(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-537415
(P2022-537415A)
(43)公表日　令和4年8月25日(2022.8.25)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*471/04*	*(2006.01)*	C07D	471/04	112Z	4C065
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	C07D	471/04	CSP	4C084
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C085
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	1/16		4C086
A61P	*15/14*	*(2006.01)*	A61P	1/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全90頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-576063(P2021-576063)
(86)(22)出願日　令和2年6月18日(2020.6.18)
(85)翻訳文提出日　令和4年2月21日(2022.2.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/038541
(87)国際公開番号　WO2020/257527
(87)国際公開日　令和2年12月24日(2020.12.24)
(31)優先権主張番号　62/864,883
(32)優先日　令和1年6月21日(2019.6.21)
(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　521083599
ターンズ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＴＥＲＮＳ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国９４４０４カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード１０６５番、スウィート１００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100150500
弁理士　森本 靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山 信彦
最終頁に続く

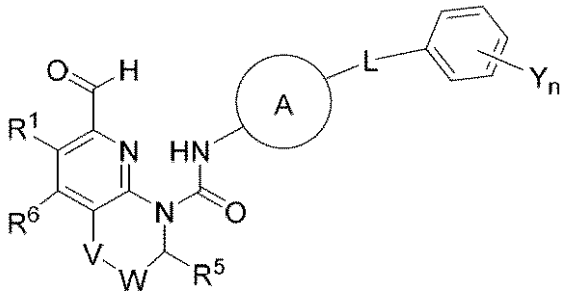
(54)【発明の名称】　ＦＧＦＲ４を阻害するための化合物

(57)【要約】
ＦＧＦＲ４を阻害する化合物、その組成物、それらの製造方法、ＦＧＦＲ４によって媒介される癌などの障害を処置するための方法を提供する。

10

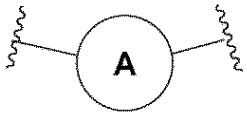
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】

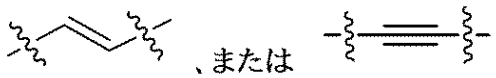


(I)

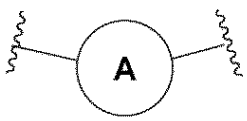
［式中、
【化２】



は、５員または６員のアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、それらはそれぞれ１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよく；
Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、
【化３】



であり；
Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
但し、
【化４】



が５員のヘテロアリーレンであるとき、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンであり；
ｎは０～５であり；
Ｖは、ＣＨ２、Ｏ、またはＣＨ（ＯＨ）であり；
Ｗは、ＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、または結合であり；
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＨ２ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、こ

こで、該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロ環からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）であり；

Ｒ３はＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であるか；または

Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよく；

Ｒ４はそれぞれ独立に：

ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはヒドロキシルであり；

他のＲ４および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成し；または

同一の環原子に結合する他のＲ４と一緒になってオキソ基を形成し；

Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり；そして

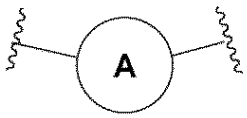
Ｒ６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである］

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式中、

【化５】

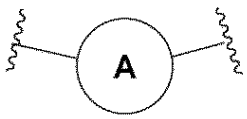


が、フェニレンまたは１～３個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロアリーレンであり、該フェニレンまたはヘテロアリーレンがそれぞれ１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

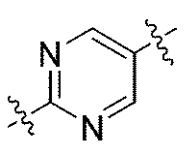
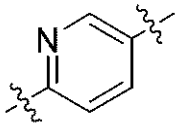
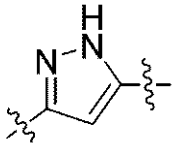
式中、

【化６】



が、

【化７】


、

、または


であり、それぞれ１～２個のＣｌまたは－ＣＨ３基で置換されていてもよい、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

Ｌが－ＯＣＨ２－である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

Ｌが－ＣＨ２Ｏ－である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

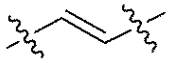
【請求項６】

Ｌが－ＣＨ２ＣＨ２－である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

Ｌが、

【化８】

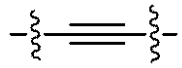


である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

Ｌが、

【化９】



である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

Ｙは、存在する場合、それぞれ独立してハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

Ｙは、それぞれ独立にＦ、Ｃｌ、またはＣｌ、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）である、請求項９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌまたは－ＯＣＨ３である、請求項１０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

ｎが１～５である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

ｎが４である、請求項１２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

ＶがＣＨ２である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容

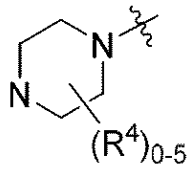
される塩。
【請求項１５】
Ｖが、ＯまたはＣＨ（ＯＨ）である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
ＷがＣＨ$_2$である、請求項１～１５のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｗが、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$または結合である、請求項１～１５のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^3、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＮＲ^{2}Ｒ^3、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、該ヘテロ環またはヘテロアリールはＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、オキソ、ならびにＮおよびＯからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む４～５員のヘテロ環からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、シクロヘキシル、－ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^3、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＮＲ^{2}Ｒ^3、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される、１～２個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、オキセタニル、およびオキソからなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、請求項１８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
Ｒ^{1}がＨである、請求項１９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
Ｒ^{1}が－ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}である、請求項１９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＨ、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレン）であり；Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、または、－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）であるか；またはＲ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環が１～５個のＲ^{4}基で置換されていてもよい、請求項１９または２１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
Ｒ^{2}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、または（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ－ＣＨ$_2$－であり；Ｒ^{3}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または

－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$であるか；またはＲ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、ＮおよびＯからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環が１～５個のＲ^{4}基で置換されていてもよい、請求項２２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化１０】



を形成し、環の４位の窒素原子は、Ｒ^{4}で置換されていない場合、Ｈと結合している、請求項２１～２３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｒ^{4}はそれぞれ、存在する場合、独立に：ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、またはヒドロキシル；他のＲ^{4}および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になってＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のＲ^{4}と一緒になってオキソ基を形成している、請求項２２～２４のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

Ｒ^{4}はそれぞれ独立に：Ｃｌ、Ｆ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、またはヒドロキシルである；他のＲ^{4}および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のＲ^{4}と一緒になってオキソ基を形成している、請求項２５に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

Ｒ^{4}がそれぞれ－ＣＨ$_3$である、請求項２６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

同じ環原子に結合した２個のＲ^{4}基が一緒になってオキソ基を形成している、請求項２６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキルである、請求項１～２８のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、またはシクロプロピルである、請求項２９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３１】

Ｒ^{5}がＨである、請求項３０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

Ｒ^{6}が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＨである、請求項１～３１のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＯＨである、請求項３２に記

載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
Ｒ６が、Ｈまたは－ＣＨ３である、請求項３３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
表１に記載の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
請求項１～３５のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項３７】
治療有効量の請求項１～３５のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または請求項３６に記載の医薬組成物の治療有効量を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の癌を治療する方法。
【請求項３８】
癌が、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道、または膵臓の癌である、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
癌が肝臓から発生したものか、または肝臓へと拡大したものである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
癌が肝細胞癌（ＨＣＣ）である、請求項３７～３９のいずれかに記載の方法。
【請求項４１】
１個以上のさらなる医薬を投与することをさらに含む、請求項３７～４０にいずれかに記載の方法。
【請求項４２】
１個以上のさらなる医薬が、カボザンチニブ－Ｓ－マレート、ペムブロリズマブ、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、ニボルマブ、ラムシルマブ、およびレゴラフェニブからなる群から選択される、請求項４１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願のクロスリファレンス
本願は、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国仮出願第６２／８６４，８８３号（出願日：２０１９年６月２１日）の優先権を主張するものである。
【０００２】
分野
本開示は、一般に、ＦＧＦＲ４を阻害するための化合物および組成物、それらの製造方法、および癌の治療におけるそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）は、成長、組織修復、組織リモデリング、創傷治癒、細胞増殖、細胞移動および分化、造血、血管新生、および腫瘍形成に重要であることが知られているポリペプチドのファミリーである。多くのＦＧＦは、受容体タンパク質チロシンキナーゼ（ＲＰＴＫ）ファミリーの細胞表面受容体のグループであるＦＧＦ受容体（ＦＧＦＲ）を介して作用する。これまで、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の４つのＦＧＦＲが同定されている。
【０００４】
ＦＧＦＲの異常は、多くの癌に関連している。ＦＧＦＲ４および／またはＦＧＦＲ４リガンドＦＧＦ１９は、乳癌、子宮癌、神経膠芽細胞腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、および結腸直腸癌を含む他の種類の癌に関与している（Jaakkola, et al.,

Int. J. Cancer, 1993; 54(3):378－382; Masica, et al., Cancer Res 2011; 71(13):4550－4561; Feng, et al., Cancer Res, 2013, 73(8):2551－2562; Crose, et al., Clin Cancer Res, 2012, 18(14):3780－3790; Ye, et al., Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3354－61; Fawder, et al., PNAS, 2013, 110(30):12426－12431; Turkington et al, Cell Death & Disease, 2014, 5: e1046）が、FGFR4は特に肝臓癌において重要な役割を果たすことが報告されている（French, et al., PLoS One, 2012, 7(5): e36713）。したがって、ＦＧＦＲ４の阻害剤として機能する治療薬は、肝細胞癌（ＨＣＣ）などの肝臓癌を含む特定の癌を治療に有望である。

【０００５】

汎ＦＧＦＲ阻害剤は、高リン血症を含む、いくつかの用量制限毒性を有する（Chae, et al., Oncotarget, 2017; 8(9):16052－16074）。高リン血症は、主にＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ１とＦＧＦＲ４の組み合わせを介したＦＧＦ２３シグナル伝達の遮断によって引き起こされる（Gattineni, et al., Am J Physiol Renal Physiol., 2009; 297(2): F282－F291; Gattineni, et al., Am J Physiol Renal Physiol., 2014; 306: F351－F358）。したがって、ＦＧＦＲ１を阻害しない選択的ＦＧＦＲ４阻害剤は、汎ＦＧＦＲ阻害剤またはＦＧＦＲ１／ＦＧＦＲ４二重阻害剤よりも優れた安全性プロファイルを有するであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

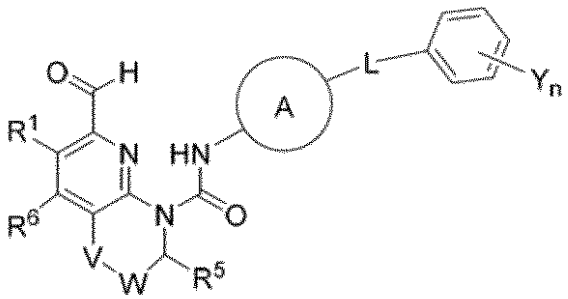
本明細書では、ＦＧＦＲ４を阻害し、ＦＧＦＲ４によって媒介される障害を処置するのに有用な化合物および組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

一態様では、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する

［式中、

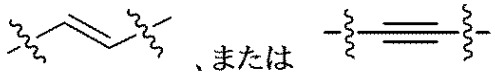
【化２】



は、５員または６員のアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、それらはそれぞれ１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよく；

Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、

【化３】

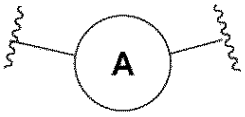


であり；

Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、

但し、

【化４】



が５員のヘテロアリーレンであるとき、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンであり；

ｎは０～５であり；

Ｖは、ＣＨ２、Ｏ、またはＣＨ（ＯＨ）であり；

Ｗは、ＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、または結合であり；

Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＨ２ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロ環からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）であり；

Ｒ３はＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であるか；または

Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよく；

Ｒ４はそれぞれ独立に：

ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはヒドロキシルであり；

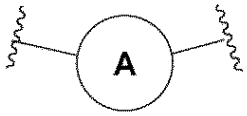
他のＲ４および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成し；または

同一の環原子に結合する他のＲ４と一緒になってオキソ基を形成し；

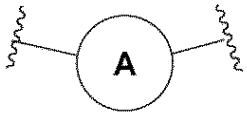
Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり；そして

Ｒ６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－

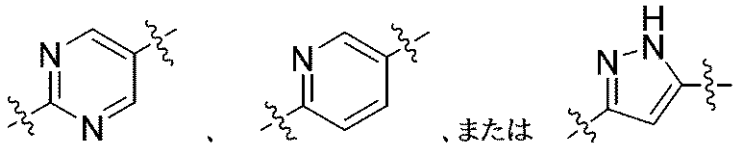
Ｃ６アルキル－ＯＨである］。
【０００８】
いくつかの実施形態では、
【化５】



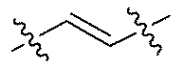
は、フェニレンまたは１～３個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロアリーレンであり、フェニレンまたはヘテロアリーレンはそれぞれ１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、
【化６】



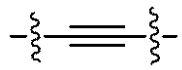
は、
【化７】



であり、それぞれ１～２個のＣｌまたは－ＣＨ３基で置換されていてもよい。
【０００９】
いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ２－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＣＨ２Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＣＨ２ＣＨ２－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、
【化８】



である。いくつかの実施形態では、Ｌは、
【化９】



である。
【００１０】
いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してハロであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、またはＣｌ、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、ＣｌまたはＯＣＨ３である。
【００１１】
いくつかの実施形態では、ｎは１～５である。いくつかの実施形態では、ｎは４である

。

【００１２】

いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＯまたはＣＨ（ＯＨ）である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２ＣＨ２または結合である。

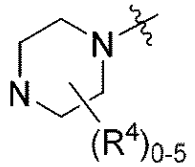
【００１４】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、－ＣＨ２ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロ環またはヘテロアリールはＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキソ、ならびにＮおよびＯからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む４～５員のヘテロ環からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＨ３、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、シクロヘキシル、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３、－ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される、１～２個のヘテロ原子を含み、およびヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキセタニル、およびオキソからなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、または（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２Ｎ－（Ｃ１－Ｃ３アルキレン）であり；Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２、または、－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ３アルキル）であるか；またはＲ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、または（ＣＨ３）２Ｎ－ＣＨ２－であり；Ｒ３は、Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ３）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、または－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ３であるか；またはＲ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、ＮおよびＯからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化１０】



を形成し、ここで環の４位の窒素原子は、R^4で置換されていない場合はＨと結合している。

【００１６】

いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ、存在する場合、独立に：ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、またはヒドロキシル；他のR^4および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になってＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のR^4と一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ独立に：Ｃｌ、Ｆ、－ＣＮ、－ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、またはヒドロキシルである；他のR^4および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のR^4と一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のR^4基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のR^4基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるR^4基が－ＣＨ３である。

【００１７】

いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはＣ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ、－ＣＨ３、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^5はＨである。

【００１８】

いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ３アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、または－ＣＨ２ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈまたは－ＣＨ３である。

【００１９】

さらに、表１の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩も本明細書で提供される。

【００２０】

別の態様では、本明細書で開示される任意の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【００２１】

さらなる態様では、治療有効量の本明細書に開示される任意の化合物またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を個体に投与することを含む、それを必要とする個体の癌を治療する方法が提供される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、癌は、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道、または膵臓の癌である。いくつかの実施形態では、癌は肝臓から発生したものか、または肝臓へと拡大したものである。いくつかの実施形態では、癌は肝細胞癌（ＨＣＣ）である。いくつかの実施形態では、本方法は、１個以上のさらなる医薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、１個以上のさらなる医薬は、カボザンチニブ－Ｓ－マレート、ペムブロリズマブ、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、ニボルマブ、ラムシルマブ、およびレゴラフェニブからなる群から選択される。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

詳細な記載

定義

本書で使用されるように、特に明記されていない限り、以下の定義が適用される。さらに、本明細書で用いられる用語または記号が以下に記載されるように定義されていない場合、それは当技術分野においてその通常の意味を有するものとする。

【００２４】

「含む」とは、組成物および方法が記載された要素を含むが、他のものを排除しないことを意味することを意図している。組成物および方法を定義するために使用される場合、「から本質的になる」とは、組み合わせにとって本質的な意義のある他の要素を排除することを意味するものとする。例えば、本明細書で定義される要素から本質的になる組成物は、特許請求される発明の基本的かつ新規な特性に実質的に影響を及ぼさない他の要素を排除しない。「からなる」とは、例えば、記載されている他の成分の微量を超える量や実質的な方法のステップを排除することを意味するものとする。これらの移行句のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。したがって、本明細書で「含む」と記載される態様および実施形態には、「からなる」および「から本質的になる」実施形態が含まれると理解される。

【００２５】

化合物または組成物の「有効量」または用量は、化合物またはその薬学的に許容される塩、または本明細書の開示に基づいて所望の意図された結果をもたらす組成物の有効量を指す。有効量は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えば、これらに限定されないが、ＬＤ５０（集団の５０％致死量）およびＥＤ５０（集団の５０％で治療的に有効な用量）を測定することによって決定することができる。

【００２６】

本明細書で用いられる「賦形剤」という用語は、有効成分として本発明の化合物を含む錠剤などの、薬物または医薬品の製造に使用し得る不活性な物質を意味する。結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮／カプセル化助剤、クリームまたはローション、潤滑剤、非経口投与用の溶液、チュアブル錠の材料、甘味料または香料、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される物質を含むがこれらに限定されない様々な物質が賦形剤という用語に含まれ得る。結合剤としては、例えば、カーボポール、ポビドン、キサンタンガムなどが；コーティングとしては、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが；圧縮／カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースｄｃ（ｄｃ＝「直接圧縮可能」）、ハニーｄｃ、ラクトース（無水物または一水和物；場合によりアスパルテーム、セルロース、または微結晶性セルロースと組み合わせて）、デンプンｄｃ、スクロースが；崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが；クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが；潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが；チュアブル錠の材料としては、例えば、デキストロース、フルクトースｄｃ、ラクトース（一水和物、場合によりアスパルテームまたはセルロースと組み合わせて）などが；懸濁剤／ゲル化剤としては、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが；甘味料としては、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースｄｃ、ソルビトール、スクロースｄｃなどが；湿式造粒剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが挙げられる。

【００２７】

「個体」は哺乳動物を指し、ヒトおよびヒト以外の哺乳動物を含む。個体の例としては、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、およびヒトが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、個体はヒトを指す。

【００２８】

「薬学的に許容される」とは、好ましくはインビボで、より好ましくはヒトへの投与に安全で無毒である。

【００２９】
「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容される塩を指す。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として投与することができる。
【００３０】
「塩」とは、酸と塩基の間で形成されるイオン性化合物を指す。本明細書で提供される化合物が酸性官能基を含む場合、そのような塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、およびアンモニウム塩が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いられるアンモニウム塩としては、プロトン化窒素塩基およびアルキル化窒素塩基を含む塩が含まれる。薬学的に許容される塩に有用な例示的で非限定的なカチオンとしては、天然に存在するアミノ酸に基づくＮａ、Ｋ、Ｒｂ、Ｃｓ、NH_4、Ｃａ、Ｂａ、イミダゾリウム、およびアンモニウムカチオンが挙げられる。本明細書で用いられる化合物が塩基性官能基を含む場合、そのような塩としては、カルボン酸およびスルホン酸などの有機酸の塩、ならびにハロゲン化水素、硫酸、リン酸などの鉱酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩に有用な例示的かつ非限定的なアニオンとしては、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、塩化物、硫酸塩、重硫酸塩、モノ、ジおよびトリリン酸塩、メシレート、トシレートなどのものが挙げられる。
【００３１】
化合物または組成物の「治療有効量」または用量は、個体の症状の軽減または抑制または生存の延長をもたらす化合物または組成物の量を指す。結果が得られるには、化合物または組成物の複数回投与を必要とする場合がある。いくつかの変形例では、所望の治療結果は、投与された化合物の１つまたは複数の代謝産物によるものである。
【００３２】
本明細書で用いられる場合、「処置」または「処置する」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本発明の目的のために有益なまたは望ましい結果には、以下の１つまたは複数が含まれるが、これらに限定されない：疾患または障害に起因する１つまたは複数の症状の減少、疾患または障害の程度の減少、疾患または障害の安定化（例えば、疾患または障害の悪化を予防または遅延させる）、疾患または障害の発生または再発の遅延、疾患または障害の進行の遅延または進行速度の減少、疾患または障害の状態の改善、疾患または障害の寛解（部分的であるかどうかにかかわらず）または合計）疾患または障害の、疾患または障害の処置に必要な１つまたは複数の他の薬物の用量の減少、疾患または障害の処置に使用される他の薬物の効果の増強、疾患または障害の進行の遅延、生活の質の向上、および／または個体の生存期間の延長。「処置」には、その疾患または障害の病理学的結果の軽減も含まれる。本発明の方法は、処置のこれらの態様のいずれか１つまたは複数を企図している。
【００３３】
化合物の「アイソトポマー」は、化合物の１つまたは複数の原子がそれらの同じ原子の同位体で置き換えられている化合物である。例えば、ＨがＤまたはＴに置き換えられた場合、または１２Ｃが１１Ｃに置き換えられた場合、または１４Ｎが１５Ｎに置き換えられた場合がある。例えば、これに限定されないが、Ｄに置き換えると、代謝率が低下し、半減期が長くなる場合がある。ＨをＴに置き換えると、結合試験に有用な可能性のある放射性リガンドが得られ得る。１２Ｃを短寿命の同位体１１Ｃに置き換えると、陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）スキャンに有用な配位子が得られ得る。１４Ｎを１５Ｎに置き換えると、１５Ｎ ＮＭＲ分光法で検出／監視できる化合物が得られ得る。例えば、$-CH_2CH_3$を含む化合物のアイソトポマーは、$-CH_2CH_3$の代わりに$-CD_2CD_3$を含む化合物である。
【００３４】
元素の特定の同位体が式で示されない限り、本開示は、例えば、化合物の重水素化誘導体（ここで、Ｈは２Ｈ、すなわち、Ｄ）などの、本明細書に開示される化合物のすべてのアイソトポログを含む。アイソトポログは、構造内の任意またはすべての位置に同位体置換を有し得る、または、構造内の任意またはすべての位置に天然存在比で存在する原子を

有し得る。

【００３５】

「立体異性体」は、１つまたは複数の立体中心のキラリティー、または炭素－炭素または炭素－窒素二重結合のシスまたはトランス配置に関連する、構成原子の立体形成性（stereogenicity）が異なる化合物を指す。立体異性体には、エナンチオマーとジアステレオマーが含まれる。

【００３６】

「互変異性体」は、エノールケトおよびイミンエナミン互変異性体などのプロトンの位置が異なる化合物の別形態、またはピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、テトラゾールなどの環のＮＨ部分と＝Ｎ部分の両方に結合した環原子を含むヘテロアリール基の互変異性形態を指す。

【００３７】

「アルキル」は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～１０個の炭素原子、より好ましくは１～６個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル（CH_3－）、エチル（CH_3CH_2－）、ｎ－プロピル（$CH_3CH_2CH_2$－）、イソプロピル（（CH_3）$_2$ＣＨ－）、ｎ－ブチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2$－）、イソブチル（（CH_3）$_2$ＣＨＣＨ$_2$－）、ｓｅｃ－ブチル（（CH_3）（CH_3CH_2）ＣＨ－）、ｔ－ブチル（（CH_3）$_3$Ｃ－）、ｎ－ペンチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、およびネオペンチル（（CH_3）$_3$ＣＣＨ$_2$－）が挙げられる。Ｃｘアルキルとは、ｘ個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【００３８】

「アルケニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～４個の炭素原子を有し、少なくとも１個、好ましくは１～２個のビニル（＞Ｃ＝Ｃ＜）不飽和部位を有する直鎖または分岐鎖の一価ヒドロカルビル基を指す。このような基の例としては、例えば、ビニル、アリル、および－３－エン－１－イルが挙げられる。この用語には、シスおよびトランス異性体またはこれらの異性体の混合物が含まれる。Ｃｘアルケニルは、ｘ個の炭素原子を有するアルケニル基を指す。

【００３９】

「アルキニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～３個の炭素原子を有し、アセチレン（－Ｃ≡Ｃ－）不飽和の少なくとも１つ、好ましくは１～２個の部位を有する直鎖または分岐鎖の一価ヒドロカルビル基を指す。このようなアルキニル基の例としては、アセチレニル（－Ｃ≡ＣＨ）、およびプロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）が挙げられる。Ｃｘアルキニルは、ｘ個の炭素原子を有するアルキニル基を指す。

【００４０】

「アミノ」とは、NH_2で示される基を指す。

【００４１】

「アリール」または「Ａｒ」は、単環（例えば、フェニル（Ｐｈ））の、または縮合する環が芳香環である（例えば、ナフタリルまたはアントリル）もしくは芳香環でない（但し、結合点は芳香環の炭素原子上にある）（例えば、２－ベンゾオキサゾリノン、２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－３（４Ｈ）－オン－７－イルなど）複数の縮合した環を有する６～１４炭素原子の一価の芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリール基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【００４２】

「アリーレン」は、単一の環、または芳香族であってもそうでなくてもよいが結合点が芳香族の炭素原子上にある複数の縮合環を有する、６～１４炭素原子の二価の芳香族炭素環基を指す。アリーレン基の一例はフェニレンである。

【００４３】

「カルボニル」は、－Ｃ（＝Ｏ）－と等価な二価基－Ｃ（Ｏ）－を指す。

【００４４】

「シアノ」は－Ｃ≡Ｎで示される基を指す。

【００４５】
「シクロアルキル」は、３～１０個の炭素原子、好ましくは３～８個の炭素原子、より好ましくは３～６個の炭素原子の、単一または縮合、架橋およびスピロ環系を含む複数の環を有する飽和または不飽和の非芳香族環状アルキル基を指す。Ｃｘシクロアルキルとは、ｘ個の環炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。適当なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが挙げられる。１つまたは複数の環はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロ環でもよいが、結合点は、非芳香族の非ヘテロ環飽和炭素環式環を介する。
【００４６】
「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指し、好ましくはフルオロまたはクロロである。
【００４７】
「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。
【００４８】
「ヘテロアリール」とは、環内に１～１０個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を有する芳香族基を指す。そのようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジニルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有し得、ここで、縮合環は、芳香族であるおよび／またはヘテロ原子を含む場合とそうでない場合もあるが、但し、結合点は芳香族ヘテロアリール基の原子を介する。一実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子は、場合により酸化されて、Ｎオキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフィニル、またはスルホニル部分となっている。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピロリル、チオフェニル、およびフラニルなどの５または６員のヘテロアリールが挙げられる。他の好ましいヘテロアリールとしては、インドリル、キノリニル、キノロニル、イソキノリニル、およびイソキノロニルなどの９または１０員のヘテロアリールが挙げられる。
【００４９】
「ヘテロアリーレン」は、１から１０個の炭素原子、および環内の酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される１から４個のヘテロ原子を有する二価の芳香族基を指す。ヘテロアリーレン基は、単一の環または複数の縮合環を有し、該縮合環は芳香族であってもそうでなくてもよく、および／またはヘテロ原子を含むが、結合点が芳香族ヘテロアリーレン基の原子を介する。一実施形態では、ヘテロアリーレン基の窒素および／または硫黄環原子は、場合により酸化されて、Ｎオキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフィニル、またはスルホニル部分をとなっている。ヘテロアリーレン基の一例はピリジニレンである。
【００５０】
「ヘテロ環」または「ヘテロシクロアルキル」は、１～１０個の環炭素原子、好ましくは１～８個の炭素原子、より好ましくは１個～６個の炭素原子と、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択される１～４個の環ヘテロ原子、好ましくは１～３個のヘテロ原子、より好ましくは１～２個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に飽和しているが芳香族ではない基を指す。Ｃｘヘテロシクロアルキルとは、環ヘテロ原子を含むｘ個の環原子を有するヘテロシクロアルキル基をいう。ヘテロ環は、縮合、架橋およびスピロ環系を含む、単環または複数の縮合環を含む。縮合環系では、１つまたは複数の環がシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであってよいが、但し、結合点は非芳香族環を介する。一実施形態では、ヘテロ環基の窒素および／または硫黄原子は、場合により酸化され、Ｎオキシド、スルフィニル、スルホニル部分となっている。
【００５１】
ヘテロ環およびヘテロアリールの例としては、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ジヒドロインドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジ

ニル、アクリジニル、フェナントロリニル、イソチアゾリル、フェナジニル、イソキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、フタルイミヂル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チオフェニル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

「ニトロ」は、－ＮＯ$_2$で示される基を指す。

【００５３】

「オキソ」は、原子（＝Ｏ）または（－Ｏ）を指す。

【００５４】

「スピロ環系」とは、両方の環に共通の単一の環炭素原子を有する二環式環系を指す。

【００５５】

「ビニル」は、エチレンから誘導される不飽和炭化水素ラジカル－ＣＨ＝ＣＨ$_2$を指す。

【００５６】

本明細書全体で使用される「～されていてもよい」という用語は、以下に記載する事象または状況が存在する可能性があるが必ずしも存在するわけではないことを意味し、本明細書の記載は、その事象または状況が存在する場合としない場合を含む。例えば、「ヘテロ環基がハロゲンで置換されていてもよい」とは、ヘテロ環基がハロゲンで置換され得るが、必ずしも置換されている必要はないことを意味し、本明細書の記載は、ヘテロ環基がハロゲンで置換されている場合と、ヘテロ環基がハロゲンで置換されている場合を含む。

【００５７】

特に明記しない限り、本明細書で明示的に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部分から結合点に向かって隣接する官能基に名前を付けることによってなされる。例えば、置換基「アルコキシカルボニルアルキル」は、（アルコキシ）－Ｃ（Ｏ）－（アルキル）－で示される基を指す。

【００５８】

「置換されていてもよい」という用語は、特に明記しない限り、基が非置換であるか、またはその基について記載された置換基の１個以上（例えば、１個、２個、３個、４個、または５個）で置換されていることを意味し、置換基は同じでも異なっていてもよい。一実施形態では、置換されていてもよい基は非置換である。一実施形態では、置換されていてもよい基は、１個の置換基を有する。別の実施形態において、置換されていてもよい基は、２個の置換基を有する。別の実施形態において、置換されていてもよい基は、３個の置換基を有する。別の実施形態において、置換されていてもよい基は、４個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換されていてもよい基は、１～２個、１～３個、１～４個、または１～５個の置換基を有する。複数の置換基が存在する場合、特に明記しない限り、各置換基は独立して選択される。例えば、－Ｎ(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル)(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル)基上の各(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル)置換基は、－Ｎ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）のような基になるように、互いに独立して選択することができる。

【００５９】

本明細書の開示に加えて、「置換された」という用語は、特定の基またはラジカルを修飾するために使用される場合、特定の基またはラジカルの１つまたは複数の水素原子がそれぞれ、互いに独立して、本明細書で定義した同一のまたは異なる置換基に置き換わることも意味し得る。いくつかの実施形態では、置換される基は、１個、２個、３個、または４個の置換基、１個、２個、または３個の置換基、１個または２個の置換基、または１個の置換基を有する。

【００６０】

置換基は、他に示されない限り、指定された基またはラジカル上の任意の化学的に可能な位置に結合することができる。したがって、－Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨは、例えば、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨおよび－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３を含む。

【００６１】

上記の定義は、許容されない置換パターン（例えば、４個のフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図していないことは理解される。そのような許容されない置換パターンは、当業者によく知られている。

【００６２】

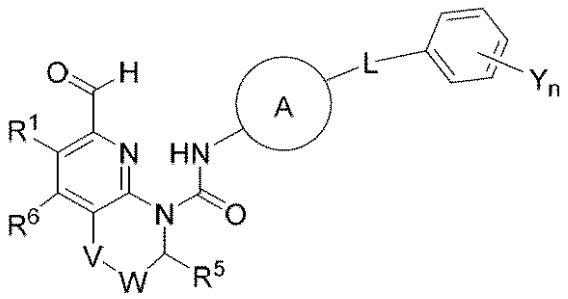
明確にするために、別の実施形態の文脈で説明される本発明の特定の特徴もまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ると理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で説明される本発明の様々な特徴は、別のまたは任意の適当なサブコンビネーションで提供され得る。選択肢を有する化学基に関連する実施形態のすべての組み合わせは、本発明によって具体的に包含され、そのような組み合わせが安定な化合物（すなわち、生物学的活性について単離、特性の評価、および試験することができる化合物）である化合物を包含する範囲で、すべての組み合わせが個別に明示的に開示されているものとして、本明細書に開示される。さらに、そのような選択肢を説明する実施形態に列挙された化学基のすべてのサブコンビネーションもまた、本発明によって具体的に包含され、化学基のそのようなサブコンビネーションのそれぞれが本明細書で個別に明示的に開示されているものとして本明細書に開示される。

【００６３】

化合物

一態様では、式（Ｉ）：

【化１１】

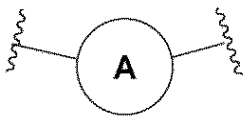


(I)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する

［式中、

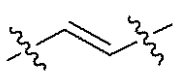
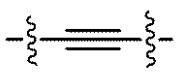
【化１２】



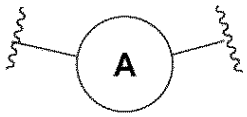
は５員または６員のアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、それらはそれぞれ１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよく；

Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、

【化１３】

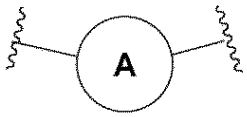

、または


であり；
Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
但し、
【化１４】



が５員のヘテロアリーレンであるとき、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンであり；
ｎは０～５であり；
Ｖは、ＣＨ２、Ｏ、またはＣＨ（ＯＨ）であり；
Ｗは、ＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、または結合であり；
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＨ２ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロ環からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）であり；
Ｒ３はＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であるか；または
Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよく；
Ｒ４はそれぞれ独立に：
ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはヒドロキシルであり；
他のＲ４および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成し；または
同一の環原子に結合する他のＲ４と一緒になってオキソ基を形成し；
Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり；そして
Ｒ６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである］。
【００６４】
いくつかの実施形態では、

【化１５】



（即ち、環Ａ部分）は、５員または６員のアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、それらはそれぞれ１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、フェニレンまたは１～３個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロアリーレンであり、フェニレンまたはヘテロアリーレンはそれぞれ１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、それぞれ１～２個のＣｌまたは－ＣＨ３基で置換されていてもよい。

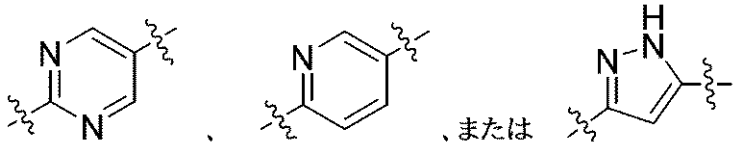
【００６５】

いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のＣｌまたは－ＣＨ３基で置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換のフェニレンである。

【００６６】

いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい、５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロアリーレンは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される、１個、２個または３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロアリーレン１個、２個または３個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、ピロリレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、トリアゾリレン、ピリジニレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、ピラジニレン、またはトリアジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、ピラゾリレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、

【化１６】

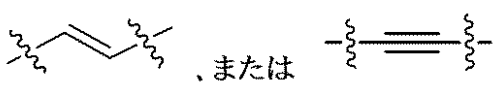


である。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、本明細書に記載された任意の変更を含む、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、本明細書に記載された任意の変更を含む、１～２個のＣｌまたは－ＣＨ３基で置換されていてもよい５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、本明細書に記載された任意の変更を含む、非置換の５員または６員のヘテロアリーレンである。

【００６７】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、

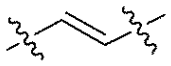
【化１７】



である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ２－である。いくつかの実施形態では

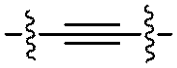
、Ｌは、－ＣＨ２Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＣＨ２ＣＨ２－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、

【化１８】



である。いくつかの実施形態では、Ｌは、

【化１９】



である。

【００６８】

いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＦ、Ｃｌ、またはＣｌ、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。

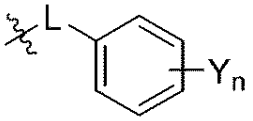
【００６９】

いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してハロ（例えば、Ｆ、ＣｌまたはＢｒ、またはＩ）であるか、またはハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）（例えば、－Ｏ（メチル）、－Ｏ（エチル）、－Ｏ（ｎ－プロピル）、または－Ｏ（イソプロピル））である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＦ、Ｃｌ、またはＣｌ、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）（例えば、－Ｏ（メチル）または－Ｏ（エチル））である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＦ、Ｃｌ、またはＣｌ、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）（例えば、－Ｏ（メチル）または－Ｏ（エチル））である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＦまたは－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、存在する場合Ｙは、それぞれ独立してＣｌまたは－ＯＣＨ３である。

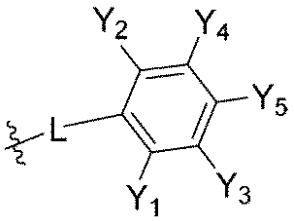
【００７０】

いくつかの実施形態では、ｎは０～５である。いくつかの実施形態では、ｎは、０、１、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ｎは１～５である。いくつかの実施形態では、ｎは０である。いくつかの実施形態では、ｎは１である。いくつかの実施形態では、ｎは２である。いくつかの実施形態では、ｎは３である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、ｎは５である。いくつかの実施形態では、ｎは２～４ある。いくつかの実施形態では、ｎは２～５である。いくつかの実施形態

では、ｎは３～５である。
【００７１】
いくつかの実施形態では、
【化２０】



で示される部分は、
【化２１】



［式中、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５は独立して水素、ハロゲン、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、（ｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、またはＹ５の少なくとも１つがハロゲン、または（ｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５がそれぞれ水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立して水素またはハロゲンであり；Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５は独立して水素、ハロゲン、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、（ｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、またはＹ５の少なくとも１つがハロゲン、または（ｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５がそれぞれ水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にハロゲンであり；Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５は独立して水素、ハロゲン、または、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にハロゲンであり；Ｙ３およびＹ４は独立して水素、ハロゲン、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にハロゲンであり；Ｙ３およびＹ４は独立に非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）であり；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２はそれぞれＦであり；Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３であり；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にＣｌまたはＦであり；Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３であり；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２はそれぞれＣｌであり；Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３であり；Ｙ５は水素である。
【００７２】
いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２、Ｏ、またはＣＨ（ＯＨ）である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｖは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ（ＯＨ）である。
【００７３】
いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、または結合である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、結合である。

【００７４】
いくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルキル－ＯＨ、C_3－C_6シクロアルキル、－$CH_2NR^2R^3$、－ＣＨ（CH_3）NR^2R^3、－Ｏ（C_1－C_6アルキル）、－CH_2CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロ環からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキル－ＯＨ、C_3－C_6シクロアルキル、－$CH_2NR^2R^3$、－ＣＨ（CH_3）NR^2R^3、－Ｏ（C_1－C_3アルキル）、－CH_2CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロ環またはヘテロアリールはＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキソ、ならびにＮおよびＯからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む４～５員のヘテロ環からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、Ｃｌ、－CH_3、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、－CF_3、－CH_2OH、シクロヘキシル、－$CH_2NR^2R^3$、－ＣＨ（CH_3）NR^2R^3、－OCH_3、－CH_2CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、または５員または６員のヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで該ヘテロ環またはヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される、１～２個のヘテロ原子を含み、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、－CH_3、－CF_3、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキセタニル、およびオキソからなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R^1はＨである。いくつかの実施形態では、R^1は－$CH_2NR^2R^3$である。

【００７５】
いくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、－CH_2CO_2H、または－Ｃ（Ｏ）Ｈである。

【００７６】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態では、R^1は、ＦまたはＣｌである。いくつかの実施形態では、R^1はＦである。いくつかの実施形態では、R^1はＣｌである。

【００７７】
いくつかの実施形態では、R^1はC_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、R^1は－CH_3である。

【００７８】
いくつかの実施形態では、R^1はC_1－C_6ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、１～７個のハロゲン原子を含むC_1－C_6ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、１～５個のハロゲン原子を含むC_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、１～３個のハロゲン原子を含むC_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_2ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、１～３個のハロゲン原子を含むC_1－C_2ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1ハロアルキル１～３個のハロゲン原子を含む。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦ

、Ｃｌ、およびＢｒからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＦである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＣｌである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌの組み合わせである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨＣｌ２、－ＣＣｌ３、－ＣＦ２Ｃｌ、－ＣＦＣｌ２、または－ＣＨＦＣｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は－ＣＦ３である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、Ｒ１はＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ（例えば、メチル－ＯＨ、エチル－ＯＨ、ｎ－プロピル－ＯＨ、またはイソプロピル－ＯＨ）である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（ＣＨ３）２ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＯＨである。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１はシクロプロピルである。

【００８１】

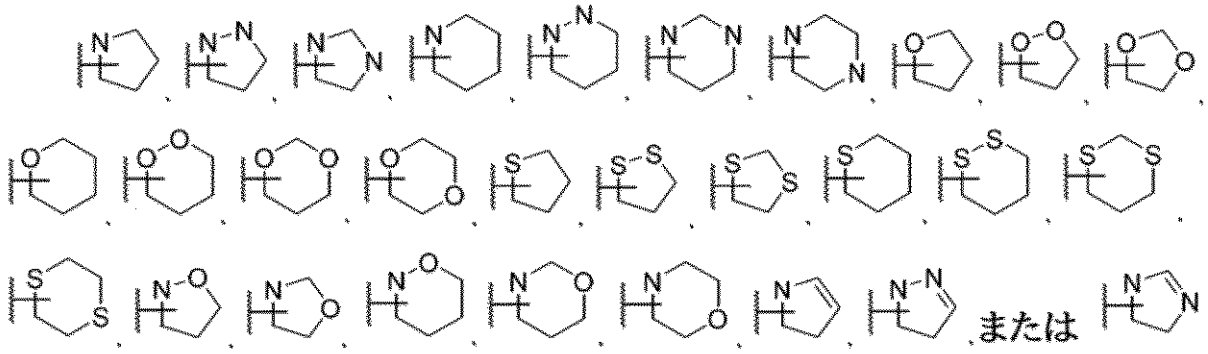
いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）（例えば、－Ｏ（メチル）、－Ｏ（エチル）、－Ｏ（ｎ－プロピル）、または－Ｏ（イソプロピル））である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は－ＯＣＨ３である。

【００８２】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロ環であり、ここで該ヘテロ環は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－ＮＨ２、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロ環からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個、２個または３個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個、２個または３個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個、２個または３個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の窒素原子と２個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、２個の窒素原子と１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の窒素原子と１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の窒素原子と２個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、２個の窒素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の窒素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１個の酸素原子と２個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いく

つかの実施形態では、R^1は、２個の酸素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の酸素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、R^1は、

【化２２】



［式中、ヘテロ環のヘテロ原子は、更に置換されていない場合はＨと結合している］である。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）、C_1－C_3ハロアルキル（例えば、ハロメチル、ハロエチル、ハロ－ｎ－プロピル、またはハロイソプロピル）、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキソ、ならびにＮおよびＯからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む４～５員のヘテロ環（例えば、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ジオキソラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル）からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、－CH_3，－CF_3、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキセタニル、およびオキソからなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、－CH_3、－CF_3、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキセタニル、およびオキソからなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい５員または６員のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む非置換の５員または６員のヘテロ環である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、R^1は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキソ、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員のヘテロアリールからなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個、２個または３個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の窒素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個、２個または３個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個、２個または３個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いく

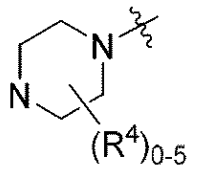
つかの実施形態では、R^1は、１個の窒素原子と２個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、２個の窒素原子と１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の窒素原子と１個の酸素原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の窒素原子と２個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、２個の窒素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の窒素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の酸素原子と２個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、２個の酸素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、１個の酸素原子と１個の硫黄原子を含む５員または６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^1は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）、C_1－C_3ハロアルキル（例えば、ハロメチル、ハロエチル、ハロ－ｎ－プロピル、またはハロイソプロピル）、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキソ、ならびにＮおよびＯからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む４～５員のヘテロ環（例えば、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ジオキソラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル）からなる群から選択される１～３個の基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。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、－CH_3、－CF_3、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキセタニル、およびオキソからなる群から選択される１～３個の基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。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、－CH_3、－CF_3、Ｃｌ、Ｆ、ヒドロキシル、－ＣＮ、－NH_2、オキセタニル、およびオキソからなる群から独立に選択される１～２個の基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。いくつかの実施形態では、R^1は、本明細書に記載された任意の変更を含む、非置換の５員または６員のヘテロアリールである。

【００８４】

いくつかの実施形態では、R^1は、－$CH_2NR^2R^3$または－ＣＨ（CH_3）NR^2R^3であり、R^2は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルキル－ＯＨ、または（C_1－C_6アルキル）$_2$Ｎ－（C_1－C_6アルキレン）であり、R^3はＨ、C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）CH_2O（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）CH_2N（C_1－C_6アルキル）$_2$、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル）であるか、または、R^2およびR^3はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のR^4基で置換されていてもよく、R^4はそれぞれ独立に：ハロゲン、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルキル－ＯＨ、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、またはヒドロキシル；他のR^4および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成し；または同一の環原子に結合する他のR^4と一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^1は、－$CH_2NR^2R^3$である。いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、C_1－C_3アルキル－ＯＨ、または（C_1－C_3アルキル）$_2$Ｎ

－（Ｃ１－Ｃ３アルキレン）であり；Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ３アルキル）であるかであるか；またはＲ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、または（ＣＨ３）２Ｎ－ＣＨ２－であり；Ｒ３は、Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ３）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、または－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ３であるか；またはＲ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になってＮおよびＯからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化２３】



を形成し、ここで環の４位の窒素は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している。

【００８５】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３または－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲ２Ｒ３である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈである。

【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ２は－ＣＨ３である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１～７個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１～５個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１～３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１～３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、１～３個のハロゲン原子を含むＣ１ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、Ｆ、Ｃｌ、およびＢｒからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、ＦおよびＣｌからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＦである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＣｌである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌの組み合わせであ

る。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－$CHCl_2$、－CCl_3、－CF_2Cl、－$CFCl_2$、または－CHFClである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CF_3である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、R^2は、C_1－C_6アルキル－OHである。いくつかの実施形態では、R^2は、C_1－C_3アルキル－OH（例えば、メチル－OH、エチル－OH、n－プロピル－OH、またはイソプロピル－OH）である。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH（OH）CH_3、－$CH_2CH_2CH_2OH$、－CH_2CH（OH）CH_3、－CH（OH）CH_2CH_3、－CH（CH_3）CH_2OH、または－C（CH_3）$_2$OHである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2OHである。

【００９１】

いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_6アルキル）$_2$N－（C_1－C_6アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_6アルキル）$_2$N－（C_1－C_3アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_3アルキル）$_2$N－（C_1－C_6アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_3アルキル）$_2$N－（C_1－C_3アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_2アルキル）$_2$N－（C_1－C_2アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1アルキル）$_2$N－（C_1－C_2アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、（C_1－C_2アルキル）$_2$N－（C_1アルキレン）である。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2CH_2－N（CH_2CH_3）$_2$、－CH_2CH_2－N（CH_2CH_3）CH_3、－CH_2CH_2－N（CH_3）$_2$、－CH_2－N（CH_2CH_3）$_2$、－CH_2－N（CH_2CH_3）CH_3、または－CH_2－N（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2－N（CH_3）$_2$である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、R^3はHである。

【００９３】

いくつかの実施形態では、R^3はC_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、n－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、R^3は－CH_3である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、R^3は－C（O）（C_1－C_6アルキル）である。いくつかの実施形態では、R^3は－C（O）（C_1－C_3アルキル）（例えば、－C（O）CH_3、－C（O）CH_2CH_3、－C（O）$CH_2CH_2CH_3$、または－C（O）CH（CH_3）$_2$）である。いくつかの実施形態では、R^3は－C（O）CH_3である。

【００９５】

いくつかの実施形態では、R^3はC_1－C_6ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は１～７個のハロゲン原子を含むC_1－C_6ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3はC_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は１～５個のハロゲン原子を含むC_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は１～３個のハロゲン原子を含むC_1－C_3ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3はC_1－C_2ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は１～３個のハロゲン原子を含むC_1－C_2ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3はC_1ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は１～３個のハロゲン原子を含むC_1ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はF、Cl、およびBrからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はFおよびClからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてFである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてClである。である。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はFおよびClの組み合わせである。いくつかの実施形態では、R^3は－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－$CHCl_2$

、－ＣＣｌ３、－ＣＦ２Ｃｌ、－ＣＦＣｌ２、または－ＣＨＦＣｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－ＣＦ３である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ３はＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＣ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ（例えば、メチル－ＯＨ、エチル－ＯＨ、ｎ－プロピル－ＯＨ、またはイソプロピル－ＯＨ）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（ＣＨ３）２ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－ＣＨ２ＯＨである。

【００９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨである。

【００９８】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ（ＣＨ３）２）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣＨ３である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ（ＣＨ３）２）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ３アルキル）（例えば、－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ３、－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、または－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ（ＣＨ３）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ３である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ＨおよびＲ３はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ＨおよびＲ３はＣ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ＨおよびＲ３は－ＣＨ３である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、Ｒ３はＨおよびＲ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＨおよびＲ２は、Ｃ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＨおよびＲ２は－ＣＨ３である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれぞれＨである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になってＮ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、こ

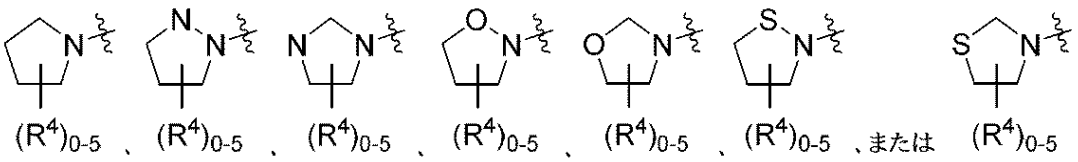
こで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、ＮおよびＯからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は２個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、１個の窒素原子と１個の酸素原子を含む。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、１個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、５個のＲ４基で置換されている。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、４個のＲ４基で置換されている。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、３個のＲ４基で置換されている。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、２個のＲ４基で置換されている。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、１個のＲ４基で置換されている。いくつかの実施形態では、５員または６員のヘテロ環は、非置換である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、５員のヘテロ環

（例えば、

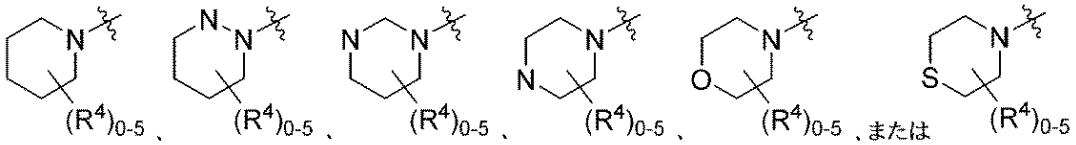
【化２４】



式中、該ヘテロ環のヘテロ原子は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している）を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、６員のヘテロ環

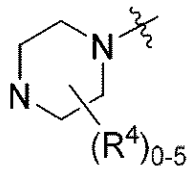
（例えば、

【化２５】



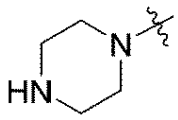
式中、該ヘテロ環のヘテロ原子は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している）を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化２６】



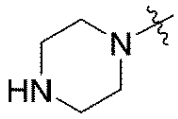
を形成し、ここで環の４位の窒素原子は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している。いくつかの実施形態では、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換の

【化２７】



を形成する。いくつかの実施形態では、R^2およびR^3はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、１～５個のR^4基で置換された

【化２８】



を形成する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ独立に：ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはヒドロキシル；２個のR^4基はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同じ環原子に結合した２個のR^4基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^4は、存在する場合、それぞれ独立に：ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）、またはヒドロキシル；他のR^4および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のR^4と一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ独立に：Ｃｌ、Ｆ、－ＣＮ、－ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、またはヒドロキシル；他のR^4および炭素原子またはそれらが結合している原子と一緒になってＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する；または同一の環原子に結合する他のR^4と一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、R^4はそれぞれ－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のR^4基が一緒になってオキソ基を形成している。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、R^4はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^4はＦ、Ｃｌ、またはＢｒである。いくつかの実施形態では、R^4はＦまたはＣｌである。いくつかの実施形態では、R^4はＦである。いくつかの実施形態では、R^4はＣｌである。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、R^4は－ＣＮである。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、R^4はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、R^4はＣ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、R^4は－ＣＨ３である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、R^4はＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4は１～７個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4はＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4は１～５個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4は１～３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4はＣ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^4は１～

３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１ハロアルキル１～３個のハロゲン原子を含む。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦ、Ｃｌ、およびＢｒからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＦである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＣｌである。である。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌの組み合わせである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨＣｌ２、－ＣＣｌ３、－ＣＦ２Ｃｌ、－ＣＦＣｌ２、または－ＣＨＦＣｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＦ３である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ（例えば、メチル－ＯＨ、エチル－ＯＨ、ｎ－プロピル－ＯＨ、またはイソプロピル－ＯＨ）である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（ＣＨ３）２ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ２ＯＨである。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－Ｎ（Ｃ１－Ｃ２アルキル）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ（ＣＨ３）２）２、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２、または－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－Ｎ（ＣＨ３）２である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ３）２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｒ４はヒドロキシルである。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、２個のＲ４基は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含むスピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環を形成する。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１～２個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は２個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、２個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、２個の硫黄原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の硫黄原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の窒素原子と１個の酸素原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の窒素原子と１個の硫黄原子を含む。いくつかの実施形態では、スピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環は、１個の酸素原子と１個の硫黄原子を含む。いくつかの実施形態では、ス

ピロまたは縮合した４～６員のヘテロ環である。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成している。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基がＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基がＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基が－ＣＨ３である。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはＣ３－Ｃ５シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｈ、－ＣＨ３、またはシクロプロピルである。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。
【０１２０】
いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｃ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ５は－ＣＨ３である。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｃ３－Ｃ５シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、シクロプロピルである。
【０１２２】
いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ３アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、または－ＣＨ２ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｈまたは－ＣＨ３である。
【０１２３】
いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。
【０１２４】
いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃｌである。
【０１２５】
いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。
【０１２６】
いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、１～７個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、１～５個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１～３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ３ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では

、Ｒ６は、１～３個のハロゲン原子を含むＣ１－Ｃ２ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１ハロアルキル１～３個のハロゲン原子を含む。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦ、Ｃｌ、およびＢｒからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＦである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はすべてＣｌである。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はＦおよびＣｌの組み合わせである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨＣｌ２、－ＣＣｌ３、－ＣＦ２Ｃｌ、－ＣＦＣｌ２、または－ＣＨＦＣｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、－ＣＦ３である。

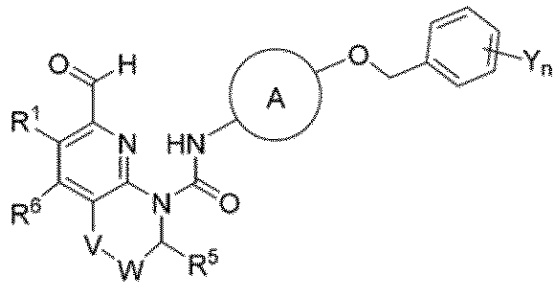
【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ（例えば、メチル－ＯＨ、エチル－ＯＨ、ｎ－プロピル－ＯＨ、またはイソプロピル－ＯＨ）である。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（ＣＨ３）２ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、－ＣＨ２ＯＨである。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－ａ）：

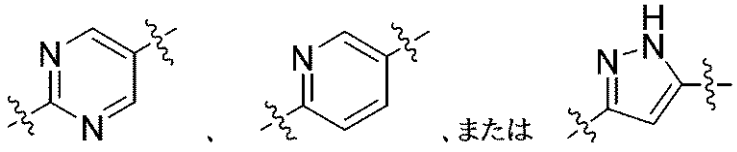
【化２９】



(I-a)

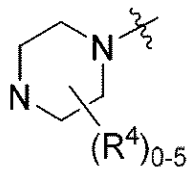
［式中、環Ａ部分、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む５員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は２個の窒素原子を含む非置換の５員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換の１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいピラゾリレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、

【化３０】



であり、それぞれ非置換である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈまたは－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になってＮ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１個のさらなる窒素原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１～５個のＲ４基で置換されていてもよいピペラジニルを形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化３１】

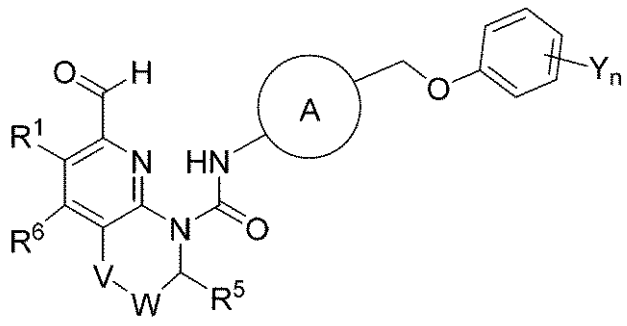


を形成し、ここで環の４位の窒素原子は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基が－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－ｂ）：

【化３２】



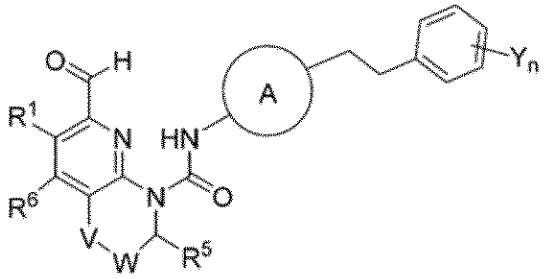
(I-b)

［式中、環Ａ部分、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む５員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－ｃ）：

【化３３】



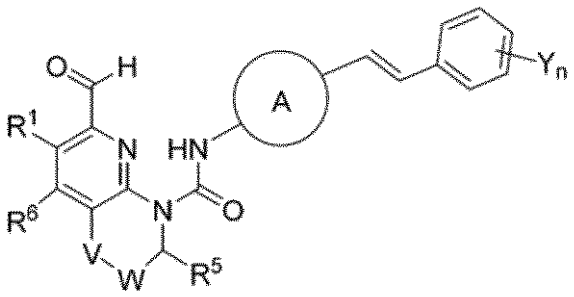
(I-c)

［式中、環Ａ部分、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換の２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換のピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－ｄ）：

【化３４】



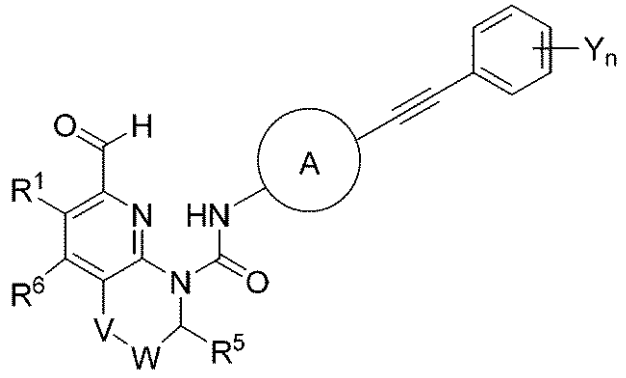
(I-d)

［式中、環Ａ部分、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換の２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換のピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－ｅ）：

【化３５】



(I-e)

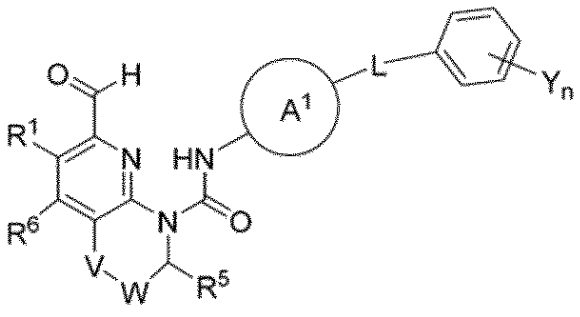
［式中、環Ａ部分、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンであり、ここで該ヘテロアリーレンは、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換の２個の窒素原子を含む６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は非置換のピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される

１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）：

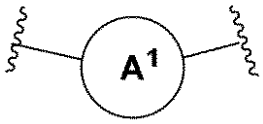
【化３６】



(II)

［式中、Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、

【化３７】

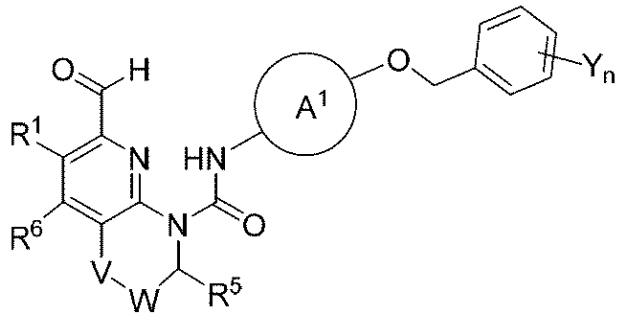


（即ち、環Ａ１部分）は、１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよいフェニレンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ１部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい１，３－フェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ１部分は非置換の１，３－フェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ１部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ１部分は非置換の１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＲ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ－ａ）：

【化３８】



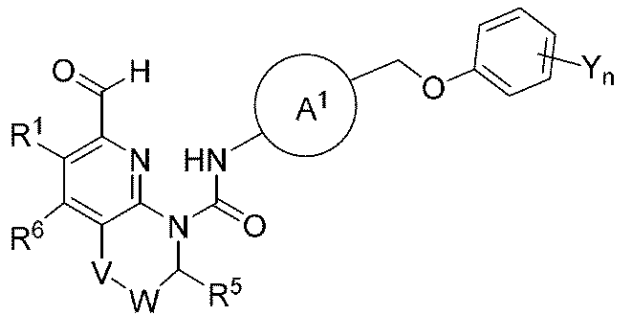
(II-a)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ１部分は、式（ＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ－ｂ）：

【化３９】



(II-b)

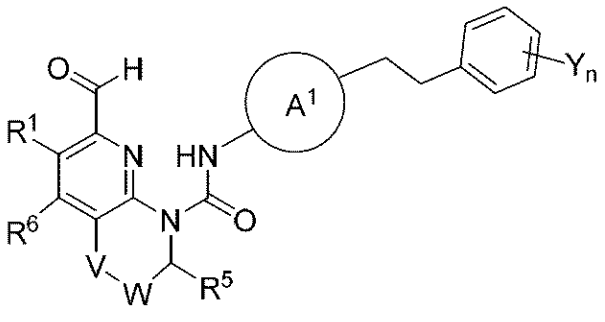
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ１部分は、式（ＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは

、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、本化合物は式（ＩＩ－ｃ）：

【化４０】



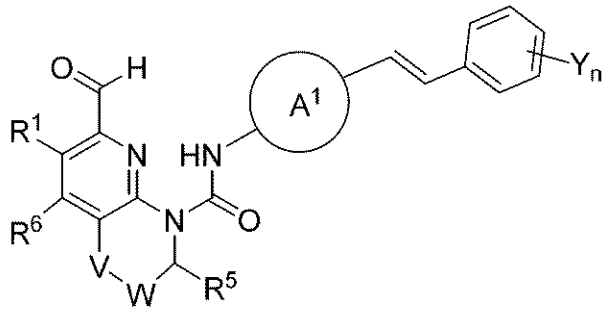
(II-c)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ１部分は、式（ＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ－ｄ）：

【化４１】



(II-d)

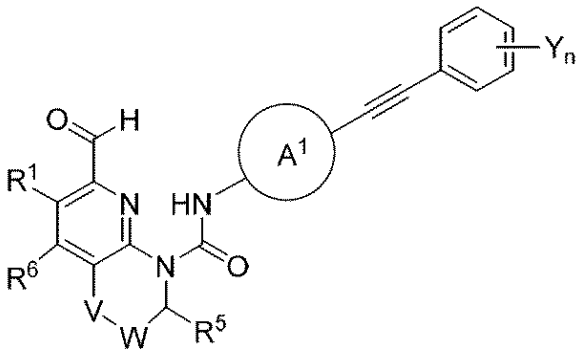
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ１部分は、式（ＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつ

かの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ－ｅ）：

【化４２】



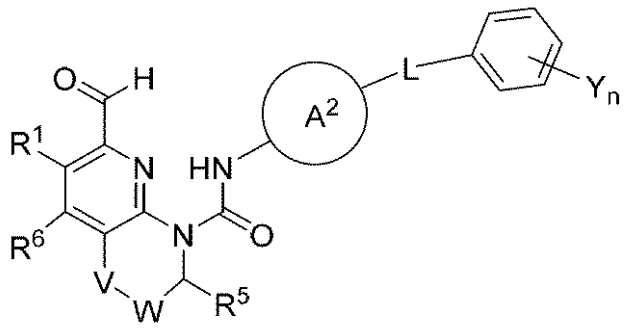
(II-e)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ１部分は、式（ＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）：

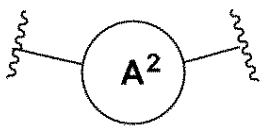
【化４３】



(III)

［式中、Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、

【化４４】

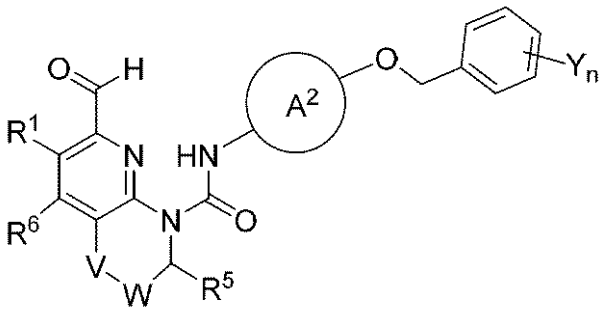


（即ち、環Ａ^{2}部分）は、１～４個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基で置換されていてもよい５員のヘテロアリーレンであり、但し、少なくとも１個のＹは、存在する場合、ハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基で置換されていてもよいピラゾリレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は非置換のピラゾリレン（例えば、非置換の３，５－ピラゾリレン）である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－ａ）：

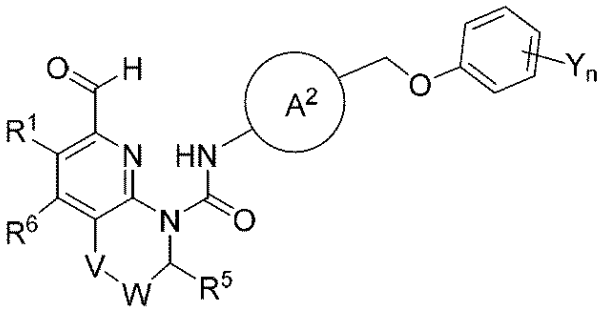
【化４５】



(III-a)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ^1、Ｒ^5、およびＲ^{6}は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ^{2}部分は、式（ＩＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、但し、ｎが１～５であるとき、少なくとも１個のＹはハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

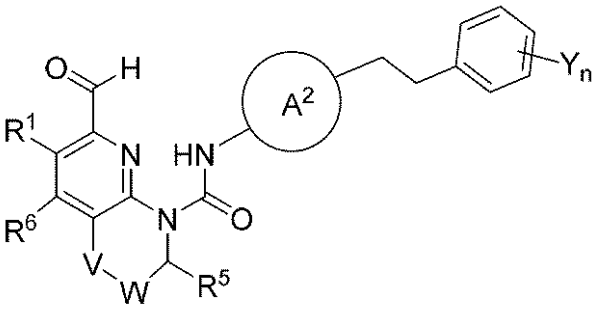
【０１４１】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－ｂ）：
【化４６】



(III-b)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ２部分は、式（ＩＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、但し、ｎが１～５であるとき、少なくとも１個のＹはハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－ｃ）：
【化４７】



(III-c)

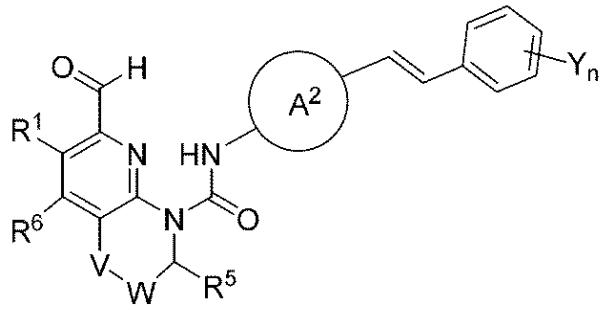
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ２部分は、式（ＩＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、但し、ｎが１～５であるとき、少なくとも１個のＹはハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態で

は、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－ｄ）：

【化４８】



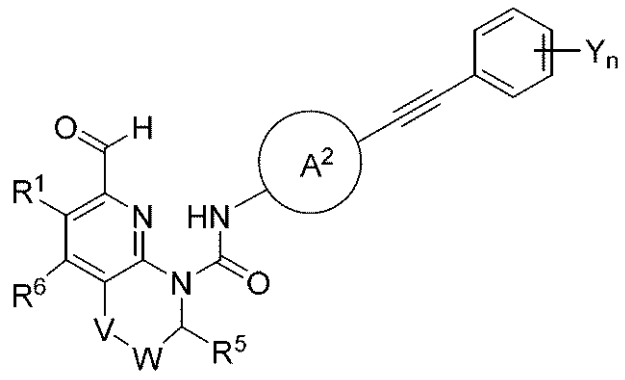
(III-d)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ２部分は、式（ＩＩＩ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、但し、ｎが１～５であるとき、少なくとも１個のＹはハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ－ｅ）：

【化４９】



(III-e)

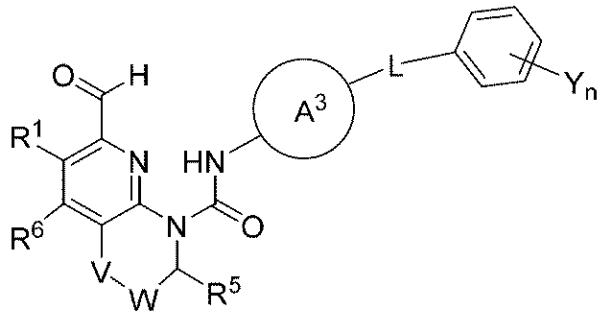
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ２部分は、式（ＩＩＩ）の

化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、但し、ｎが１～５であるとき、少なくとも１個のＹはハロゲンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）：

【化５０】

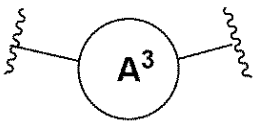


(IV)

［式中、

Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ^1、Ｒ^5、およびＲ^{6}は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、

【化５１】



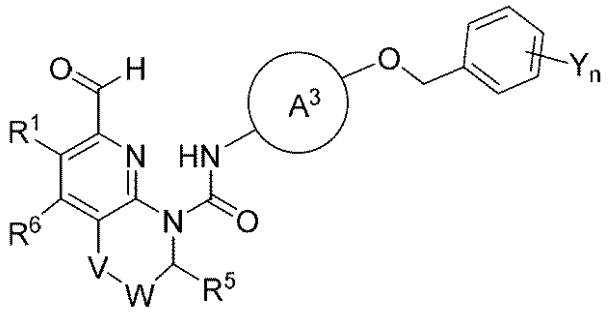
（即ち、環Ａ^{3}部分）は１～４個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基で置換されていてもよい６員のヘテロアリーレンである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は１～２個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基で置換されていてもよいピリジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は非置換のピリジニレン（例えば、非置換の２，５－ピリジニレン）である。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は１～２個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基で置換されていてもよいピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ^{2}部分は非置換のピリミジニレン（例えば、非置換の２，５－ピリミジニレン）である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであ

り、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＲ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ａ）：

【化５２】



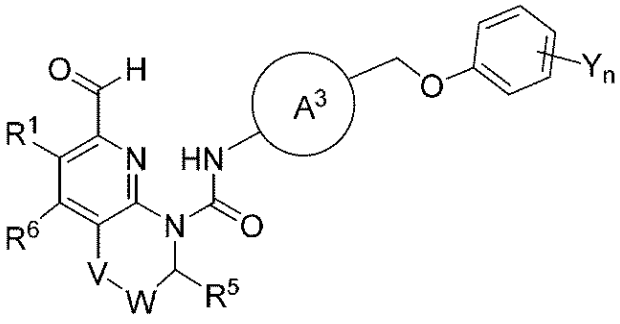
(IV-a)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ３部分は、式（ＩＶ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＲ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ｂ）：

【化５３】



(IV-b)

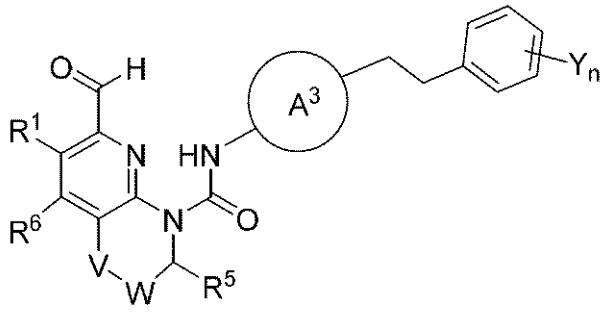
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ３部分は、式（ＩＶ）の化

合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ｃ）：

【化５４】



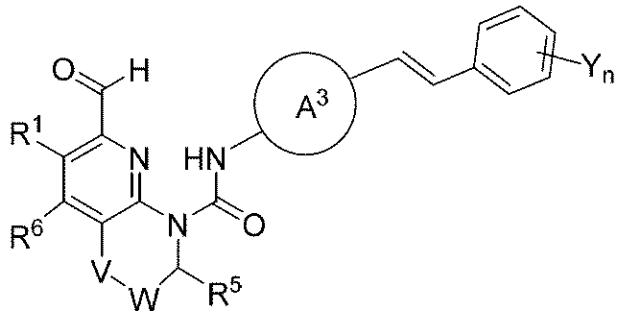
(IV-c)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ^1、Ｒ^5、およびＲ^{6}は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ^{3}部分は、式（ＩＶ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ｄ）：

【化５５】



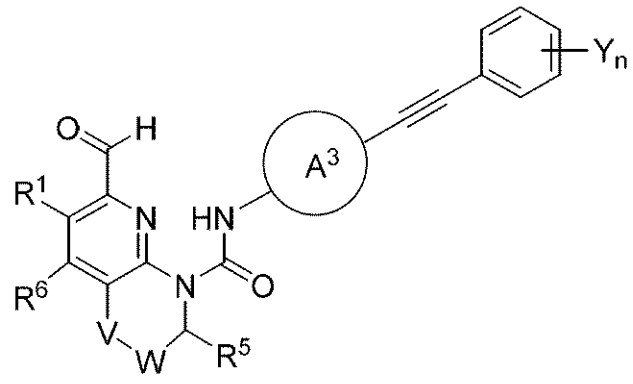
(IV-d)

［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、および環Ａ３部分は、式（ＩＶ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ｅ）：

【化５６】



(IV-e)

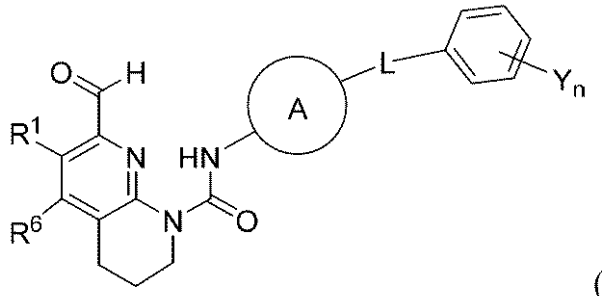
［式中、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり、環Ａ３部分は、式（ＩＶ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ３

である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）：

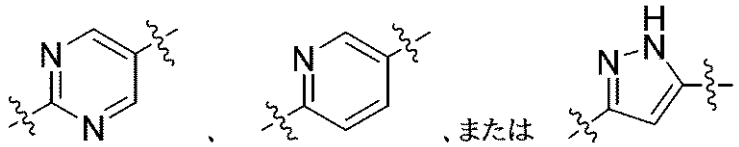
【化５７】



(V)

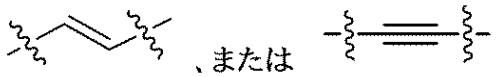
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する［式中、環Ａ部分、Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｒ^1、およびＲ^{6}は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりである］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～４個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基で置換されていてもよい、５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基で置換されていてもよい、ピラゾリレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、

【化５８】



であり、それぞれ非置換である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、

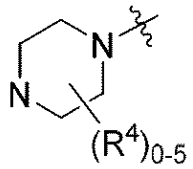
【化５９】



である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にハロゲンであるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または非置換の－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙはそれぞれ独立にＦ、Ｃｌ、または－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＦであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、ｎは４であり、２個のＹがＣｌであり、２個のＹ基が－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈまたは－ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}であって、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ^{4}基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}であって、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１個のさらなる

窒素原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１～５個のＲ４基で置換されていてもよいピペラジニルを形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、

【化６０】

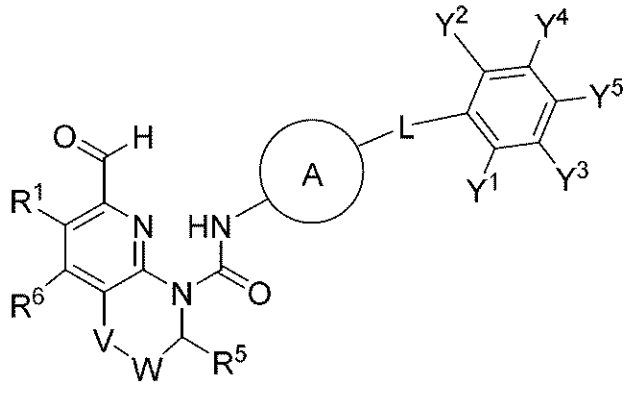


を形成し、ここで環の４位の窒素は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基が－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＲ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）：

【化６１】

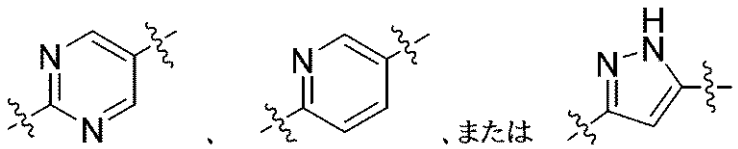


(VI)

［式中、環Ａ部分、Ｌ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり；
Ｙ１およびＹ２は独立して水素またはハロゲンであり；Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５は独立して水素、ハロゲン、であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、（ｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、またはＹ５の少なくとも１つがハロゲンである、または（ｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４であり、Ｙ５がそれぞれ水素である］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にハロゲンであり；Ｙ３およびＹ４は独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）であり；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にＦまたはＣｌであり；Ｙ３およびＹ４は独立に非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）であり

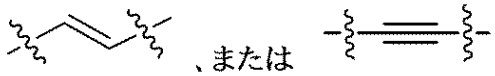
；Ｙ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２はそれぞれＦであり；Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３；およびＹ５は水素である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２はそれぞれＣｌであり；Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３；およびＹ５は水素である。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい、５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいピラゾリレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、

【化６２】



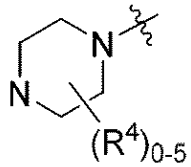
であり、それぞれ非置換である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、

【化６３】



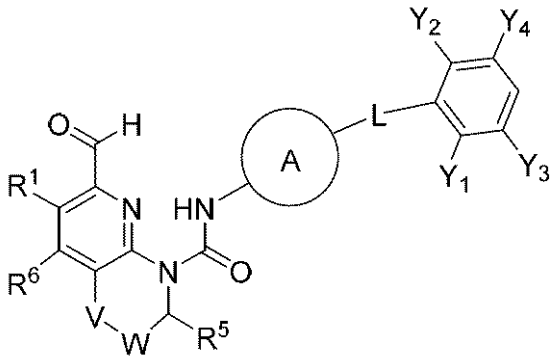
である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈまたは－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１個のさらなる窒素原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１～５個のＲ４基で置換されていてもよいピペラジニルを形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化６４】



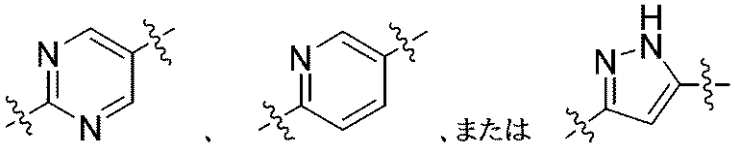
を形成し、ここで環の４位の窒素原子は、Ｒ４で置換されていない場合、Ｈに結合している。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基が－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨ、またはＲ６はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１５３】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩ－Ａ）：
【化６５】

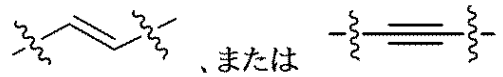


(VI-A)

［式中、環Ａ部分、Ｌ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、式（Ｉ）の化合物の任意の実施形態または変形について本明細書で定義したとおりであり；
Ｙ１およびＹ２は独立して水素またはハロゲンであり；Ｙ３およびＹ４は独立して水素、ハロゲン、またはハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮおよび－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、但し、環Ａ部分が５員のヘテロアリーレンであるとき、（ｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、またはＹ４の少なくとも１つがハロゲンである、または（ｉｉ）Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３であり、Ｙ４がそれぞれ水素である］で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にハロゲンであり、Ｙ３およびＹ４は独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ２からなる群から独立に選択される１～５個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２は独立にＦまたはＣｌであり、Ｙ３およびＹ４は独立に非置換の－Ｏ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）である。いくつかの実施形態では、Ｙ１およびＹ２はそれぞれＦであり、Ｙ３およびＹ４はそれぞれ－ＯＣＨ３である。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい、５員または６員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、１～２個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよいピラゾリレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａ部分は、
【化６６】



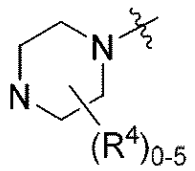
であり、それぞれ非置換である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＯＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、
【化６７】



である。いくつかの実施形態では、Ｖは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｗは、ＣＨ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈまたは－ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｎ－オキシド、Ｏ、およびＳからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子含有部分を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～

５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１個のさらなる窒素原子を含んでいてもよい６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ４基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって１～５個のＲ４基で置換されていてもよいピペラジニルを形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ２ＮＲ２Ｒ３であって、Ｒ２およびＲ３はそれらが結合している窒素原子と一緒になって

【化６８】



を形成し、ここで該環の４位の窒素原子は、Ｒ４で置換されていない場合はＨと結合している。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４はＣ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成している。いくつかの実施形態では、同じ環原子に結合した２個のＲ４基が一緒になってオキソ基を形成し、１個のさらなるＲ４基が－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、ＨまたはＲ６は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は－ＣＨ３である。

【０１５４】

一態様では、以下の構造的特徴のいずれか１つ以上を有する、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩が提供される：

（Ｉ）環Ａ部分は：

（ｉ）１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい５員のヘテロアリーレン；または

（ｉｉ）１～４個のハロゲンまたはＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていてもよい６員のヘテロアリーレン；

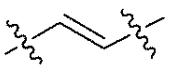
（ＩＩ）Ｌは：

（ｉｉｉ）－ＯＣＨ２－；

（ｉｖ）－ＣＨ２ＣＨ２－；

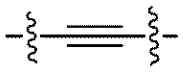
（ｖ）

【化６９】


；または

（ｖｉ）

【化７０】


；

（ＩＩＩ）Ｖは、ＣＨ２；

（ＩＶ）Ｗは、ＣＨ２；

（Ｖ）ｎは４；
（ＶＩ）Ｙはそれぞれ独立に：
（ｖｉｉ）ハロゲン；または
（ｖｉｉｉ）ハロゲン、ヒドロキシル、－ＣＮ、および－ＮＨ$_2$からなる群から独立に選択される１～２個の基で置換されていてもよい－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）；
（ＶＩＩ）Ｒ^{1}は：
（ｉｘ）Ｈ；または
（ｘ）－ＣＨ$_2$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}であって、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、ＮおよびＯからなる群から選択される１個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい５員または６員のヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は１～５個のＲ^{4}基で置換されていてもよい；
（ＶＩＩＩ）Ｒ^{4}はそれぞれ独立に：
（ｘｉ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；または
（ｘｉｉ）同じ環原子に結合した別のＲ^{4}基と一緒になってオキソ基を形成する；
（ＩＸ）Ｒ^{5}はＨ；および
（Ｘ）Ｒ^{6}は：
（ｘｉｉｉ）Ｈ；または
（ｘｉｖ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；
但し、（Ｉ）（ｉ）であるとき、（ＶＩ）（ｖｉｉ）である。一例では、（Ｉ）である。一例では、（ＩＩ）である。一例では、（ＩＩＩ）である。一例では、（ＩＶ）である。一例では、（Ｖ）である。一例では、（ＶＩ）である。一例では、（ＶＩＩ）である。一例では、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ）、（ＩＸ）、および（Ｘ）である。一例では、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＩＸ）、および（Ｘ）である。一例では、（ｉ）、（ｉｉｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｘ）、（ｘｉ）、（ｘｉｉ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｖ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｉｖ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｖ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。一例では、（ｉｉ）、（ｖｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、（ｉｘ）、（ＩＸ）、および（ｘｉｉｉ）である。

【０１５５】

本明細書の記載において、部分のすべての説明、変形例、実施形態または態様は、記載のそれぞれおよびすべての組み合わせが具体的に且つ個別に列挙されているかのように、他の部分のすべての説明、変形例、実施形態または態様と組み合わせることができることは理解される。例えば、式（Ｉ）の環Ａ部分に関して本明細書に記載されるすべての説明、変形例、実施形態または態様は、すべての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}のすべての説明、変形例、実施形態または態様と組み合わせることができる。
式（Ｉ）のすべての説明、変形、実施形態または態様は、適用可能であれば、本明細書に記載される他の式にも同等に適用され、すべての説明、変形、実施形態または態様が、すべての式について個別に列挙されているかのように等しく説明されることも理解される。例えば、式（Ｉ）のすべての説明、変形、実施形態または態様は、適用可能であれば、本明細書に詳述される任意の式（例えば、式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ），（Ｉ－ｄ）、（Ｉ－ｅ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、（ＩＩ－ｄ

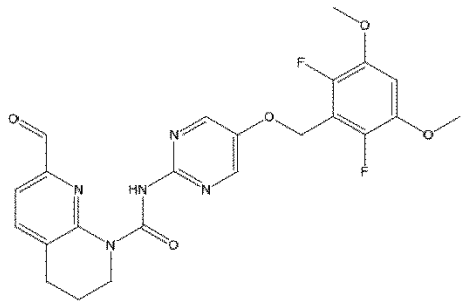
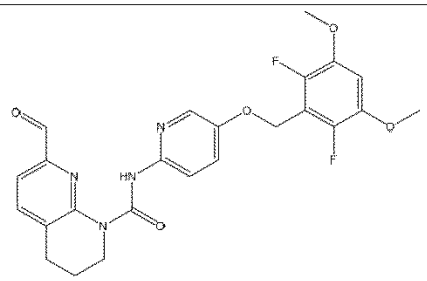
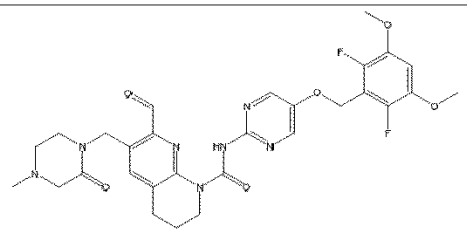
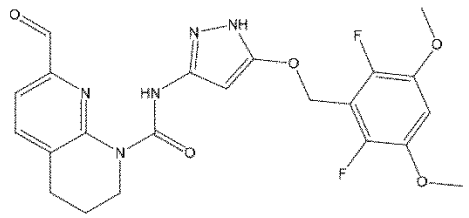
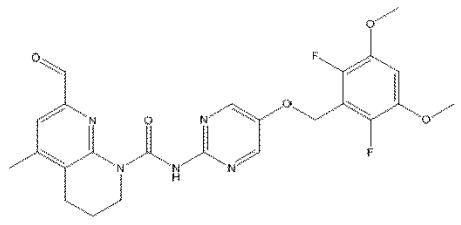
）、（ＩＩ－ｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ－ｃ）、（ＩＩＩ－ｄ）、（ＩＩＩ－ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ），（ＩＶ－ｄ）、（ＩＶ－ｅ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、および（ＶＩ－ａ））にも等しく適用され、すべての式について、すべての説明、実施形態、実施形態、または態様が別々に個別に列挙されているかのように、等しく説明されている。

【０１５６】

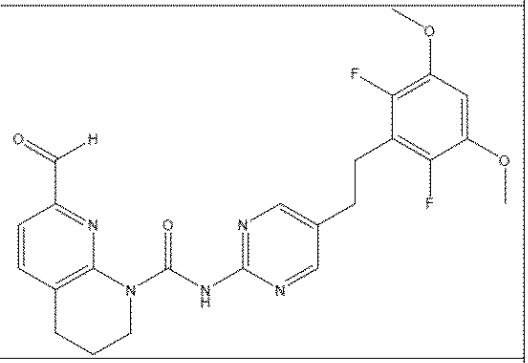
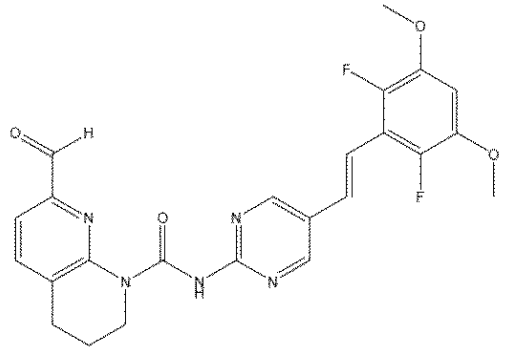
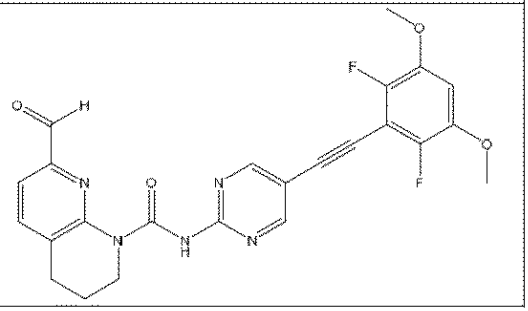
いくつかの実施形態において、表１の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。表１に記載されている特定の化合物は、特定の立体異性体として、および／または非立体化学形態として提示されているが、表１の化合物の任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む、任意またはすべての立体化学形態、ならびに任意の互変異性体または任意の他の形態が本明細書に記載されていると理解される。

【表１－１】

Table 1.

実施例	構造
1	
2	
3	
4	
5	

【表１－２】

実施例	構造
6	
7	
8	

【０１５７】

薬学的に許容される塩などの、本明細書で言及される化合物の塩も提供される。本開示はまた、任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む任意またはすべての立体化学形態、ならびに任意の互変異性体または記載された化合物の他の形態を含む。即ち、ある化合物について、特定のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態などの特定の立体化学形態が所与の化合物について示されていれば、その化合物の任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む任意またはすべての立体化学形態、および任意の互変異性体または他の形態が本明細書に記載されていると理解される。本明細書に記載の任意の化合物の互変異性形態が存在し得る場合、互変異性形態の１つまたはいくつかのみが明示的に示され得るとしても、すべての互変異性形態が意図される。具体的に示されている互変異性型は、溶液中で、または本明細書に記載の方法に従って使用される場合において、主要な形態であってもそうでなくてもよい。

【０１５８】

本開示はまた、本明細書に記載の化合物の、同位体で標識された形態および／または同位体が豊富に存在する形態を意図している。本明細書の化合物は、そのような化合物を構成する１つまたは複数の原子についての非天然の割合での原子同位体を含み得る。いくつかの実施形態では、化合物は、１つまたは複数の原子の一部が同じ元素の同位体で置き換えられている、本明細書に記載の式（Ｉ）の同位体標識化合物またはその変形例などのよ

うに、同位体標識されている。本明細書に記載の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体、例えば^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌが挙げられる。特定の同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈや^{14}Ｃ）は、化合物または基質組織の分布を試験するのに有用である。重水素（^{2}Ｈ）などのより重い同位体を組み込むと、代謝安定性の向上、例えばｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増加、または必要な投与量の減少をもたらす特定の治療上の利点が得られるため、好ましい場合がある。本明細書に記載の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られている標準的な方法および技術によって、または対応する非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を使用する、実施例に記載した手順と同様の手順によって調製することができる。

【０１５９】

本明細書に記載される化合物またはその塩の溶媒和物もまた企図される。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含み、しばしば結晶化の過程で形成される。溶媒が水である場合は水和物が形成され、溶媒がアルコールである場合にアルコレートが形成される。

【０１６０】

本明細書に詳述される化合物は、一態様では、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。実質的に純粋な化合物の組成物など、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に詳述されるような化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。特に明記しない限り、「実質的に純粋」とは、不純物が３５％以下の組成物を意味し、不純物は、組成物の大部分を含む化合物またはその塩以外の化合物を意味する。いくつかの実施形態では、組成物は、含まれる不純物が２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下または５％以下である、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。いくつかの実施形態では、含まれる不純物が、３％以下、２％以下、１％以下または０．５％以下、またはそれ以下である、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。

【０１６１】

適当な容器内に、本明細書に記載の化合物、またはその塩または溶媒和物を含む製品が提供される。容器は、バイアル、ジャー、アンプル、充填済みシリンジ、ｉｖバッグなどである。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、本明細書に詳述される化合物は、経口で生物学的利用可能である。いくつかの実施形態において、本明細書に詳述される化合物は、非経口（例えば、静脈内）投与用に製剤化される。

【０１６３】

本明細書に記載の１つまたはいくつかの化合物は、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物を、当技術分野で知られている薬理学的に許容される担体と組み合わせることによって、医薬品の調製に使用することができる。投薬の治療形態に応じて、担体は様々な形態であり得る。一変形例では、医薬品の製造は、本明細書に開示される方法のいずれか、例えば肝臓癌の治療、で使用するためのものである。

【０１６４】

医薬組成物および製剤

本明細書に記載のプロドラッグ化合物のいずれも、薬学的に許容される組成物として製剤化することができる。

【０１６５】

本明細書に詳述される任意の化合物の医薬組成物が本開示に含まれる。即ち、本開示は、本明細書に詳述される化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を包含する。一態様では、薬学的に許容される塩は、無機酸または有機酸で形成された塩などの酸付加塩である。医薬組成物は、経口、頬

側、非経口、経鼻、局所または直腸投与に適した形態、または吸入による投与に適した形態をとることができる。

【０１６６】

本明細書に詳述される化合物は、一態様では精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。実質的に純粋な化合物の組成物など、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に詳述されるような化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。

【０１６７】

一変形例では、本明細書の化合物は、個体への投与のために調製される合成化合物である。別の変形例では、実質的に純粋な形態の化合物を含む組成物が提供される。別の変形例では、本開示は、本明細書に詳述される化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の変形例では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、および化合物を投与する方法は、本明細書に詳述される任意の化合物またはその形態に適している。

【０１６８】

本明細書に詳述される化合物またはその薬学的に許容される塩は、口腔、粘膜（例えば、鼻、舌下、膣、頬または直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下または静脈内）、局所または経皮送達形態を含む任意の利用可能な送達経路のために製剤化され得る。化合物またはその塩は、適当な賦形剤と共に製剤化して、例えば以下のものが挙げられるがこれらに限定されない送達形態に製剤化することができる：錠剤、カプレット、カプセル（硬質ゼラチンカプセルまたは軟質弾性ゼラチンカプセルなど）、カシェ、トローチ、ロゼンジ、ガム、分散剤、坐剤、軟膏、カタプラズマ（湿布）、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、鼻スプレーまたは吸入剤）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョン）、溶液およびエリキシル。

【０１６９】

本明細書に詳述される化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物またはその塩を薬学的に許容される担体と組み合わせることにより、医薬製剤などの製剤の調製に使用することができる。その系の治療形態（例えば、経皮パッチ vs 経口錠剤）に応じて、担体は様々な形態であり得る。さらに、製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含み得る。化合物を含む製剤はまた、価値のある治療特性を有する他の物質を含み得る。医薬製剤は、既知の薬学的方法によって調製することができる。適当な製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるRemington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)に記載されている。

【０１７０】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、錠剤、コーティング錠、硬質または軟質シェル、エマルジョンまたは懸濁液中のゲルカプセルなどの一般に許容される経口組成物の形態で投与することができる。そのような組成物の調製に使用できる担体の例としては、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。軟質シェルを有するゲルカプセルに許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。さらに、製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含み得る。

【０１７１】

本明細書に記載の化合物はいずれも、記載する任意の剤形で錠剤中に製剤化することができ、例えば、本明細書に記載の化合物またはその塩は、１０ｍｇの錠剤として製剤化することができる。

【０１７２】
本明細書に記載される化合物を含有する組成物もまた記載される。一変形例では、組成物は、化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の変形例では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、ヒトまたは動物用医薬品として使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の方法に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の疾患または障害の処置に使用するためのものである。
【０１７３】
本明細書に記載される化合物および１つまたは複数のさらなる医薬の同時投与のために製剤化された組成物も記載される。同時投与は、同時または任意の順序で順次に行うことができる。本明細書に記載される化合物は、１つまたは複数のさらなる医薬との同時投与のために、同一の剤形（例えば、１個の錠剤または１つのｉｖ）または別個の剤形（例えば、２個の別個の錠剤、２つの別個のｉｖ、または１個の錠剤と１つのｉｖ）で製剤化され得る。さらに、同時投与は、例えば、１）同じ送達経路（例えば、錠剤またはｉｖ）を介した同時送達、２）同じ日に、同じ経路または異なる送達経路を介した連続送達、または３）同じ経路または異なる送達経路を介して異なる日に送達してもよい。
【０１７４】
使用方法
本明細書に記載される、化合物、および本明細書に記載されるいずれかの式で示される化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物などの、本明細書に詳述される化合物および組成物は、本明細書に記載される投与および処置の方法に使用される。化合物および組成物はまた、スクリーニング目的および／または品質管理アッセイを実施するために化合物または組成物を細胞に投与するインビトロ法などのインビトロ法にも使用することができる。
【０１７５】
本明細書において、本明細書に記載の化合物またはいずれかの実施形態、その変形例、または態様、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体の疾患または障害を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物、その薬学的に許容される塩、または組成物は、本明細書に記載の投与量および／または投与方法に従って個体に投与される。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、有効量の本開示の化合物または組成物を細胞または個体に投与することを含む、細胞またはそれを必要とする個体においてＦＧＦＲ４を阻害する方法を提供する。いくつかの変形例では、本明細書で提供される化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ４の阻害に選択的である。したがって、いくつかの実施形態では、有効量の本開示の化合物または組成物を細胞または個体に投与することを含む、細胞またはそれを必要とする個体において、ＦＧＦＲ１と比較して、ＦＧＦＲ４を選択的に阻害する方法を提供する。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、治療を必要とする個体に、有効量の、式（Ｉ）、または式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、（ＩＩ－ｄ）、（ＩＩ－ｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ－ｃ）、（ＩＩＩ－ｄ）、（ＩＩＩ－ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、（ＩＶ－ｄ）、（ＩＶ－ｅ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、または（ＶＩ－ａ）などの、任意の関連式で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、ＦＧＦＲ４活性によって媒介される状態を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、状態は、肝臓癌などの癌である。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、それを必要とする個体に、有効量の、式（Ｉ）または式（Ｉ

ａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、（ＩＩ－ｄ）、（ＩＩ－ｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ－ｃ）、（ＩＩＩ－ｄ）、（ＩＩＩ－ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、（ＩＶ－ｄ）、（ＩＶ－ｅ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、または（ＶＩ－ａ）などの任意の関連式で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、癌を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道または膵臓の癌である。いくつかの実施形態では、癌は肝臓癌である。いくつかの実施形態において、癌は、肝臓から発生したか、または肝臓へと拡大した癌である。いくつかの実施形態では、癌は肝細胞癌（ＨＣＣ）である。

【０１７９】

一態様では、本明細書は、治療有効量の化合物または組成物を個体に投与することを含む、ＦＧＦＲ４活性の調節によって、個体における癌の病状および／または症候が防止される、阻害される又は改善される、癌を処置する方法を提供する。一実施形態では、本明細書は、治療有効量の化合物または組成物を個体に投与することを含む、ＦＧＦＲ４活性の調節によって、個体における癌の病状および／または症候が防止される、癌を処置する方法を提供する。本明細書は、治療有効量の化合物または組成物を個体に投与することを含む、FGFR4活性の調節によって、個体における癌の病状および／または症候が阻害される、癌を処置する方法を提供する。一実施形態では、本明細書は、治療有効量の化合物または組成物を個体に投与することを含む、ＦＧＦＲ４活性の調節によって、個体における癌の病状および／または症候が改善される、癌を処置する方法を提供する。

【０１８０】

別の態様では、本明細書は、癌を発症するリスクのある個体（ヒトなど）におけるチミジル酸合成酵素活性によって媒介される癌の発症および／または進行を遅らせる方法を提供する。進行の遅延は、個体または個体が癌を発症しない場合の予防を含み得ると理解される。

【０１８１】

一態様では、本明細書は、本明細書に記載される治療有効量の化合物または組成物を個体に投与することを含む、それを必要とする個体における癌の発症および／または進行を遅らせる方法である。いくつかの実施形態において、癌は、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道、または膵臓の癌である。いくつかの実施形態において、癌は、肝臓から発生したか、または肝臓へと拡大した癌である。一態様では、本明細書は、治療有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を個体に投与することを含む、それを必要とする個体における肝臓癌の発症および／または進行を遅らせる方法を提供する。一変形例では、本明細書は、治療有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を個体に投与することを含む、それを必要とする個体の肝臓で発生した癌の発症および／または進行を遅らせる方法を提供する。一変形例では、本明細書は、治療有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を個体に投与することを含む、それを必要とする個体の肝臓へと拡大した癌の発症および／または進行を遅らせる方法を提供する。一態様では、本明細書は、治療有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を個体に投与することを含む、それを必要とする個体における肝細胞癌（ＨＣＣ）の発症および／または進行を遅らせる方法を提供する。

【０１８２】

一態様では、本明細書は、治療に使用するための式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書は、癌の治療に使用するための、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩またはそのような化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道、または膵臓の癌の治療に使用するための、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩またはそのような化合物またはその薬学的

に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、肝細胞癌（ＨＣＣ）の治療に使用するための、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩またはそのような化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【０１８３】

別の実施形態では、癌の治療のための医薬の製造における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施形態では、肝臓、結腸直腸、肛門、乳房、胃腸、皮膚、胃、食道、または膵臓癌の治療のための医薬の製造における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、医薬は、肝臓癌の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬は、肝臓から発生したか、または肝臓へと拡大した癌の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬は、肝細胞癌（ＨＣＣ）の治療のためのものである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、個体または患者は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、患者は霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、または齧歯動物である。いくつかの実施形態では、患者は霊長類である。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、ヒトは、少なくとも１８歳、少なくとも２１歳、少なくとも３０歳、少なくとも５０歳、少なくとも６０歳、少なくとも６５歳、少なくとも７０歳、少なくとも７５歳、少なくとも８０歳または少なくとも８５歳のいずれかである。いくつかの実施形態では、ヒトは子供である。いくつかの実施形態において、ヒトは、約２１歳以下、約１８歳以下、約１５歳以下、約１０歳以下、約５歳以下、約４歳以下、約３歳以下、約２歳以下、または約１歳以下である。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本方法は、１つまたは複数のさらなる医薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、放射線を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、１つまたは複数のさらなる医薬および放射線を投与することをさらに含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本方法は、白金ベースの薬剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、オキサリプラチンまたはシスプラチンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、トポイソメラーゼＩ阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、イリノテカンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、マイトマイシンおよび／またはメトトレキサートを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、マイトマイシンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、メトトレキサートを投与することをさらに含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本方法は、タキサンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、タキサンおよび白金ベースの薬剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、ドセタキセルまたはパクリタキセルを投与することをさらに含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、本方法は、肝臓癌の処置に有用な１つまたは複数のさらなる薬剤（例えば、Ｖａｌｌａｎｕｅｖａ，Ａ．（２０１９）Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３８０:１４５０－６２に開示の）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、カボザンチニブ－Ｓ－マレート、ペムブロリズマブ、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、ニボルマブ、レゴラフェニブ、またはそれらの組み合わせである１つまたは複数のさらなる薬剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、カボザンチニブ－Ｓ－マレートを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、

ペムブロリズマブを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、レンバチニブメシル酸塩を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、ソラフェニブトシル酸塩を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ニボルマブを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、レゴラフェニブを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、ラムシルマブを投与することをさらに含む。

【０１８９】

投与量と投与方法

個体（ヒトなど）に投与される、本明細書に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩の用量は、具体的な化合物またはその塩、投与方法、および特定の癌（処置中のがんの種類やステージなど）によって異なる。いくつかの実施形態において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩の量は、治療上有効な量である。

【０１９０】

本明細書に記載される化合物またはその塩は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口および経皮を含む様々な経路を介して患者に投与され得る。

【０１９１】

本化合物の有効量は、一態様では、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇの間の用量であり得る。本開示の化合物の有効量または用量は、例えば、投与の形態もしくは経路または薬物送達、薬物動態、処置する疾患の重症度と経過、対象者の健康状態、コンディションおよび体重などの常套的な要因を考慮に入れて、モデリング、用量漸増、または臨床試験などの常套法によって確認することができる。例示的な用量としては、１日あたり約０．７ｍｇ～７ｇ、または１日あたり約７ｍｇ～３５０ｍｇ、または１日あたり約３５０ｍｇ～１．７５ｇ、または１日あたり約１．７５～７ｇの範囲である。

【０１９２】

本明細書に記載される任意の方法は、一態様では、有効量の本明細書に記載される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を個体に投与することを含み得る。

【０１９３】

本明細書に記載される化合物または組成物は、効果的な投薬レジメンに従って、所望の時間または期間、例えば、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約６か月、または少なくとも約１２か月以上、場合によっては、その個体の生涯にわたって投与し得る。一変形例では、本化合物は、毎日または断続的なスケジュールで投与される。本化合物は、ある期間にわたって継続的に（例えば、少なくとも１日１回）個体に投与することができる。投薬頻度はまた、１日１回未満、例えば、約１週間に１回の投薬でもよい。投薬頻度は、１日１回より多く、例えば、１日２回または３回でもよい。投薬頻度はまた、「休薬期間」を含めて断続的であってもよい（例えば、７日間の１日１回の投薬に続き７日間の無投薬の１４日間を、例えば約２ヶ月、約４ヶ月、約２ヶ月、約６ヶ月以上にわたって繰り返す）。投与頻度のいずれも、本明細書に記載の任意の化合物を本明細書に記載の任意の投与量で用いることができる。

【０１９４】

製品およびキット

本開示はさらに、本明細書に記載の化合物またはその塩、本明細書に記載の組成物、または本明細書に記載の１つまたは複数の単位投与量を適当なパッケージング内に含む製品を提供する。特定の実施形態では、製品は、本明細書に記載の任意の方法に使用するためのものである。適当なパッケージングは当技術分野で知られており、例えば、バイアル、ベッセル、アンプル、ボトル、ジャー、フレキシブルなパッケージングなどが挙げられる。製品は、さらに滅菌および／または密封することができる。

【０１９５】

本開示はさらに、本明細書に記載の１つまたは複数の化合物または本明細書に記載の化

合物を含む組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットを提供する。キットには、本明細書に開示される任意の化合物を用いることができる。一変形例では、キットには、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩が用いられる。キットは、本明細書に記載の任意の１つまたは複数の用途に使用することができ、したがって、本明細書に記載の任意の疾患、例えば肝臓、結腸直腸、肛門、乳房胃腸、皮膚、胃、食道および膵臓の癌を含む癌、の処置のための説明書を含むことができる。いくつかの実施形態において、癌は、肝臓から発生した癌であるか、または肝臓へと拡大した癌である。いくつかの実施形態において、癌は、肝細胞癌（ＨＣＣ）である。

【０１９６】

キットは、場合により、１つまたは複数のさらなる医薬を含む容器をさらに含み、このキットは、有効量の１つまたは複数のさらなる医薬で対象を処置するための添付文書上または添付文書内の説明書をさらに含む。１つまたは複数のさらなる医薬は、カボザンチニブ－Ｓ－マレート、ペムブロリズマブ、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、ニボルマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、またはそれらの組み合わせであり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、カボザンチニブ－Ｓ－リンゴ酸塩であり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、ペムブロリズマブであり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、レンバチニブメシル酸塩であり得るであり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、ソラフェニブトシル酸塩であり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、ニボルマブであり得る。１つまたは複数のさらなる医薬は、レゴラフェニブであり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、ラムシルマブを投与することをさらに含む。

【０１９７】

キットは通常、適当なパッケージを含んでなる。キットは、本明細書に記載の任意の化合物を含む１つまたは複数の容器を含んでなる。各コンポーネント（複数のコンポーネントがある場合）は、別々の容器に入れるか、交差反応性と貯蔵寿命が許す限り、いくつかのコンポーネントを１つの容器中に組み合わせて入れることができる。

【０１９８】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数回投与のパッケージ）、またはサブユニット投与であり得る。例えば、ある特定の十分な用量の本明細書に開示される化合物および／または本明細書に詳述される疾患に有用なさらなる薬学的に活性な化合物を含むキットを提供して、例えば１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、３か月、４か月、５か月、７か月、８か月、９か月またはそれ以上の長期間、個体の効果的な処置を提供することができる。キットには、複数の単位用量の化合物と使用説明書を含んでいてもよく、薬局（病院の薬局や調剤薬局など）での保管と使用に十分な量でパッケージ化されていてもよい。

【０１９９】

キットは、場合により、本開示の方法のコンポーネントの使用に関する説明書一式、通常は記載された説明書（電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容される）を含み得る。キットに含まれている説明書には、通常、コンポーネントと個体へのその投与に関する情報が含まれている。

【０２００】

一般的合成法

本開示の化合物は、以下に一般的に記載されるようないくつかの製法によって、より具体的には以下の実施例（以下の実施例に記載されるスキームなど）によって調製することができる。以下の製法の説明において、示された式中に使用される記号は、本明細書の式に関連して上に記載した基を表すと理解されたい。

【０２０１】

以下の製造例に記載されている中間体は、エステルなどの、多数の窒素、ヒドロキシおよび酸保護基を含み得る。保護基は、特定の反応条件や実行される具体的な変換に応じて、それぞれ同じであっても異なっていてもよい。保護および脱保護の条件は当業者によく知られており、文献に記載されている。例えば、Greene and Wuts, Protective Gro

ups in Organic Synthesis, (T. Greene and P. Wuts, eds., 2d ed. 1991)を参照。

【０２０２】

以下のスキームでは、明確化のため、立体化学中心は特定せず、特定の置換基を削除しているが、スキームの教示を限定することを意図したものではない。さらに、個々の異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーは、選択的結晶化技術またはキラルクロマトグラフィーなどの方法によって、本発明の化合物の合成において任意の都合のよい時点で当技術分野の通常の技術の１つによって分離または分割することができる（例えば、J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley－Interscience, 1994を参照）。

【０２０３】

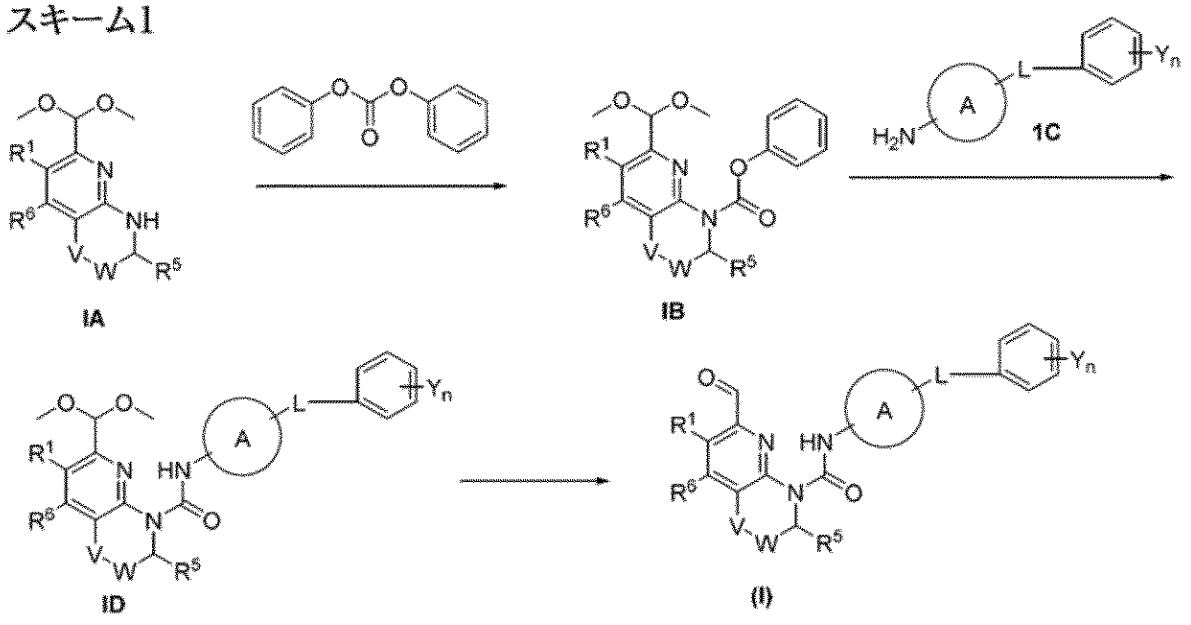
本発明の化合物またはその塩は、当技術分野で知られている様々な手順によって調製することができ、そのいくつかを以下の実施例に示す。記載された経路のそれぞれについての具体的な合成工程は、本発明の化合物またはその塩を調製するために、種々の方法で組み合わせることができる。各工程の生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、トリチュレーションおよび結晶化を含む当技術分野で周知の慣用法によって回収することができる。試薬および出発物質は、当業者が容易に入手可能である。それ以外のものは、既知の構造的に類似した化合物の合成および任意の新規の手順を含む以下の実施例に記載される手順に類似する有機およびヘテロ環化学の標準的な技術によって製造し得る。

【０２０４】

式（Ｉ）化合物は、スキーム１（式中、環Ａ部分、Ｌ、Ｙ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は式（Ｉ）について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形である）に従って調製することができる。

【化７１】

スキーム1



【０２０５】

一般式ＩＡのアミンを炭酸ジフェニルでアシル化すると、一般式ＩＢのカルバメートが得られ、これを一般式ＩＣのアミンと反応させて、一般式ＩＤのカルバミドを得ることができる。その後のアセタール基の除去による脱保護により、式（Ｉ）の化合物が得られる。

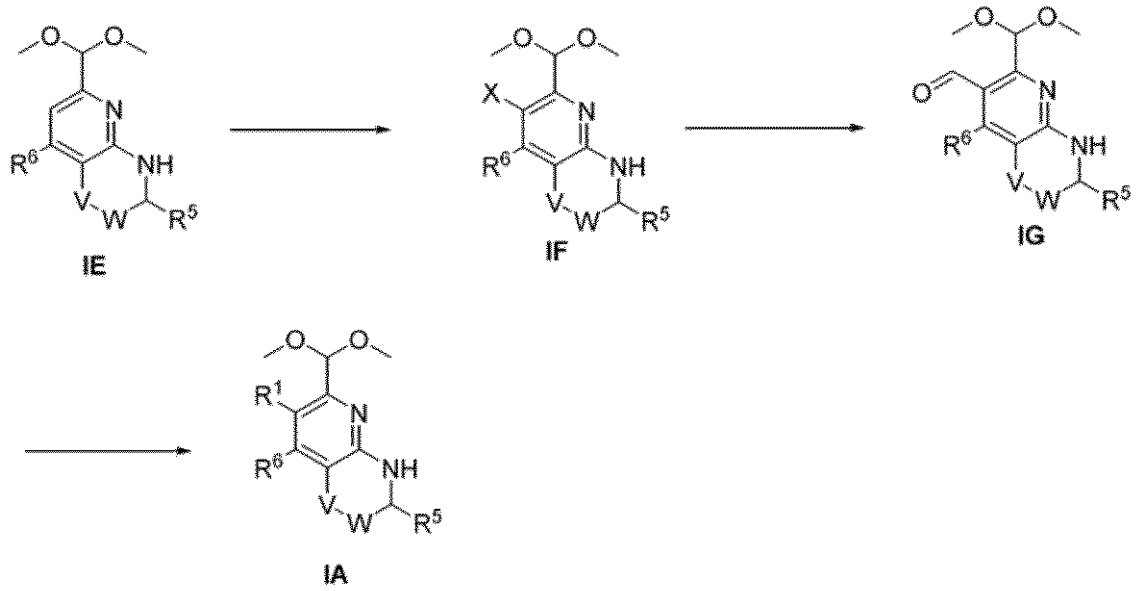
【０２０６】

一般式ＩＡの化合物は、スキーム２（式中、Ｖ、Ｗ、Ｒ１、Ｒ５、およびＲ６は、は式

（Ｉ）について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形であり、Ｘはハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である）に従って調製することができる。

【化７２】

スキーム2



【０２０７】

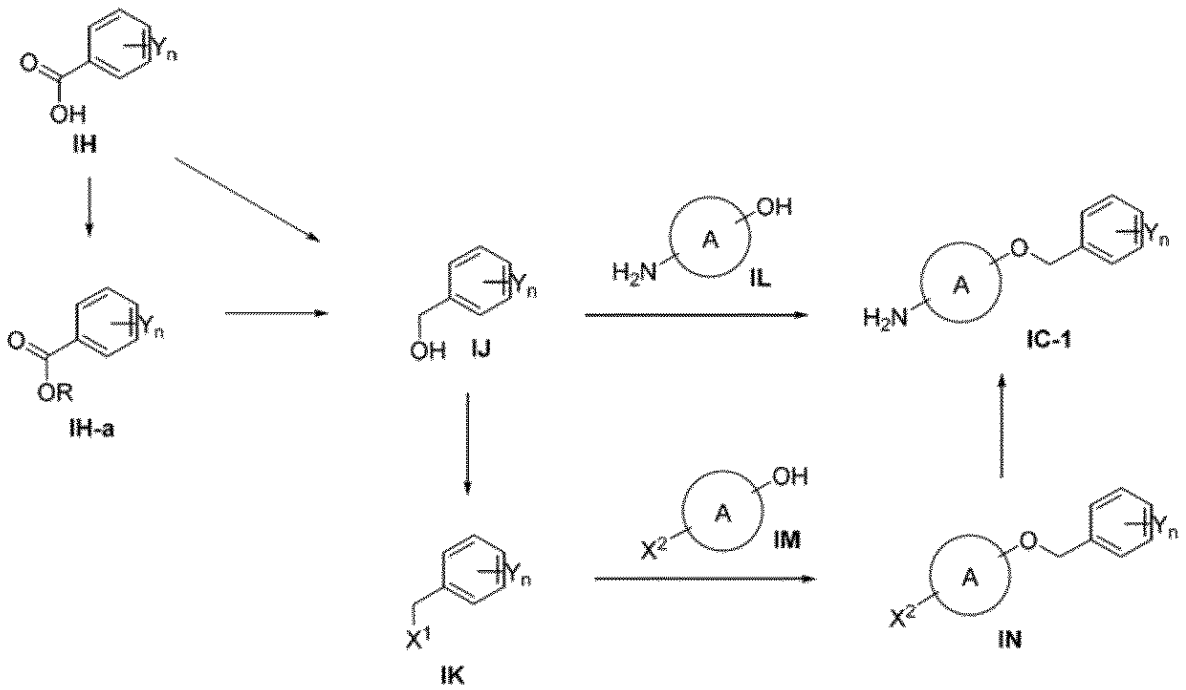
一般式ＩＥの化合物のハロゲン化により、一般式ＩＦの化合物が得られる。一般式ＩＦの化合物のホルミル化により、一般式ＩＧの化合物が得られ、これをさらに反応させて一般式ＩＡの化合物が得られる。

【０２０８】

一般式ＩＣ－１の化合物は、スキーム３（式中、環Ａ部分、Ｙ、およびｎは式（Ｉ）について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形であり、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル；Ｘ^{1}は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＭｓ、ＯＴｓ、または他の適切な脱離基；およびＸ^{2}は、ＢｒまたはＩである）に従って調製することができる。

【化７３】

スキーム3



【０２０９】

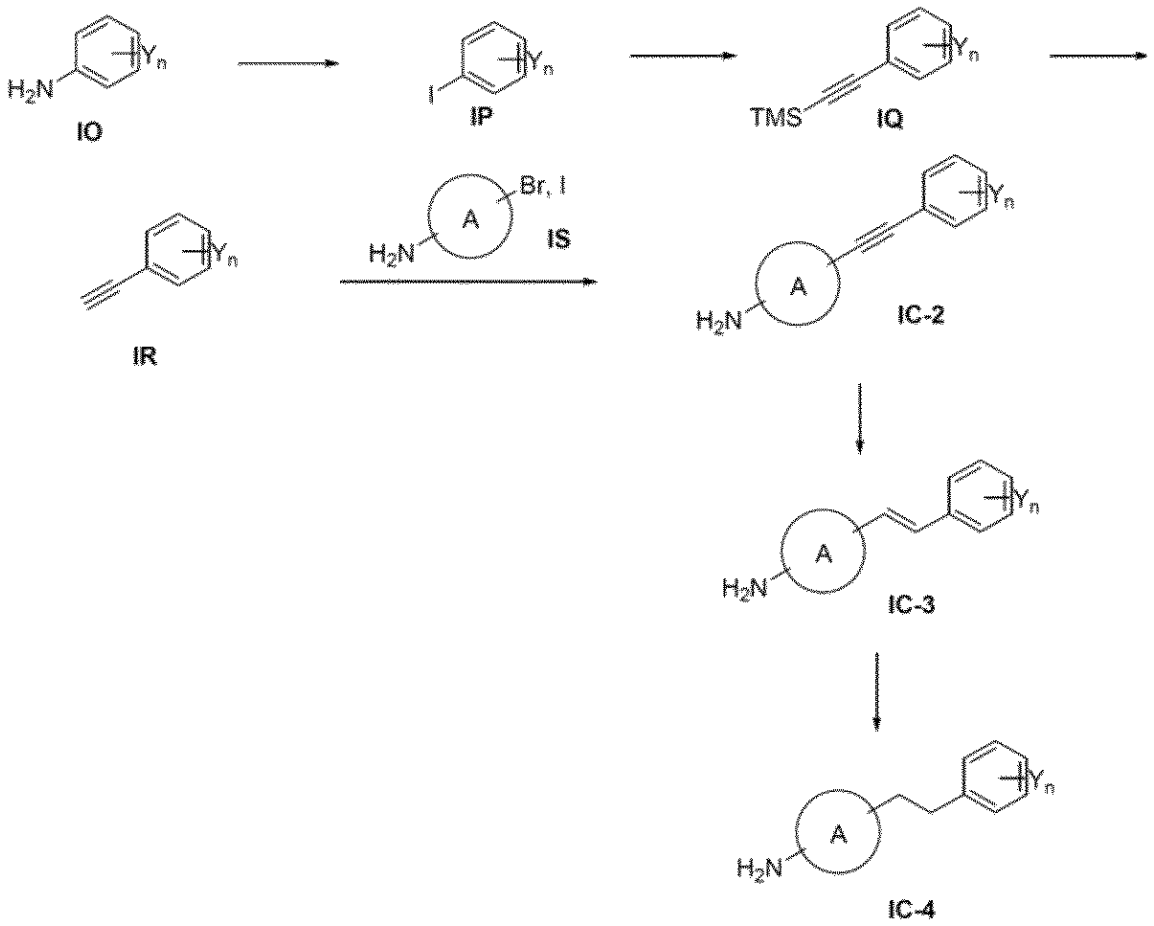
一般式ＩＨのカルボン酸のエステル化により、一般式ＩＨ－ａの化合物が得られ、これを還元し一般式ＩＪのアルコールが得られる。あるいは、一般式ＩＨのカルボン酸を、一般式ＩＪのアルコールに直接還元することができる。一般式ＩＪのアルコールは、一般式ＩＫのハロゲン化アルキルに変換することができ、これは、一般式ＩＭのアルコールとの求核置換反応により、一般式ＩＮのエーテルが得られる。一般式ＩＣ－１の化合物は、一般式ＩＮの化合物から調製することができる。あるいは、一般式ＩＪのアルコールと一般式ＩＬのアルコールとの間の脱水反応により、一般式ＩＣ－１の化合物が得られる。

【０２１０】

一般式ＩＣ－２、ＩＣ－３、またはＩＣ－４の化合物は、スキーム４（式中、環Ａ部分、Ｙ、およびｎは、式（Ｉ）について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形である）に従って調製することができる。

【化７４】

スキーム4



【０２１１】

一般式ＩＯのアニリンの芳香族置換により、一般式ＩＰのヨードベンゼンが得られ、これをアルキニル化して一般式ＩＱの化合物が得られる。その後の一般式ＩＱの化合物の脱保護により、一般式ＩＲのアリールアセチレンが得られる。一般式ＩＲの末端アルキンと一般式ＩＳのハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールとのカップリングにより、一般式ＩＣ－２のエチンが得られる。一般式ＩＣ－２の化合物は、水素化を受けて一般式ＩＣ－３のエタンを生成し、さらに水素化して式ＩＣ－４のエタンを得ることができる。

【実施例】

【０２１２】

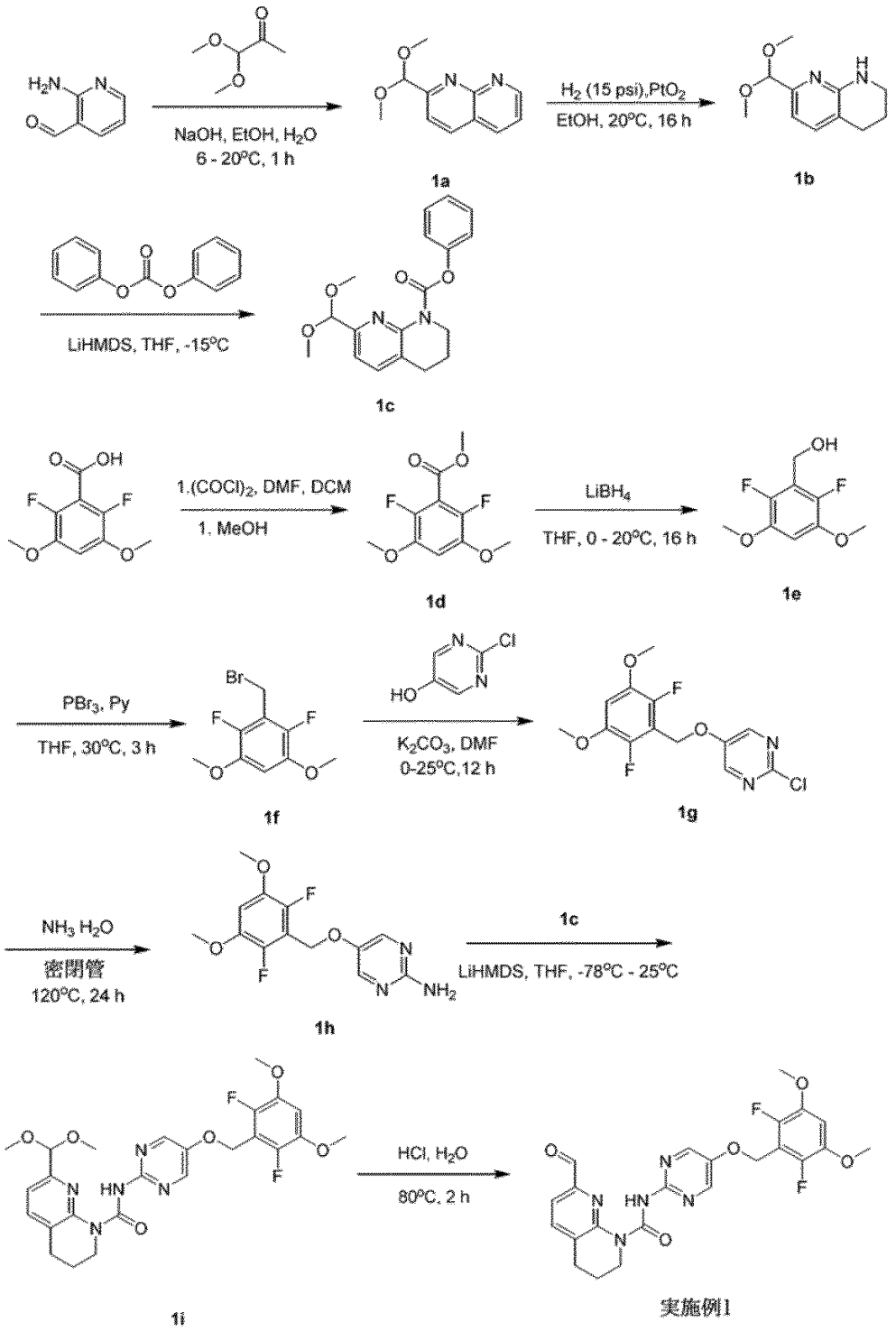
本開示は単なる例示として記載するものであり、一部分の組み合わせと配置における多くの変更が、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、当業者によって実施することができると理解される。

【０２１３】

記載した実施例における化学反応は、本明細書に開示される多くの他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本開示の化合物を調製するための代替方法は、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、本開示よる例示されていない化合物の合成は、当業者に明らかな改変によって、例えば、記載されたもの以外の当業者に知られている他の適切な試薬を利用することによって、干渉する基を適切に保護することによって、または反応条件、試薬、および出発物質の常套的な変更を行うことによって首尾よく実行することができる。あるいは、本明細書に開示されるかまたは当技術分野で知られている他の反応は、本開示の他の化合物を調製するために適用可能であると認識される。

【０２１４】
実施例で使用される略語として、下記のものが挙げられる：ＤＣＭ：ジクロロメタン；ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド；ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル；ＥｔＯＨ：エタノールまたはエチルアルコール；^{1}Ｈ ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴；ＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー－質量分析；ＬｉＨＭＤＳ：リチウムヘキサメチルジシラジド；ＭｅＯＨ：メタノールまたはメチルアルコール；Ｐｙ：ピリジン；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン；およびＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー。
【０２１５】
実施例Ｓ１：Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化７５】



２－（ジメトキシメチル）－１，８－ナフチリジン（１ａ）の合成

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）およびＨ２Ｏ（２．２ｍＬ）中の２－アミノニコチンアルデヒド（１ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）および１，１－ジメトキシプロパン－２－オン（１．２６ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ２下、６℃でＮａＯＨ（５Ｍ、２．１３ｍＬ）の溶液を一度に加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝０：１、Ｒｆ＝０．４９）は、反応物が完全に消費され、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｈ２Ｏ（２０ｍＬ＊３）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して１ａを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 9.14 (dd、J ＝1.9、4.3 Hz、1H)、8.29－8.16 (m、2H)、7.80 (d、J ＝8.4 Hz、1H)、7.52 (dd、J ＝4.3、8.0 Hz、1H)、5.49 (s、1H)、3.58－3.50 (m、6H).

【０２１６】

７－（ジメトキシメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（１ｂ）の合成

エタノール（１５ｍＬ）中の２－（ジメトキシメチル）－１，８－ナフチリジン（１ａ）（１．４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、でPtO_2（５３．８５ｍｇ、２３７．１３ｕｍｏｌ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ、R_f＝０．４）は、１ａが完全に消費され、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＥｔＯＡｃ）で精製して１ｂを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 7.17 (d、J ＝7.3 Hz、1H)、6.71 (d、J ＝7.3 Hz、1H)、5.11 (s、1H)、3.44－3.39 (m、2H)、3.38 (s、6H)、2.73 (t、J ＝6.3 Hz、2H)、1.98－1.85 (m、2H).

【０２１７】

フェニル７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｃ）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の７－（ジメトキシメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（１ｂ）（１８０ｍｇ、８６４．３２μｍｏｌ）と炭酸ジフェニル（３７０．３０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の混合物にＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１．２１ｍＬ）を、N_2下、－１５℃で滴下した。混合物を－１５℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ、R_f＝０．８）は、１ｂが完全に消費され、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル１０：１から５：１）で精製して１ｃを得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6) δ 7.65 (d、J ＝7.7 Hz、1H)、7.47－7.33 (m、2H)、7.29－7.16 (m、4H)、5.21－5.12 (m、1H)、3.89－3.76 (m、2H)、3.30－3.21 (m、6H)、2.82 (t、J ＝6.5 Hz、2H)、2.08－1.85 (m、2H).

【０２１８】

メチル２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ安息香酸（１ｄ）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ安息香酸（４００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１３．４０ｍｇ、１８３．３６ｕｍｏｌ）および$(COCl)_2$（３４９．０９ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を、N_2下、０℃で一度に加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次に、ＭｅＯＨ（７９１．８０ｍｇ、２４．７１ｍｍｏｌ）を滴加した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、R_f＝０．６）は、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル１：０から１０：１）で精製して１ｄを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 6.74 (t、J ＝7.9 Hz、1H)、3.97 (s、3H)、3.90 (s、6H).

【０２１９】

（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）メタノール（１ｅ）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ安息香酸メチル（１ｄ）（３８０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、０℃で、$LiBH_4$（１０６．９６ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、R_f＝０．４）は、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl溶液（１ｍＬ）でクエ

ンチした。混合物を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解した。混合物をＨ２Ｏ（１０ｍＬ＊２）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル１０：１から４：１）で精製して１ｅを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 6.63 (t、Ｊ＝8.2 Hz、1H)、4.81 (d、Ｊ＝6.6 Hz、2H)、3.89 (s、6H).

【０２２０】

３－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（１ｆ）の合成

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）メタノール（１ｅ）（３１０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（６．０１ｍｇ、７５．９２μｍｏｌ）、次にＰＢｒ３（４１１．００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を、Ｎ２下、３０℃で滴加した。混合物を３０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、Ｒｆ＝０．８）は、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）で精製して１ｆを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 6.63 (t、Ｊ＝8.2 Hz、1H)、4.54 (t、Ｊ＝1.4 Hz、2H)、3.89 (s、6H).

【０２２１】

２－クロロ－５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン（１ｇ）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－クロロピリミジン－５－オール（７３．３１ｍｇ、５６１．６６μｍｏｌ）の混合物に、Ｋ２ＣＯ３（１９４．０６ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を０℃で一度に加え、次に３－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（１ｆ）（１５０ｍｇ、５６１．６６μｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃に加熱し、１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、Ｒｆ＝０．７）は、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に注ぎ、Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ＊３）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した後、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）で精製して、１ｇ（１５０ｍｇ、４７３．６５μｍｏｌ、８４．３３％収率）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 8.38 (s、2H)、6.71 (t、Ｊ＝8.2 Hz、1H)、5.25 (t、Ｊ＝1.4 Hz、2H)、3.91 (s、6H).

【０２２２】

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（１ｈ）の合成

ＮＨ３．Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ、２８％）中の２－クロロ－５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン（１ｇ）（１５０ｍｇ、４７３．６５μｍｏｌ）の溶液を、密封されたチューブ内で１２０℃にて２４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．４）は、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物をＨ２Ｏでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ＊４）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）で精製して１ｈを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ 8.11 (s、2H)、6.68 (t、Ｊ＝8.1 Hz、1H)、5.12 (s、1H)、5.24－4.97 (m、1H)、4.82 (s、2H)、3.99－3.79 (m、6H).

【０２２３】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－

１（２Ｈ）－カルボキサミド（１ｉ）の合成

－７８℃に冷却したＴＨＦ（２ｍＬ）中の５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（１ｈ）（０．０２５ｇ、８４．１０μｍｏｌ）の溶液に、－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１６８．２０μＬ）、続いて－７８℃でフェニル７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｃ）（３０．３８ｍｇ、９２．５１μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残留物を水（２ｍＬ）に注いだ。水相を酢酸エチル（５ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２ｍＬ＊２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．５）により精製して、１ｉを得た。

ＭＳ massの計算値 $[M+H]^+$（$C_{25}H_{27}F_2N_5O_6$）として ＭＳ 532.2、ＭＳ 実測値 ＭＳ 532.1.

【０２２４】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例１）の合成

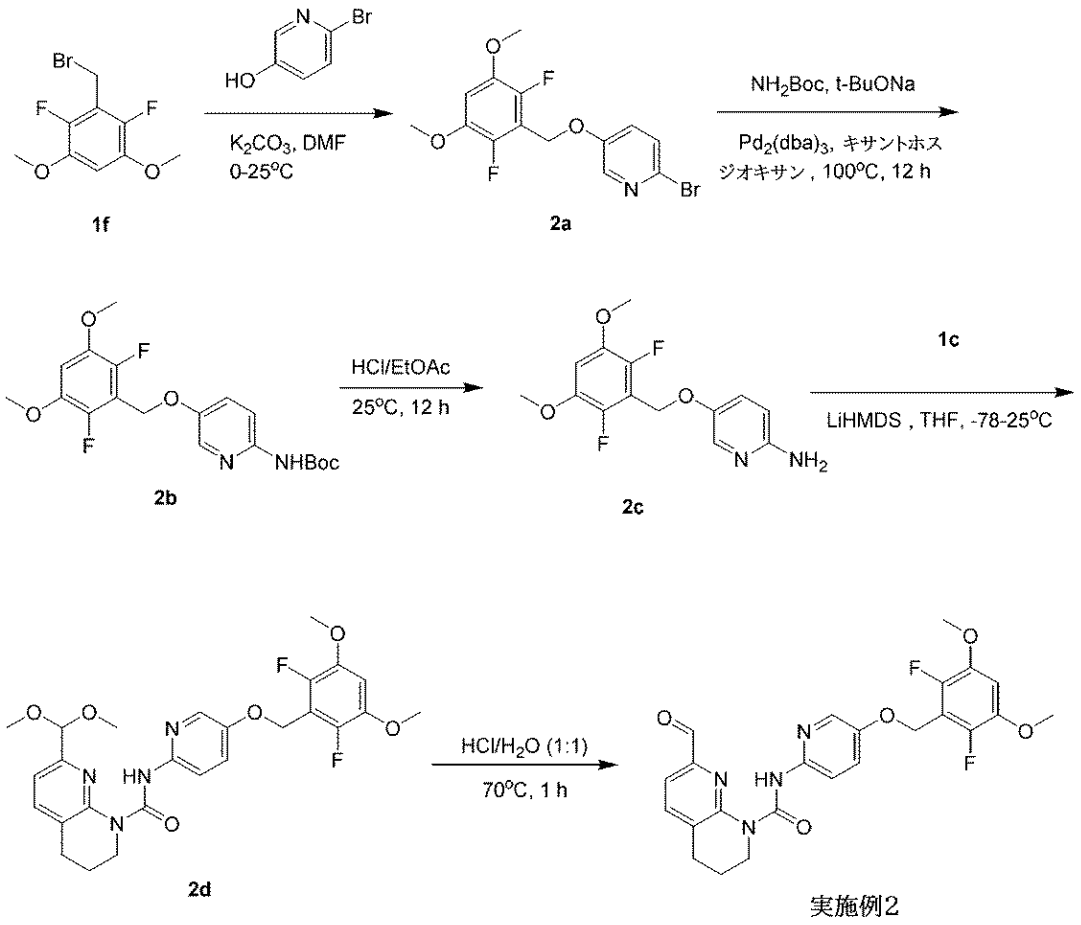
ＨＣｌ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のＮ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（１ｉ）（３０ｍｇ、５６．４４μｍｏｌ）の溶液を８０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮して、実施例１の化合物を得た。

ＭＳ massの計算値 $[M+H]^+$（$C_{23}H_{21}F_2N_5O_5$）として ＭＳ 486.4、ＭＳ 実測値 ＭＳ 486.1；^{1}H ＮＭＲ（400 ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ6）δ ppm 13.41（ｓ、１Ｈ）9.92（ｓ、１Ｈ）8.53（ｓ、２Ｈ）7.91（ｄ、Ｊ＝7.5 Ｈｚ、１Ｈ）7.64（ｄ、Ｊ＝7.5 Ｈｚ、１Ｈ）7.09（ｔ、Ｊ＝8.5 Ｈｚ、１Ｈ）5.28（ｓ、２Ｈ）3.95（ｄ、Ｊ＝5.5 Ｈｚ、２Ｈ）3.88（ｓ、６Ｈ）2.94（ｔ、Ｊ＝6.0 Ｈｚ、２Ｈ）1.94（ｓ、２Ｈ）.

【０２２５】

実施例Ｓ２：Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化７６】



２－ブロモ－５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン（２ａ）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－ブロモピリジン－３－オール（６５．１５ｍｇ、３７４．４４μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１２９．３８ｍｇ、９３６．０９μｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃に冷却した後、３－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（１ｆ）（０．１ｇ、３７４．４４μｍｏｌ）を０℃で加えた。次に混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残留物を氷水（５ｍＬ）に注ぎ、５分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキを真空中で濃縮して２ａを得た。

^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ ppm 8.15（d、J＝3.1 Hz、1 H）7.39（d、J＝8.7 Hz、1 H）7.21（dd、J＝8.7、3.2 Hz、1 H）6.69（t、J＝8.1 Hz、1 H）5.18（t、J＝1.4 Hz、2 H）3.87－3.94（s、6 H）.

【０２２６】

ｔｅｒｔ－ブチル（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）カルバメート（２ｂ）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中の２－ブロモ－５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン（２ａ）（５０ｍｇ、１３８．８３μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（１６．２６ｍｇ、１３８．８３μｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（４０．０３ｍｇ、４１６．４９μｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１２．７１ｍｇ、１３．８８μｍｏｌ）およびキサントホス（２４．１０ｍｇ、４１．６５μｍｏｌ）を、N_2下で添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残留物を水（２ｍＬ）に注いだ。水相を酢酸エチル（２ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１ｍＬ＊１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔ

ｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％－５５％、１０分）で精製して２ｂを得た。
^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ ppm 8.01（d、Ｊ＝2.8 Hz、１Ｈ）7.87（d、Ｊ＝9.0 Hz、１Ｈ）7.53（s、１Ｈ）7.35（dd、Ｊ＝9.1、2.9 Hz、１Ｈ）6.67（t、Ｊ＝8.1 Hz、１Ｈ）5.15（s、２Ｈ）3.84－3.95（m、６Ｈ）1.53（s、９Ｈ）.

【０２２７】

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－アミン（２ｃ）の合成

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ、４Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）カルバメート（２ｂ）（５０ｍｇ、１２６．１４μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して２ｃを得た。

ＭＳ massの計算値［M+H］$^+$（$C_{14}H_{14}F_2N_2O_3$）として ＭＳ 297.1、ＭＳ 実測値 ＭＳ 297.2.

【０２２８】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（２ｄ）の合成

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－アミン（２ｃ）（２０ｍｇ、６０．１１μｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１２０．２２μＬ）およびフェニル７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｃ）（１９．７４ｍｇ、６０．１１μｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残留物を水（２ｍＬ）に注いだ。水相を酢酸エチル（５ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２ｍＬ＊２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０／１、Ｒｆ＝０．５）により精製して、２ｄを得た。

ＭＳ massの計算値［M+H］$^+$（$C_{26}H_{28}F_2N_4O_6$）として ＭＳ 531.2、ＭＳ 実測値 ＭＳ 531.1.

【０２２９】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例２）の合成

H_2O（１ｍＬ）およびＨＣｌ（１ｍＬ）中のＮ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（２ｄ）（０．０１ｇ、１８．８５μｍｏｌ）の溶液を７０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：HUAPU C8 Extreme BDS 150＊30＊5u；移動相：［水（0.04％HCl）－ACN］；Ｂ％：30％－60％、11分）で精製して実施例２の化合物を得た。

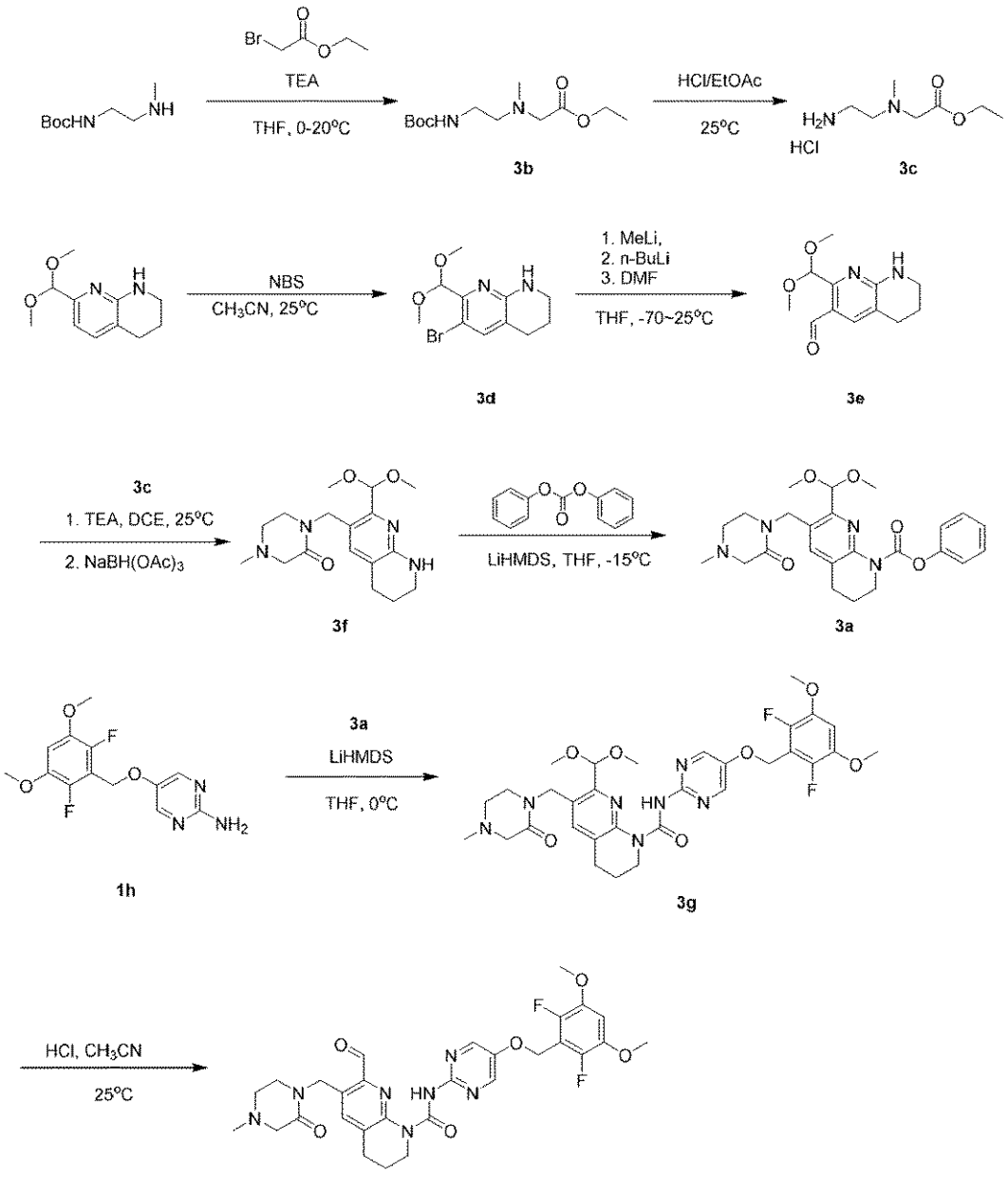
ＭＳ massの計算値［M+H］$^+$（$C_{25}H_{27}F_2N_5O_6$）として ＭＳ 485.3、ＭＳ 実測値 ＭＳ 485.2；^{1}H NMR（400 MHz、DMSO－d6）δ ppm 9.97（s、１Ｈ）8.13（s、１Ｈ）8.03（d、Ｊ＝9.2 Hz、１Ｈ）7.92（d、Ｊ＝7.8 Hz、１Ｈ）7.66（d、Ｊ＝7.6 Hz、１Ｈ）7.58（dd、Ｊ＝9.0、2.8 Hz、１Ｈ）7.09（t、Ｊ＝8.4 Hz、１Ｈ）5.19（s、２Ｈ）3.98－4.03（m、２Ｈ）3.89（s、６Ｈ）2.97（d、Ｊ＝6.2 Hz、３Ｈ）1.96（s、２Ｈ）.

【０２３０】

実施例Ｓ３：Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－６－（（４－メチル－２－オキソピペラジン－１）－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カル

ボキサミドの合成

【化７７】



実施例3

エチル２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）アセテート（３ｂ）の合成

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバメート（３ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．２３ｇ、５１．６５ｍｍｏｌ、７．１９ｍＬ）の混合物に、２－ブロモ酢酸エチル（２．８８ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ、１．９０ｍＬ）を０℃で加えた。反応混合物を２０℃で１８時間撹拌すると白色固体が沈殿した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１５ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）で精製して、３ｂを得た。

^1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ＝5.18（br s、1H）、4.19（q、J＝7.3 Hz、2H）、3.27（s、2H）、3.21（br d、J＝5.9 Hz、2H）、2.63（t、J＝5.9 Hz、2H）、2.38（s、3H）、1.45（s、9H）、1.29（t、J＝7.1 Hz、3H）

【０２３１】
エチル２－（（２－アミノエチル）（メチル）アミノ）アセテート塩酸塩（３ｃ）の合成
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、２０ｍＬ）中のエチル２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）アセテート（３ｂ）（３．８ｇ、１４．６０ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１８時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して３ｃを得た。
^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d_6）δ＝8.44（br s、3H）、4.23（q、J＝6.8 Hz、4H）、3.43（br s、2H）、3.25（br s、1H）、2.88（br s、3H）、1.26（t、J＝7.3 Hz、3H）
【０２３２】
６－ブロモ－７－（ジメトキシメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（３ｄ）の合成
CH_3CN（２０ｍＬ）中の７－（ジメトキシメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（２ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、２５℃でＮＢＳ（１．７１ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１から１：１）で精製して３ｄを得た。
^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ＝5.56（s、1H）、5.11（br s、1H）、3.46（s、6H）、3.43－3.36（m、2H）、2.71（br t、J＝6.1 Hz、2H）、1.88（quin、J＝5.9 Hz、2H）
【０２３３】
２－（ジメトキシメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－カルバルデヒド（３ｅ）の合成
ＭｅＬｉ（１Ｍ、８．３６ｍＬ）を、－６５～－７０℃でＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－（ジメトキシメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロフラン－１，８－ナフチリジン（３ｄ）（２ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の溶液に滴加した。反応液をこの温度で５分間撹拌した後、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、６．１３ｍＬ）を滴加し、得られた混合物をさらに１５分間撹拌し、ＴＨＦ（１５ｍＬ）を加えた。ゆっくりと２５℃に温め、３０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２．０４ｇ、２７．８６ｍｍｏｌ、２．１４ｍＬ）を滴加した。添加が完了した後、反応混合物を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を５分間撹拌し、酢酸エチル（３０ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）で精製した後、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～１００：１）で再精製して３ｅを得た。
MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{12}H_{16}N_2O_3$）として m/z 237.1、LCMS 実測値 m/z、237.1；^{1}H NMR（400MHz、chloroform－d）δ＝10.25（s、1H）、7.69（s、1H）、5.49（s、1H）、5.38（s、1H）、3.42（br d、J＝2.9 Hz、2H）、3.39（s、6H）、2.69（br t、J＝6.1 Hz、2H）、1.91－1.79（m、2H）
【０２３４】
１－（（２－（ジメトキシメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）メチル）－４－メチルピペラジン－２－オン（３ｆ）の合成
２－（ジメトキシメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－カルバルデヒド（３ｅ）（５００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、エチル２－（（２－アミノエチル）（メチル）アミノ）酢酸塩酸塩（３ｃ）（５４１．０８ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．０７ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ、１．４７ｍＬ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）に溶解し、混合物を１時間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４９３．３７ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）を混合物に加え、混合物を２

５℃で６時間撹拌した。さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４９３．３７ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をさらに４８時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０：１、次にジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で精製し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、Ｒｆ＝０．３６）で再精製して３ｆを得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$（$C_{17}H_{26}N_4O_3$）として m/z 335.2、LCMS 実測値 m/z、335.2；^1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝7.09（s、1H）、5.19（s、1H）、4.96（br s、1H）、4.71（s、2H）、3.41（s、6H）、3.40－3.36（m、2H）、3.21（t、J ＝5.6 Hz、2H）、3.18（s、2H）、2.69（br t、J ＝6.1 Hz、2H）、2.58（t、J ＝5.6 Hz、2H）、2.33（s、3H）、1.89（td、J ＝6.0、11.5 Hz、2H）

【０２３５】

フェニル７－（ジメトキシメチル）－６－（（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（３ａ）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－（（２－（ジメトキシメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロフラン－１，８－ナフチリジン－３－イル）メチル）－４－メチルピペラジン－２－オン（３ｆ）（２８０ｍｇ、８３７．２９μｍｏｌ）および炭酸ジフェニル（２６９．０４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１．６７ｍＬ）を、N_2下、－１５℃で滴加し、３時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）に滴加した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Welch Xtimate C18 250＊50mm＊10 um；移動相：［水（10mM NH_4HCO_3）－ACN］；B%：25%－55%、10分）で精製し３ａを得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$（$C_{24}H_{30}N_4O_5$）として m/z 455.2、LCMS 実測値 m/z、455.2；^1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝7.43（s、1H）、7.41－7.33（m、2H）、7.22（m、3H）、5.23（s、1H）、4.89（s、2H）、4.01－3.89（m、2H）、3.39（s、6H）、3.28（br t、J ＝5.4 Hz、2H）、3.22（s、2H）、2.82（br t、J ＝6.6 Hz、2H）、2.62（br t、J ＝5.4 Hz、2H）、2.36（s、3H）、2.09－1.97（m、2H）

【０２３６】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－６－（（４－メチル－２－オキソピペラジン）－１－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（３ｇ）の合成

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（１ｈ）（４３．１６ｍｇ、１４５．２１μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、２９０．４２μＬ）を０℃で滴加した。次に、ＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解したフェニル７－（ジメトキシメチル）－６－（（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（３ａ）（６０ｍｇ、１３２．０１μｍｏｌ）を０℃で混合物に滴加し、混合物を４時間撹拌した。反応混合物を加えてNH_4Cl水溶液（５ｍＬ）を飽和させ、混合物をジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Waters Xbridge BEH C18 100＊30mm＊10um；移動相：水（10mM NH_4HCO_3）－ACN B%：30%－60%、10分）で精製して３ｇを得た。

MS massの計算値 [M+H]+（$C_{31}H_{37}F_2N_7O_7$）として m/z 658.3、LCMS 実測値 m/z 658.2;

【0237】

N－（5－（（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－2－イル）－7－ホルミル－6－（（4－メチル－2－オキソピペラジン－1）－イル）メチル）－3，4－ジヒドロ－1，8－ナフチリジン－1（2H）－カルボキサミド（実施例3）の合成

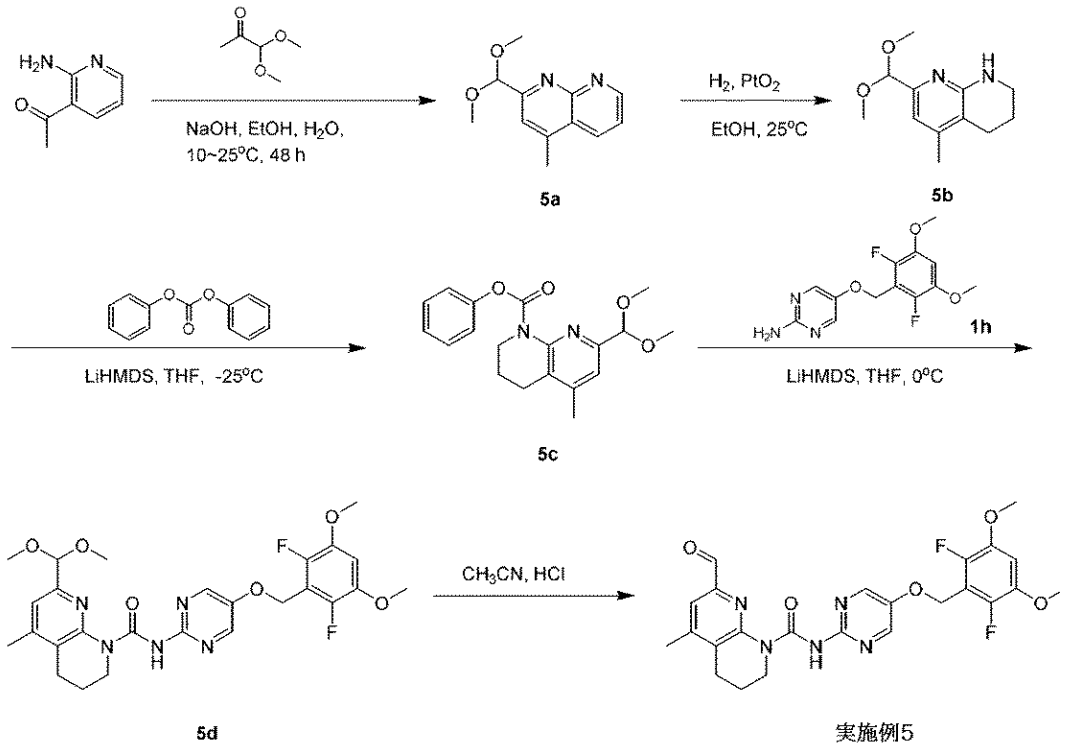
CH_3CN（2mL）中のN－（5－（（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－2－イル）－7－（ジメトキシメチル）－6－（（4－メチル－2－オキソピペラジン－1－イル）メチル）－3，4－ジヒドロ－1，8－ナフチリジン－1（2H）－カルボキサミド（3g）（15mg、22.81μmol）にHCl水溶液（1M、0.5mL）を加え、混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（TFA条件;カラム：Welch Ultimate AQ－C18 150＊30mm＊5um；移動相：［水（0.1%TFA）－ACN］；B%：10%－40%、12分）で精製し実施例3の化合物を得た。

MS massの計算値 [M+H]+（$C_{29}H_{31}F_2N_7O_6$）として m/z 612.2、LCMS 実測値 m/z 612.3；^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ =13.71（br s、1H）、10.18（s、1H）、8.41（s、2H）、7.65（s、1H）、6.69（br t、J =8.1 Hz、1H）、5.22（s、2H）、5.13（br s、2H）、4.25－3.98（m、2H）、3.89（s、6H）、3.84（br s、2H）、3.71（br s、2H）、3.43（br s、2H）、2.94（br t、J =6.1 Hz、2H）、2.91－2.91（m、1H）、2.90（s、2H）、2.01（br s、2H）

【0238】

実施例S4：N－（5－（（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－2－イル）－7－ホルミル－5－メチル－3，4－ジヒドロ－1，8－ナフチリジン－1（2H）－カルボキサミドの合成

【化78】



2－（ジメトキシメチル）－4－メチル－1，8－ナフチリジン（5a）の合成

1－（2－アミノピリジン－3－イル）エタノン（1g、7.34mmol）、EtOH（20mL）、H_2O（4mL）および1，1－ジメトキシプロパン－2－オン（2.

１７ｇ、１８．３６）の溶液に、Ｈ２Ｏ（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（５８７．５８ｍｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）を内部温度が１０℃より低くなるような速度で加えた。混合物を２５℃で４８時間撹拌し、減圧下で濃縮してＥｔＯＨを除去した。残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１５ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、酢酸エチル：メタノール＝１：０から１０：１）で精製して５ａを得た。

MS massの計算値［M+H］+（C12H14N2O2）として m/z 219.1、LCMS 実測値 m/z 219.1；1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝9.28－9.11（m、1H）、8.40（dd、J ＝2.0、8.3 Hz、1H）、7.63（s、1H）、7.58－7.48（m、1H）、5.43（s、1H）、3.54（s、6H）、2.76（s、3H）

【０２３９】

７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（５ｂ）の合成

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（ジメトキシメチル）－４－メチル－１，８－ナフチリジン（５ａ）（１．２ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ２下でＰｔＯ２（１２．４９ｍｇ、５４．９８μｍ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ２で数回パージした後、Ｈ２バルーン（１５ｐｓｉ）下、２５℃にて１８時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、フィルターケーキをＥｔＯＨ（１０ｍＬ＊３）ですすいだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮して５ｂを得た。

MS massの計算値［M+H］+（C12H18N2O2）として m/z 223.1、LCMS 実測値 m/z 223.1；1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝6.62（s、1H）、5.12（s、1H）、4.89（br s、1H）、3.63－3.50（m、2H）、3.49－3.32（m、6H）、2.64（t、J ＝6.6 Hz、2H）、2.16（s、3H）、1.99－1.88（m、2H）

【０２４０】

フェニル７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５ｃ）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロフラン－１，８－ナフチリジン（５ｂ）（３００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）と炭酸ジフェニル（２８９．１１ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ２下、－２５℃にてＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１．７５ｍＬ）を滴加した。混合物を－２５℃で４時間撹拌し、０℃に温め、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（５ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件；カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150＊40mm＊10um；移動相：［水（10mM NH4HCO3）－ACN］；B%：25%－55%、8分）で精製し５ｃを得た。

MS massの計算値［M+H］+（C19H22N2O4）として m/z 343.2、LCMS 実測値 m/z 343.2；1H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝7.40－7.33（m、2H）、7.27（s、1H）、7.24（s、1H）、7.22（s、1H）、7.20（s、1H）、5.25（s、1H）、4.01－3.87（m、2H）、3.39（s、6H）、2.77（t、J ＝6.6 Hz、2H）、2.30（s、3H）、2.16－2.02（m、2H）

【０２４１】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（５ｄ）の合成

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（１ｈ）（２５０ｍｇ、８４１．０２μｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１．６８ｍＬ）０℃で加えた。次に、ＴＨＦ（４ｍＬ）中のフェニル７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５ｃ）（２９９．４７ｍｇ、８７４．６６μｍｏｌ）を添

加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18 250＊50mm＊10um；移動相：［水（10mM NH_4HCO_3）－ACN］；B%：35%－75%、10分）で精製して５ｄを得た。

MS massの計算値［M+H]+（$C_{26}H_{29}F_2N_5O_6$）として m/z 546.2、LCMS 実測値 m/z 546.2；^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝13.75（s、1H）、8.40（s、2H）、7.08（s、1H）、6.68（t、J ＝8.1 Hz、1H）、5.39（s、1H）、5.21（s、2H）、4.17－4.02（m、2H）、3.89（s、6H）、3.46（s、6H）、2.73（t、J ＝6.4 Hz、2H）、2.30（s、3H）、2.05－1.96（m、2H）

【０２４２】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－５－メチル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例５）の合成

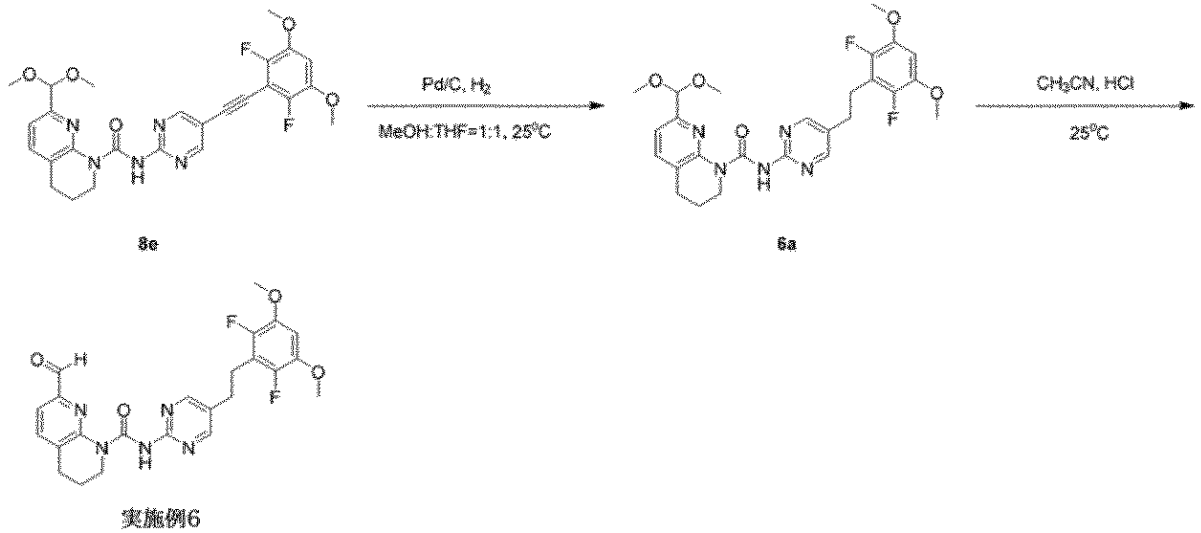
ＣＨ３ＣＮ（１ｍＬ）中のＮ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－５－メチル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（５ｄ）（２０ｍｇ、３６．６６μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ水溶液（０．２ｍＬ、１Ｍ）を加え、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、実施例５の化合物を得た。

MS massの計算値［M+H]+（$C_{24}H_{23}F_2N_5O_5$）として m/z 500.2、LCMS 実測値 m/z 500.0；^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d_6）δ ＝13.37（s、1H）、9.91（s、1H）、8.53（s、2H）、7.60（s、1H）、7.10（br t、J ＝8.3 Hz、1H）、5.28（s、2H）、3.98－3.94（m、2H）、3.89（s、6H）、2.84（br t、J=6.4 Hz、2H）、2.38（s、3H）、1.96（br d、J ＝5.4 Hz、2H）

【０２４３】

実施例Ｓ５：Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェネチル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）の合成－カルボキサミド

【化７９】



Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェネチル）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（６ａ）の合成

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－フェニル）エチニル］ピリミジン－２－イル］－７－（ジメト

キシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキサミド（８ｅ）（８０ｍｇ、１５２．２４μｍｏｌ）の溶液に、Ｈ$_2$下でＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ、１５２．２４μモル、純度１０％）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で数回パージした。混合物を、Ｈ$_2$（４０ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮して６ａを得た。

ＭＳ massの計算値［M+H］$^+$（$C_{26}H_{29}F_2N_5O_5$）として m/z 530.2、ＬＣＭＳ 実測値 m/z 530.3

【０２４４】

Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェネチル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例６）の合成

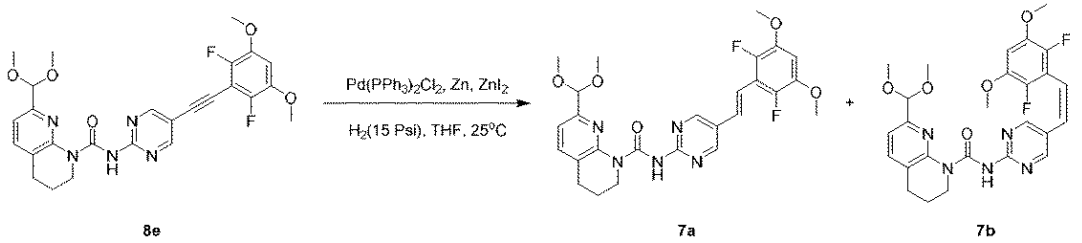
Ｎ－［５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－フェニル）エチル］ピリミジン－２－イル］－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキサミド（６ａ）（８０ｍｇ、１５１．０８μｍｏｌ）、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１．６０ｍＬ）、CH_3CN（８ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、２５℃にて、Ｎ$_2$雰囲気下で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＨＰＬＣ（TFA条件：カラム：Nano－micro Kromasil C18 80＊25mm 3um；移動相：［水（0.1％TFA）－ACN］；B％：32％－52％、7分）で精製し実施例６の化合物を得た。

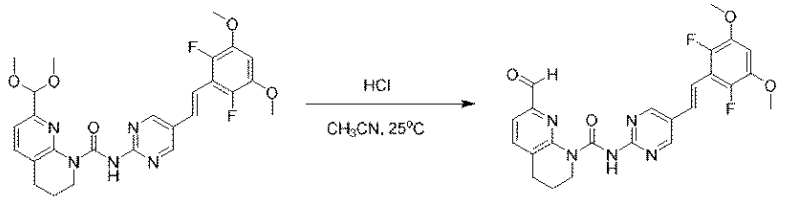
ＭＳ massの計算値［M+H］$^+$（$C_{24}H_{23}F_2N_5O_4$）として m/z 484.2、ＬＣＭＳ 実測値 m/z 484.2；^{1}H NMR（400 MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝2.05（br s、2 H）2.89（br d、J ＝7.28 Hz、2 H）2.93－3.04（m、4 H）3.85（s、6 H）4.09－4.18（m、2 H）6.52（t、J ＝8.16 Hz、1 H）7.60－7.65（m、1 H）7.67（s、1 H）8.43（s、2 H）10.11（s、1 H）13.82（br s、1 H）

【０２４５】

実施例Ｓ６：（Ｅ）－Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシスチリル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化８０】





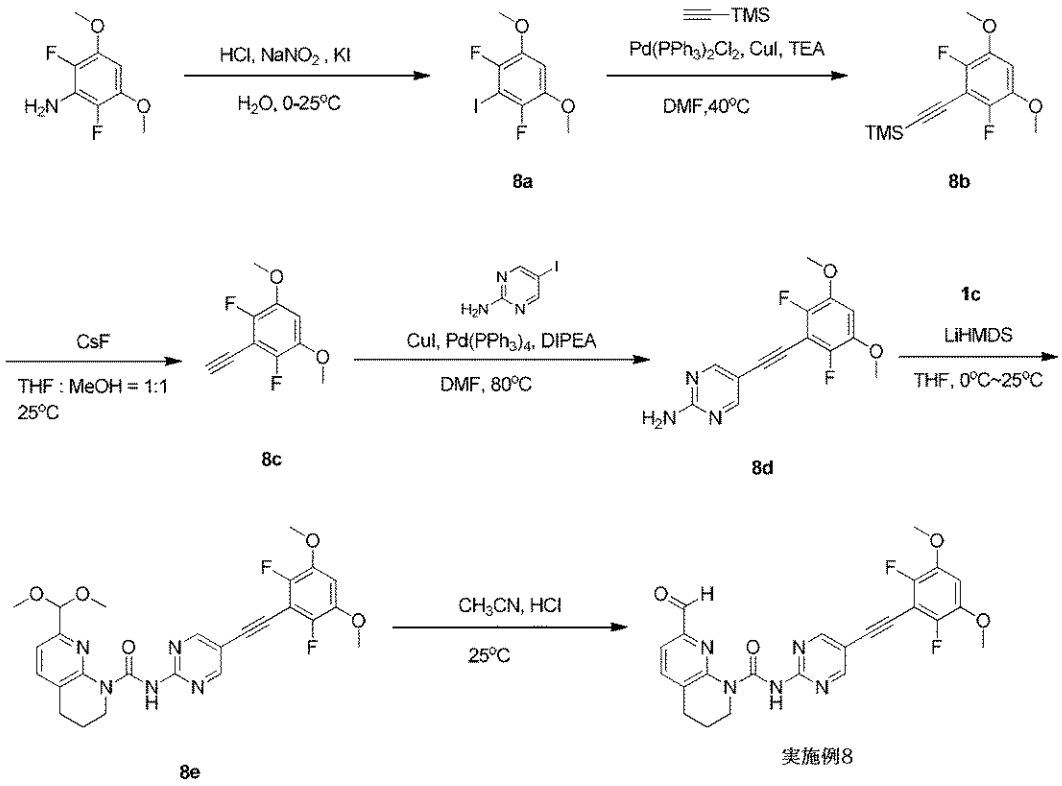
（Ｅ）－Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシスチリル）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（７ａ）および（Ｚ）－Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシスチリル）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，

４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（７ｂ）の合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－フェニル）エチニル］ピリミジン－２－イル］－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキサミド（８ｅ）（１００ｍｇ、１９０．２９μｍｏｌ）の溶液に、N_2下、２５℃で、ジヨード亜鉛（１２１．４８ｍｇ、３８０．５９μｍｏｌ）、Ｚｎ（３７．３３ｍｇ、５７０．８８μｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_2Cl_2$（２６．７１ｍｇ、３８．０６μｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、H_2で３回パージし、H_2（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件：カラム：Waters Xbridge BEH C18 100＊30mm＊10um；移動相：［水（10mM NH_4HCO_3）－ACN］；B%：35%－65%、10分］で精製し７ａを得た。
MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{26}H_{27}F_2N_5O_5$）として m/z 528.20、LCMS 実測値 m/z 528.2、^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝8.71（s、2H）、7.46（d、Ｊ＝7.6 Hz、1H）、7.31－7.22（m、1H）、7.11（d、Ｊ＝7.5 Hz、1H）、7.08－7.01（m、1H）、6.52（t、Ｊ=8.1 Hz、1H）、5.38（s、1H）、4.11－4.00（m、2H）、3.83（s、6H）、3.42（s、6H）、2.84－2.73（m、2H）、1.98－1.81（m、2H）；７ｂ．MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{26}H_{27}F_2N_5O_5$）として m/z 528.2、LCMS 実測値 m/z 528.2、^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝8.71（s、2H）、7.46（d、Ｊ＝7.6 Hz、1H）、7.31－7.22（m、1H）、7.11（d、Ｊ＝7.5 Hz、1H）、7.08－7.01（m、1H）、6.52（t、Ｊ＝8.1 Hz、1H）、5.38（s、1H）、4.11－4.00（m、2H）、3.83（s、6H）、3.42（s、6H）、2.84－2.73（m、2H）、1.98－1.81（m、2H）

【０２４６】
（Ｅ）－Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシスチリル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例７）の合成
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の（Ｅ）－Ｎ－（５－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシスチリル）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（７ａ）（１０ｍｇ、１８．９６μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ水溶液（１Ｍ、９４．７８μＬ）を加え、混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下、２５℃で４時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（TFA条件：カラム：Welch Ultimate AQ－C18 150＊30mm＊5um；移動相：［水（0.1%TFA）－ACN］；B%：35%－65%、10分）で精製し実施例７の化合物を得た。
MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{24}H_{21}F_2N_5O_4$）として m/z 482.2、LCMS 実測値 m/z 482.1；^{1}H NMR（400MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝14.08（br s、1H）、10.13（s、1H）、8.83（br s、2H）、7.73－7.68（m、1H）、7.67－7.63（m、1H）、7.38－7.31（m、1H）、7.20－7.13（m、1H）、6.62（t、Ｊ＝7.9 Hz、1H）、4.17（br s、2H）、3.91（s、6H）、2.97（br t、Ｊ＝6.2 Hz、2H）、2.07－2.02（m、2H）

【０２４７】
実施例Ｓ７：Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化８１】



実施例8

２，４－ジフルオロ－３－ヨード－１，５－ジメトキシベンゼン（５ａ）の合成

ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、２７ｍＬ）中の２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－アニリン（３ｇ、１５．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O（６ｍＬ）中の$NaNO_2$（１．１５ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ）を０℃で１５分かけて滴加した。１５分後、得られたスラリーを、０℃で少量ずつ、H_2O（１５ｍＬ）中のＫＩ（１０．５３ｇ、６３．４４ｍｍｏｌ）の溶液に加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１から５：１）により精製して、８ａを得た。

^1H NMR (400 MHz、DMSO－d6) δ ＝3.89 (s、6 H) 6.69 (t、J ＝7.94 Hz、1 H)

【０２４８】

（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）トリメチルシラン（８ｂ）の合成

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－３－ヨード－１，５－ジメトキシベンゼン（８ａ）（３．３ｇ、１１．００ｍｍｏｌ）、Et_3N（２．２３ｇ、２２．００ｍｍｏｌ、３．０６ｍＬ）、ＣｕＩ（４１８．９３ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）および（トリメチルシリル）アセチレン（２１．６１ｇ、２１９．９７ｍｍｏｌ、３０．４７ｍＬ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３８５．９９ｍｇ、５４９．９３μｍｏｌ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を、密閉管内でN_2雰囲気下、４０℃で１６時間撹拌した。H_2O（８０ｍＬ）を加えて反応混合物をクエンチした後、酢酸エチル（５０ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）で精製して８ｂを得た。

^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM－d) δ ＝0.29 (s、9 H) 3.87 (s、6 H) 6.62 (t、J ＝8.01 Hz、1 H)

【０２４９】

３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（８ｃ）の合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－フェニル）エチニル－トリメチルシラン（８ｂ）（２．６ｇ、９．６２

ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１．４６ｇ、９．６２ｍｍｏｌ、３５４．５９μＬ）を脱気し、Ｎ２で３回パージし、混合物をＮ２雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ２Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex luna C18 250＊50mm＊10 um；移動相：［水（0.225%FA）－ACN］；B%：40%－70%、20分）で精製して８ｃを得た。

^{1}H NMR（400 MHz、CHLOROFORM－d）δ =3.53（s、1 H）3.89（s、6 H）6.66（br t、J=8.01 Hz、1 H）

【０２５０】

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピリミジン－２－アミン（８ｄ）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシ－ベンゼン（８ｃ）（５００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、５－ヨードピリミジン－２－アミン（５５７．６１ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４８．０５ｍｇ、２５２．３１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（２９１．５６ｍｇ、２５２．３１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３２６．１０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、４３９．４９μＬ）の混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージした後、混合物をＮ２雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。Ｈ２Ｏ（２０ｍＬ）を加えて反応混合物をクエンチした後、酢酸エチル（２０ｍＬ＊５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル（１５ｍＬ）中、２５℃で２０分間撹拌し、濾過した。フィルターケーキを真空乾燥して８ｄを得た。

MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{14}H_{11}F_2N_3O_2$）として m/z 292.1、LCMS 実測値 m/z 292.1

【０２５１】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピリミジン－２－イル）－７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（８ｅ）の合成

５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピリミジン－２－アミン（８ｄ）（５００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、５．１５ｍＬ）を０℃で加えた。添加後、混合物をこの温度で２０分間撹拌した後、ＴＨＦ中（１０ｍＬ）のフェニル７－（ジメトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキシレート（１ｃ）（１．１３ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。得られた混合物を２５℃に温め、１６時間撹拌した。飽和ＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）を加えて反応混合物をクエンチした後、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１～０：１）で精製して８ｅを得た。

MS massの計算値［M+H］$^+$（$C_{26}H_{25}F_2N_5O_5$）として m/z 526.2、LCMS 実測値 m/z 526.2；^{1}H NMR（400 MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝1.96－2.08（m、2 H）2.87（t、J ＝6.25 Hz、2 H）3.49（s、6 H）3.91（s、6 H）4.07－4.17（m、2 H）5.44（s、1 H）6.68（t、J ＝8.00 Hz、1 H）7.20（d、J ＝7.63 Hz、1 H）7.54（d、J ＝7.63 Hz、1 H）8.80（s、2 H）14.15（s、1 H）

【０２５２】

Ｎ－（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピリミジン－２－イル）－７－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（実施例８）の合成

ＣＨ３ＣＮ（５ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシ－フェニル）エチニル］ピリミジン－２－イル］－７－（ジメトキシメチル）－３，４

－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキサミド（８ｅ）（５０ｍｇ、９５．１５μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＨＰＬＣ（TFA条件：カラム：Welch Ultimate AQ－C18 150＊30mm＊5um；移動相：［水（0.1%TFA）－ACN］；B%：53%－83%、12分）で精製し、実施例８の化合物を得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$（$C_{24}H_{19}F_2N_5O_4$）として m/z 480.1、LCMS 実測値 m/z 480.2；^{1}H NMR（400 MHz、CHLOROFORM－d）δ ＝2.04－2.12（m、2 H）2.97（t、J ＝6.28 Hz、2 H）3.92（s、6 H）4.15－4.21（m、2 H）6.69（t、J ＝8.05 Hz、1 H）7.62－7.66（m、1 H）7.68－7.72（m、1 H）8.81（s、2 H）10.13（s、1 H）14.08（s、1 H）

【０２５３】

生物学的実験例

実験例Ｂ１．ＦＧＦＲ阻害アッセイ

ＦＧＦＲ１およびＦＧＦＲ４を阻害する試験化合物の効力を測定した。ＦＧＦＲ１について、20μMの[KKKSPGEYVNIEFG]ペプチド基質を反応バッファー（２０ｍＭ ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ エグタジン酸（ＥＧＴＡ）、０．０２％ＢＲＩＪ（登録商標）－３５、０．０２ｍｇ／ｍｌウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、０．１ｍＭ Na_3VO_4、２ｍＭ ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、および１％（ＤＭＳＯ）に添加した。ＦＧＦＲ４について、０．２ｍｇ／ｍＬのポリ［Ｇｌｕ：Ｔｙｒ］（４：１）ペプチド基質を反応バッファー（２０ｍＭ ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ エグタジン酸（ＥＧＴＡ）、０．０２％ＢＲＩＪ（登録商標）－３５、０．０２ｍｇ／ｍｌウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、０．１ｍＭ Na_3VO_4、２ｍＭ ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、および１％（ＤＭＳＯ））に添加した。次に、ＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ４を基質溶液に加え、穏やかに混合した。

【０２５４】

試験化合物を１００％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、次いで、ｅｐＭｏｔｉｏｎ（登録商標）５０７０ロボットピペッターを使用して、ＤＭＳＯで３倍連続希釈した。０．００００１Ｍから５．０８０５３Ｅ－１０Ｍまでの希釈した試験化合物を、対応する基質溶液に添加し、得られた基質／化合物溶液を室温で２０分間インキュベートした。放射性ＡＴＰ（^{33}Ｐ－ＡＴＰ）を各基質／化合物溶液に添加し、ＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ４のキナーゼ活性の反応を開始し、室温で２時間インキュベートした（最終［ＡＴＰ］１０μＭ）。反応物をＰ８１イオン交換紙にスポットし、洗浄して過剰な放射性標識ＡＴＰを除去し、放射性スポットの定量化によってキナーゼ活性を測定した。

【０２５５】

アッセイした各化合物について、決定したＦＧＦＲ１およびＦＧＦＲ４の５０％最大阻害濃度（IC_{50}）を表２に示す。実施例１および実施例２は、同じ化合物がＦＧＦＲ１を阻害するよりも劇的に低い濃度でＦＧＦＲ４を阻害している。

【表２】

Table 2

実施例	FGFR1 IC_{50} (μM)	FGFR4 IC_{50} (μM)
1	5.6	0.0008
2	> 10	0.0059
3	0.14	< 0.0005
5	0.13	0.0019
6	0.063	0.0010
7	1.0	0.0009
8	0.33	0.0025

【０２５６】

本明細書で言及される特許、特許出願および科学論文を含むすべての刊行物は、特許、特許出願、または科学論文を含む個々の刊行物が具体的かつ独立して示され参照により組み込まれるかのように、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５７】

上に記載した発明は、理解を明確にすることを目的として、説明および例示によりある程度詳細に記載したが、上記の教示に照らして、ある特定の軽微な変更や修正がなされることは当業者には明らかである。したがって、説明および例示は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/38541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4375; A61K 31/517; A61K 31/519 (2020.01)
CPC - A61K 31/4375; A61K 31/517; A61K 31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Knoepfel et al. '2-Formylpyridyl Ureas as Highly Selective Reversible-Covalent Inhibitors of Fibroblast Growth Factor Receptor 4', ACS Medicinal Chemistry Letters, 01 February 2018 (01.02.2018), Vol.3, pages215-220; p216	1-8, 35
A	US 2015/0119385 A1 (Buschmann et al.) 30 April 2015 (30.04.2015); para[0982]	1-8, 35
A	WO 2017/164705 A1 (Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Found) 28 September 2017 (28.09.2017); para[0290]	1-8, 35
A	US 2016/0304489 A1 (Buschmann et al.) 20 October 2016 (20.10.2016); entire document	1-8, 35
A	WO 2018/028664 A1 (Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co Ltd) 15 February 2018 (15.02.2018); entire document	1-8, 35
A, P	US 2019/0276451 A1 (Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co Ltd) 12 September 2019 (12.09.2019); entire document	1-8, 35

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
01 September 2020	28 SEP 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/38541

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9-34, 36-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

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	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/14		
Ａ６１Ｐ	*1/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47		
Ａ６１Ｋ	*31/44 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｋ	*31/444 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44		
Ａ６１Ｋ	*31/4375 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
		Ａ６１Ｋ	31/444		
		Ａ６１Ｋ	31/4375		

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

(72)発明者　シュー，インジー
アメリカ合衆国９４４０４カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード１０６５、スウィート１００
(72)発明者　ロメロ，エフ アンソニー
アメリカ合衆国９４４０４カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード１０６５、スウィート１００

Ｆターム（参考）　4C065　AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK04 LL01 PP09
PP12 PP14 PP15
4C084　AA19 NA05 NA14 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZC75
4C085　AA14 CC23 DD62 EE03 GG01
4C086　AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 CB09 MA01 MA04 NA05 NA14
ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZC75