【０７８２】

上記した本開示の医薬組成物、プロセス、方法、使用、医薬、及び製造面での特徴のいずれに対しても、本明細書に記載した本開示の高分子に関する代替実施形態のいずれをも適用する。

【０７８３】

投与経路

本開示の化合物またはこれらの化合物を含む医薬組成物を、全身／末梢、局所（すなわち、所望作用が及ぶ部位）のいずれでも、あらゆる好都合な投与経路で対象に投与し得る。

【０７８４】

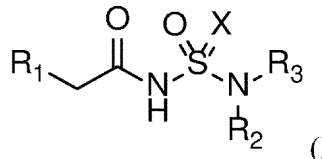
投与経路として、経口（例えば、経口摂取）、頬側、舌下、経皮（例えば、パッチ剤、プラスター剤などを含む）、経粘膜（例えば、パッチ剤、プラスター剤などを含む）、鼻腔内（例えば、点鼻薬）、眼内（例えば、点眼薬）、肺内（例えば、吸入療法または吹送療法によって（例えば、エアロゾル剤を使用して、例えば、口または鼻を通じて）、直腸（例えば、坐薬または浣腸）、膣内（例えば、ペッサリー）、非経口、例えば、注射、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内注射など、デポーまたはリザーバの埋め込みによるもの、例えば、皮下または筋肉内への埋め込みがあるが、これらに限定されない。

【０７８５】

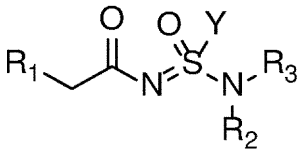
例示的な実施形態

実施形態１：

式（Ｉ）または（ＩＩ）：



(I),



(II)

の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩であって、式中：

Ｘは、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙは、－ＮＨＲＸであり；

ＲＸは、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；

Ｒ１は、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロで置換されていてもよく；

Ｒ２は、－（ＣＸ２Ｘ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのＸ２は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、またはオキソで置換されていてもよく；

Ｒ２Ｓは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａは、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ２Ｓｂで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓｂは、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６

アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

Ｒ３は、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び、

それぞれのＲ３Ｓは、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよい、

前記化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩。

【０７８６】

実施形態２：

Ｘが、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙが、－ＮＨＲＸであり；

ＲＸが、Ｈ、－ＣＮ、またはＣ１－Ｃ６アルキルであり；

Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓが、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記５～１２員のヘテロアリールは１つ以上のＣ１－Ｃ６アルコキシで置換されていてもよく；

Ｒ２が、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２Ｓであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり；

Ｒ２Ｓが、－ＯＲ２Ｓａ、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａ、または４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記４～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のハロ、ベンジルオキシカルボニル、またはＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよく；

それぞれのＲ２Ｓａが、独立して、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり；

Ｒ３が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、

実施形態１に記載の化合物。

【０７８７】

実施形態３：

Ｘが、＝Ｏまたは＝ＮＲＸであり；

Ｙが、－ＮＨＲＸであり；

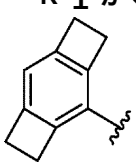
ＲＸが、Ｈ、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、またはＣ２－Ｃ６アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよく；

Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキル、５～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ５－Ｃ１２アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよく；

それぞれのＲ１Ｓが、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ヒドロ

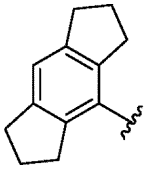
キシ、シアノ、またはハロであり；
　R_2が、－（CX_2X_2）$_n$－R_2Sであり、式中、ｎは、０、１、２、または３であり、それぞれのX_2は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、またはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルであり、ここで、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、またはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、またはオキソで置換されていてもよく；
　R_2Sが、ハロ、－ＣＮ、－OR_2Sa、－Ｎ（R_2Sa）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R_2Sa、－ＮＨＣ（Ｏ）R_2Sa、－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_2Sa、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{12}$アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{12}$アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のR_2Sbで置換されていてもよく；
　それぞれのR_2Saが、独立して、Ｈ、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、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{12}$アリール、または５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記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、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、４～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{12}$アリール、または５～１２員のヘテロアリールは、１つ以上のR_2Sbで置換されていてもよく；
　それぞれのR_2Sbが、独立して、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、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、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルであり；
　R_3が、１つ以上のR_3Sで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり；及び
　それぞれのR_3Sが、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、ハロ、シアノ、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルは、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、または－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$で置換されていてもよい、
実施形態１に記載の化合物。
【０７８８】
実施形態４：
　Ｘが、＝Ｏである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
　Ｘが、＝NR_Xである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７８９】
実施形態５：
　Ｘが、＝ＮＨ、＝Ｎ－ＣＮ、または＝Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９０】
実施形態６：
　Ｘが、Ｎ－ＣＮである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９１】
実施形態７：
　Ｘが、NR_Xであり、式中、R_Xが、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９２】
実施形態８：

Ｙが、－ＮＨＲＸである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９３】
実施形態９：
Ｙが、－ＮＨ２、－ＮＨ－ＣＮ、または－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９４】
実施形態１０：
Ｙが、ＮＨ－ＣＮである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９５】
実施形態１１：
Ｙが、ＮＨＲＸであり、式中、ＲＸが、Ｃ１－Ｃ６である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９６】
実施形態１２：
ＲＸが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９７】
実施形態１３：
ＲＸが、－ＣＮである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９８】
実施形態１４：
ＲＸが、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０７９９】
実施形態１５：
ＲＸが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８００】
実施形態１６：
Ｒ１が、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０１】
実施形態１７：
Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２シクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０２】
実施形態１８：
Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２シクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０３】
実施形態１９：
Ｒ１が、Ｃ１０シクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０４】
実施形態２０：
Ｒ１が、

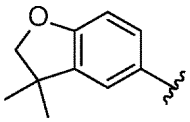


である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

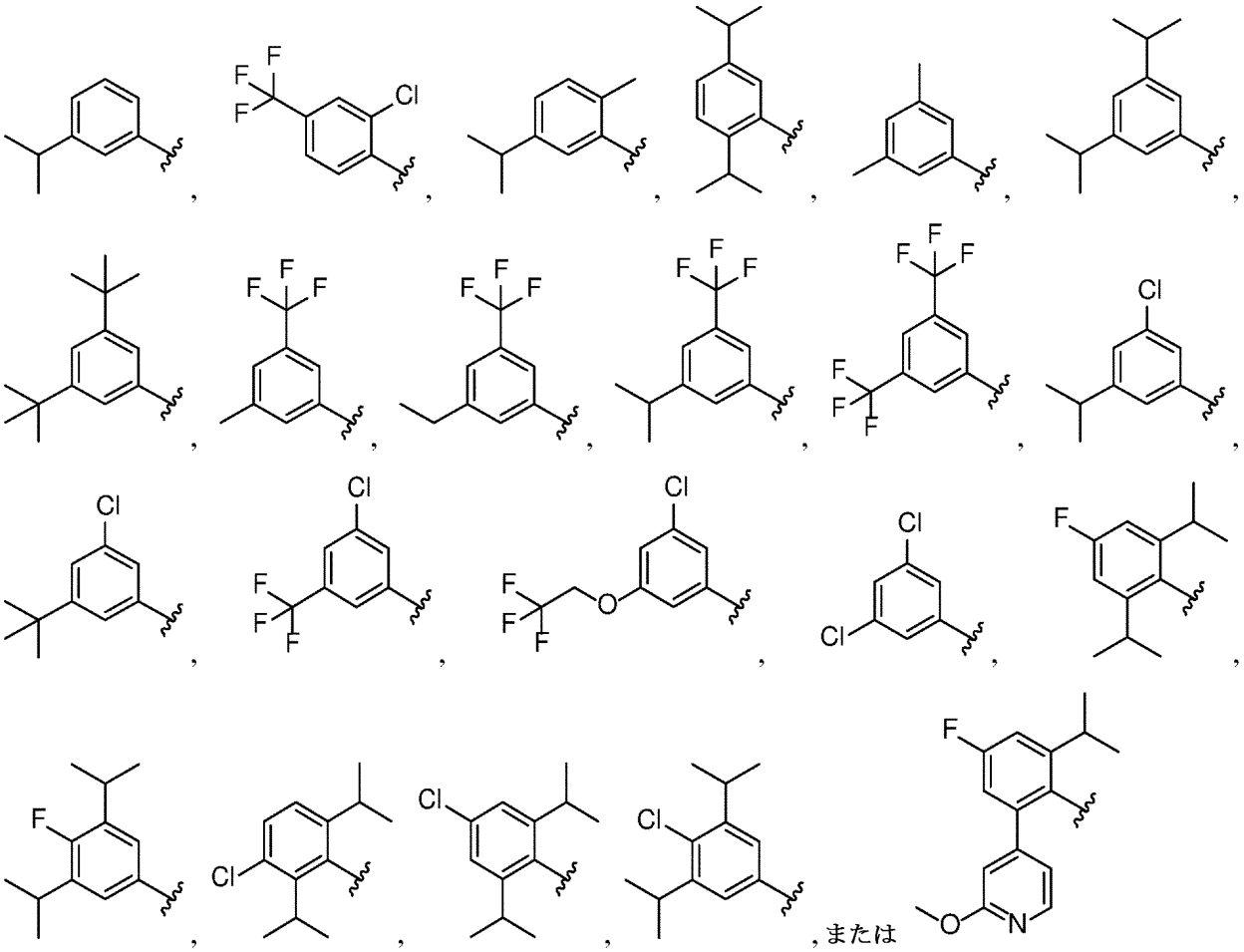
【０８０５】
実施形態２１：
Ｒ１が、Ｃ１２シクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０６】
実施形態２２：
Ｒ１が



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０７】
実施形態２３：
Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０８】
実施形態２４：
Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、式中、Ｒ１が、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８０９】
実施形態２５：
Ｒ１が、５～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記５～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子が、Ｎ、Ｏ、またはＳである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８１０】
実施形態２６：
Ｒ１が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５～１２員のヘテロシクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８１１】
実施形態２７：
Ｒ１が、９員のヘテロシクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８１２】
実施形態２８：
Ｒ１が、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８１３】
実施形態２９：
Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８１４】
実施形態３０：
Ｒ１が、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８１５】

実施形態３１：

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２ヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８１６】

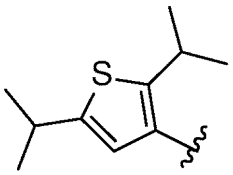
実施形態３２：

Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよい５～１２員のヘテロアリールであり、ここで、前記５～１２員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子が、Ｓである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８１７】

実施形態３３：

Ｒ１が、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

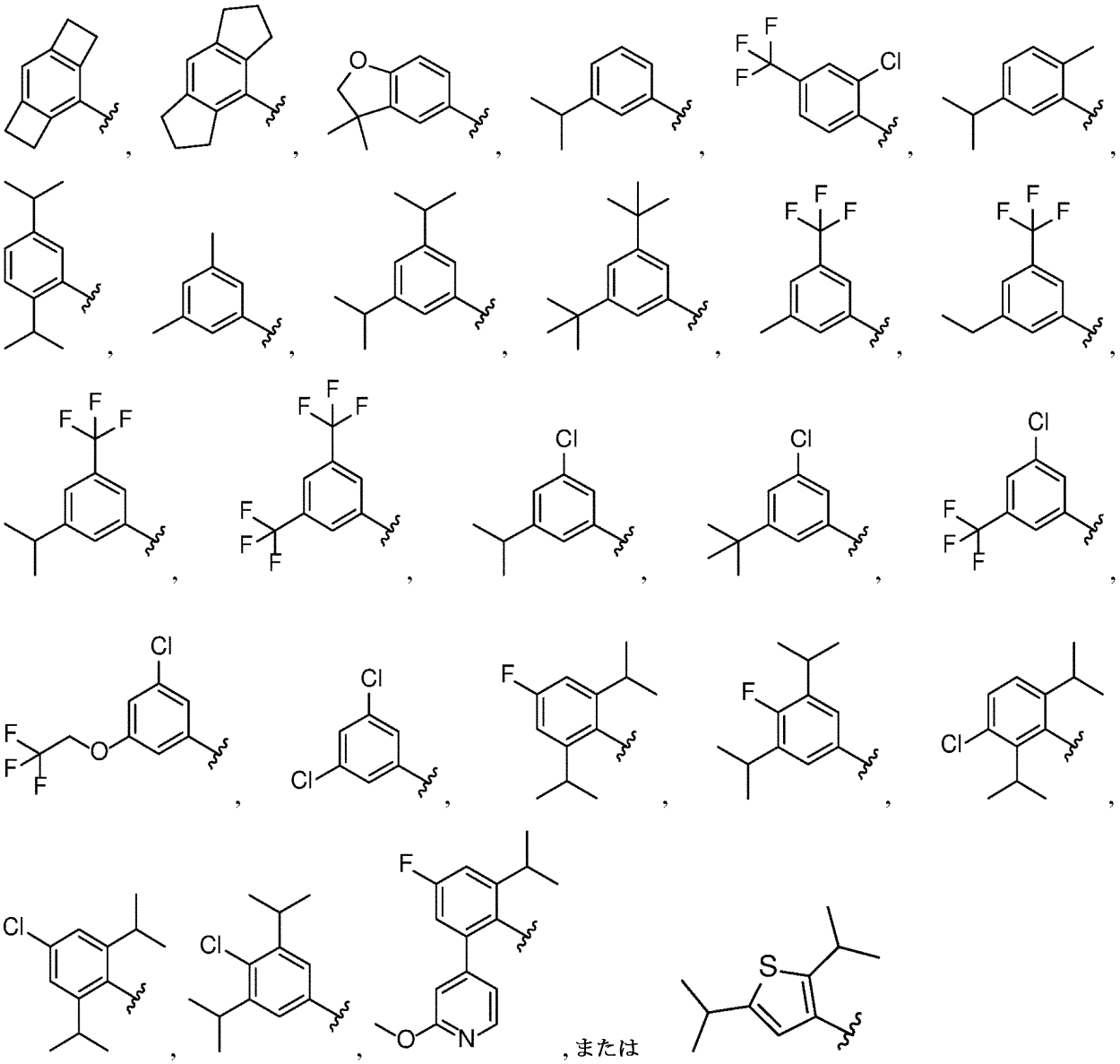
【０８１８】

実施形態３４：

Ｒ１が、Ｃ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８１９】

実施形態３５：
　Ｒ１が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２０】
実施形態３６：
　Ｒ１が、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２１】
実施形態３７：
　Ｒ１が、１つ以上のＣ１－Ｃ６ハロアルコキシで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２２】
実施形態３８：
　Ｒ１が、１つ以上のハロで置換されていてもよいＣ５－Ｃ１２アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２３】
実施形態３９：
　Ｒ１が、１つ以上のＲ１Ｓで置換されていてもよいＣ６アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２４】
実施形態４０：
　Ｒ１Ｓが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２５】
実施形態４１：
　Ｒ１Ｓが、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２６】
実施形態４２：
　Ｒ１Ｓが、Ｃ１－Ｃ６アルコキシである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２７】
実施形態４３：
　Ｒ１Ｓが、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２８】
実施形態４４：
　Ｒ１Ｓが、ハロである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８２９】
実施形態４５：
　Ｒ１Ｓが、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ（ＣＨ３）３、－ＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＦ３、－Ｃｌ、または－Ｆである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８３０】
実施形態４６：
　Ｒ１が、Ｃ６アリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８３１】
実施形態４７：
　Ｒ１が、

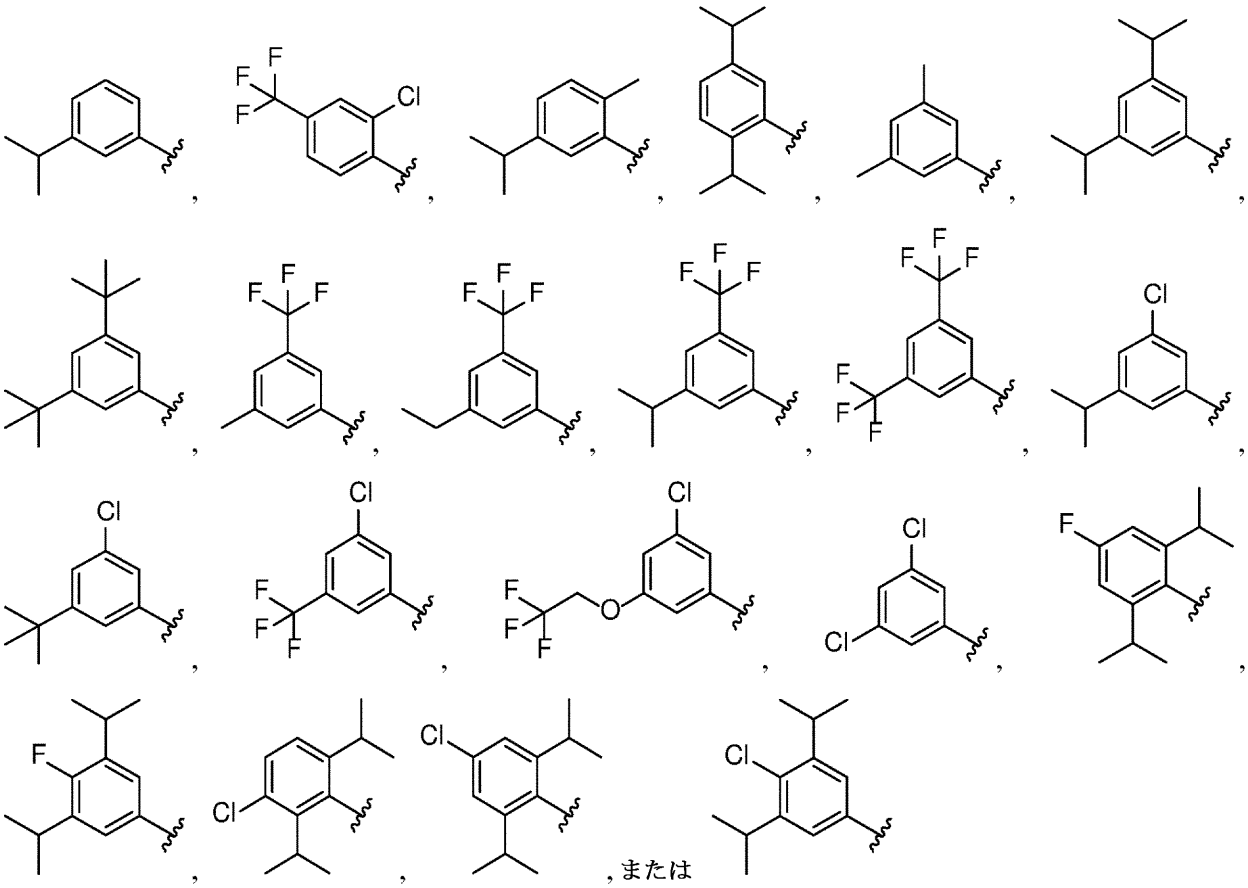


である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８３２】

実施形態４８：

Ｒ１が、


F
F
F
Cl
O
Cl
Cl
F
Cl
Cl
Cl
Cl
F
Cl
Cl
Cl
Cl
F
Cl
Cl

またはＣ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４０】
実施形態５６：
Ｒ２Ｓが、－ＯＲ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４１】
実施形態５７：
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４２】
実施形態５８：
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、Ｒ２Ｓａは、Ｈ、ベンジルオキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ１－Ｃ６ハロアルキルは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４３】
実施形態５９：
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４４】
実施形態６０：
Ｒ２Ｓが、－Ｎ（Ｒ２Ｓａ）２であり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４５】
実施形態６１：
Ｒ２Ｓが、－ＮＲ２ＳａＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４６】
実施形態６２：
Ｒ２Ｓが、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４７】
実施形態６３：
Ｒ２Ｓが、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２Ｓａであり、式中、Ｒ２Ｓａは、１つ以上のハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８４８】
実施形態６４：
Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、

Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい４～１２員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、当該４～１２員のヘテロシクロアルキル中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８４９】

実施形態６５：

Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい５員のヘテロシクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５０】

実施形態６６：

Ｒ２Ｓが、ハロ、－ＣＮ、オキソ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルで置換されていてもよい６員のヘテロシクロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５１】

実施形態６７：

少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５２】

実施形態６８：

少なくとも１つのＲ２Ｓａが、ベンジルオキシカルボニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５３】

実施形態６９：

少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５４】

実施形態７０：

少なくとも１つのＲ２Ｓａが、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５５】

実施形態７１：

少なくとも１つのＲ２Ｓａが、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨＦ２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５６】

実施形態７２：

少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、ベンジルオキシカルボニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５７】

実施形態７３：

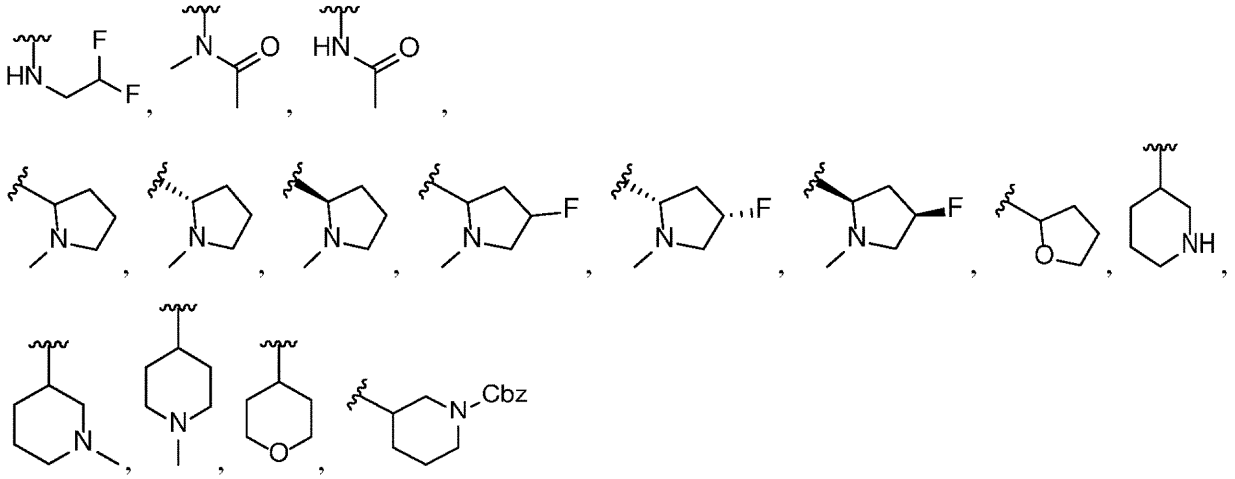
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８５８】

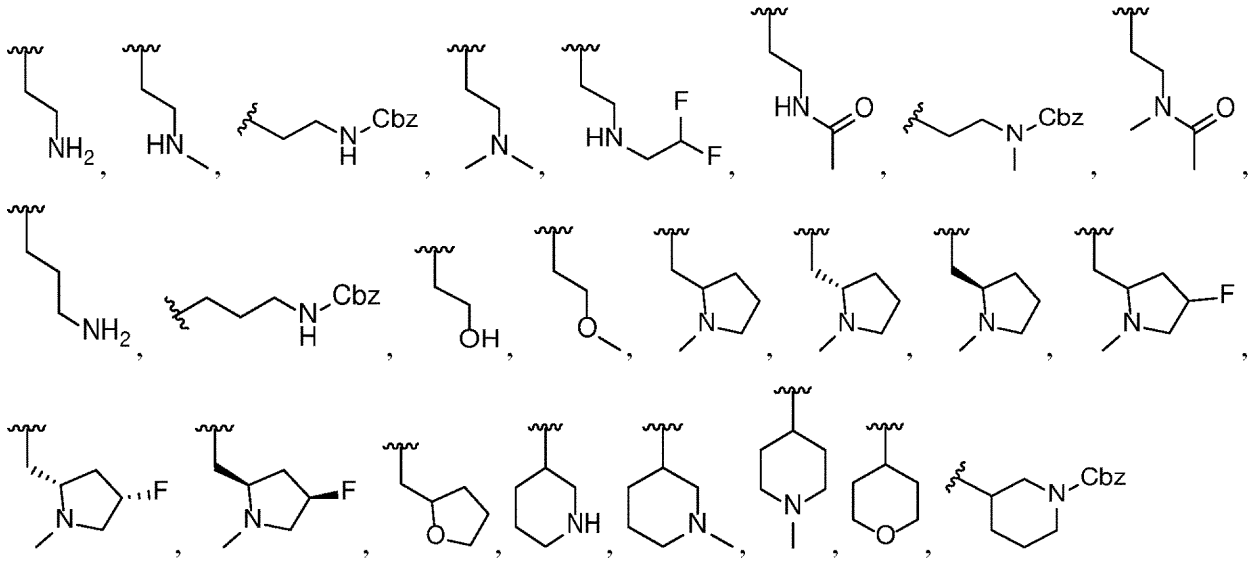
実施形態７４：

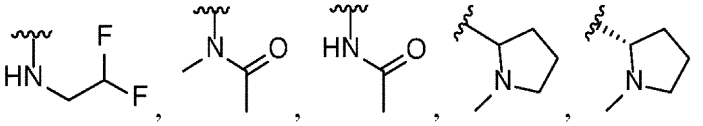
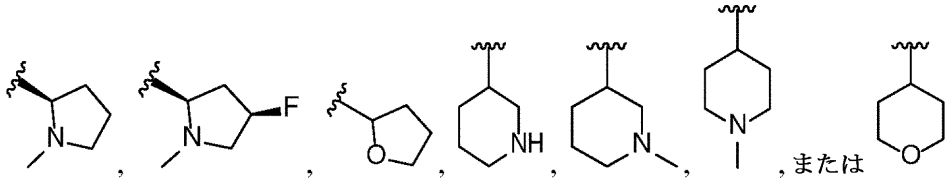
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

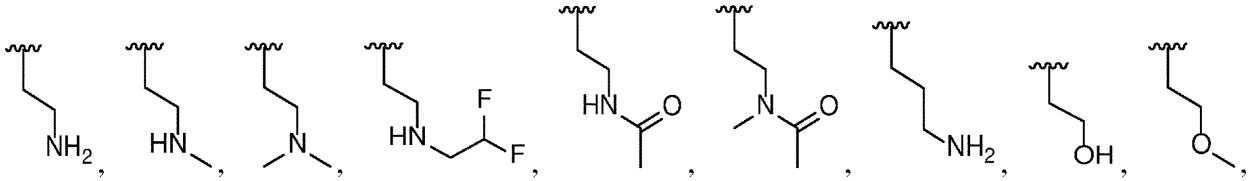
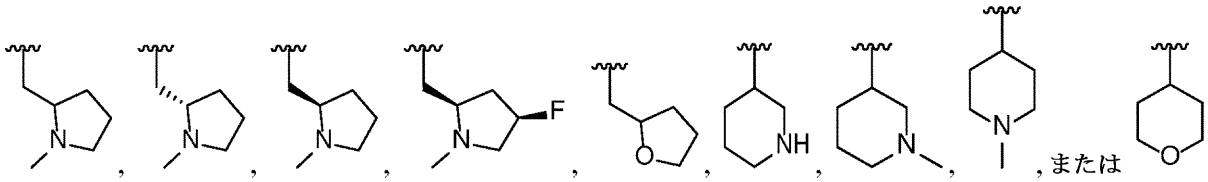
【０８５９】
実施形態７５：
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、ハロである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６０】
実施形態７６：
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、－ＣＨ３である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６１】
実施形態７７：
少なくとも１つのＲ２Ｓｂが、Ｆである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６２】
実施形態７８：
Ｒ２Ｓが、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＣｂｚ、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃｂｚ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６３】
実施形態７９：
Ｒ２が、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６４】
実施形態８０：
Ｒ２Ｓが、－ＮＨ２、－Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、


,または

である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６５】
実施形態８１：
Ｒ２が、


,または

である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６６】
実施形態８２：
Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６７】
実施形態８３：
Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、式中、Ｒ３は、炭素原子を介して、式（Ｉ）または（ＩＩ）の残りの部分に結合する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６８】
実施形態８４：
Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールであり、ここで、前記５員または６員のヘテロアリール中の少なくとも１つのヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、またはＳである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８６９】
実施形態８５：
Ｒ３が、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキルで置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【０８７０】
実施形態８６：

Ｒ３が、１つ以上のＲ３Ｓで置換されていてもよい５員のヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７１】

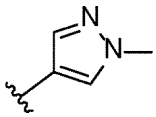
実施形態８７：

Ｒ３が、５員のヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７２】

実施形態８８：

Ｒ３が、

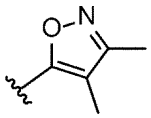


である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７３】

実施形態８９：

Ｒ３が、



である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７４】

実施形態９０：

少なくとも１つのＲ３Ｓが、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７５】

実施形態９１：

少なくとも１つのＲ３Ｓが、－ＣＨ３である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７６】

実施形態９２：

式（Ｉａ－１）、（Ｉａ－２）、（Ｉａ－３）、もしくは（Ｉａ－４）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７７】

実施形態９３：

式（Ｉｂ－１）、（Ｉｂ－２）、もしくは（Ｉｂ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７８】

実施形態９４：

式（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、もしくは（Ｉｃ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８７９】

実施形態９５：

式（Ｉｄ－１）もしくは（Ｉｄ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８０】

実施形態９６：

式（ＩＩａ－１）、（ＩＩａ－２）、（ＩＩａ－３）、もしくは（ＩＩａ－４）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８１】

実施形態９７：

式（ＩＩｂ－１）、（ＩＩｂ－２）、もしくは（ＩＩｂ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８２】

実施形態９８：

式（ＩＩｃ－１）、（ＩＩｃ－２）、もしくは（ＩＩｃ－３）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８３】

実施形態９９：

式（ＩＩｄ－１）もしくは（ＩＩｄ－２）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは医薬として許容可能な塩である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８４】

実施形態１００：

化合物番号１～５６、それらのプロドラッグ、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８５】

実施形態１０１：

化合物番号１～５６、及びそれらの医薬として許容可能な塩から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８６】

実施形態１０２：

化合物番号１～５６から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【０８８７】

実施形態１０３：

先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物の同位体誘導体である、化合物。

【０８８８】

実施形態１０４：

化合物番号１～５６ならびにそれらのプロドラッグ及び医薬として許容可能な塩のいずれか１つの、重水素で標識された化合物である、実施形態６１に記載の化合物。

【０８８９】

実施形態１０５：

化合物番号１～５６のいずれか１つの、重水素で標識された化合物である、実施形態６１に記載の化合物。

【０８９０】

実施形態１０６：

本明細書に記載の方法で得ることができる、または得られた化合物であって；任意に、前記方法は、スキーム１～９に記載されている１つ以上のステップを含む、前記化合物。

【０８９１】

実施形態１０７：

実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物を調製する方法で得られた中間体による化合物であって、任意に、前記中間体は、実施例１～２９に記載の中間体から選択される、前記化合物。

【０８９２】

実施形態１０８：
実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩と、医薬として許容可能な希釈剤または担体とを含む、医薬組成物。
【０８９３】
実施形態１０９：
前記化合物が、化合物番号１～５６から選択される、実施形態１０８に記載の医薬組成物。
【０８９４】
実施形態１１０：
インフラマソーム活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩と接触させることを含み、任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記方法。
【０８９５】
実施形態１１１：
それを必要とする対象において、疾患または障害を治療または予防する方法であって、治療有効量の実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬として許容可能な塩、または実施形態１０７もしくは実施形態１０８の医薬組成物を、前記対象に対して投与することを含む、前記方法。
【０８９６】
実施形態１１２：
インフラマソーム活性の阻害において使用する、実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物、または実施形態１０７もしくは実施形態１０８に記載の医薬組成物であって；任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記化合物または医薬組成物。
【０８９７】
実施形態１１３：
疾患または障害の治療または予防において使用する、実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物、または実施形態１０７もしくは実施形態１０８に記載の医薬組成物。
【０８９８】
実施形態１１４：
インフラマソーム活性を阻害するための医薬の製造における実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用であって；任意に、前記インフラマソームは、ＮＬＲＰ３インフラマソームであり、かつ、前記活性は、インビトロまたはインビボでのものである、前記使用。
【０８９９】
実施形態１１５：
疾患または障害を治療または予防するための医薬の製造における実施形態１～１０５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬として許容可能な塩の使用。
【０９００】
実施形態１１６：
前記疾患または障害が、関係しているインフラマソーム活性に関連しており、任意に、前記疾患または障害は、インフラマソーム活性が関係している疾患または障害である、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【０９０１】
実施形態１１７：
前記疾患または障害が、炎症性障害、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【０９０２】

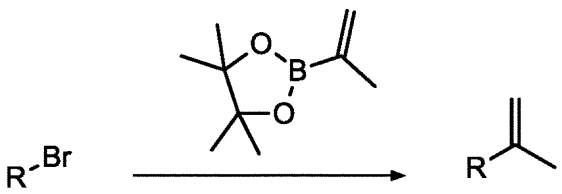
実施形態１１８
前記疾患または障害が、炎症性障害、自己炎症性障害、または自己免疫障害であり、任意に、前記疾患または障害は、クリオピリン関連自己炎症性症候群（ＣＡＰＳ、例えば、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、慢性乳児神経皮膚関節（ＣＩＮＣＡ）症候群／新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ））、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、線維症、肥満、２型糖尿病、多発性硬化症、皮膚疾患（例えば、座瘡）、及びタンパク質ミスフォールディング疾患（例えば、プリオン病）において生じる神経炎症から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【０９０３】
実施形態１１９
前記疾患または障害が、神経変性疾患であり、任意に、前記疾患または障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【０９０４】
実施形態１２０：
前記疾患または障害が、がんであり、任意に、前記がんは、転移性癌、脳癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、または結腸直腸腺癌である、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法、化合物、医薬組成物、または使用。
【実施例】
【０９０５】
例示目的で、式（Ｉ）または（ＩＩ）のナトリウム塩を合成し、そして、実施例で試験する。式（Ｉ）または（ＩＩ）のナトリウム塩を、当該技術分野での通常の技術を使用して（例えば、エステルをカルボン酸塩に鹸化する、またはアミドを加水分解して、対応するカルボン酸を形成し、次に、カルボン酸をカルボン酸塩に変換することで）、中性化合物、または対応する当該化合物の医薬として許容可能なその他の塩に変換し得ることを理解されたい。
【０９０６】
核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを、記載したようにして、４００ＭＨｚまたは３００ＭＨｚで、そして、特記しない限り、３００．３Ｋで記録した。化学シフト（δ）を、百万分率（ｐｐｍ）で報告する。スペクトルを、ＢｒｕｋｅｒまたはＶａｒｉａｎの機器を使用して、８回、１６回、または３２回の走査で記録した。
【０９０７】
ＬＣ－ＭＳクロマトグラム及びスペクトルを、Ｌｕｎａ－Ｃ１８　２．０×３０ｍｍまたはＸｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰＣ１８　２．１×５０ｍｍなどのＣ－１８カラムを使用するＡｇｉｌｅｎｔ　１２００またはＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０　ＡＤ＆ＭＳ　２０２０機器を使用して記録した。注入量は０．７～８．０μｌとし、流量は通常０．８または１．２ｍｌ／分とした。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）または蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）、及び陽イオンエレクトロスプレーイオン化とした。ＭＳ範囲は、１００～１０００Ｄａとした。溶媒は、いずれもトリフルオロ酢酸または炭酸アンモニウムなどの調整剤（一般的には、０．０１～０．０４％）を含む水及びアセトニトリルの勾配とした。
【０９０８】
略語：
ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡｃＯＨ　酢酸
ｎ－ＢｕＬｉ　ｎ－ブチルリチウム
Ｃｂｚ　ベンジルオキシカルボニル

ＣＤＣｌ３　クロロホルム－ｄ
ＣＤ３ＯＤ　メタノール－ｄ４
ｄｂａ　ジベンジリデンアセトン
ＤＣＥ　１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ　ジメチルアセトアミド
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＳＯ－ｄ６　ヘキサデューテロジメチルスルホキシド
ｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ｅｑ．　当量
ＥＳＩ　エレクトロスプレーイオン化
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＦＣＣ　フラッシュカラムクロマトグラフィー
ｈ　時間（複数可）
１Ｈ　ＮＭＲ　プロトン核磁気共鳴分光法
ＨＡＴＵ　（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
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
ＬＣ－ＭＳ　液体クロマトグラフィー－質量分析
ＣＤ３ＣＮ　アセトニトリル－ｄ３
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分（複数可）
ＭｓＣｌ　メタンスルホニルクロライド
ＮａＯＡｃ　酢酸ナトリウム
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３　トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＣＳ　Ｎ－クロロスクシンイミド
ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ　石油エーテル
ｐｐｍ　百万分率
（ＰＰｈ３）４　テトラキス（トリフェニルホスフィン）
ＲＭ　反応混合物
ｒｔ　室温
ＴＥＡ　トリエチルアミン
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
ｘｐｈｏｓ　２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル
Ｙ　収率

【０９０９】

例示化合物を合成するための一般的手順

一般的手順Ａ



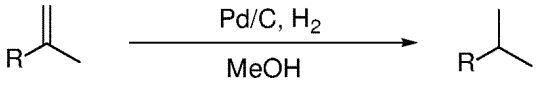
A B

【０９１０】

臭化アリールＡ（１ｅｑ．）を含むジオキサン：Ｈ２Ｏ（１０：１、０．４Ｍ）の溶液に対して、２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．７ｅｑ．）、Ｃｓ２ＣＯ３（３ｅｑ．）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．１ｅｑ．）を加えた、このＲＭを、Ｎ２下、１００℃で、１５ｈ撹拌し、そして、ＬＣＭＳでモニタリングした。溶媒を真空で除去し、そして、残渣を、ＦＣＣ（ＳｉＯ２、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ）で精製したところ、所望の化合物Ｂが得られた。

【０９１１】

一般的手順Ｂ



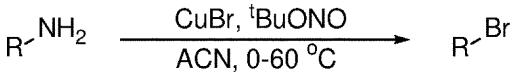
B C

【０９１２】

一般的手順Ａ（１ｅｑ．）で得たイソプロペニルＢを含むＭｅＯＨ（０．５Ｍ）の溶液に対して、Ｎ２下、Ｐｄ／Ｃ（１０％パラジウム炭素、５０％を含む水、ｗ／ｗ）を加えた。このＲＭを、Ｈ２（１５Ｐｓｉ）の雰囲気下、２５℃で、１２ｈ撹拌した。このＲＭを濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。

【０９１３】

一般的手順Ｃ



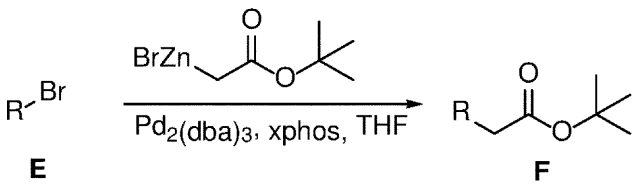
D E

【０９１４】

アニリンＤ（１ｅｑ．）を含むＡＣＮ（０．１Ｍ）の溶液に対して、Ｎ２の雰囲気下、ＣｕＢｒ（１．５ｅｑ．）を加えた。ｔｅｒｔ－ブチル亜硝酸塩（１．５ｅｑ．）を、０℃で、ゆっくりと加えた。このＲＭを、６０℃で、３ｈ撹拌した後に、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ２、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ、ＥｔＯＡｃ）を行ったところ、臭化アリールＥが得られた。

【０９１５】

一般的手順Ｄ



E F

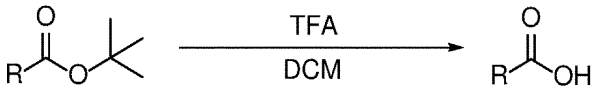
【０９１６】

臭化アリールＥ（１ｅｑ．）を含むＴＨＦ（０．１Ｍ）の溶液に対して、ｘｐｈｏｓ（０．１ｅｑ．）及びＰｄ２（ｄｂａ）３（０．０５ｅｑ．）を加えた。このＲＭを、２５

℃で、０．５ｈ撹拌した。ブロモ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）亜鉛を含むＴＨＦ（ＩＮＴ－Ａ）の溶液を加え、そして、このＲＭを、７０℃にまで、５ｈ加熱した。ＮＨ４Ｃｌ（水溶液、飽和）を加えて、反応を停止した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を真空で濃縮した。ＦＣＣを行ったところ、所望の化合物Ｆが得られた。

【０９１７】

一般的手順Ｅ



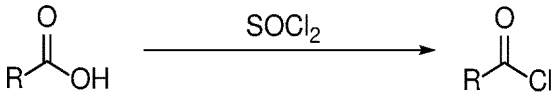
G H

【０９１８】

ｔｅｒｔ－ブチルエステルＧ（１ｅｑ．）を含む１：１　ＤＣＭ：ＴＦＡ（０．２Ｍ）の混合物を、２５℃で、３ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮し、そして、得られた残渣を、精製せずにそのまま使用した。

【０９１９】

一般的手順Ｆ



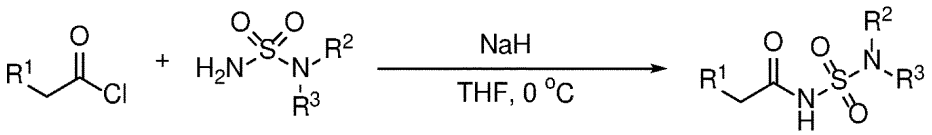
H I

【０９２０】

酸Ｈ（１ｅｑ．）を、ＳＯＣｌ２（０．３Ｍ）に加えた。このＲＭを、２０℃で、１．５ｈ撹拌した。溶媒を真空で除去したところ、所望の生成物Ｉが得られ、このものを精製せずに、次のステップで使用した。

【０９２１】

一般的手順Ｇ



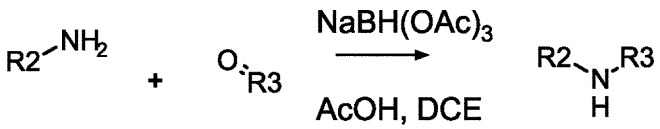
J K L

【０９２２】

スルファモイルアミンＫ（１ｅｑ．）を含むＴＨＦ（０．２Ｍ）の溶液に対して、ＮａＨ（４．８ｅｑ．）、及び塩化アセチルＪ（１ｅｑ．）を含むＴＨＦ（０．２Ｍ）を、０℃で加えた。このＲＭを、０℃で、１ｈ撹拌し、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣを行ったところ、目的の化合物Ｌが得られた。

【０９２３】

一般的手順Ｈ



【０９２４】

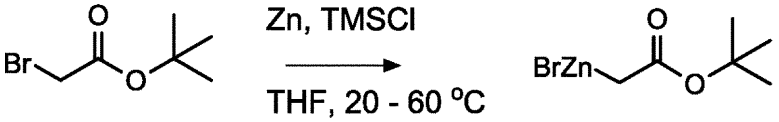
アミン（１ｅｑ．）と、ケトンまたはアルデヒド（１ｅｑ．）とを含むＤＣＥ（０．７Ｍ）の溶液に対して、０℃で、ＡｃＯＨ（２．４３ｅｑ．）を加えた。３０ｍｉｎ後に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（１．８ｅｑ．）を加えた。このＲＭを、２５℃で、４ｈ撹拌し、

反応を停止し（Ｈ２Ｏ）、そして、抽出をした（ＤＣＭ）。合わせた有機層を、洗浄し（飽和食塩水）、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣを行ったところ、所望の化合物が得られた。

【０９２５】

中間体の合成。

中間体Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ブロモジンシオ）アセテート（ＩＮＴ－Ａ）

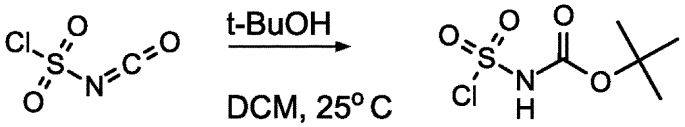


【０９２６】

Ｚｎダスト（６ｇ、９１．７６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１２０ｍｌ）の溶液に対して、トリメチルシリルクロライド（０．６６ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、０．７７６ｍｌ）を加えた。２０℃で、１ｈ後に、ｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモアセテート（５．８８ｍｌ、３９．８ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、６０℃で、２ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）を行ったところ、反応が完了して、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ブロモジンシオ）アセテート（ＩＮＴ－Ａ）が灰色の液体として得られたことが示され、このものを、精製せずに、次のステップで使用した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＣＤ３ＣＮ）δ２．０３（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。

【０９２７】

中間体Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（クロロスルホニル）カルバメート（ＩＮＴ－Ｂ）

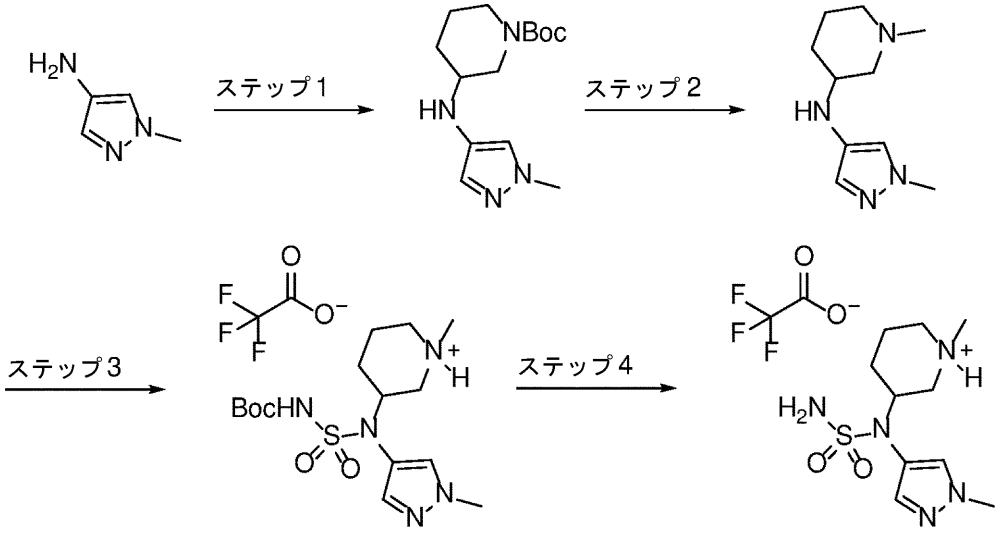


【０９２８】

クロロスルホニルイソシアナート（３．０７ｍｌ、３５．３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ｔｅｒｔ－ブタノール（３．３８ｍｌ、３５．３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍｌ）の溶液を加えた。このＲＭを、０℃で、２ｈ撹拌し、次いで、得られた黄色の液体を、０．８８Ｍ溶液を含むＤＣＭとして直接に使用した。

【０９２９】

中間体Ｃ：１－メチル－３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイルアミノ）メチル］ピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｃ）



【０９３０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート。
　１－メチルピラゾール－４－アミン（２．０ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＥ（４１ｍｌ）の溶液に対して、ＡｃＯＨ（４．９５ｇ、８２．４ｍｍｏｌ、４．７１ｍｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（４．１０ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）を加えた。２５℃で、１ｈ後に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（８．７３ｇ、４１．２ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、０～１０℃で、１２ｈ撹拌した。溶媒を真空で除去し、そして、残渣をＦＣＣ（ＳｉＯ２、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～０：１）で精製したところ、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートが、液体として得られた（Ｙ　＝　７８　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．１９　（ｓ，　１　Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１　Ｈ），　３．９６　－　３．８５　（ｍ，　１　Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３　Ｈ），　２．９１　－　２．５２　（ｍ，　４　Ｈ），　１．７５　－　１．７３　（ｍ，　１　Ｈ），　１．５３　－　１．５１　（ｍ，　１　Ｈ），　１．５０　－　１．４７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９　Ｈ）。

【０９３１】

ステップ２：１－メチル－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミン
　ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．１ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＬｉＡｌＨ４（５．５５ｇ、１４６．２ｍｍｏｌ）を加えた。０．５ｈ後に、このＲＭを、７０℃にまで、２ｈ加熱した。Ｈ２Ｏ（５．５５ｍｌ）及び１０％ＮａＯＨ水溶液（５．５５ｍｌ）をゆっくりと加えた。この懸濁液を濾過し、そして、濾液を真空で濃縮したところ、１－メチル－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミンが、油として得られた（Ｙ　＝　９５　％）。

【０９３２】

ステップ３：３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート。
　１－メチル－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミン（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２ｍｌ）の溶液に対して、ＩＮＴ－Ｂ（１．１７ｍｌ、１．０３ｍｍｏｌ、０．８８Ｍを含むＤＣＭ）及びＤＩＰＥＡ（５３８μｌ、３．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で加えた。このＲＭを、０℃で、５ｈ撹拌し、次いで、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～４５％、２０ｍｉｎ）で精製したところ、３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテートが、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　４０　％）。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　３７４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．７２　（ｓ，　１　Ｈ），　７．３９　（ｓ，　１　Ｈ），　４．９２　－　４．５１　（ｍ，　１　Ｈ），　３．９１　（ｓ，　３　Ｈ），　３．７５　－　３．６７　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４６　－　３．３４　（ｍ，　１　Ｈ），　２．８９　（ｓ，　３　Ｈ），　２．８５　－　２．７０　（ｍ，　２　Ｈ），　２．１３　－　２．０１　（ｍ，　２　Ｈ），　１．９２　－　１．８０　（ｍ，　１　Ｈ），　１．５３　（ｓ，　９　Ｈ），　１．４１　－　１．２９　（ｍ，　１　Ｈ）。

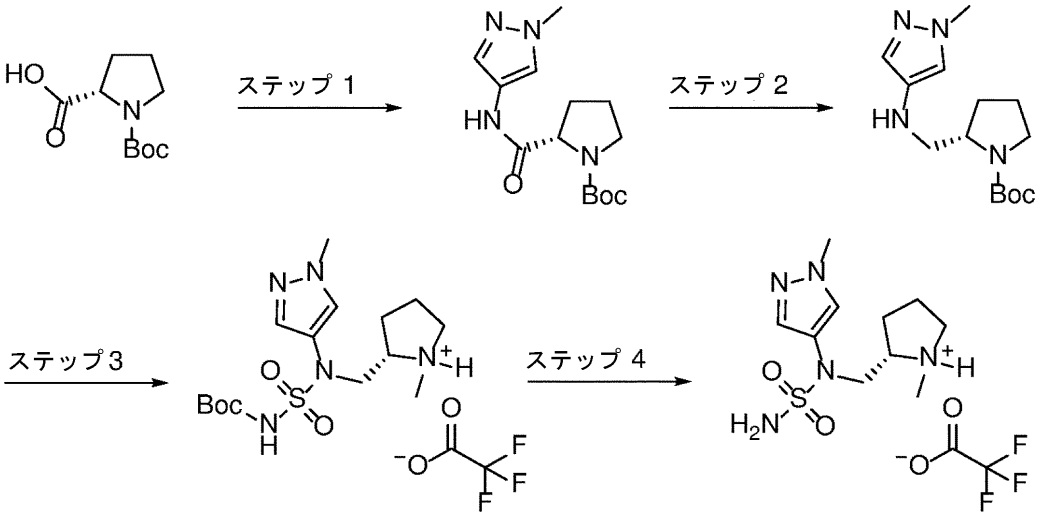
【０９３３】

ステップ４：１－メチル－３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］ピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート。
　３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフル

オロアセテート（１３１ｍｇ、２６８μｍｏｌ、ＴＦＡ）を含むＤＣＭ（２ｍｌ）及びＴＦＡ（０．４ｍｌ）の混合物を、２５℃で、３ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、１－メチル－３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］ピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｃ）が、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　７７　％）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］＋　＝　２７４．３。

【０９３４】

中間体Ｄ：（２Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル｝ピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｄ）



【０９３５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート。

（２Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピロリジン－２－カルボン酸（４．０ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（３０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＨＡＴＵ（１０．６０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を加えた。０．５ｈ後に、ＤＩＰＥＡ（６．４７ｍｌ、３７．２ｍｍｏｌ）、及び１－メチルピラゾール－４－アミン（１．８０ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、２ｈ撹拌した。この溶液を、氷：水（１：１、６０ｍｌ）に注いだ。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出し、水（６×３０ｍｌ）で濯ぎ、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレートが、黄色の固形物として得られた（Ｙ　＝　７７　％）。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］＋　＝　２９５．１。

【０９３６】

ステップ２：１－メチル－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン。

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、$LiAlH_4$（３．８７ｇ、１０１．９ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、７０℃で、２ｈ撹拌し、０℃にまで冷却し、そして、H_2O（３．８７ｍｌ）及びＮａＯＨ（１０％水溶液、３．８７ｍｌ）で反応を停止した。この混合物を、０．５ｈ撹拌し、そして、濾過した。濾液を真空で濃縮したところ、１－メチル－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンが、黄色の油として得られた（Ｙ　＝　定量値）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）

：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝１９５．１。

【０９３７】

ステップ３：（２Ｓ）－２－｛［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］メチル｝－１－メチルピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート。

１－メチル－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２．５ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２０ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、ＤＩＰＥＡ（４．４８ｍｌ、２５．７ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、０．５ｈ撹拌した後に、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、１４．６３ｍｌ、１２．９ｍｍｏｌ、０．８８Ｍを含むＤＣＭ）を滴下して加えた。このＲＭを、２５℃で、２ｈ撹拌し、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：１～２５％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、（２Ｓ）－２－｛［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］メチル｝－１－メチルピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテートが、黄色の油として得られた（Ｙ＝１０％）。

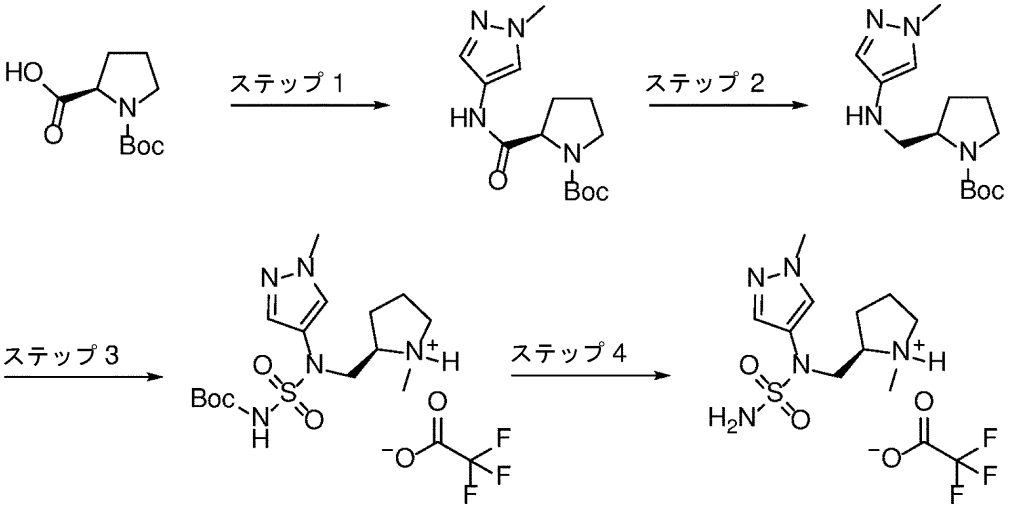
【０９３８】

ステップ４：（２Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル｝ピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｄ）。

（２Ｓ）－２－｛［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］メチル｝－１－メチルピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．８ｍｌ）を含むＤＣＭ（４ｍｌ）を、２５℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮したところ、（２Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル］ピロリジン－１－イリウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｄ）が、黄色の油として得られた（Ｙ＝９９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２７４．１。

【０９３９】

中間体Ｅ：（２Ｒ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル｝ピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｅ）



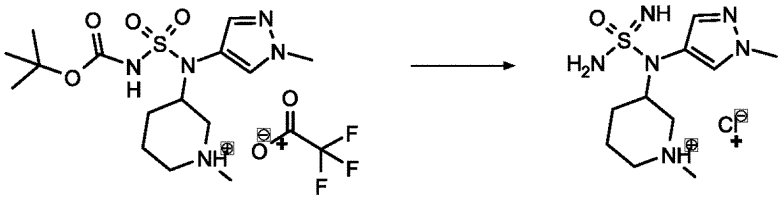
【０９４０】

ＩＮＴ－Ｄと同様にして、（２Ｒ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピロ

リジン－２－カルボン酸から開始したところ、（２Ｒ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル｝ピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｅ）が、褐色のガムとして得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２７４．１。

【０９４１】

中間体Ｆ：３－［（Ｓ－アミノスルホンイミドイル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムクロライド（Ｉｎｔ－Ｆ）

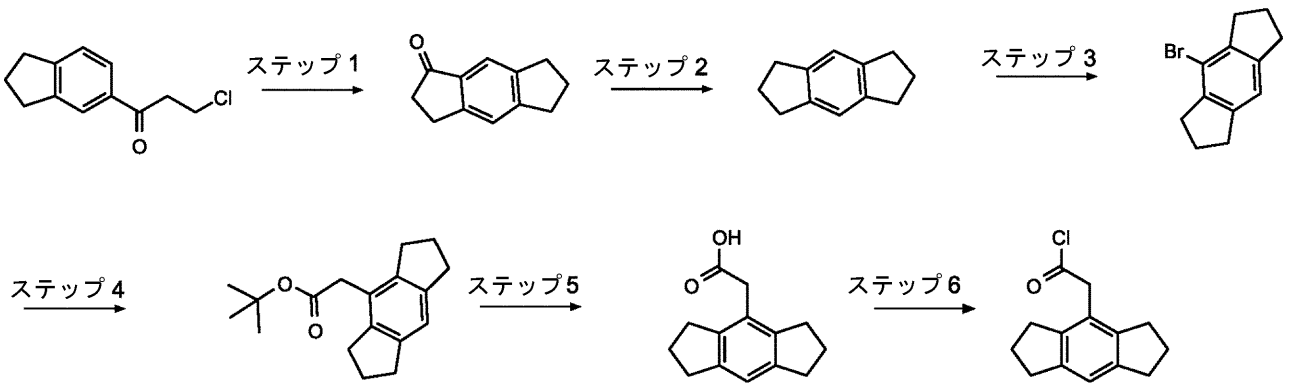


【０９４２】

３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテートｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（１－メチル－３－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（１５０ｍｇ、４０１．６４μｍｏｌ）を含むＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、３ｍｌ）の溶液を、２５℃で、０．５ｈ撹拌した。この溶液を真空で濃縮したところ、粗製の３－［（Ｓ－アミノスルホンイミドイル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムクロライドが、黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＝２７４．１。

【０９４３】

中間体Ｇ：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド（ＩＮＴ－Ｇ）



【０９４４】

ステップ１．１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－１－オン。

３－クロロ－１－インダン－５－イル－プロパン－１－オン（４０ｇ、１９１．６８ｍｍｏｌ）を含む濃H_2SO_4（２６０ｍｌ）の溶液を、５５℃で、２４ｈ撹拌した。このＲＭを、氷水（２ｌ）に滴下して加え、そして、得られた混合物を抽出した（ＥｔＯＡｃ、５００ｍｌ×３）。有機相を洗浄し（飽和食塩水、２００ｍｌ×３）、乾燥させ（Na_2SO_4）、真空で濃縮したところ、３，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ｓ－インダセン－１－オンが、白色の固形物として得られた。Ｙ＝８２％．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，２Ｈ）。

【０９４５】

ステップ２．１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン。

３，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ｓ－インダセン－１－オン（２７ｇ、１５６．７７ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（４００ｍｌ）の溶液に対して、ＭｓＯＨ（２２．３２ｍｌ、３１４ｍｍｏｌ）、及び１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（５０％を含む水、１２ｇ）を加えた。このＲＭを、Ｈ$_2$（５０ｐｓｉ）下、２５℃で、４８ｈ撹拌した。この懸濁液を珪藻土のパッドに通して濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセンが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．００（ｓ，２Ｈ），２．８３－２．７９（ｍ，８Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，４Ｈ）。

【０９４６】

ステップ３．４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン。

１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（１５ｇ、９４．８ｍｍｏｌ）を含むＣＣｌ$_4$（２００ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、Ｉ$_2$（９５５μｌ、４．７４ｍｍｏｌ）を加え、続いて、Ｂｒ$_2$（５．１６ｍｌ、１００ｍｍｏｌ）を含むＣＣｌ$_4$（５０ｍｌ）の溶液を、Ｎ$_2$下、１０ｍｉｎかけて加えた。このＲＭを、０℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭに、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（６０ｍｌ）を添加して反応を停止した。この溶液を抽出し（ＤＣＭ、４００ｍｌ）、有機相を洗浄し（飽和食塩水、１５０ｍｌ、及びＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液、５０ｍｌ）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセンが、無色の油として得られた。Ｙ＝８０％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０１（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，４Ｈ）。

【０９４７】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテート。

４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（５ｇ、２１．０９ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（５００ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＸＰｈｏｓ（１．０１ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９６５．４０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、０．５ｈ撹拌した。ブロモ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）亜鉛（ＩＮＴ－Ａ、６８４．６ｍｌ、２１０．８５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で加えた。このＲＭを、８０℃にまで温め、そして、７ｈ撹拌した。このＲＭに、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（２００ｍｌ）を添加して反応を停止し、そして、得られた懸濁液を、珪藻土のパッドに通して濾過した。この濾液を抽出し（ＥｔＯＡｃ、３×５０ｍｌ）、有機相を洗浄し（飽和食塩水、５０ｍｌ×３）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテートが、無色の油として得られた。Ｙ＝７８％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ６．９５（ｓ，１Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，８Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０９４８】

ステップ５．２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテート（４．５ｇ、１６．５２ｍｍｏｌ）を含むＴＦＡ（１５ｍｌ）及びＤＣＭ（１５ｍｌ）の溶液を、２５℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮した。残渣をｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ（２０ｍｌ）で粉砕し、そして、得られた懸濁液を濾過したところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸が、灰色の固形物として得られた。Ｙ＝８４％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍ

ｅＯＤ）δ６．９５（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，８Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，４Ｈ）。

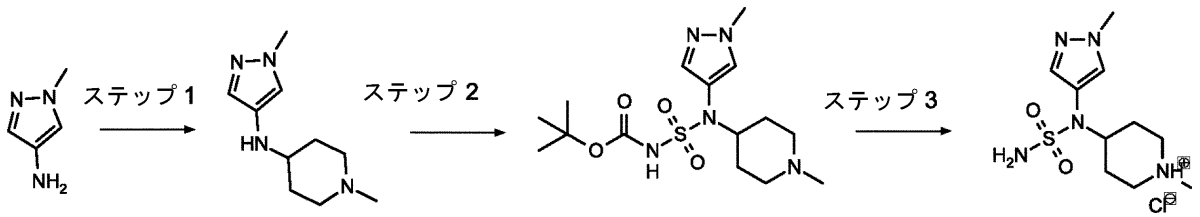
【０９４９】

ステップ６．２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド。

２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸（１００ｍｇ、４６２．３７μｍｏｌ）を含む$SOCl_2$（２ｍｌ）の溶液を、２５℃で、２ｈ撹拌した。この溶液を真空で濃縮したところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライドが、黄色の油として得られた（Ｙ＝９２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］$^+$＝２３１．１。

【０９５０】

中間体Ｈ：１－メチル－４－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］ピペリジン－１－イウムクロライド（ＩＮＴ－Ｈ）



【０９５１】

ステップ１．１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピペリジン－４－アミン。

１－メチルピラゾール－４－アミン（２ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＥ（２０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、１－メチルピペリジン－４－オン（２．３９ｍｌ、２０．５９ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（２．００ｍｌ、３４．９７ｍｍｏｌ）を加え、そして、１ｈ撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（１３．０９ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）を、０℃で加え、そして、このＲＭを、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮した。ＦＣ（SiO_2、２０～１００％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピペリジン－４－アミンが、油として得られた（Ｙ＝８０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，２Ｈ）。

【０９５２】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［（１－メチル－４－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート。

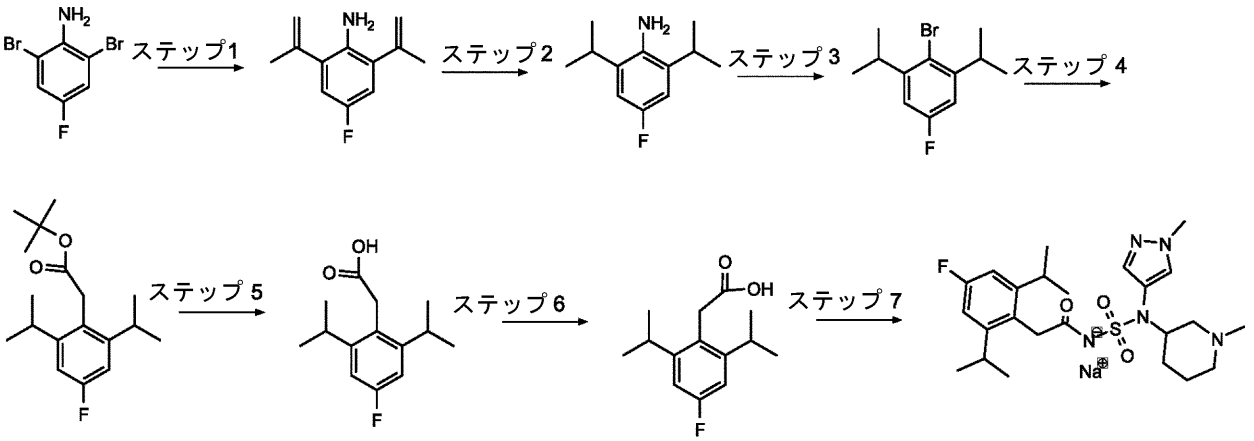
１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピペリジン－４－アミン（１．０ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、０．８８Ｍ、７ｍｌ）を加え、そして、１ｈ撹拌した。ＤＩＰＥＡ（４．４８ｍｌ、２５．７４ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８、１０μｍ、２５０×１００ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：０～２５％、４５ｍｉｎ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［（１－メチル－４－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメートのＴＦＡ塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７４．１。

【０９５３】

ステップ３．１－メチル－４－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン。
ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（１－メチル－４－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（３８０ｍｇ、８０３μｍｏｌ）のＴＦＡ塩を含むＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、３ｍｌ）の溶液を、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、１－メチル－４－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジンが、白色の固形物として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７４．１。

【０９５４】

実施例１：２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【０９５５】

ステップ１：４－フルオロ－２，６－ジイソプロペニル－アニリン。
２，６－ジブロモ－４－フルオロ－アニリンを使用して、一般的手順Ａを行った。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～５：１）を行ったところ、４－フルオロ－２，６－ジイソプロペニル－アニリンが、淡黄色の油として得られた（Ｙ＝７０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．６９（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，２Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．８０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ）。

【０９５６】

ステップ２：４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン。
４－フルオロ－２，６－ジイソプロペニル－アニリンを使用して、一般的手順Ｂを行ったところ、４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリンが、褐色の油として得られた（Ｙ＝９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．７６（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ），３．６－３．５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．９８－２．９１（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

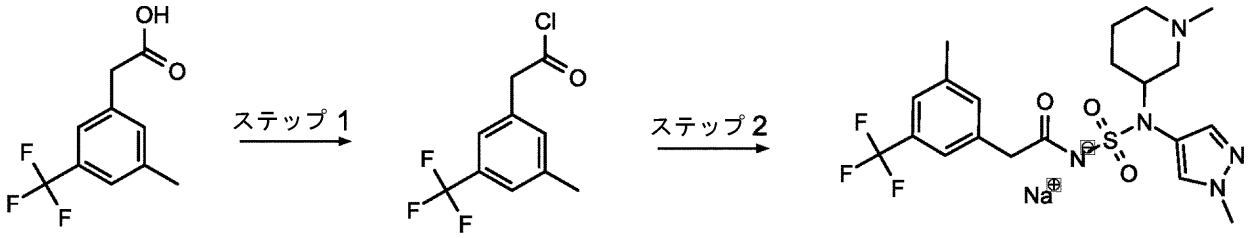
【０９５７】

ステップ３：２－ブロモ－５－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）。
４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリンを使用して、一般的手順Ｃを行った。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１００：１）を行ったところ、２－ブロモ－５－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）が、黄色の油として得られた（Ｙ＝２６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．０７（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９５８】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イ

ル）フェニル］アセテート。
　２－ブロモ－５－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）を使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１００：１～９７：３）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートが、黄色の油として得られた（Ｙ　＝　４４　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７０　（ｓ，　２Ｈ），　３．２２　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　１２Ｈ）。
【０９５９】
ステップ５：２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。
　ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行ったところ、粗製の２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、褐色の固形物として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　２Ｈ），　３．２２　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　１２Ｈ）。
【０９６０】
ステップ６：２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。
　２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、粗製の２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、無色の液体として得られた。ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ　ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］$^+$　＝　２５３．２。
【０９６１】
ステップ７：２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。
　１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）］－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｃ）、及び２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、５μｍ、１００×３０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～６０％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、２－［４－フルオロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　１１　％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４９４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９２　（ｓ，　１Ｈ），　６．８９　（ｓ，　１Ｈ），　４．６４　－　４．５４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．６９　－　３．５８　（ｍ，　１Ｈ），　３．１０　－　３．０１　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｓ，　３Ｈ），　２．８０　－　２．６６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　１２Ｈ）。
【０９６２】
実施例２：Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］－２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミドナトリウム塩



【０９６３】

ステップ１：２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドが、黄色の油として得られた（Ｙ＝定量値）。

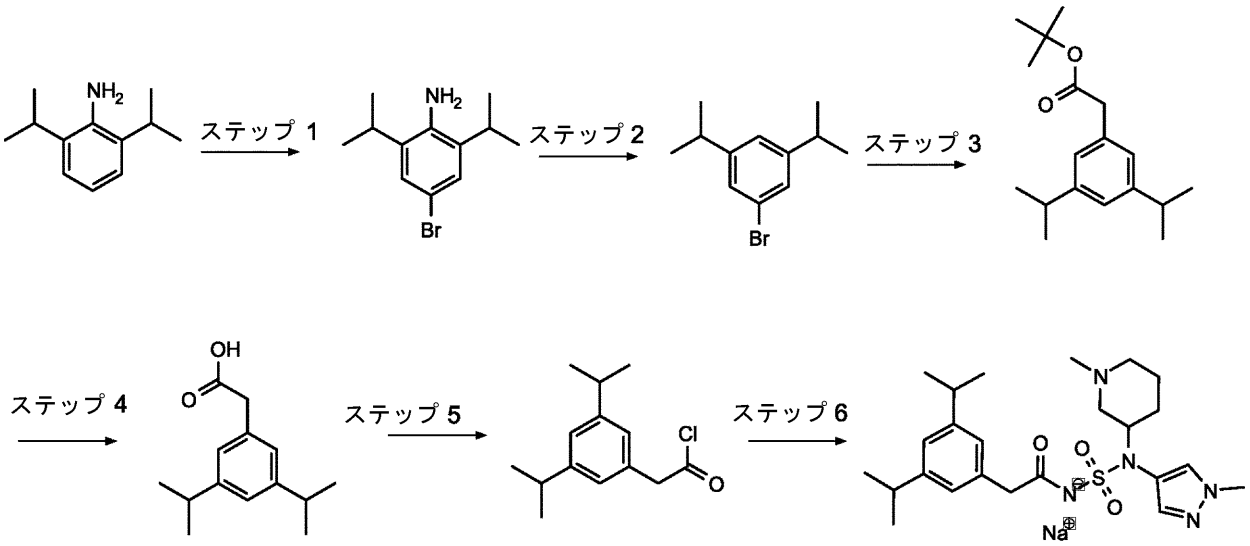
【０９６４】

ステップ２：Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］－２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド。

１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｃ）、及び２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～３５％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］－２－［３－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝３０％）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７４．１．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），３．１７－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，１Ｈ）。

【０９６５】

実施例３：２－（３，５－ジメチルフェニル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩



ステップ１：４－ブロモ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン。

２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン（８．５２ｍｌ、４５．１ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（１２０ｍｌ）の溶液に対して、ＮＢＳ（８．０３ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（４０ｍｌ）の溶液を、N_2下、０℃で滴下した。このＲＭを、２５℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭを、水（１５０ｍｌ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ×３）との間で分割した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮したところ、４－ブロモ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリンが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．９６（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９６６】

ステップ２：１－ブロモ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン。

４－ブロモ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン（４．０ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）を含む６Ｍ ＨＣｌ（４０ｍｌ）の溶液に対して、$NaNO_2$（２．６９ｇ、３９．０ｍｍｏｌ）を、－５℃で、１０分間かけて少しずつ加えた。H_3PO_2（１０．１５ｇ、１５６ｍｍｏｌ）を、－５℃で加え、そして、このＲＭを、１２ｈ撹拌した。このＲＭを、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ×３）で抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～９：１）を行ったところ、１－ブロモ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝９６％）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．２２（ｄ，Ｊ＝１Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９６７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル ２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテート。

１－ブロモ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル ２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝３４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．９７（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），２．８０－２．８７（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９６８】

ステップ４：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。
　ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行った。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１）を行ったところ、２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、黄色の固形物として得られた（Ｙ　＝　８８　％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００　ＭＨｚ）　δ　１２．２３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９３　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　２．８７　－　２．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１２Ｈ）。

【０９６９】

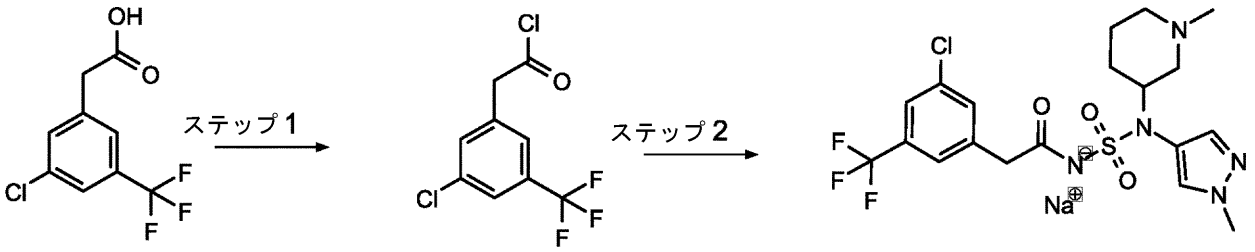
ステップ５：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライド。
　２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行った。この混合物を、次のステップで直接に使用した。

【０９７０】

ステップ６：２－（３，５－ジメチルフェニル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。
　１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｃ）、及び２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｈｕａｐｕ　Ｃ８　Ｅｘｔｒｅｍｅ　ＢＤＳ、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：３０～５０％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、２－（３，５－ジメチルフェニル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］－アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　１２　％）。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４７６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＤ，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０２　（ｓ，　１Ｈ），　４．４３　－　４．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　３．４３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９２　－　２．８５　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ），　２．２７　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９　－　１．７０　（ｍ，　３Ｈ），　１．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１２Ｈ），　１．１０　－　０．９９　（ｍ，　１Ｈ）。

【０９７１】

実施例４：２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。

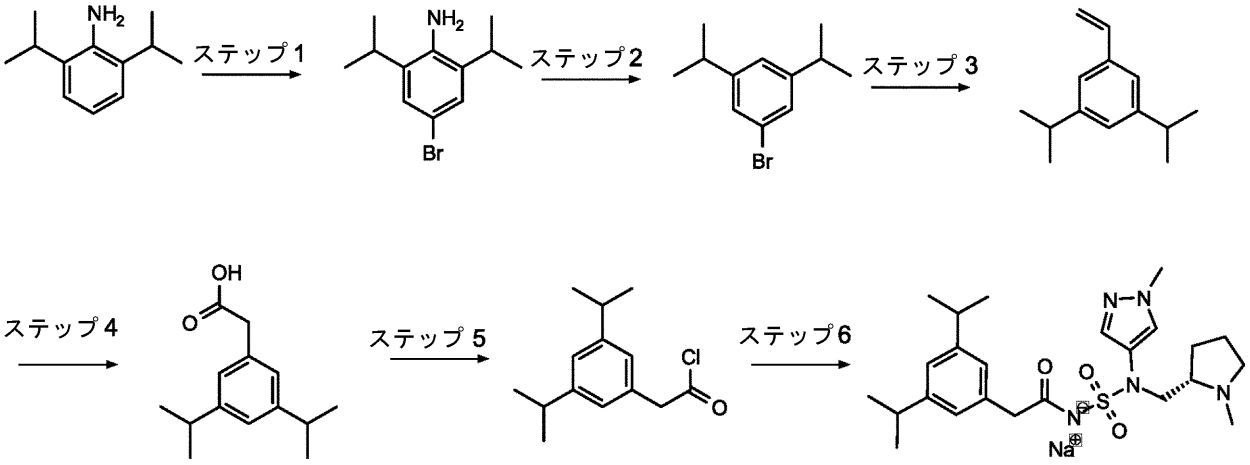


【０９７２】

ステップ１：２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド。
　２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、粗製の２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドが、白色の固形物として得られた。

【０９７３】
ステップ２：２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。
１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｃ）、及び２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ １０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～３８％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４９４．０．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．６４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），３．５３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１５Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝１１Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０９７４】
実施例５：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩



【０９７５】
ステップ１：４－ブロモ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン。
実施例３、ステップ１を参照されたい。

【０９７６】
ステップ２：１－ブロモ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン。
実施例３、ステップ２を参照されたい。

【０９７７】
ステップ３：１－エテニル－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン。
１－ブロモ－３，５－ジイソプロピル－ベンゼン（２．３ｇ、９．５ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３６ｍｌ）及びＨ２Ｏ（４ｍｌ）の溶液に対して、Ｃｓ２ＣＯ３（９．３２ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１．０５ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．２０ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、２．４３ｍｌ）を、２５℃で、Ｎ２の雰囲気下で加えた。このＲＭを、１２０℃で、１２ｈ撹拌した。溶媒を真空で除去した。ＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ：ｐ

ｅｔ．ｅｔｈｅｒ、０：１～１０：１）を行ったところ、１－エテニル－３，５－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンが、無色の油として得られた（Ｙ＝４５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．１３（ｓ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｄｄ，Ｊ＝１，１８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝１，１１Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９７８】

ステップ４：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。

１，３－ジイソプロピル－５－ビニル－ベンゼン（４００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を含むＨ$_{2}$Ｏ（５ｍｌ）及びＤＭＥ（２０ｍｌ）の溶液に対して、Ｉ$_{2}$（１０８ｍｇ、４２５μｍｏｌ、８６μｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、２ｍｉｎ撹拌した。オキソン（２．６１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を、ゆっくりと加えた。このＲＭを、２５℃で、１２ｈ撹拌した。この混合物の反応を、飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$溶液（１５ｍｌ）で停止した。得られた混合物を抽出し（ＥｔＯＡｃ、５ｍｌ）、そして、ｐＨ１３（飽和Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液）にまで塩基性化した。水相を回収し、２Ｍ ＨＣｌでｐＨ２まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（５ｍｌ×３）で抽出し、乾燥（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）し、そして、真空で濃縮したところ、２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が無色の油として得られ、このものを、精製せずにそのまま使用した。（Ｙ＝５３％）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１５－１２．２５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９７９】

ステップ５：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライド。

実施例３、ステップ５を参照されたい。

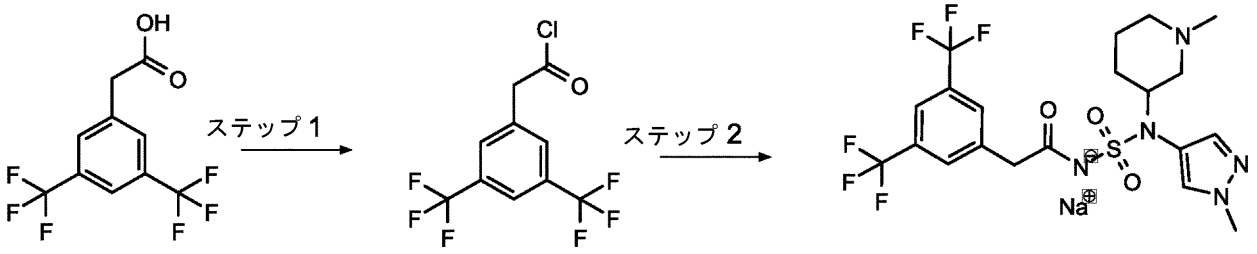
【０９８０】

ステップ６：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミド。

（２Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］メチル｝ピロリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－（３，５－ジイソプロピルフェニル）アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ １０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ：１０～４０％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７６．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，３Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝３，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝５，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０９８１】

実施例６：２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【０９８２】

ステップ１：２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドが、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ ９４ ％）。

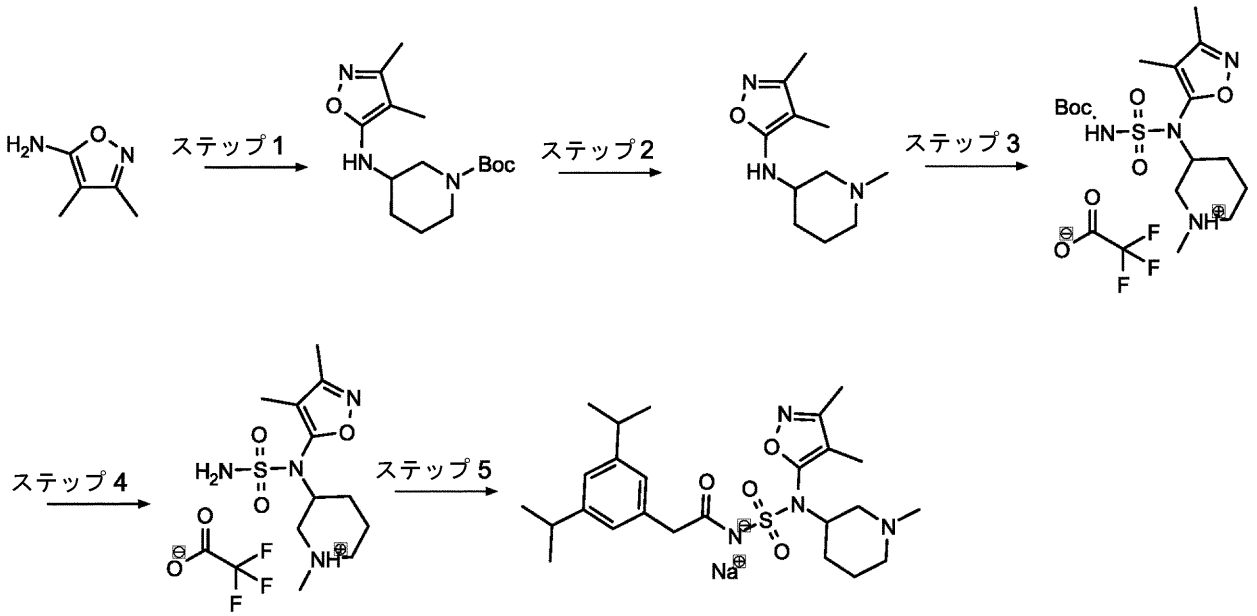
【０９８３】

ステップ２：２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。

１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｃ）、及び２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ １０μｍ ２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～３８％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ ５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５２６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．９３（ｓ，２Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．３１（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０９８４】

実施例７：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【０９８５】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート。
　ジメチル－１，２－オキサゾール－５－アミン（１ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＥ（１７．８ｍｌ）の溶液に対して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３．５５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＨ（２．０４ｍｌ、３５．７ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、１ｈ撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３．７８ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を、０～１０℃の間に加えた。このＲＭを、２５℃で、２日間撹拌した。飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２０ｍｌ）を加えた。得られた混合物をＤＣＭ（１０ｍｌ×３）で抽出し、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：ＡｇｅｌａＤｕｒａｓｈｅｌｌ　１０μｍ　２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～５０％、２０ｍｉｎ）で精製したところ、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートが、黄色の固形物として得られた（Ｙ　＝　９５　％）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２９６．２。
【０９８６】
ステップ２：Ｎ－（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）－１－メチルピペリジン－３－アミン。
　ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、５．１ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１５ｍｌ）の溶液に対して、ＬｉＡｌＨ$_4$（１．９３ｇ、５０．８ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、０℃で、０．５ｈ、次に、７０℃で、２ｈ撹拌した。水（１．９３ｍｌ）、ＮａＯＨ（１０％水溶液、１．９３ｍｌ）、及びＤＣＭ：ＭｅＯＨ（ｖ：ｖ＝１０：１、２０ｍｌ）を加え、そして、この混合物を、１５ｍｉｎ撹拌した。この混合物を濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～１：１）を行ったところ、Ｎ－（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）－１－メチルピペリジン－３－アミンが、黄色の固形物として得られた（Ｙ　＝　４４　％）。
【０９８７】
ステップ３：３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート。
　Ｎ－（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）－１－メチルピペリジン

－３－アミン（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１ｍｌ）の溶液に対して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、０．６８ｍｍｏｌ、０．７７ｍｌ、０．８８Ｍを含むＤＣＭ）、及びＤＩＰＥＡ（１２５μｌ、７１６．７μｍｏｌ）の溶液を加えた。このＲＭを、０℃で、１２ｈ撹拌した。溶媒を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　５μｍ　１００×３０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～４５％、１２ｍｉｎ）で精製したところ、３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテートが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝４２％）。

【０９８８】

ステップ４：３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（スルファモイル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート。

３－［（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝スルホニル）（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（４０ｍｇ、７９．６μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１ｍｌ）の溶液に対して、ＴＦＡ（０．２ｍｌ、２．７ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、２ｈ撹拌した。溶媒を真空で除去したところ、３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（スルファモイル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテートが、赤色の油として得られた（Ｙ＝９４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８９．１。

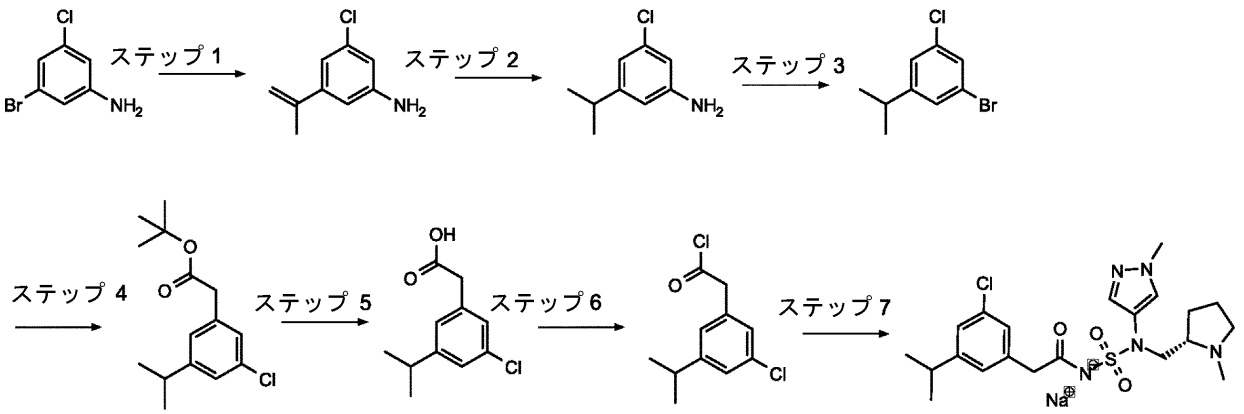
【０９８９】

ステップ５：２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。

３－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（スルファモイル）アミノ］－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート、及び２－（３，５－ジイソプロピルフェニル）アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った（実施例３を参照されたい）。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　５μｍ　１５０×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：２５～５５％、１０ｍｉｎ）で精製したところ、２－［３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（３，４－ジメチル－１，２－オキサゾール－５－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４９１．３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．０３（ｓ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．６４（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，１Ｈ）。

【０９９０】

実施例８：２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩



【０９９１】
ステップ１：３－クロロ－５－（プロパ－１－エン－２－イル）アニリン。
３－ブロモ－５－クロロアニリンを使用して、一般的手順Ａを行った。ＦＣＣ（ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～３：１）を行ったところ、３－クロロ－５－（プロパ－１－エン－２－イル）アニリンが、黄色の油として得られた（Ｙ＝７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．５５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）。

【０９９２】
ステップ２：３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）アニリン。
３－クロロ－５－（プロパ－１－エン－２－イル）アニリンを使用して、一般的手順Ｂを行った。ＦＣＣ（ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～３：１）を行ったところ、３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）アニリンが、無色の油として得られた（Ｙ＝６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．６２（ｓ，１Ｈ），６．５１－６．５０（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．４２（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．５５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．８３－２．７３（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０９９３】
ステップ３：１－ブロモ－３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ベンゼン。
３－クロロ－５－イソプロピル－アニリン（１．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）を含むＨＢｒ（１２ｍｌ、４８％水溶液）及びＨ$_{2}$Ｏ（１２ｍｌ）の溶液に対して、ＮａＮＯ$_{2}$（１．２２ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）を含むＨ$_{2}$Ｏ（６ｍｌ）の溶液を、０℃で、ゆっくりと加えた。このＲＭを、０℃で、１ｈ撹拌した。ＣｕＢｒ$_{2}$（３．９５ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）を含むＨ$_{2}$Ｏ（１８ｍｌ）を、０℃で加えた。このＲＭを、Ｎ$_{2}$下、２０℃で、１８ｈ撹拌した。このＲＭを、ＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ×３）で抽出し、飽和食塩水（３ｍｌ）で洗浄し、乾燥し（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_{2}$、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１）で精製を行ったところ、１－ブロモ－３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ベンゼンが、無色の油として得られた（Ｙ＝３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０９９４】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］アセテート。
１－ブロモ－３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ベンゼンを使用して、一般的手順Ｄを行った。分取－ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートが、無色の油として得られた（Ｙ＝４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４

００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０９９５】

ステップ５：２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行った。残渣のｐＨを、Na_2CO_3水溶液で９に調整し、そして、この混合物を、ＥｔＯＡｃ（５ｍｌ×３）で洗浄した。水相のｐＨを、１ＭＨＣｌで３に調整し、そして、得られた混合物を抽出した（ＥｔＯＡｃ、５ｍｌ×３）。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、２ｍｌ）、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮したところ、２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、褐色の油として得られた（Ｙ＝８８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］－＝２１０．９。

【０９９６】

ステップ６：２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、粗製の２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドが、油として得られた。ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］＋＝２３１．３。

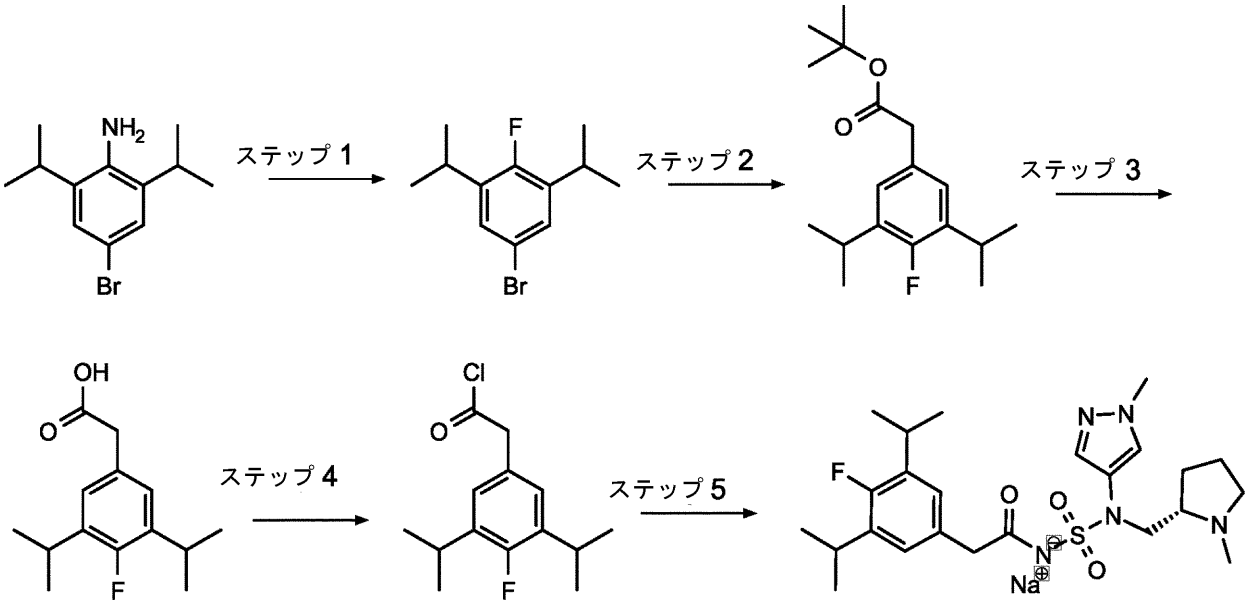
【０９９７】

ステップ７：２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミド。

１－メチル－４－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル－スルファモイル－アミノ］ピラゾール（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－［３－クロロ－５－（プロパン）－２－イル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　１０μｍ　２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：３～２２％、２２ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３－クロロ－５－（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝３，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４６８．２。

【０９９８】

実施例９：２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【０９９９】

ステップ１：５－ブロモ－２－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン。

４－ブロモ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）アニリン（２．０ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を含むＨＢＦ$_4$（１０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、Ｃｕ（９９ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。次いで、このＲＭを、ＮａＮＯ$_2$（５３９ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）を含むＨ$_2$Ｏ（３ｍｌ）で処理し、そして、得られたＲＭを、２０℃で、１６ｈ撹拌した。この混合物を真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１００：１～５：１）を行ったところ、５－ブロモ－２－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンが、褐色の油として得られた（Ｙ＝３５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３１（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【１０００】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテート。

５－ブロモ－２－フルオロ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１００：１～５：１）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートが、無色の油として得られた（Ｙ＝４４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．００（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【１００１】

ステップ３：２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行ったところ、２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、褐色の油として得られた（Ｙ＝定量値）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２３７．０。

【１００２】

ステップ４：２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して

、一般的手順Ｆを行ったところ、２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドが、褐色の油として得られた（Ｙ＝定量値）。ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］＋＝２５３．２。

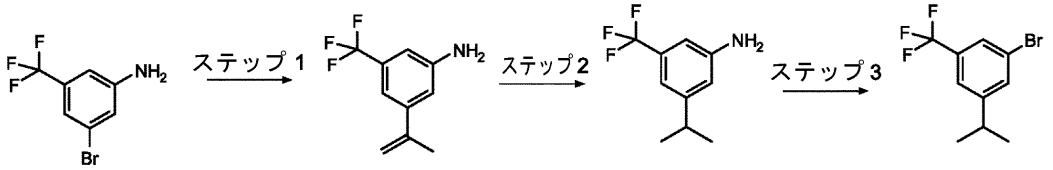
【１００３】

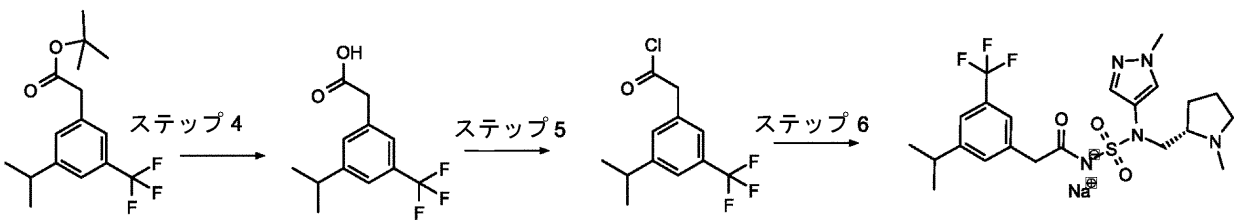
ステップ５：２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミド。

１－メチル－４－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル－スルファモイル－アミノ］ピラゾール（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　１０μｍ　２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１３～４３％、２２ｍｉｎ）を行ったところ、２－［４－フルオロ－３，５－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．２９（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＡＣＮ－ｄ３）δ７．１１（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０７（ｍ，３Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝３，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝５，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．９８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４９４．３。

【１００４】

実施例１０：Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）－スルファモイル］－２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミドナトリウム塩。





【１００５】

ステップ１：３－（プロパ－１－エン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）アニリン。

３－ブロモ－５－（トリフルオロメチル）アニリンを使用して、一般的手順Ａを行った。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～５：１）を行ったところ、３－（プロパ－１－エン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）アニリンが、無色の油として得られた（Ｙ　＝　８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｓ，　１Ｈ），　５．３５　（ｓ，　１Ｈ），　５．１０　（ｓ，　１Ｈ），　２．１１　（ｓ，　３Ｈ）。

【１００６】

ステップ２：３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）アニリン。

３－（プロパ－１－エン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）アニリンを使用して、一般的手順Ｂを行ったところ、３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）アニリンが、無色の油として得られた（Ｙ　＝　９８　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　６．７８　（ｓ，　１Ｈ），　６．７５　（ｓ，　２Ｈ），　２．８８　－　２．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【１００７】

ステップ３：１－ブロモ－３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゼン。

３－イソプロピル－５－（トリフルオロメチル）アニリンを使用して、一般的手順Ｃを行った。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１）を行ったところ、１－ブロモ－３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンが、無色の油として得られた（Ｙ　＝　４３　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　３．０２　－　２．８９　（ｍ，　１Ｈ），　１．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【１００８】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテート。

１－ブロモ－３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテートが、無色の油として得られた（Ｙ　＝　５２　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．４１　（ｓ，　２Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．０５　－　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【１００９】

ステップ５：２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行った。残渣のｐＨを、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液で９に調整し、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、３ｍｌ×３）。水相のｐＨを、１Ｍ　ＨＣｌで３に調整し、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、３ｍｌ×３）。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、２ｍｌ×１）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、そして、真空で濃縮したところ、２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸が、褐色の油として得られた（Ｙ　＝　８１　％）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ－Ｈ］$^+$　＝　２４４．９。

【１０１０】

ステップ６：２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリ

フルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドが、褐色の油として得られた（Ｙ ＝ ７９ ％）。

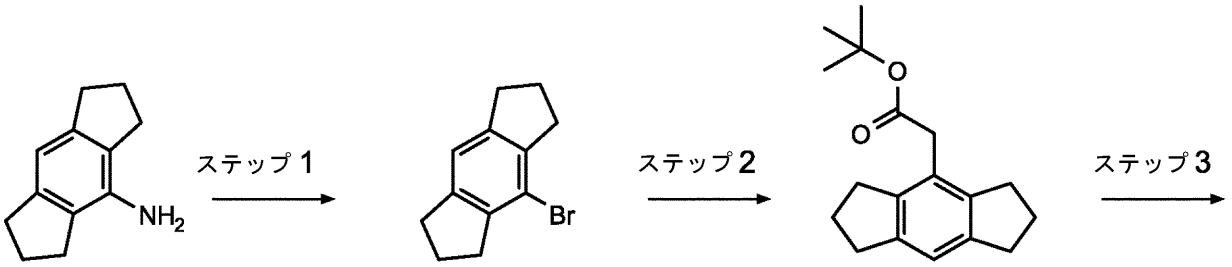
【１０１１】

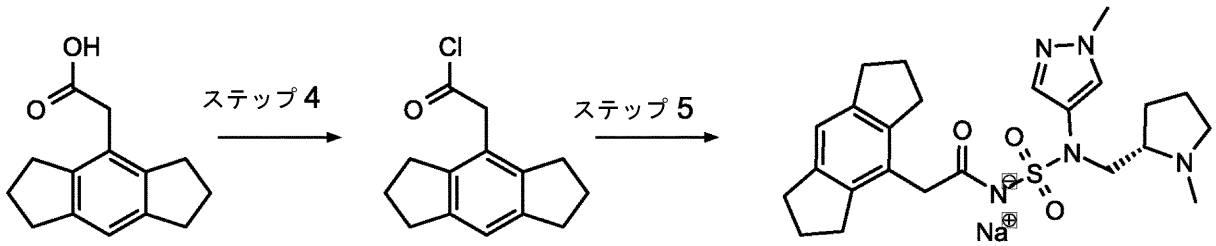
ステップ７：Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］－２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド。

１－メチル－４－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル－スルファモイル－アミノ］ピラゾール（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ ５μｍ １５０×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：２５～５５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル－２－［３－（プロパン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ １２ ％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ７．４８ （ｓ，２Ｈ），７．４１ （ｓ，１Ｈ），７．２９ （ｓ，１Ｈ），７．２０ （ｓ，１Ｈ），４．２０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ３，１６ Ｈｚ，１Ｈ），３．８７ － ３．７９ （ｍ，１Ｈ），３．７７ － ３．７０ （ｍ，４Ｈ），３．５２ （ｓ，２Ｈ），３．４３ － ３．４２ （ｍ，１Ｈ），３．２０ － ３．１２ （ｍ，１Ｈ），３．０３ － ２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．９４ （ｓ，３Ｈ），２．１２ － １．９２ （ｍ，３Ｈ），１．９１ － １．７８ （ｍ，１Ｈ），１．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ７ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５０２．２。

【１０１２】

実施例１１：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。





【１０１３】

ステップ１：４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン。

１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－アミン（３７０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、ＨＢｒ（２．０ｍｌ、１７．７ｍｍｏｌ、４８％水溶液）及びＨ

２Ｏ（２ｍｌ）に分散させ、そして、０℃にまで冷却した。このＲＭを、ＮａＮＯ２（１６２ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を含むＨ２Ｏ（２ｍｌ）の溶液で処理し、そして、このＲＭを、２０ｍｉｎ撹拌した。ＣｕＢｒ２（２３２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を含むＨ２Ｏ（２ｍｌ）を少しずつ加えた。このＲＭを、２５℃で、１６ｈ撹拌した。このＲＭを、抽出し（ＥｔＯＡｃ、３０ｍｌ×３）、そして、真空で濃縮した。分取－ＴＬＣ（ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセンが、黄色の固形物として得られた（Ｙ＝３９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ７．０３（ｓ，１Ｈ），２．９４－２．７７（ｍ，８Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，４Ｈ）。

【１０１４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル ２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテート。

４－ブロモ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセンを使用して、一般的手順Ｄを行った。分取ＴＬＣ（ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル ２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテートが、黄色の油として得られた（Ｙ＝１３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ６．９４（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝８Ｈｚ，８Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【１０１５】

ステップ３：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル ２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸が、黄色の油として得られた（Ｙ＝９７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］－＝２１５．０。

【１０１６】

ステップ４：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド。

２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライドが、黄色の油として得られた（Ｙ＝９６％）。ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］＋＝２３１．１。

【１０１７】

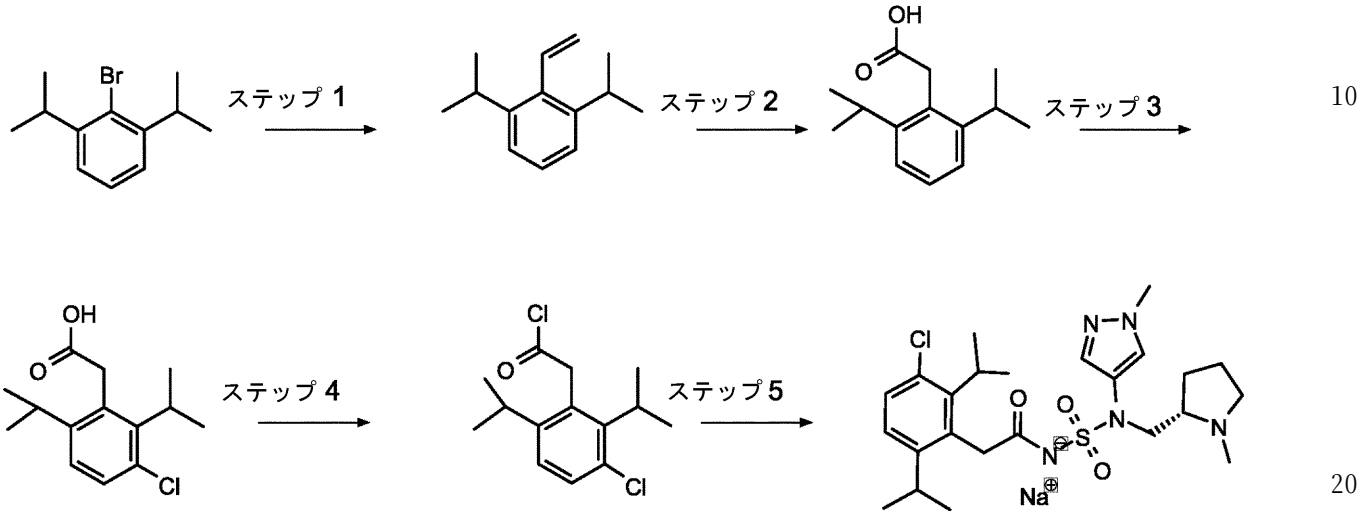
ステップ５：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミド。

１－メチル－４－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル－スルファモイル－アミノ］ピラゾール（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ １０μｍ ２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１３～４３％、２２ｍｉｎ）を行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝３，１６Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．１５－３．０７

（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，８Ｈ），２．０９－１．９０（ｍ，７Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４７２．３。

【１０１８】

実施例１２：２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【１０１９】

ステップ１：２－エテニル－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン。

２－ブロモ－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン（１．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１５ｍｌ）及びH_2O（１．５ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．１１ｍｌ、１２．４ｍｍｏｌ、）、Cs_2CO_3（４．０５ｇ、１２．４４ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（４５５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、８５℃で、１２ｈ撹拌した。ＦＣＣ（SiO_2、ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ、１：０～０：１）を行ったところ、２－エテニル－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼンが、白色の油として得られた（Ｙ＝８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝１２，１８Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄｄ，Ｊ＝２，１２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝２，１８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【１０２０】

ステップ２：２－［２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。

２－エテニル－１，３－ビス（プロパン－２－イル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を含むＤＭＥ（４ｍｌ）及びH_2O（１ｍｌ）の溶液に対して、オキソン（３．２６ｇ、５．３ｍｍｏｌ）と、I_2（６７ｍｇ、２６６μｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、２５℃で、１２ｈ撹拌した。このＲＭを、抽出した（ＥｔＯＡｃ、５０ｍｌ×２）。水相のｐＨを、１Ｍ ＨＣｌで３に調整した。この溶液を抽出し（ＥｔＯＡｃ、５０ｍｌｘ３）、そして、合わせた有機相を真空で濃縮したところ、２－［２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、黄色の固形物として得られた（Ｙ＝２１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］－＝２１９．０。

【１０２１】

ステップ３：２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸。

２－［２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸（１２０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、ＮＣＳ（７３ｍｇ、０．５

４ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、４０℃で、１２ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　５μｍ　１５０×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～３５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，６Ｈ）。

【１０２２】

ステップ４：２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドが、黄色の油として得られた（Ｙ＝９８％）．ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］$^{+}$＝２６９．２。

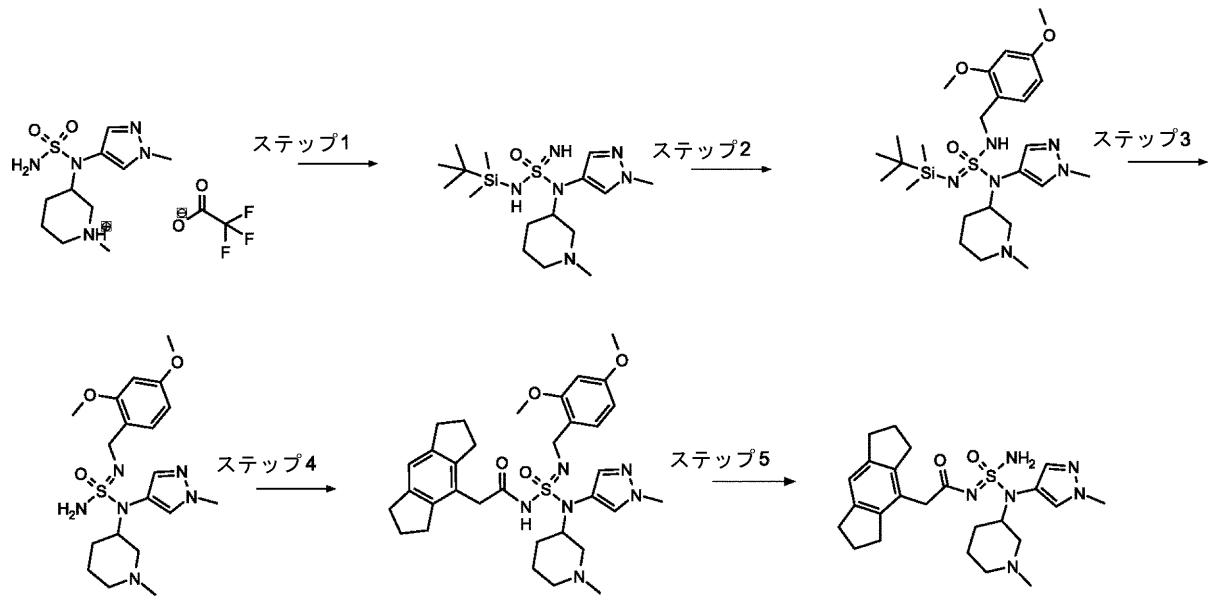
【１０２３】

ステップ５：２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミド。

１－メチル－４－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル－スルファモイル－アミノ］ピラゾール（ＩＮＴ－Ｄ）、及び２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　１０μｍ　２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～５０％、２２ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３－クロロ－２，６－ビス（プロパン－２－イル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メチル｝）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．１４－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，６Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１０．２。

【１０２４】

実施例１３：Ｎ－｛アミノ［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］オキソ－ラムダ６－スルファニリデン｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド。



【１０２５】

ステップ１：（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル］アミン。

１－メチル－３－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］ピペリジン－１－イウムトリフルオロアセテート（１．０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２０ｍｌ）溶液に対して、Ｎ$_2$下、０℃で、ＮａＨ（６０％懸濁液を含む鉱油、３１０ｍｇ）を加え、そして、０．５ｈ撹拌し、０℃で、ＴＢＳＣｌ（４２８ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、ｒｔにまで温め、次いで、１２ｈ撹拌した。このＲＭを、氷水（２０ｍｌ）に注いだ。水相を抽出し（ＥｔＯＡｃ、３０ｍｌ×３）、次いで、合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、５０ｍｌ）、乾燥し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして、真空で濃縮したところ、粗製の標記化合物が、黄色の固形物として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．４３ （ｓ，１Ｈ），７．３５ （ｓ，１Ｈ），４．１８ － ４．１０ （ｍ，１Ｈ），３．９０ （ｓ，３Ｈ），３．０９ － ３．０５ （ｍ，１Ｈ），２．７３ － ２．７１ （ｍ，１Ｈ），２．２４ （ｓ，３Ｈ），１．９２ － １．８８ （ｍ，１Ｈ），１．６７ － １．５７ （ｍ，４Ｈ），１．０６ － １．０５ （ｍ，１Ｈ），０．９２ （ｓ，９Ｈ），０．１４ － ０．１０ （ｍ，６Ｈ）。

【１０２６】

ステップ２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］スルホノイミダミド。

ジクロロトリフェニルホスホラン（１Ｍを含むＣＨＣｌ$_3$，２．３５ｍｌ、２．３５ｍｍｏｌ）の溶液に対して、Ｎ$_2$下、０℃で、ＤＩＰＥＡ（４０９μｌ、２．３５ｍｍｏｌ）を、１０ｍｉｎにわたって滴下して加えた。（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル］アミン（７００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を含むＣＨＣｌ$_3$（５ｍｌ）を、３０分間かけて滴下した。（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（３０１．９６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、２７２．０３μｌ）を加え、そして、０℃で、１０ｍｉｎ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８、１０μｍ １５０×４０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：５０～７５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、標記化合物が、黄色のガムとして得られた。Ｙ ＝ ２３ ％

．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３１－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４２（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５４（ｍ，１Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１１（ｓ，６Ｈ）。

【１０２７】

ステップ３：Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノスルホノイミダミド。

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］－スルホノイミダミド（１００ｍｇ、１８６．２９μｍｏｌ、１ｅｑ）を含むＴＦＡ（１％を含むＤＣＭ、５ｍｌ）を、０℃で、５ｍｉｎ撹拌した。この溶液の反応を（飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、５ｍｌ）で停止し、抽出を行った（ＥｔＯＡｃ、８ｍｌ×３）。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、１５ｍｌ）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして、真空で濃縮したところ、粗製の標記化合物が、黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２３．２。

【１０２８】

ステップ４：Ｎ－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド。

Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノスルホノイミダミド（８０ｍｇ、１８９．３３μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＮａＨ（６０％懸濁液を含む鉱油、２３ｍｇ）、及びＩｎｔ－Ｇ（４４．４ｍｇ、１８９μｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、０℃で、３０ｍｉｎ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１０μｍ　１００×３０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ：４５～７５％、９ｍｉｎ）を行ったところ、標記化合物が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝２７％．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．５５－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．４５（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，９Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，８Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，４Ｈ），０．９１－０．８２（ｍ，１Ｈ）。

【１０２９】

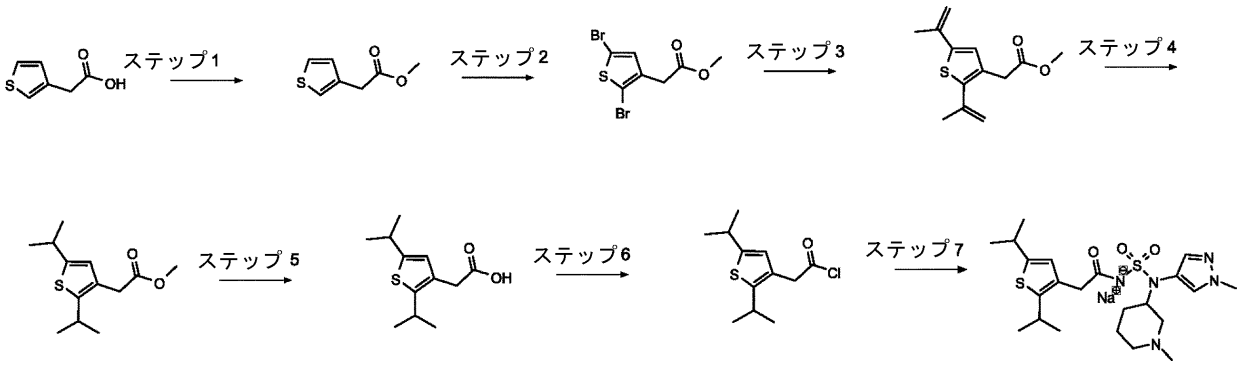
ステップ５：Ｎ－｛アミノ［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］オキソ－ラムダ６－スルファニリデン｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド。

Ｎ－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド（１５ｍｇ、２４．２μｍｏｌ）を含むＴＦＡ（２％を含むＤＣＭ、１ｍｌ）を、２５℃

で、１ｈ撹拌した。この溶液の反応を停止し（飽和ＮａＨＣＯ３溶液、１ｍｌ）、抽出（ＤＣＭ、３ｍｌ×３）を行った。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、３ｍｌ）、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、そして真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８、１０μｍ １００×３０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ：１～３０％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、標記化合物が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝１３％．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８０（ｍ，１１Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４７１．１。

【１０３０】

実施例１４：２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【１０３１】

ステップ１．２－（チオフェン－３－イル）酢酸メチル

２－（チオフェン－３－イル）アセティク（５００ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＳＯＣｌ２（１．０２ｍｌ、１４．０７ｍｍｏｌ）を加え、そして、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮したところ、２－（チオフェン－３－イル）酢酸メチルが、黄色の油として得られた。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．３５（ｄｄ，Ｊ＝５，３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝３，１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝５，１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ）。

【１０３２】

ステップ２：２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－イル）酢酸メチル。

２－（３－チエニル）酢酸メチル（５００ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を含むＡＣＮ（５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＮＢＳ（１．１４ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）を加え、そして、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ２、０～５０％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．Ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－イル）酢酸エチルが、黄色の油として得られた（Ｙ＝８３％）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ６．９５（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ）。

【１０３３】

ステップ３．２－［２，５－ビス（プロパ－１－エン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチル。

２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－イル）酢酸メチル（２００ｍｇ、６３７μｍｏｌ）、及び２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキ

サボロラン（５３５．１７ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（４ｍｌ）及びH_2O（０．８ｍｌ）の溶液に対して、N_2下、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７．４ｍｇ、６．４μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（２０３ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、９０℃にまで、１２ｈ加熱し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）及び水（１５ｍｌ）で希釈し、そして、有機相を真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、０～２０％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、２－［２，５－ビス（プロパ－１－エン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチルが、固形物として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ６．９０ （ｓ，１Ｈ），５．３０ （ｓ，１Ｈ），５．２３ （ｓ，１Ｈ），５．１１ （ｓ，１Ｈ），４．９３ （ｓ，１Ｈ），３．６９ （ｓ，３Ｈ），３．６６ （ｓ，２Ｈ），２．１１ － ２．０７ （ｍ，６Ｈ）。

【１０３４】

ステップ４．２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチル。

２－［２，５－ビス（プロパ－１－エン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチル（１．２ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（５０ｍｌ）の溶液に対して、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％を含む水６００ｍｇ）を加えた。このＲＭを、H_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で、１２ｈ撹拌した。この溶液を濾過し、そして、濾液を真空で濃縮したところ、２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチルが、黄色の油として得られた（Ｙ ＝ ５６ ％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ６．５７ （ｓ，１Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），３．５２ （ｓ，２Ｈ），３．２７ － ３．１７ （ｍ，１Ｈ），３．１４ － ３．０３ （ｍ，１Ｈ），１．３２ － １．２６ （ｍ，１２Ｈ）。

【１０３５】

ステップ５．２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸。

２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸メチル（０．６ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（９ｍｌ）及びＴＨＦ（９ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、１Ｍ ＮａＯＨ（３．７４ｍｌ）を加えた。このＲＭを、２ｈ撹拌した。この溶液を真空で濃縮してＭｅＯＨを除去した。残渣溶液のｐＨを、６Ｍ ＨＣｌ（水溶液）で３に調整し、そして、得られた水相を酢酸エチル（１５ｍｌ×５）で抽出した。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、３０ｍｌ）、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮したところ、２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸が、黄色の油として得られた（Ｙ ＝ ８７ ％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ： ［Ｍ－Ｈ］$^-$ ＝ ２２５．１。

【１０３６】

ステップ６．２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセチルクロライド。

２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］酢酸（１５０ｍｇ、６６２．７４μｍｏｌ）を含む$SOCl_2$（２ｍｌ）の溶液を、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセチルクロライドが、黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ： ［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］ ＝ ２４１．１。

【１０３７】

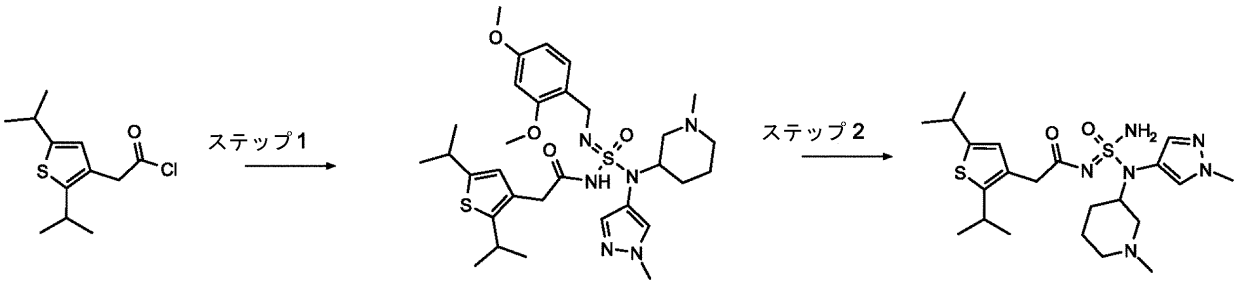
ステップ７．２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。

ＩＮＴ－Ｆ（１２０ｍｇ、３８７．３３μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＮａＨ（６０％懸濁液を含む鉱油、４７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、そして、反応混合物を３０ｍｉｎ撹拌した。２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセチルクロライド（９５ｍｇ、３８７μｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、０℃で、３０ｍｉｎ撹拌した。この溶液を真空で濃縮した。分取－Ｈ

ＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～５０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝９％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８２．３。

【１０３８】

実施例１５：Ｎ－｛アミノ［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］オキソ－ラムダ６－スルファニリデン｝－２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセトアミド。



【１０３９】

ステップ１．２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル｝アセトアミド。

Ｎ－［［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］スルホンイミドイル］－１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミン（１４０ｍｇ、３３１μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＮａＨ（６０％懸濁液を含む鉱油、３９．８ｍｇ、９９４μｍｏｌ）を加えた。２－（２，５－ジイソプロピル－３－チエニル）アセチルクロライド（８１．１ｍｇ、３３１μｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、０℃で、３０ｍｉｎ撹拌した。ＬＣＭＳは、所望のＭＳを検出したことを示した。このＲＭを真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１０μｍ、１００×３０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３Ｈ２Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：４５～７０％、９ｍｉｎ）を行ったところ、２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル｝アセトアミドが、黄色の固形物として得られた。Ｙ＝１７％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．１７－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．４５－６．４２（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，９Ｈ），３．４９－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．３

３－１．２４（ｍ，１３Ｈ）。

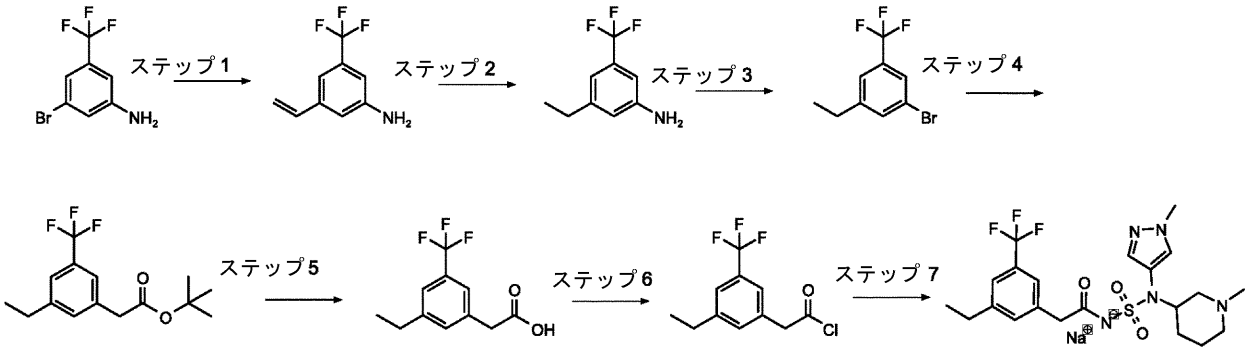
【１０４０】

ステップ２．Ｎ－｛アミノ［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］オキソ－ラムダ６－スルファニリデン｝－２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセトアミド。

２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］－Ｎ－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）－Ｓ－アミノスルホンイミドイル｝アセトアミド（３０ｍｇ、４７．５５μｍｏｌ）を含むＴＦＡ（４％を含むＤＣＭ、１ｍｌ）を、０℃で、１ｈ撹拌した。この溶液を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ：３０～６０％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－｛アミノ［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］オキソ－ラムダ６－スルファニリデン｝－２－［２，５－ビス（プロパン－２－イル）チオフェン－３－イル］アセトアミドのＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝２７％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２７（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．３。

【１０４１】

実施例１６：２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【１０４２】

ステップ１．３－（トリフルオロメチル）－５－ビニル－アニリン。

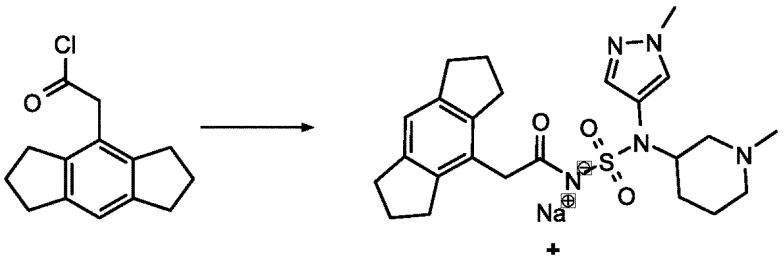
３－ブロモ－５－（トリフルオロメチル）アニリン（５．０ｇ、２０．８３ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（５０ｍｌ）及びH_2O（５ｍｌ）の溶液に対して、N_2下、２５℃で、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．３０ｍｌ、３１．２５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０．４ｇ、６２．５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．５２ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、１００℃にまで、１３ｈ加熱した。このＲＭを濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、１０～２０％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．Ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、３－（トリフルオロメチル）－５－ビニル－アニリンが、油として得られた（Ｙ＝７７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ６．８８（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６９－６．６２（ｍ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝１８Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝１１Ｈｚ，

１Ｈ）。
【１０４３】
ステップ２．３－エチル－５－（トリフルオロメチル）アニリン。
３－（トリフルオロメチル）－５－ビニル－アニリン（２．６ｇ、１３．８９ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（１５ｍｌ）の溶液に対して、$Ｎ_2$下、２５℃で、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％を含む水、１ｇ）を加え、そして、この溶液を、$Ｈ_2$（１５ｐｓｉ）下で、２ｈ撹拌した。この混合物を濾過し、そして、濾液を濃縮したところ、３－エチル－５－（トリフルオロメチル）アニリンが、無色の油として得られた。（Ｙ＝９１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ６．７４（ｓ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），２．５８（ｑ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ）。
【１０４４】
ステップ３．１－ブロモ－３－エチル－５－（トリフルオロメチル）ベンゼン。
３－エチル－５－（トリフルオロメチル）アニリンを使用して、一般的手順Ｃを行った。ＦＣＣ（$ＳｉＯ_2$、１０～２０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、１－ブロモ－３－エチル－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンが、白色の固形物として得られた。（Ｙ＝２６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ ７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ）。
【１０４５】
ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル ２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテート。
１－ブロモ－３－エチル－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（$ＳｉＯ_2$、０～２０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、粗製のｔｅｒｔ－ブチル ２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテートが、白色の固形物として得られた。
【１０４６】
ステップ５．２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸。
ｔｅｒｔ－ブチル ２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＡＱ－Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：４０～７０％、１２ｍｉｎ）を行ったところ、２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝５０％ 収率）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２３０．９。
【１０４７】
ステップ６．２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド。
２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸（５０ｍｇ、２１５．３３μｍｏｌ）を含む$ＳＯＣｌ_2$（２ｍｌ）の溶液を、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、粗製の２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライドが、黒色の油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｃｌ＋$ＮＨ_2$（$ＣＨ_2$）$_2$ＯＨ］＝２７６．２。
【１０４８】
ステップ７．２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミド。
１－メチル－３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（１００ｍｇ、２５８．１５μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＮａＨ（６０％を含む鉱油、４１．３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、そして、この溶液を、０．５ｈ撹拌した。２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチルクロライド（６４．７ｍｇ、２５８μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２ｍｌ

）を加え、そして、このＲＭを、０℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮し、そして、残渣を分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１０～４０％、８ｍｉｎ）で精製したところ、２－［３－エチル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。（Ｙ　＝　８　％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｓ，　１Ｈ），　４．４１　－　４．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　－　３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　－　３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７７　－　２．７１　（ｍ，　２Ｈ），　２．６６　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５　－　２．３９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９０　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８０　－　１．６６　（ｍ，　１Ｈ），　１．２７　（ｔ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１９　－　１．０５　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４８８．１。

【１０４９】

実施例１７：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。

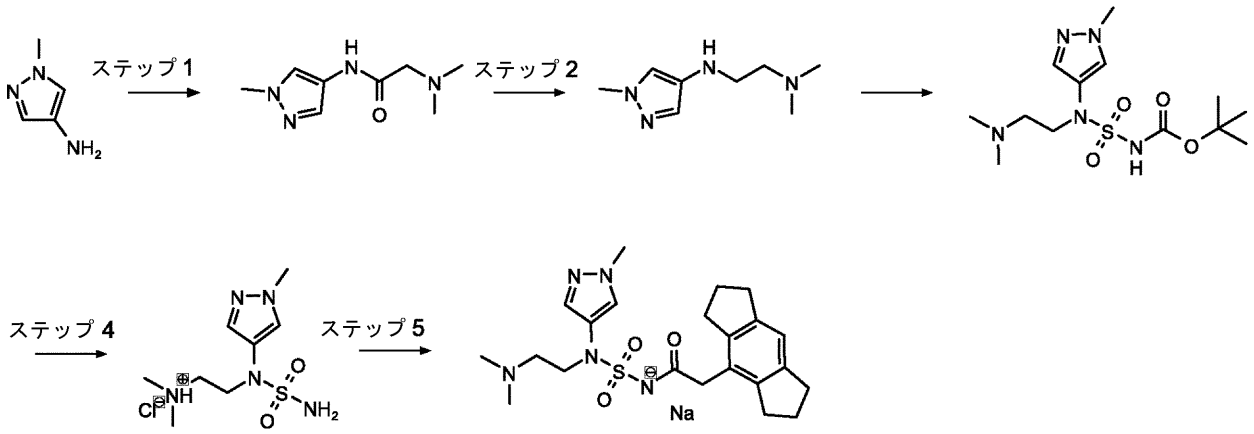


【１０５０】

　ＩＮＴ－Ｇ及びＩＮＴ－Ｃを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１０～４０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　１２　％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２８　－　４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．２５　－　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　－　２．７３　（ｍ，　９Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．１３　－　２．０４　（ｍ，　４Ｈ），　１．９８　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．６４　（ｍ，　４Ｈ），　１．１０　－　０．９８　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４７２．１。

【１０５１】

実施例１８：Ｎ－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドナトリウム塩。



【１０５２】
ステップ１．２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）。
２－（ジメチルアミノ）酢酸（３９３μｌ、１０．３ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（１０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＨＯＢｔ（２．０９ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２．９６ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）を加え、そして、この混合物を、０．５ｈ撹拌した。１－メチルピラゾール－４－アミン（１．０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．３８ｍｌ、３０．９ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、１５℃で、１ｈ撹拌した。H_2O（１０ｍｌ）を加え、そして、得られた混合物を抽出した（ＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ×５）。合わせた有機層を洗浄し（飽和食塩水、１０ｍｌ×２）、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮したところ、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）アセトアミドが、黄色の油として得られた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，６Ｈ）。
【１０５３】
ステップ２．Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）エタン－１，２－ジアミン。
２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）アセトアミド（３ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ）を含むＢＨ３．ＴＨＦ（５０ｍｌ、１Ｍ）を、５０℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭの反応を、０℃で、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）で停止し、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：０～１０％、２２ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）エタン－１，２－ジアミンが、無色のガムとして得られた（Ｙ ＝ ７ ％）。
【１０５４】
ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート。
Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）エタン－１，２－ジアミン（２５０ｍｇ、１．４８８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍｌ）の溶液に対して、N_2下、０℃で、ＤＩＰＥＡ（４６３μｌ、２．６６ｍｍｏｌ）を加え、そして、この混合物を、０℃で、０．５ｈ撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、２．５２ｍｌ、８８６μｍｏｌ、０．３５２Ｍを含むＤＣＭ）を滴下して加え、そして、このＲＭを、０℃で、０．５ｈ撹拌した。この溶媒を真空で除去し、そして、分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｎａｎｏ－ｍｉｃｒｏ Ｋｒｏｍａｓｉｌ Ｃ１８、３μｍ、８０×２５ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：１～３２％、７ｍｉｎ）で精製したところ、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメートが、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ ３３ ％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．

６７－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，６Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【１０５５】

ステップ４．４－［２－（ジメチルアミノ）エチル－スルファモイル－アミノ］－１－メチル－ピラゾール。

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（２００ｍｇ、５７６μｍｏｌ）を含むＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ）を、２５℃で、０．５ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、４－［２－（ジメチルアミノ）エチル－スルファモイル－アミノ］－１－メチル－ピラゾールのＨＣｌ塩が、白色の固形物として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７０（ｍ，６Ｈ）。

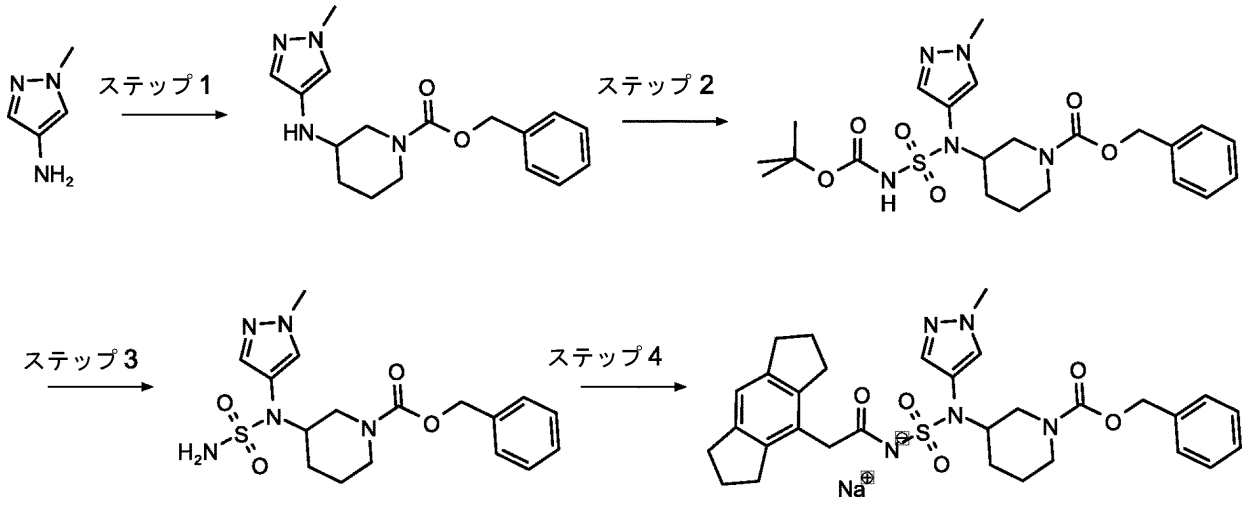
【１０５６】

ステップ５．Ｎ－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド。

４－［２－（ジメチルアミノ）エチル－スルファモイル－アミノ］－１－メチル－ピラゾール、及び２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド（ＩＮＴ－Ｇ）を使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～４５％、８ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル｝－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｓ，６Ｈ），２．８６－２．８１（ｍ，８Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４６．２。

【１０５７】

実施例１９：ベンジル　３－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボン酸ナトリウム塩。

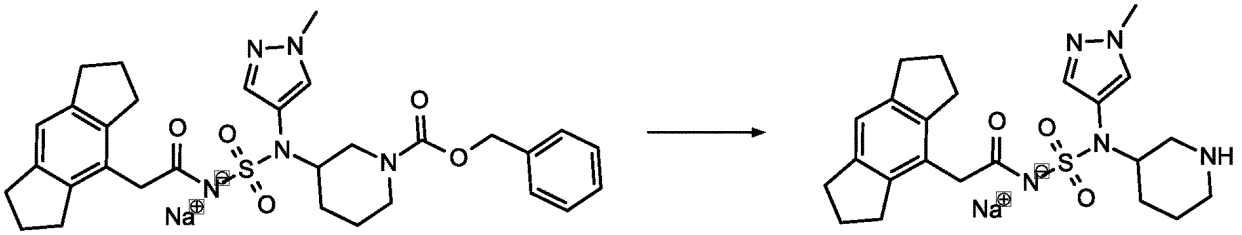


【１０５８】
ステップ１．ベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート。
　ベンジル　３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（４．８０ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、１－メチルピラゾール－４－アミン（２．０ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）及び酢酸（５８．９μｌ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、そして、０．５ｈ撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（１３．１ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、そして、２５℃で、１２ｈ撹拌した。水（４００ｍｌ）を加え、そして、混合物を抽出した（ＤＣＭ、２０ｍｌ×３）。合わせた有機相を飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、２０～５０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートが、黄色の油として得られた。Ｙ　＝　７７　％．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］＋　＝　３１５．１。
【１０５９】
ステップ２．ベンジル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルスルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート。
　ベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．４９ｍｌ、１４．３ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、６．８ｍｌ、０．７Ｍ）を加えた。このＲＭを、０．５ｈ撹拌し、濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：３２～６２％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルスルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートが、黄色の固形物として得られたＹ　＝　４２　％。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］＋　＝　４９４．２。
【１０６０】
ステップ３．ベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート。
　２５℃で、ベンジル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルスルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を含むＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ）を、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートが、黄色の油として得られた。
【１０６１】
ステップ４．ベンジル　３－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート。
　ベンジル　３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート、及び２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド（ＩＮＴ－Ｇ）を使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：３０～７０％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　３－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートのナトリウム塩が、固形物として得られた。Ｙ　＝　２７　％．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］＋　＝　５９２．３．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　CD_3CN）　δ　９．２５　－　９

．１５（Ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），５．１４－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．５３－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【１０６２】

実施例２０：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（ピペリジン－３－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。

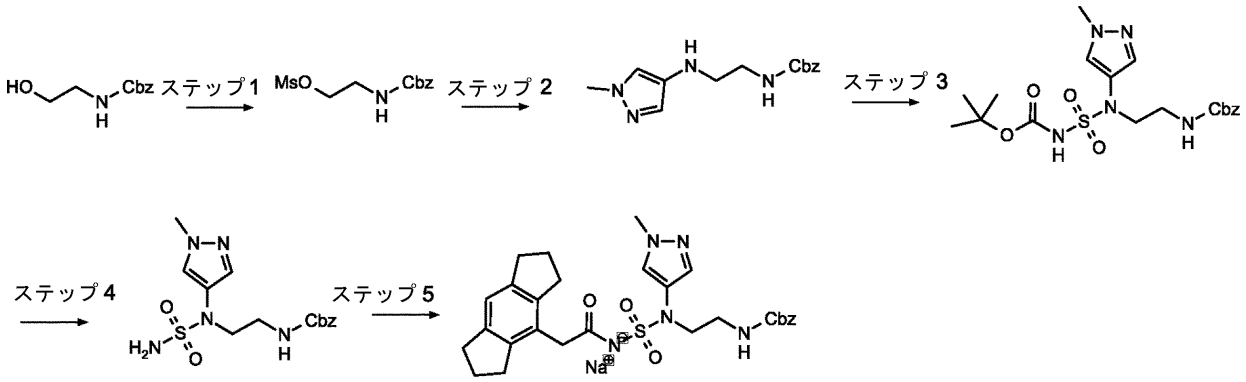


【１０６３】

ベンジル　３－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートのナトリウム塩（１００ｍｇ、１６９μｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（５ｍｌ）の溶液に対して、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％を含む水、１００ｍｇ）を加え、そして、Ｈ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２５℃で、３ｈ撹拌した。このＲＭを、濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～３５％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－（３－ピペリジル）スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ＝４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５８．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，８Ｈ），２．６６－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【１０６４】

実施例２１：ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］カルバメートナトリウム塩。



【１０６５】
ステップ１．２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチルメタンスルホネート。
ベンジル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（５．０ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（５０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＴＥＡ（７．１３ｍｌ、５１．２ｍｍｏｌ）、及びＭｓＣｌ（２．５８ｍｌ、３３．３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。このＲＭを、０℃で、０．５ｈ、そして、２５℃で、１ｈ撹拌した。水（３０ｍｌ）を加え、そして、この混合物を抽出した（ＤＣＭ、２０ｍｌ×３）。合わせた有機相を真空で濃縮したところ、２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチルメタンスルホネートが、黄色の液体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．４４　－　７．３１　（ｍ，　５Ｈ），　５．１９　－　５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．１３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　－　４．３０　（ｍ，　２Ｈ），　３．６３　－　３．４８　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ）。

【１０６６】
ステップ２．ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］エチル］カルバメート。
２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチルメタンスルホネート（７．０ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）、及び１－メチルピラゾール－４－アミン（２．９８ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（７０ｍｌ）の溶液に対して、ＤＩＰＥＡ（１３．４ｍｌ、７６．８ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、９０℃で、３ｈ撹拌した。水（１００ｍｌ）を加え、そして、生成物を抽出した（ＥｔＯＡｃ、６０ｍｌ×５）。合わせた有機相を真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_{2}$、１０～１００％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］エチル］カルバメートが、赤色の油として得られた。Ｙ　＝　３１　％．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　２７５．１。

【１０６７】
ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート。
ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］エチル］カルバメート（１．０ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．９０ｍｌ、１０．９ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－クロロスルホニルカルバメート（ＩＮＴ－Ｂ、０．６４Ｍ、５．７０ｍｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、３０ｍｉｎ撹拌し、真空で濃縮し、希釈し（水、２０ｍｌ）、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、３０ｍｌ×３）。合わせた有機相を真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_{2}$、１０～９０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメートが、油として得られた。Ｙ　＝　８４％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．２９　（ｍ，　５Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　５．３０　－　５．２０　（ｍ，　１Ｈ），　５．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｔ，

Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【１０６８】

ステップ４．ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］エチル］カルバメート。

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（１．３９ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を含むＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ）を、２５℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］エチル］カルバメートが、油として得られた。

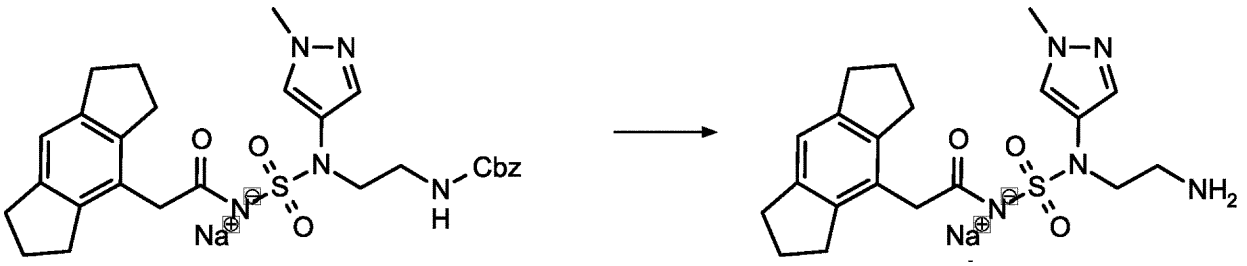
【１０６９】

ステップ５．ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］カルバメート。

ベンジル　Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］エチル］カルバメート、及び２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチルクロライド（ＩＮＴ－Ｇ）を使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ：２５～５５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］カルバメートのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝２３％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3CN）δ７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．７８－５．７６（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５５２．３。

【１０７０】

実施例２２：Ｎ－［（２－アミノエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドナトリウム塩。



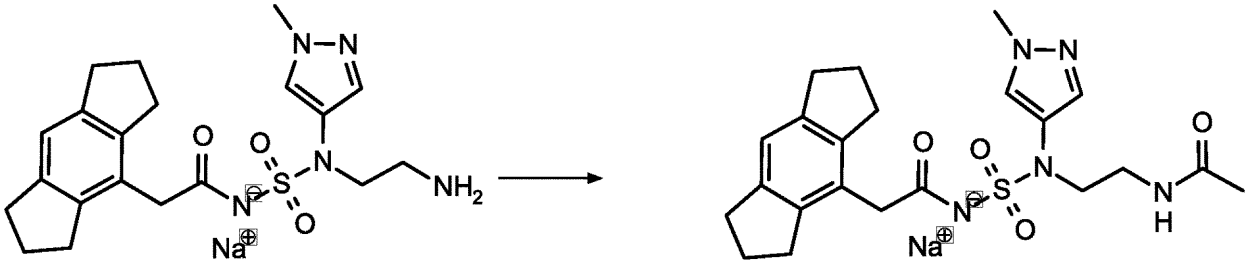
【１０７１】

ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］カルバメートのナトリウム塩（３００ｍｇ、５４５μｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（５ｍｌ）の溶液に対して、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％を含む水、０．２ｇ）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（０．２ｇ）を加え、そして、H_2（３０ｐｓｉ）下、２５℃で、２ｈ撹拌した。このＲＭを、セライトのパッドに通して濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、

１０μｍ、１００×３０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１７～４５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－［（２－アミノエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩が、黄色の固形物として得られた（Ｙ　＝　７５　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．１５　－　８．０５　（Ｂｒ．　ｓ，　２Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２１　（ｓ，　１Ｈ），　６．８７　（ｓ，　１Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　－　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２８　（ｓ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．７４　（ｍ，　６Ｈ），　２．７０　－　２．６７　（ｍ，　４Ｈ），　１．９８　－　１．９０　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４１８．２。

【１０７２】

実施例２３：Ｎ－［（２－アセトアミドエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドナトリウム塩。

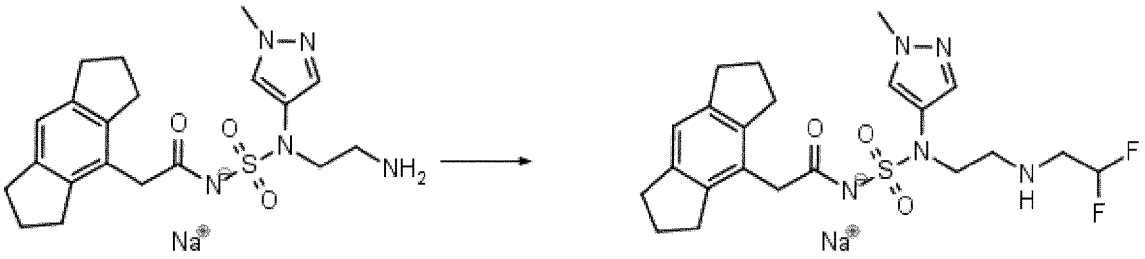


【１０７３】

Ｎ－［（２－アミノエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩（３０ｍｇ、６８．３μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（０．５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＴＥＡ（９．５０μｌ、６８．３μｍｏｌ）を加え、そして、０．５ｈ撹拌した。アセチルクロライド（４．８７μｌ、６８．３μｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、０℃で、０．５ｈ撹拌し、真空で濃縮し、そして、分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１０μｍ、１００×３０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～３５％、１０ｍｉｎ））で精製したところ、Ｎ－［（２－アセトアミドエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ　＝　２９　％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　（ｓ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　－　３．５７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．０７　－　３．０５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　－　２．７８　（ｍ，　４Ｈ），　２．７０　－　２．６６　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９　－　１．９６　（ｍ，　４Ｈ），　１．７４　（ｓ，　３Ｈ）．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ），　３．８０　－　３．７７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　７Ｈｚ，　４Ｈ），　２．０９　－　２．０１　（ｍ，　４Ｈ），　１．８８　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４６０．１。

【１０７４】

実施例２４：Ｎ－（｛２－［（２，２－ジフルオロエチル）アミノ］エチル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル）－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドナトリウム塩。

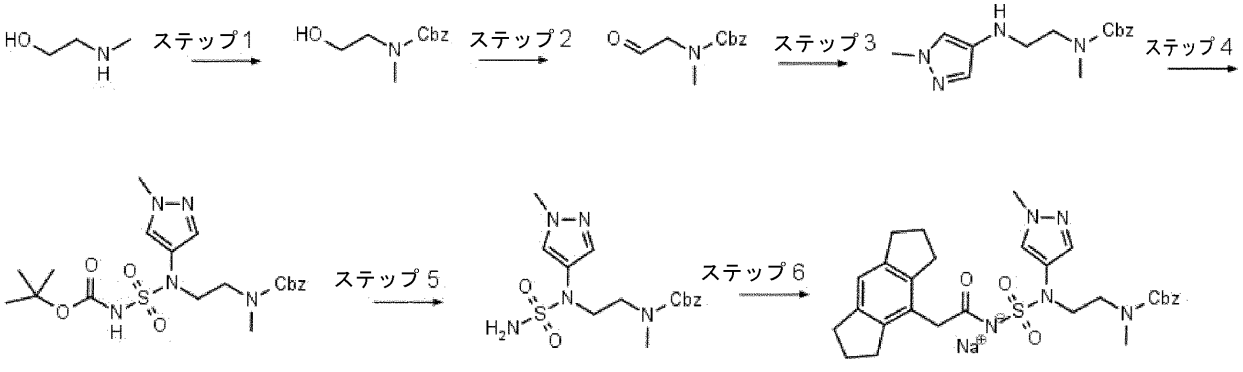


【１０７５】

Ｎ－［（２－アミノエチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩（１４１．８ｍｇ、３４１μｍｏｌ）を含むＤＭＡ（２ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、ＮａＯＨ（２７．２ｍｇ、６８１μｍｏｌ）を加え、そして、$Ｎ_2$下、１０ｍｉｎ撹拌した。２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（３６．５ｍｇ、１７０μｍｏｌ）を含むＤＭＡ（２ｍｌ）を滴下して加え、そして、このＲＭを、$Ｎ_2$下、２５℃で、１ｈ撹拌した。反応が不完全なため、２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（３６．５ｍｇ、１７０μｍｏｌ）及び（２１．９ｍｇ、１０２μｍｏｌ）を、それぞれ、１ｈ後、及び１２ｈ後にさらに滴下して加えた。このＲＭを、２５℃で、６ｈ撹拌した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ $ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～５０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－（｛２－［（２，２－ジフルオロエチル）アミノ］エチル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル）－２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝９％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ７．６８（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．１５－５．７６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，６Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，４Ｈ）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ４）δ ７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．１４－５．８４（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．０６－２．０３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８２．２。

【１０７６】

実施例２５：ベンジル Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメートナトリウム塩



【１０７７】
ステップ１．ベンジル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバメート。
　ベンジルカルボノクロリデート（１８．９ｇ、１１１ｍｍｏｌ、１５．８ｍｌ）を含むＴＨＦ（２０ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、２－（メチルアミノ）エタノール（１０ｇ、１３３ｍｍｏｌ、１０．７ｍｌ）を含むＴＨＦ（１００ｍｌ）と、Na_2CO_3（２０．１ｇ、１８９ｍｍｏｌ、９４．６ｍｌ、１．７１ｅｑ、２Ｍ）とを加えた。このＲＭを、０℃で、１２ｈ撹拌し、希釈し（水、１００ｍｌ）、抽出し（ＥｔＯＡｃ、１００ｍｌ×３）、そして、合わせた有機相を真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－カルバメートが、黄色の液体として得られた。
【１０７８】
ステップ２．ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－（２－オキソエチル）カルバメート。
　塩化オキサリル（５．４４ｍｌ、６２．１ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍｌ）の溶液に対して、ＤＭＳＯ（９．７１ｍｌ、１２４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍｌ）を、N_2下、－７８℃で滴下して加え、そして、１０ｍｉｎ撹拌した。ベンジル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルカルバメート（１０ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍｌ）を滴下して加え、そして、－７８℃で、４０ｍｉｎ撹拌した。ＴＥＡ（３４．６ｍｌ、２４９ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、－７８℃で、５ｍｉｎ、次いで、２５℃で、１．５ｈ撹拌した。このＲＭを、真空で濃縮してＤＣＭを除去し、水（２００ｍｌ）で希釈し、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、２００ｍｌ×３）。合わせた有機層を、洗浄し（飽和食塩水、２００ｍｌ×３）、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－（２－オキソエチル）カルバメートが、淡黄色の油として得られた。
【１０７９】
ステップ３．ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－｛２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］エチル｝カルバメート。
　ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－（２－オキソエチル）カルバメート、及び１－メチルピラゾール－４－アミンを使用して、一般的手順Ｈを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：３～３３％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－｛２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］エチル｝カルバメートが、油として得られた（Ｙ　＝　３５　％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２８９．２。
【１０８０】
ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝エチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート。
　ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－｛２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］エチル｝カルバメート（４．０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４５ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＤＩＰＥＡ（７．２５ｍｌ、４１．６ｍｍｏｌ）及び中間体Ｂ（０．５３Ｍを含むＤＣＭ、２６．２ｍｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、３０ｍｉｎ撹拌し、そして、真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：２７～５７％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝エチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメートが、黄色の油として得られた。Ｙ　＝　３１　％．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４６８．２。
【１０８１】
ステップ５．ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－｛２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（スルファモイル）アミノ］－エチル｝カルバメート。
　ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］（メチル）－ア

ミノ}エチル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（１．０ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ）において、２５℃で、１．５ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］エチル］カルバメートが、無色の油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．００－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１０－５．０５（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９４（ｍ，３Ｈ）。

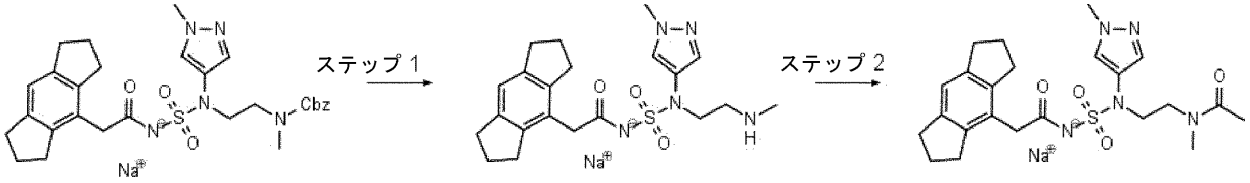
【１０８２】

ステップ６．ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］－スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート。

ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－［２－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］エチル］カルバメート、及び中間体Ｇを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　１０μｍ，２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３．Ｈ$_{2}$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ：２５～５５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－［２－（｛［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセトアミド］スルホニル｝（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメートのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝４４％．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，５Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，４Ｈ）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，６Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．７７（ｍ，５Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，７Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６６．２。

【１０８３】

実施例２６：２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（Ｎ－メチルアセトアミド）エチル］スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【１０８４】

ステップ１．２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（メチルアミノ）エチル］スルファモイル］アセトアミド。

ベンジル　Ｎ－［２－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］エチル］－Ｎ－メチルカルバメートのナトリウム塩（１００ｍｇ、１７０μｍｏｌ）

を含むＭｅＯＨ（１０ｍｌ）の溶液に対して、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％を含む水、１５ｍｇ）、及び２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（５０％を含む水、１２ｍｇ）を加えた。この反応物を、Ｈ$_2$（３０ｐｓｉ）下、２５℃で、６ｈ撹拌した。この反応物を濾過し、そして、濾液を真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、５μｍ、１００×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：１０～４０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（メチルアミノ）エチル］スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。（Ｙ　＝　６９　％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２０　－　９．１０　（Ｂｒ．　ｓ，　２Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２０　（ｓ，　１Ｈ），　６．８８　（ｓ，　１Ｈ），　３．７１　－　３．６９　（ｍ，　５Ｈ），　３．３１　－　３．２７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　２．７９　－　２．７１　（ｍ，　８Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　１．９７　－　１．９０　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４３２．２。

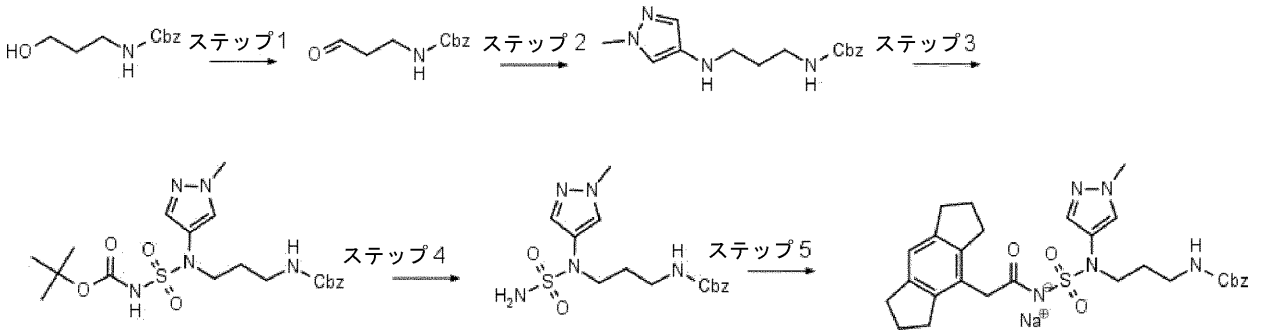
【１０８５】

ステップ２．２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（Ｎ－メチルアセトアミド）エチル］スルファモイル］アセトアミド。

２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（メチルアミノ）エチル］－スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩（１１０ｍｇ、２４３μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＴＥＡ（３３．８μｌ、２４３μｍｏｌ）を滴下し、そして、３０ｍｉｎ撹拌した。アセチルクロライド（１７．３μｌ、２４３μｍｏｌ）を、０℃で、滴下した。このＲＭを、２５℃で、１ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、５μｍ、１００×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～４０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［２－（Ｎ－メチルアセトアミド）エチル］スルファモイル］アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた（Ｙ　＝　１８　％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．９０　－　１１．８０　（Ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　３．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　３　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４８　－　３．４６　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　－　３．３４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　－　３．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　（ｓ，　２Ｈ），　２．８２　－　２．７８　（ｍ，　４Ｈ），　２．７０　－　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　－　２．３０　（ｍ，　４Ｈ），　２．０１　－　１．９４　（ｍ，　４Ｈ），　１．９１　－　１．８９　（ｍ，　３Ｈ）．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，　Ｔ＝３５３Ｋ）　δ　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－　３．７１　（ｍ，　１Ｈ），　３．４９　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　－　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　２．８０　（ｍ，　４Ｈ），　２．７２　－　２．６８　（ｍ，　５Ｈ），　２．０４　－　１．９１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９１　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４７４．３。

【１０８６】

実施例２７：ベンジル　Ｎ－［３－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメートナトリウム塩。



【１０８７】
ステップ１．ベンジル　Ｎ－（３－オキソプロピル）カルバメート。
　塩化オキサリル（１．６３ｍｌ、１８．６ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４０ｍｌ）の溶液に対して、Ｎ$_2$下、－７８℃で、ＤＭＳＯ（２．９１ｍｌ、３７．３ｍｍｏｌ）を滴下し、そして、５ｍｉｎ撹拌した。ベンジル　Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）カルバメート（３．０ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）を滴下し、そして、－７８℃で、４５ｍｉｎ撹拌した。ＴＥＡ（１０．４ｍｌ、７４．６ｍｍｏｌ）を加え、そして、このＲＭを、－７８℃で、５ｍｉｎ、次いで、２５℃で、５ｍｉｎ撹拌した。このＲＭを、水（３０ｍｌ）で希釈し、抽出した（ＤＣＭ、４０ｍｌ×３）。合わせた有機層を洗浄し（飽和食塩水、３０ｍｌ）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、そして、真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　Ｎ－（３－オキソプロピル）カルバメートが、淡黄色の油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．６３（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，２Ｈ）。
【１０８８】
ステップ２．ベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメート。
　ベンジル　Ｎ－（３－オキソプロピル）カルバメート、及び１－メチルピラゾール－４－アミンを使用して、一般的手順Ｈを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８、１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ：５～３５％、２０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメートが、褐色の油として得られた（Ｙ＝７２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８９．１。
【１０８９】
ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート。
　ベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメート（３００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍｌ）の溶液に対して、０℃で、ＤＩＰＥＡ（５４４μｌ、４１．６ｍｍｏｌ）、及び中間体Ｂ（０．５３Ｍを含むＤＣＭ、１．５ｍｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、３０ｍｉｎ撹拌した。このＲＭを、希釈し（水、５ｍｌ）、抽出した（ＤＣＭ、８ｍｌ×３）。合わせた有機相を洗浄し（飽和食塩水、５ｍｌ）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、１０～１００％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメートが、黄色の油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），５．１０－５．０５（Ｂｒ．ｓ，１Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７７

－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。

【１０９０】

ステップ４．ベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］プロピル］カルバメート。

　ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］カルバメート（５００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ（４Ｍを含むＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ）において、２５℃で、１．５ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮したところ、粗製のベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］プロピル］カルバメートが、淡黄色の固形物として得られた。

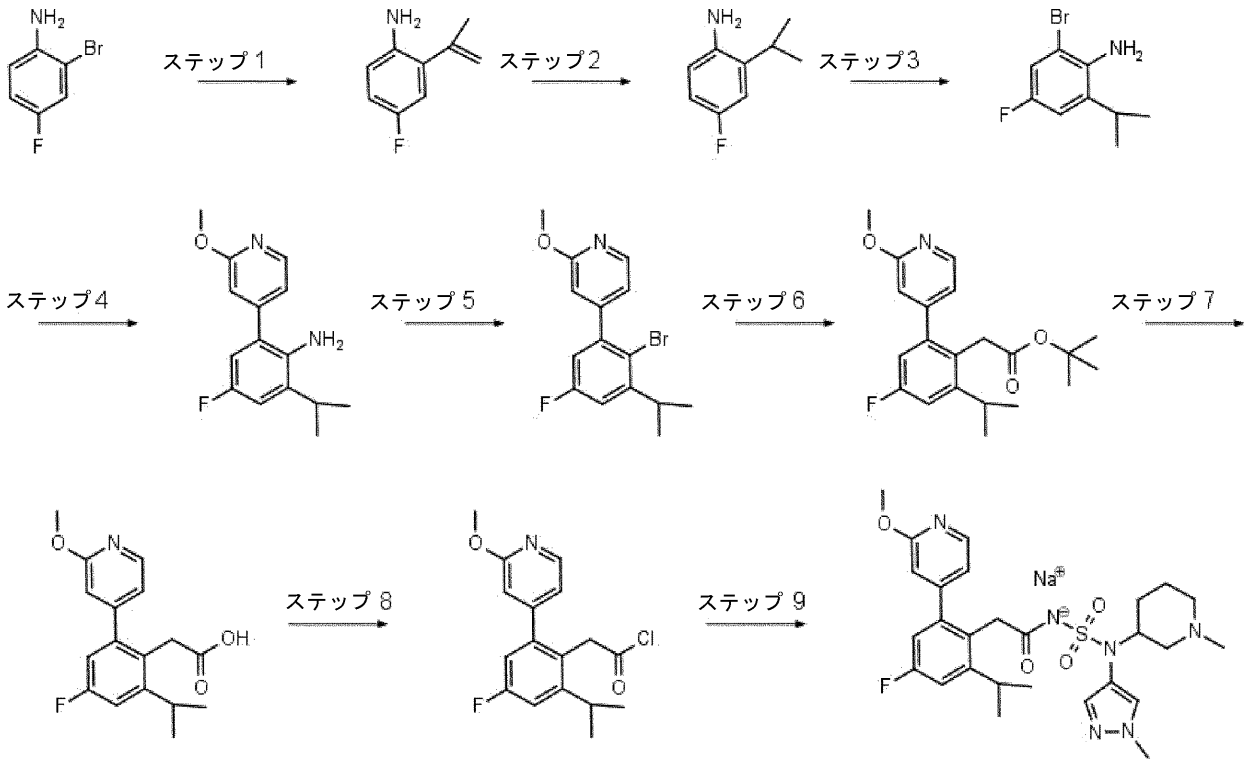
【１０９１】

ステップ５．ベンジル　Ｎ－［３－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメート。

　ベンジル　Ｎ－［３－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］プロピル］カルバメート、及び中間体－Ｇを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　１０μｍ、２５０×５０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ：２５～５５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、ベンジル　Ｎ－［３－［［２－（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）アセチル］スルファモイル－（１－メチルピラゾール－４－イル）アミノ］プロピル］カルバメートのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝３８％．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６６．３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．７５－１１．６５（Ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．１８（ｍ，６Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，２Ｈ）．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．６２（ｍ，２Ｈ）。

【１０９２】

実施例２８：２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－３－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］アセトアミドナトリウム塩。



【１０９３】

ステップ１．４－フルオロ－２－イソプロペニル－アニリン。

２－ブロモ－４－フルオロ－アニリンを使用して、一般的手順Ａを行った。ＦＣＣ（SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３：１）を行ったところ、４－フルオロ－２－イソプロペニル－アニリンが、黄色の油として得られた。Ｙ＝７３％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．８２－６．７２（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６４（ｍ，１Ｈ），５．３３（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．６５（Ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）。

【１０９４】

ステップ２．４－フルオロ－２－イソプロピル－アニリン。

４－フルオロ－２－イソプロペニル－アニリンを使用して、一般的手順Ｂを行った。ＦＣＣ（Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）を行ったところ、４－フルオロ－２－イソプロピル－アニリンが、青色の油として得られた。Ｙ＝８０％。

【１０９５】

ステップ３．２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピル－アニリン。

４－フルオロ－２－イソプロピル－アニリン（３ｇ、１９．５８ｍｍｏｌ）を含むトルエン（３０ｍｌ）の溶液に対して、２５℃で、ＮＢＳ（３．４９ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、２５℃で、１０ｍｉｎ撹拌し、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：酢酸エチル＝１０：１）を行ったところ、２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピル－アニリンが、液体として得られた。Ｙ＝７５％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０７（ｄｄ，Ｊ＝３，８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝３，８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．９７－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【１０９６】

ステップ４．４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）アニリン。

２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピル－アニリン（３．４ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、（２－メトキシ－４－ピリジル）ボロン酸（２．６９ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．０７ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（３．０４

ｇ、３６．６２ｍｍｏｌ）の混合物を含むジオキサン（４０ｍｌ）及びH_2O（８ｍｌ）を、N_2下、８０℃で、５ｈ撹拌した。このＲＭを真空で濃縮した。残渣に対してH_2O（２０ｍｌ）を加え、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ×３）。合わせた有機層を洗浄し（飽和ＮａＣｌ、１０ｍｌ×２）、乾燥（Na_2SO_4）し、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）を行ったところ、４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）アニリンが、固形物として得られた。Ｙ＝６０％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．２４（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝２，５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝２，９Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２，９Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【１０９７】

ステップ５．４－（２－ブロモ－５－フルオロ－３－イソプロピル－フェニル）－２－メトキシ－ピリジン。

４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）アニリンを使用して、一般的手順Ｃを行った。ＦＣＣ（SiO_2、１０～２０％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、４－（２－ブロモ－５－フルオロ－３－イソプロピル－フェニル）－２－メトキシ－ピリジンが、淡黄色の油として得られた。Ｙ＝６２％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２２（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝３，１０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝３，８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２５（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【１０９８】

ステップ６．ｔｅｒｔ－ブチル ２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセテート。

４－（２－ブロモ－５－フルオロ－３－イソプロピル－フェニル）－２－メトキシ－ピリジンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（SiO_2、１０～２０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル ２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセテートが、淡黄色の油として得られた。Ｙ＝５６％．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３６０．２。

【１０９９】

ステップ７．２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］酢酸。

ｔｅｒｔ－ブチル ２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行ったところ、２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］酢酸が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝８５％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．２１（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝３，１０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝３，１０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２４（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ）。

【１１００】

ステップ８．２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセチルクロライド。

２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、粗製の２－［４－フルオロ－２－イ

ソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセチルクロライドが、固形物として得られた。

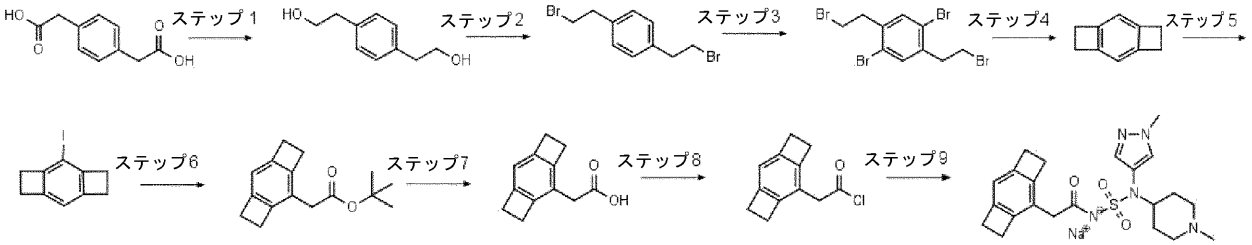
【１１０１】

ステップ９．２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－３－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］アセトアミド。

ＩＮＴ－Ｃ、及び２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］アセチルクロライドを使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：２０～５０％、８ｍｉｎ）を行ったところ、２－［４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）フェニル］－Ｎ－［（１－メチル－３－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］－アセトアミドが、白色の固形物として得られた。Ｙ＝１０％．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．１８（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝３，１０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝３，９Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５９．３。

【１１０２】

実施例２９：Ｎ－［（１－メチル－４－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセトアミドナトリウム塩。



【１１０３】

ステップ１．２－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］エタノール。

２－［４－（カルボキシメチル）フェニル］酢酸（１００ｇ、５１４．９８）を含むＴＨＦ（１．５ｌ）の溶液に対して、０℃で、ＢＨ３．Ｍｅ２Ｓ（１０Ｍ、１５４ｍｌ）を加え、そして、このＲＭを、２５℃で、１６ｈ撹拌した。このＲＭを、氷水（２ｌ）に注ぎ、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、２ｌ×２）。合わせた有機層を洗浄し（飽和食塩水、３００ｍｌ）、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（ＳｉＯ２、３０～５０％のＥｔＯＡｃを含むＰｅｔ．Ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、２－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］エタノールが、白色の固形物として得られた（Ｙ＝６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．１４（ｓ，４Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，４Ｈ）。

【１１０４】

ステップ２．１，４－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼン。

２－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］エタノール（６０ｇ、３６１ｍｍｏｌ）を含むＨＢｒ（４０％の溶液を含む水、６００ｍｌ）の混合物を、１００℃で、１６ｈ

撹拌した。この反応混合物を、希釈し（H_2O、１ｌ）、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、５００ｍｌ×２）。合わせた有機層を洗浄した（$NaHCO_3$水溶液、５００ｍｌ×２）、乾燥（Na_2SO_4）し、そして、真空で濃縮した。ＥｔＯＨ（６００ｍｌ）から再結晶させたところ、１，４－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼンが、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ ７１ ％）。

【１１０５】

ステップ３．１，４－ジブロモ－２，５－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼン。

１，４－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼン（１５０ｇ、５１４ｍｍｏｌ）を含む$CHCl_3$（１．３ｌ）の溶液に対して、I_2（１３．０ｇ、５１．４ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（５．７４ｇ、１０３ｍｍｏｌ）、及びBr_2（７９．４ｍｌ、１．５４ｍｏｌ）を加え、そして、５５℃で、４８ｈ撹拌した。このＲＭを、飽和Na_2SO_3水溶液（２ｌ）に注ぎ、そして、抽出をした（ＤＣＭ、１ｌ×２）。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮した。再結晶（ＥｔＯＨ、２ｌ）させたところ、１，４－ジブロモ－２，５－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼンが、白色の固形物として得られた。Ｙ ＝ ７１ ％．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５８ （ｔ， Ｊ ＝ ７ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．２５ （ｔ， Ｊ ＝ ７ Ｈｚ， ４Ｈ）。

【１１０６】

ステップ４．トリシクロデカ－（６），１（８），７（９）－トリエン。

１，４－ジブロモ－２，５－ビス（２－ブロモエチル）ベンゼン（５０ｇ、１１１．１６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（５００ｍｌ）及びｎ－ヘキサン（１２０ｍｌ）の混合物に対して、－７８℃で、N_2下、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、９３．４ｍｌ）を加えた。このＲＭを、－７８℃で、０．５ｈ、そして、２５℃で、１．５ｈ撹拌した。この混合物の反応を停止し（NH_4Cl水溶液、３００ｍｌ）、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、３００ｍｌ×２）。有機層を洗浄し（飽和食塩水、３００ｍｌ×２）、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮した。ＥｔＯＨ（１０ｍｌ）で粉砕すると、トリシクロデカ－（６），１（８），７（９）－トリエンが、白色の固形物として得られた。Ｙ ＝ ４１ ％．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ６．７９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．１２ （ｓ，８Ｈ）。

【１１０７】

ステップ５．９－ヨードトリシクロデカ－（６），５（７），８－トリエン。

トリシクロデカ－（７），１（９），６（８）－トリエン（１．０ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）を含むＡｃＯＨ（１０ｍｌ）の溶液に対して、ＮＩＳ（２．５９ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を加えた。このＲＭを、N_2下、６０℃で、１６ｈ撹拌した。ＲＭの反応を停止し（飽和Na_2SO_3水溶液、１０ｍｌ）、そして、抽出をした（ＥｔＯＡｃ、１０ｍｌ×２）。有機層を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空で濃縮した。ＦＣＣ（SiO_2、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、９－ヨードトリシクロデカ－（６），５（７），８－トリエンが、白色の固形物として得られた（Ｙ ＝ １６ ％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ６．７４ （ｓ， １Ｈ）， ３．０５ － ２．９５ （Ｂｒ．ｓ， ８Ｈ）。

【１１０８】

ステップ６．ｔｅｒｔ－ブチル ２－（１３－トリシクロデカ－３（９），１０（１２），１１（１３）－トリエニル）アセテート。

９－ヨードトリシクロデカ－（５），６（８），７（９）－トリエンを使用して、一般的手順Ｄを行った。ＦＣＣ（SiO_2、Ｐｅｔ．ｅｔｈｅｒ）を行ったところ、ｔｅｒｔ－ブチル ２－（１３－トリシクロデカ－３（９），１０（１２），１１（１３）－トリエニル）アセテートが、白色の固形物として得られた。Ｙ ＝ ７３ ％．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ６．６２ （ｓ， １Ｈ）， ３．３４ （ｓ， ２Ｈ），３．０５ （ｓ， ８Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）。

【１１０９】

ステップ７．２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－

トリエニル）酢酸。
　ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセテートを使用して、一般的手順Ｅを行ったところ、粗製の２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）酢酸が、褐色のガムとして得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］－＝１８７．０。
【１１１０】
ステップ８．２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセチルクロライド。
　２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）酢酸を使用して、一般的手順Ｆを行ったところ、粗製の２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセチルクロライドが、ガムとして得られた。ＭｅＯＨでのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋ＭｅＯＨ－Ｃｌ］＋＝２０３．０。
【１１１１】
ステップ９．Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ］スルホンイミダミド。
　１－メチル－４－［（１－メチルピラゾール－４－イル）－スルファモイル－アミノ］ピペリジン（ＩＮＴ－Ｈ、１２０ｍｇ、３８７μｍｏｌ）、及び２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセチルクロライド（８０ｍｇ、３８７μｍｏｌ）を使用して、一般的手順Ｇを行った。分取－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、５μｍ、１００×２５ｍｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ：１５～４５％、１０ｍｉｎ）を行ったところ、Ｎ－［（１－メチル－４－ピペリジル）－（１－メチルピラゾール－４－イル）スルファモイル］－２－（２－トリシクロ［６．２．０．０３，６］デカ－１（８），２，６－トリエニル）アセトアミドのナトリウム塩が、白色の固形物として得られた。Ｙ＝１１％．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．５１（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，８Ｈ），２．９６－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４４４．１。
【１１１２】
実施例３０：本開示の化合物の生物学的活性
　本開示の化合物の生物学的活性を、本明細書に記載したアッセイを利用して決定した。
【１１１３】
ＰＢＭＣ　ＩＣ５０決定アッセイ
　本開示の化合物を、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）でのＮＬＲＰ３活性化の際のＩＬ－１β放出に対する阻害活性について試験した。
【１１１４】
プロトコルＡ。
　ＰＢＭＣは、Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ－１０７７（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号１０７７１）に密度勾配遠心分離を行って、バフィーコートから単離した。単離した細胞を、９６ウェルプレートのウェルに播種し、そして、リポ多糖（ＬＰＳ）と共に３ｈインキュベーションした。培地交換に続いて、本開示の化合物を加え（単一の化合物／ウェル）、そして、これらの細胞を、３０ｍｉｎインキュベーションした。次に、これらの細胞を、ＡＴＰ（５ｍＭ）またはニゲリシン（１０μＭ）のいずれかで１ｈ刺激し、そして、ウェルから細胞培養培地を回収して、さらなる分析に供した。
【１１１５】

培地に放出されたＩＬ－１βを、ＩＬ－１β酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）Ｒｅａｄｙ－ＳＥＴ－Ｇｏ！、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅカタログ番号８８－７２６１－８８を使用して、培地に含まれるＩＬ－１βの定量的検出で決定した。簡潔に説明すると、最初のステップでは、高親和性結合プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｓｔａｒ　９０１８、またはＮＵＮＣ　Ｍａｘｉｓｏｒｐカタログ番号４４－２４０４）を、キットに備え付けられている特異的捕捉抗体（抗ヒトＩＬ－１β　参照番号１４－７０１８－６８）で、一晩、４℃でコーティングした。続いて、プレートを、ブロッキングバッファーで、室温（ｒｔ）で、１ｈブロックし、緩衝剤（０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ）で洗浄した後に、タンパク質標準、及び培地と共にインキュベーションした。ｒｔで、２ｈのインキュベーションを行った後に、プレートを洗浄し、そして、キットに備え付けられているビオチン化検出抗体（抗ヒトＩＬ－１βビオチン　参照番号３３－７１１０－６８）と、ｒｔで、１ｈインキュベーションした。プレートを洗浄し、そして、ＨＲＰ－ストレプトアビジンと共に、ｒｔで、３０ｍｉｎインキュベーションした後に、改めて洗浄を行った。発色するまで３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン－ペルオキシダーゼ（ＴＭＢ）を添加した後に、シグナルが認められ、２Ｍ　H_2SO_4で反応を停止した。マイクロプレート分光光度計（ＢｉｏＴｅｋ）を使用して、４５０ｎｍのシグナルを検出した。ＩＬ－１β　ＥＬＩＳＡの検出範囲は、２～１５０ｎｇ／ｍｌであった。

【１１１６】

プロトコルＢ。

ＰＢＭＣは、Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ－１０７７（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号１０７７１）に密度勾配遠心分離を行って、バフィーコートから単離した。単離した細胞を、９６ウェルプレートのウェルに播種（２８０，０００個の細胞／ウェル）を行い、そして、リポ多糖（ＬＰＳ、１ｍｇ／ｍｌの原液を１０００倍に希釈した１μｇ／ｍｌ）と共に３ｈインキュベーションした。本開示の化合物を加え（単一の化合物／ウェル）、そして、これらの細胞を、３０ｍｉｎインキュベーションした。次に、これらの細胞を、ＡＴＰ（１００ｍＭの原液を２０倍に希釈した５ｍＭ最終濃度）で１ｈ刺激し、そして、ウェルから細胞培養培地を回収して、さらなる分析に供した。

【１１１７】

ＩＣ５０値の決定

培地に放出されたＩＬ－１βを、ＨＴＲＦ（登録商標）、ＣｉｓＢｉｏカタログ番号６２ＨＩＬ１ＢＰＥＨを使用して、培地に含まれるＩＬ－１βを定量的に検出して決定した。簡潔に説明すると、細胞培養上清を、ＨＴＲＦ（登録商標）ドナー及びアクセプターで標識した抗体を含むアッセイプレートに直接に分注した。マイクロプレート分光光度計（ＢＭＧ）を使用して、６５５ｎｍ及び６２０ｎｍのシグナルを検出した。ＩＬ－１β　ＨＴＲＦ（登録商標）の検出範囲は、３９～６５００ｐｇ／ｍｌであった。

【１１１８】

ＩＣ５０値の決定は、Ｇｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して行い、本開示の化合物について測定したＩＣ５０値を、以下の表Ａに示す（「＋＋＋＋＋」は、＜１μＭを意味する；「＋＋＋＋」は、≧１～＜３μＭを意味する；「＋＋＋」は、≧３～＜１０μＭを意味する；「＋＋」は、≧１０～＜５０μＭを意味する；「＋」は、≧５０μＭを意味する）。これらの結果は、本開示の化合物が、インフラマソーム活性化の際にＩＬ－１β放出を阻害することができることを示している。

【１１１９】

【表Ａ】

実施例番号 *	平均 PBMC IC_{50} (μM)
1	++
2	++
3	++
4	++
5	+++++
6	+++++
7	+++++
8	++++
9	++

実施例番号 *	平均 PBMC IC_{50} (μM)
10	+++
11	+++++
12	+++
13	+++
14	+++++
15	++
16	+++
17	+++++
18	++++
19	+++
20	++++
21	+++
22	++
23	++
24	+++++
25	+++
26	+++
27	++++
28	+++
29	++++
30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
37	+
38	++
39	+
40	+
41	+++
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	++
55	++
56	+

*これらの化合物の対応するナトリウム塩を評価した。

【１１２０】

均等物

本開示の１つ以上の実施形態の詳細を、前掲の説明で記載している。本開示に記載したものと同様または同等のあらゆる方法及び材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、好ましい方法及び材料を本明細書では記載している。本開示のその他の特徴、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から自明である。本明細書及び添付した特許請求の範囲では、文脈上別段明らかな指示がない限り、単数形は複数の参照対象を含む。別段定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本開示が

属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書において引用するすべての特許及び刊行物は、参照により援用する。

【１１２１】

上記した説明は、例示の目的で提示したものに他ならず、本開示を、開示した通りの正確な形態に限定することは意図しておらず、本開示は、本明細書に添付した特許請求の範囲に基づいた限定を受ける。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/066196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/38 C07D401/12 C07D403/12 C07D409/14 A61K31/4155
A61K31/454 A61P29/00 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2020/035466 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 20 February 2020 (2020-02-20) claims 1,22	1-78
A,P	WO 2019/121691 A1 (NODTHERA LTD [GB]) 27 June 2019 (2019-06-27) claims 1,105	1-78
A,P	WO 2020/035464 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 20 February 2020 (2020-02-20) claims 1,12	1-78
A	WO 2018/015445 A1 (NODTHERA LTD [GB]) 25 January 2018 (2018-01-25) paragraph [0006]; claim 1	1-78
A	WO 2017/140778 A1 (UNIV QUEENSLAND [AU] ET AL.) 24 August 2017 (2017-08-24) claims 1,10	1-78

☐ 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
27 July 2020	04/08/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2020/066196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020035466 A1	20-02-2020	NONE	
WO 2019121691 A1	27-06-2019	AU 2018391675 A1	18-06-2020
		CA 3084694 A1	27-06-2019
		TW 201930291 A	01-08-2019
		WO 2019121691 A1	27-06-2019
WO 2020035464 A1	20-02-2020	NONE	
WO 2018015445 A1	25-01-2018	EP 3272739 A1	24-01-2018
		WO 2018015445 A1	25-01-2018
WO 2017140778 A1	24-08-2017	AR 109348 A1	21-11-2018
		AU 2017219204 A1	23-08-2018
		BR 112018016671 A2	26-12-2018
		CA 3014487 A1	24-08-2017
		CN 109071454 A	21-12-2018
		EP 3416948 A1	26-12-2018
		HK 1257569 A1	25-10-2019
		JP 2019512009 A	09-05-2019
		KR 20180133244 A	13-12-2018
		SG 11201806745R A	27-09-2018
		UY 37362 A	28-09-2018
		WO 2017140778 A1	24-08-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		ＦＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　25/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　25/28 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ　25/16 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ　35/04 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/04	
Ｃ０７Ｄ 401/12 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	401/12	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/454 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/454	
Ａ６１Ｋ　31/4155(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4155	
Ｃ０７Ｄ 403/12 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	403/12	
Ｃ０７Ｄ 413/12 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	413/12	
Ｃ０７Ｄ 409/14 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	409/14	
Ｃ０７Ｄ 401/14 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	401/14	
Ａ６１Ｋ　31/415 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/415	

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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　ボック マーク ジー.
アメリカ合衆国 ０２４２０ マサチューセッツ州 レキシントン ベッドフォード ストリート ４３０
(72)発明者　ハリソン デイビッド
英国 シービー１０ １エックスエル エセックス サフロン ワルデン リトル チェスターフォード チェスターフォード リサーチ パーク ザ マンション
(72)発明者　スカンロン ジェーン イー.
英国 シービー１０ １エックスエル エセックス サフロン ワルデン リトル チェスターフォード チェスターフォード リサーチ パーク ザ マンション

Ｆターム（参考）　4C063　AA01 AA03 BB07 BB09 CC22 CC51 CC92 DD03 DD10 EE01
4C086　AA01 AA02 AA03 BC36 GA04 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA16 ZA22 ZB08 ZB11 ZB26 ZC02 ZC41