(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-549540
(P2023-549540A)
(43)公表日　令和5年11月27日(2023.11.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 239/84 (2006.01)		C07D	239/84		4C063
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	113	4C065
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	471/04	118Z	4C086
A61K 31/444 (2006.01)		C07D	401/12	CSP	
A61K 31/517 (2006.01)		A61K	31/444		

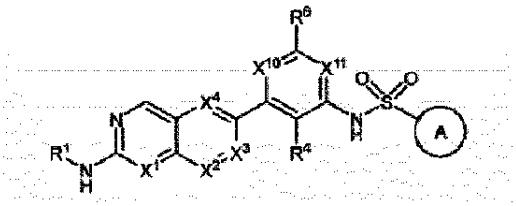
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全349頁）　最終頁に続く

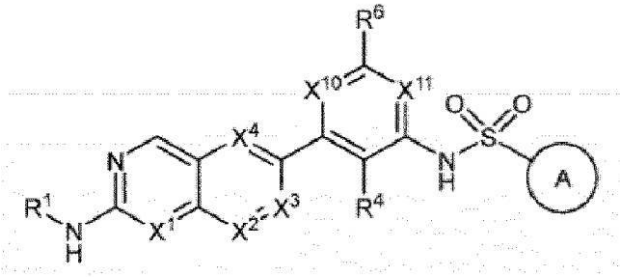
(21)出願番号　特願2023-528988(P2023-528988)
(86)(22)出願日　令和3年11月17日(2021.11.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月18日(2023.7.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/059678
(87)国際公開番号　WO2022/109001
(87)国際公開日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(31)優先権主張番号　63/115,496
(32)優先日　令和2年11月18日(2020.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/185,846
(32)優先日　令和3年5月7日(2021.5.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519425235
デシフェラ・ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100135415
弁理士　中濱 明子
(72)発明者　フリン，ダニエル・エル
最終頁に続く

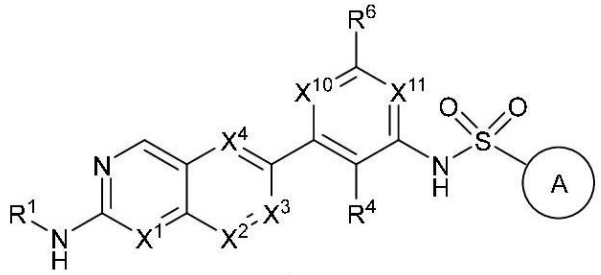
(54)【発明の名称】　ＧＣＮ２およびＰＥＲＫキナーゼ阻害剤およびその使用方法

(57)【要約】
本明細書では、ＧＣＮ２キナーゼ、又はＰＥＲＫキナーゼの阻害剤である化合物、及びＧＣＮ２キナーゼ、又はＰＥＲＫキナーゼに関連する疾患を含む疾患を、前記化合物で治療する方法が、記載されている。





【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）で表される化合物：
【化１】



式Ｉ

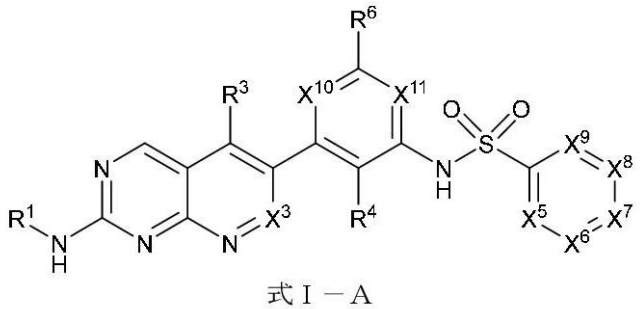
又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、
ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^4は、ＣR^3及びＮからなる群から選択され；
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5　は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^{13}　は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ａは、置換された５員ヘテロアリール、置換された６員ヘテロアリール、ピリドン、及び置換アリール環からなる群から選択され；
　L^2は、直接結合及びアルキルからなる群から選択され、アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２であり；ただし、化合物は以下ではない：
【化２】



。

【請求項２】
　式（Ｉ－Ａ）で表される化合物：
【化３】



式Ｉ－Ａ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
　X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
　X^5は、CR^8及びＮからなる群から選択され；
　X^6は、CR^9及びＮからなる群から選択され；

X^7は、CR^{10}及びＮからなる群から選択され；
X^8は、CR^{11}及びＮからなる群から選択され；
X^9は、CR^8及びＮからなる群から選択され、
ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のうちの３つ以下は、Ｎであり；
X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
R^9、R^{10}、及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及び

シアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

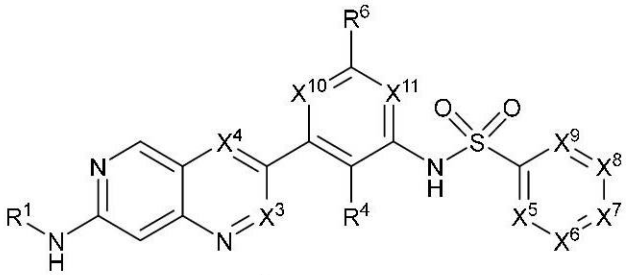
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項３】

式（Ｉ－Ｂ）で表される化合物：

【化４】



式Ｉ－Ｂ

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

X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；

X^5は、CR^8及びＮからなる群から選択され；

X^6は、CR^9及びＮからなる群から選択され；

X^7は、CR^{10}及びＮからなる群から選択され；

X^8は、CR^{11}及びＮからなる群から選択され；

X^9は、CR^8及びＮからなる群から選択され、

ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のうちの３つ以下は、Ｎであり；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5　は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮ　からなる群から選択され；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選

択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、H、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びCNからなる群から選択され；

R^9、R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、

L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

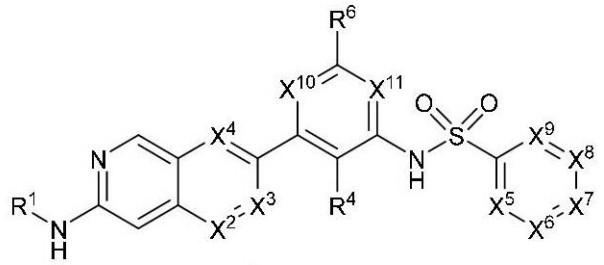
E_{21}は、各出現で、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各pは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項４】

式（Ｉ－Ｃ）で表される化合物：

【化５】



式Ｉ－Ｃ

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

あって、式中：
X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、
ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^4は、ＣR^3及びＮからなる群から選択され；
X^5は、ＣR^8及びＮからなる群から選択され；
X^6は、ＣR^9及びＮからなる群から選択され；
X^7は、ＣR^{10}及びＮからなる群から選択され；
X^8は、ＣR^{11}及びＮからなる群から選択され；
X^9は、ＣR^8及びＮからなる群から選択され；
ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のうち３つ以下は、Ｎであり；
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
R^9、R^{10}、及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、

アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

E^{21}は、各出現で、独立して、Ｈ、アルキル、

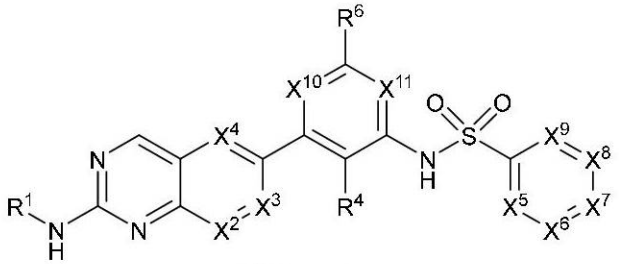
シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項５】

式（Ｉ－Ｄ）で表される化合物：

【化６】



式Ｉ－Ｄ

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

X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

、

ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；

X^5は、CR^8及びＮからなる群から選択され；

X^6は、CR^9及びＮからなる群から選択され；

X^7は、CR^{10}及びＮからなる群から選択され；

X^8は、CR^{11}及びＮからなる群から選択され；

X^9は、CR^8及びＮからなる群から選択され、

ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のうち３つ以下は、Ｎであり；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1　は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル

、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3　は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

R^9、R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

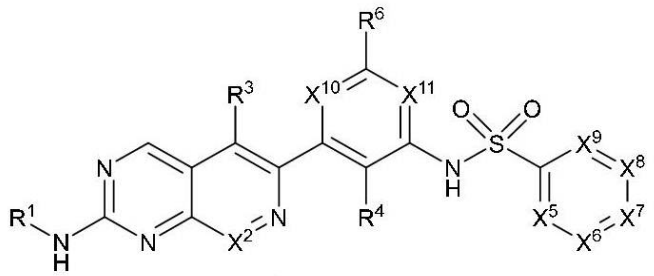
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６】

式（Ｉ－Ｅ）で表される化合物：
【化７】



式Ｉ－Ｅ

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

X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

X^5は、ＣR^8及びＮからなる群から選択され；

X^6は、ＣR^9及びＮからなる群から選択され；

X^7は、ＣR^{10}及びＮからなる群から選択され；

X^8は、ＣR^{11}及びＮからなる群から選択され；

X^9は、ＣR^8及びＮからなる群から選択され、

ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のうちの３つ以下は、Ｎであり；

X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

R^9、R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル

、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^{2}は、直接結合及び$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

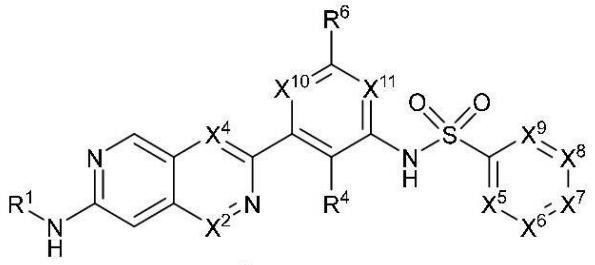
E^{21}は、各出現で、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各pは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７】

式（Ｉ－Ｆ）で表される化合物：

【化８】



式Ｉ－Ｆ

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

X^{2}は、CH、C－O－L^{2}－E^{2}、C－L^{2}－E^{2}、及びC－N（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され；

X^{4}は、CR^{3}及びNからなる群から選択され；

X^{5}は、CR^{8}及びNからなる群から選択され；

X^{6}は、CR^{9}及びNからなる群から選択され；

X^{7}は、CR^{10}及びNからなる群から選択され；

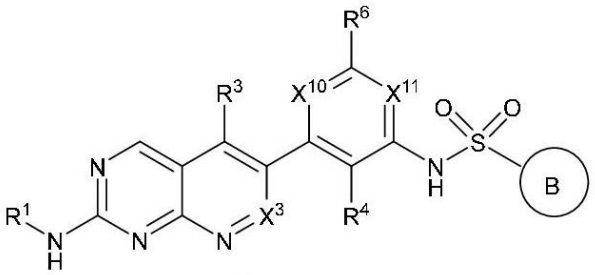
X^{8}は、CR^{11}及びNからなる群から選択され；

X^{9}は、CR^{8}及びNからなる群から選択され、

ただし、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、及びX^{9}のうちの３つ以下は、Nであり；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
R^9、R^{10}、及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロ

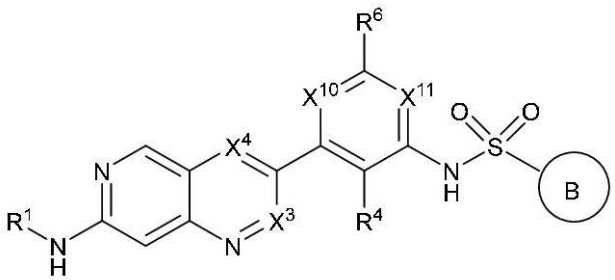
ゲンからなる群から独立して選択され；及び
各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項８】
式（Ｉ－Ｇ）で表される化合物：
【化９】



式Ｉ－Ｇ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に及び独立して選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；
　及び各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項９】
　式（Ｉ－Ｈ）で表される化合物：
【化１０】

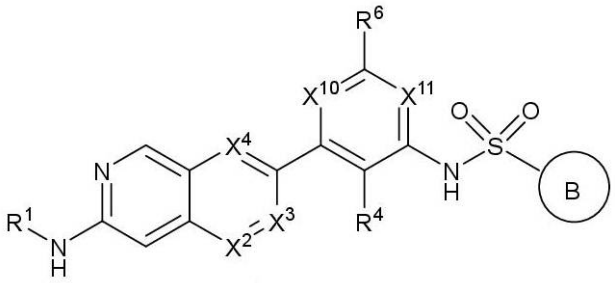


式Ｉ－Ｈ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
　X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
　X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；
　X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；
　X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；
　R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
　R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に及び独立して選択され；
　R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項１０】
　式（Ｉ－Ｊ）で表される化合物：

【化１１】



式Ｉ－Ｊ

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

X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^4は、ＣR^3及びＮからなる群から選択され；

X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に独立して選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（Ｅ２１）ｐで任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、

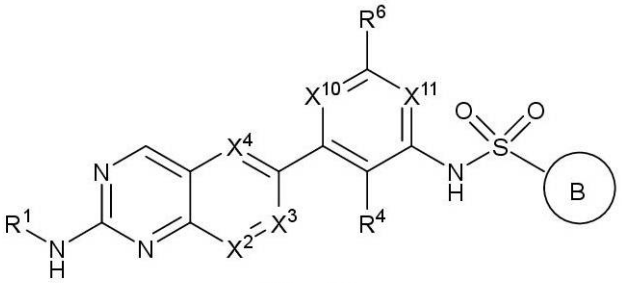
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項１１】

式（Ｉ－Ｋ）で表される化合物：

【化１２】



式Ｉ－Ｋ

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

X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、CR^{7}及びNからなる群から選択され；

R^{1}は、H、アルキル、（C＝O）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の一つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{2}は、H及びアルキルからなる群から選択され；

R^{3}は、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^{4}及びR^{5}は、それぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びCNからなる群から選択され；

R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して、ハロゲン、H、及びアルキルからなる群から選択され；

R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に独立して選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Bは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；

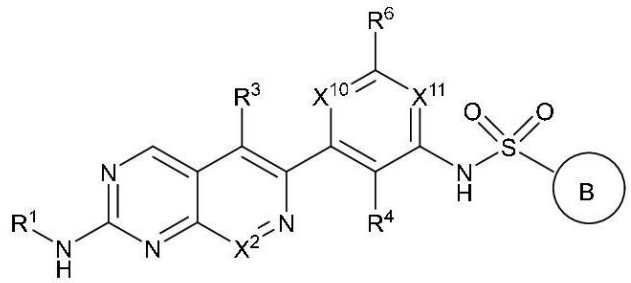
L^{2}は、直接結合及び$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

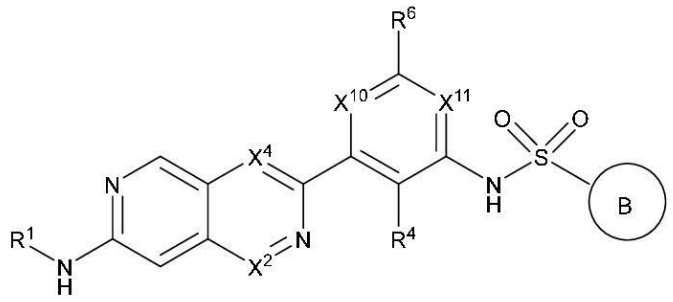
各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項１２】
式（Ｉ－Ｌ）で表される化合物：
【化１３】



式Ｉ－Ｌ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R_2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に独立して選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項１３】
　式（Ｉ－Ｍ）で表される化合物：
【化１４】

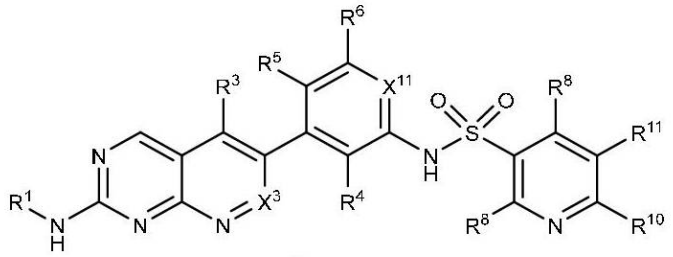


式Ｉ－Ｍ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
　X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；
　X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；
　X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；
　X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；
　R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
　R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　R^{12}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から個別に独立して選択され；
　R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の一つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、及びピリドンからなる群から選択され、５若しくは６員ヘテロアリール環又はピリドンは、各置換可能位置で、R^{12}によって任意選択的に置換され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項１４】
　式（Ｉ－Ｎ）で表される化合物：

【化１５】



式Ｉ－Ｎ

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

Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され；

Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}及びＮからなる群から選択され；

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Ｒ^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{7}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；Ｒ^{8}　は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒ

ドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項１５】

X^{11}は、CR^7である、請求項１４に記載の化合物。

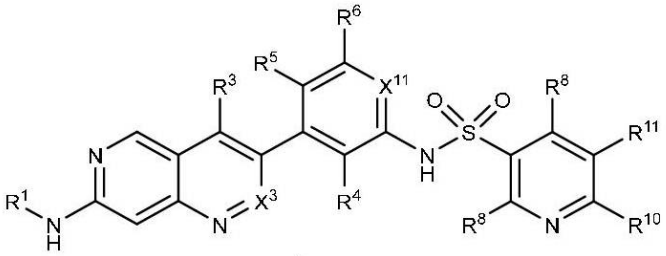
【請求項１６】

X^{11}は、Ｎである、請求項１４に記載の化合物。

【請求項１７】

式（Ｉ－Ｏ）で表される化合物：

【化１６】



式Ｉ－Ｏ

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

X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、

アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項１８】

X^{11}が、CR^7である、請求項１７に記載の化合物。

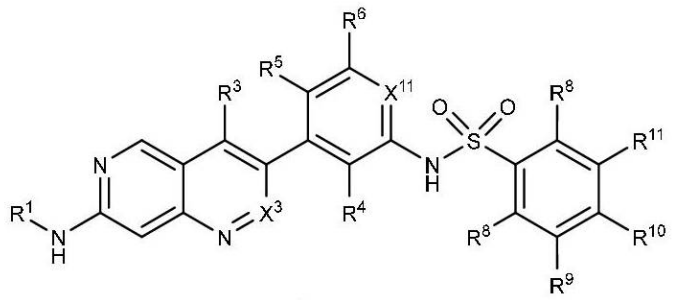
【請求項１９】

X^{11}が、Ｎである、請求項１７に記載の化合物。

【請求項２０】

式（Ｉ－Ｐ）で表される化合物：

【化１７】



式Ｉ－Ｐ

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

X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

R^9、R^{10}、及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、

アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項２１】

X^{11}は、CR^7である、請求項２０に記載の化合物。

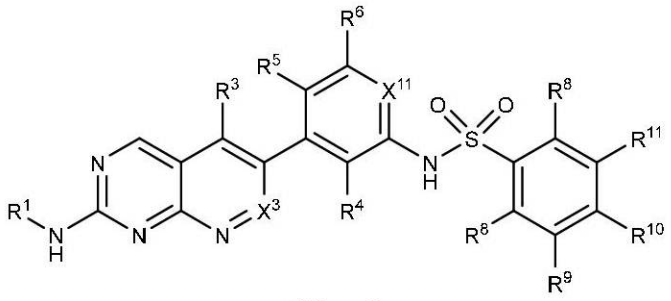
【請求項２２】

X^{11}は、Ｎである、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２３】

式（Ｉ－Ｑ）で表される化合物：

【化１８】



式Ｉ－Ｑ

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

X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

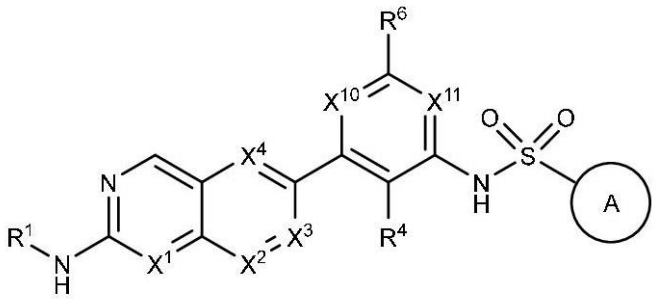
X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒ

ドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
　R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
　R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
　R^9、R^{10}、及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
　R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項２４】
　X^{11}が、CR^7である、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
　X^{11}が、Ｎである、請求項２３に記載の化合物。

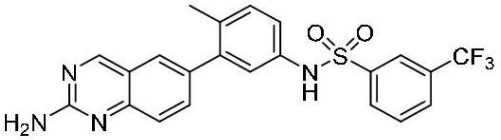
【請求項２６】
式（Ｉ）で表される化合物：
【化１９】



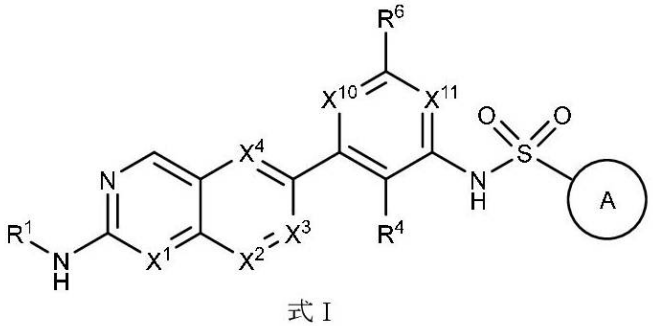
式Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^2及びX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、
ただし、X^2は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；、
ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^4は、ＣR^3及びＮからなる群から選択され；
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
Ａは、置換された５員ヘテロアリール、置換された６員ヘテロアリール、ピリドン、及び置換アリール環からなる群から選択され；
L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
各ｐは、独立して、０、１、又は２であり；ただし、化合物が以下：
【化２０】



ではない。
【請求項２７】
式（Ｉ）で表される化合物：
【化２１】

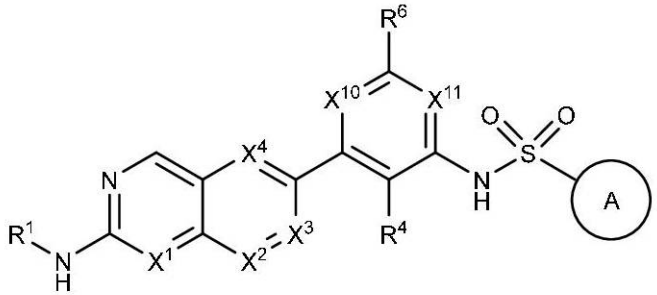


式Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^2は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、及びＣ－L^2－E^2からなる群から選択され；
X^3は、Ｃ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2であり；
X^4は、CR^3及びＮからなる群から選択され；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
　R^6及びR^7は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ａは、置換された５員ヘテロアリール、置換された６員ヘテロアリール、ピリドン、及び置換アリール環からなる群から選択され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項２８】
　式（Ｉ）で表される化合物：

【化２２】



式Ｉ

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

Ｘ^{1}は、ＣＨであり；

Ｘ^{2}及びＸ^{3}は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、

ただし、Ｘ^{2}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され、Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され；

ただし、Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{3}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

Ｘ^{4}は、ＣＲ^{3}及びＮからなる群から選択され；

Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}及びＮからなる群から選択され；

Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}及びＮからなる群から選択され；

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Ｒ^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Ａは、置換された５員ヘテロアリール、置換された６員ヘテロアリール、ピリドン、及び置換アリール環からなる群から選択され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、

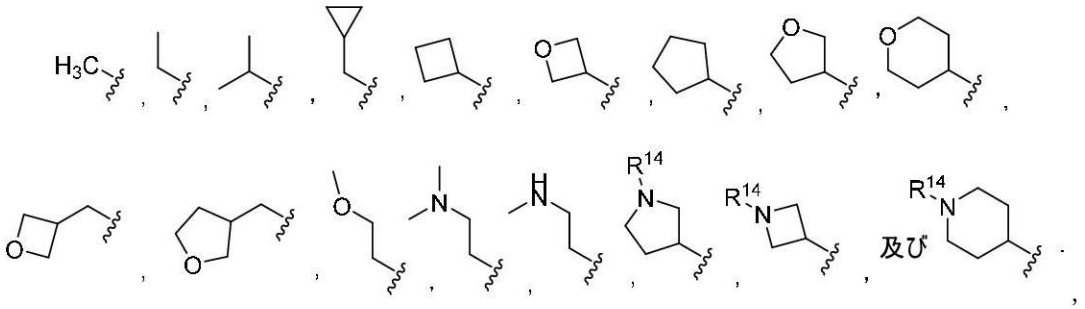
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項２９】

R^1は、以下からなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【化２３】

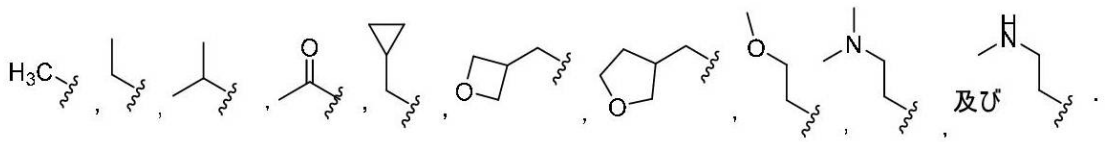


式中、R^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項３０】

R^1は、以下からなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

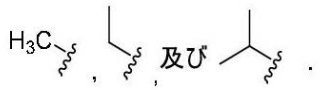
【化２４】



【請求項３１】

R^1は、以下からなる群：Ｈ、

【化２５】

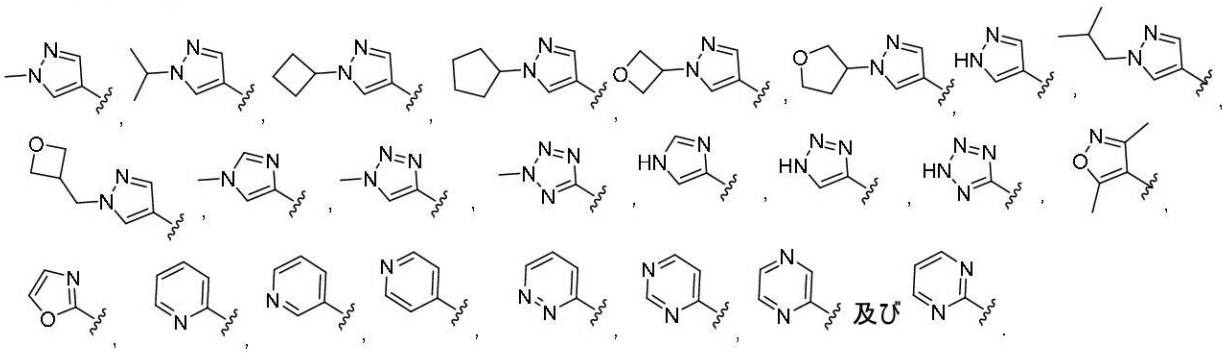


から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

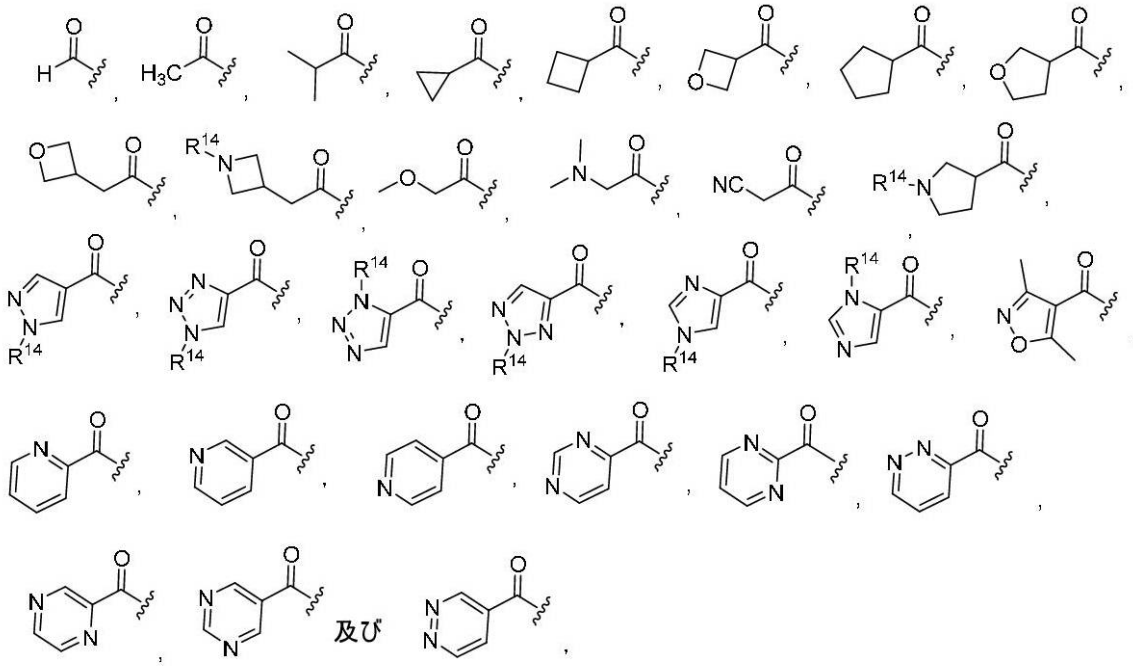
【化２６】



【請求項３３】

Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【化２７】



式中、Ｒ^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項３４】

X^1は、Ｎである、請求項１、２６、又は２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

X^1は、ＣＨである、請求項１、２６、又は２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３６】

以下に示される、請求項１～５、８～１１、又は１４～２０のいずれか一項に記載の化合物。

式中、X^2は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され；及び

X^3は、Ｃ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2である。

【請求項３７】

X^3は、Ｃ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2である、請求項１～５、８～１１、１４～２８、又は３６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

X^3は、ＣＮ（Ｈ）CH^3である、請求項３７に記載の化合物。

【請求項３９】

X^2は、Ｎであり、X^3は、CCH_3である、請求項１～５、８～１１、又は１４～２８のいずれか一項に記載の化合物。

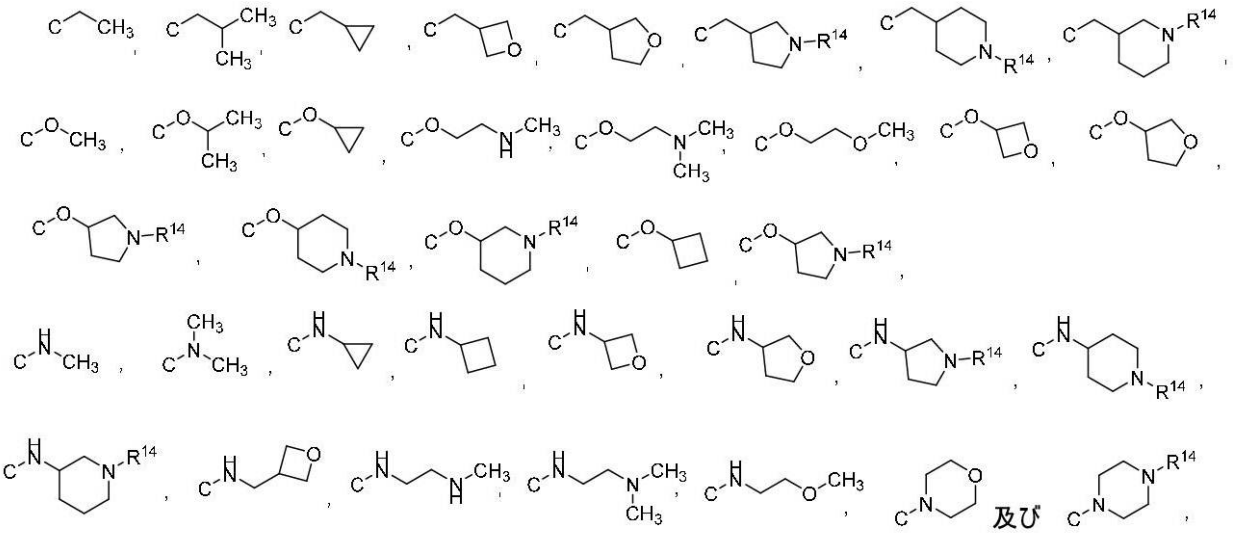
【請求項４０】

X^2は、ＣＨであり、X^3は、Ｎである、請求項１、４～７、１０～１３、又は２６～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】

X^2は、以下からなる群から選択される、請求項１、４～７、１０～１３、２６～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【化２８】

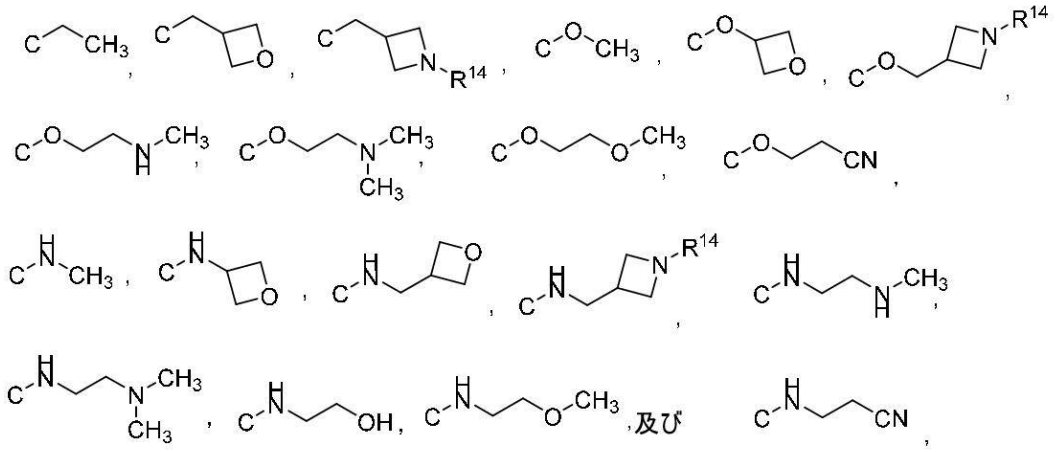


式中、R^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項４２】

X^3は、以下からなる群から選択される、請求項１～５、８～１１、１４～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【化２９】

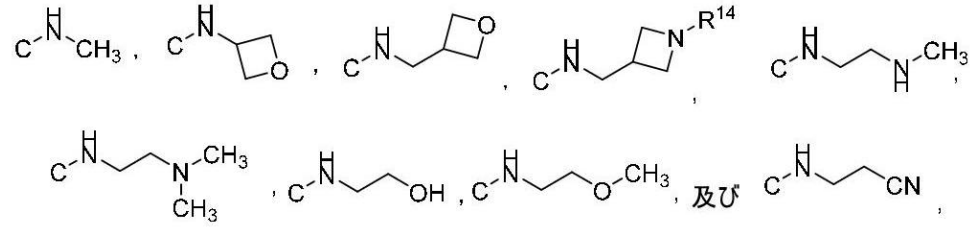


式中、Ｒ^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項４３】

Ｘ^{3}は、以下からなる群から選択される、請求項１～５、８～１１、１４～３７のいずれか一項に記載の化合物。

【化３０】



式中、Ｒ^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項４４】

Ｘ^{4}は、ＣＲ^{3}である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}であり、Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}である、請求項１～４４のいずか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

Ｘ^{10}及びＸ^{11}は、Ｎである、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}であり、Ｘ^{11}は、Ｎである、請求項１～４４のいずか一項に記載の化合物。

【請求項４８】

Ｒ^{3}は、Ｈ、メチル、及びＦからなる群から選択される、請求項４４に記載の化合物。

【請求項４９】

Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、ＣＦ$_{3}$、及びＣＮからなる群から選択される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５０】

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅからなる群から選択される、請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５１】

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ又はＦであり、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}の少なくとも１つはＦである、請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：

Ｒ^{6}は、Ｆであり；及び

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{7}は、それぞれＨである、化合物。

【請求項５３】

請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：

Ｒ^{4}は、Ｆであり；及び

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれＨである、化合物。

【請求項５４】

請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：

Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、それぞれＦであり；及び

Ｒ^{5}及びＲ^{7}は、それぞれＨである、化合物。

【請求項５５】

請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：

式中、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれＦであり；及び

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれＨである、化合物。

【請求項５６】

請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：

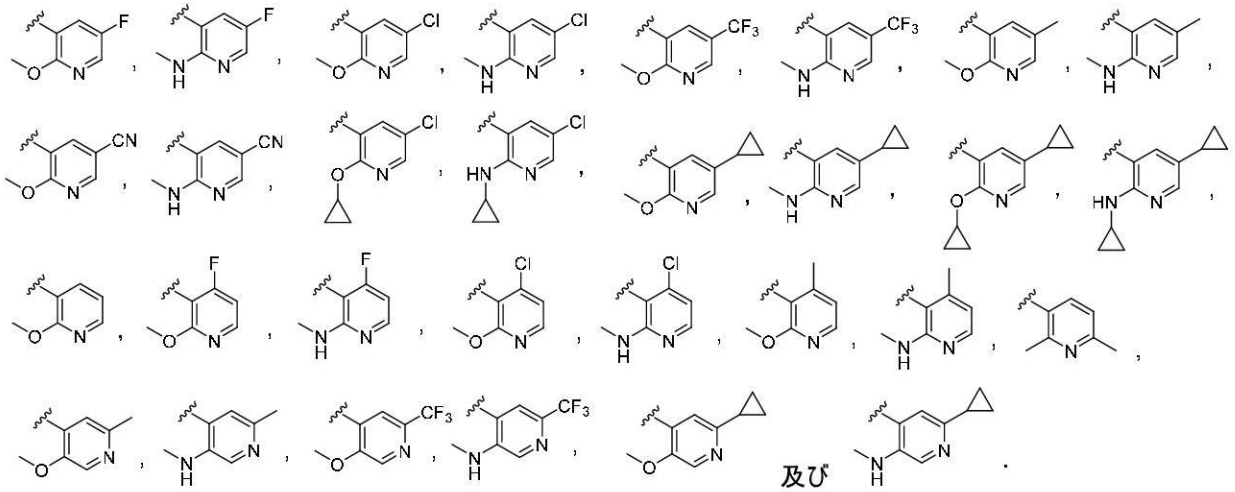
Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それぞれＦであり；及び

Ｒ^{4}及びＲ^{7}は、それぞれＨである、化合物。

【請求項５７】

Ａ又はＢは、以下からなる群から選択される、請求項１、８～１３、又は２５～５６のいずれか一項に記載の化合物。

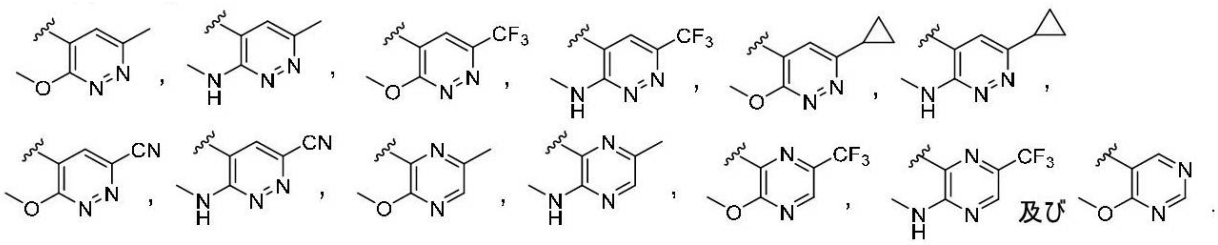
【化３１】



【請求項５８】

Ａ又はＢは、以下からなる群から選択される、請求項１、８～１３、又は２５～５６のいずれか一項に記載の化合物。

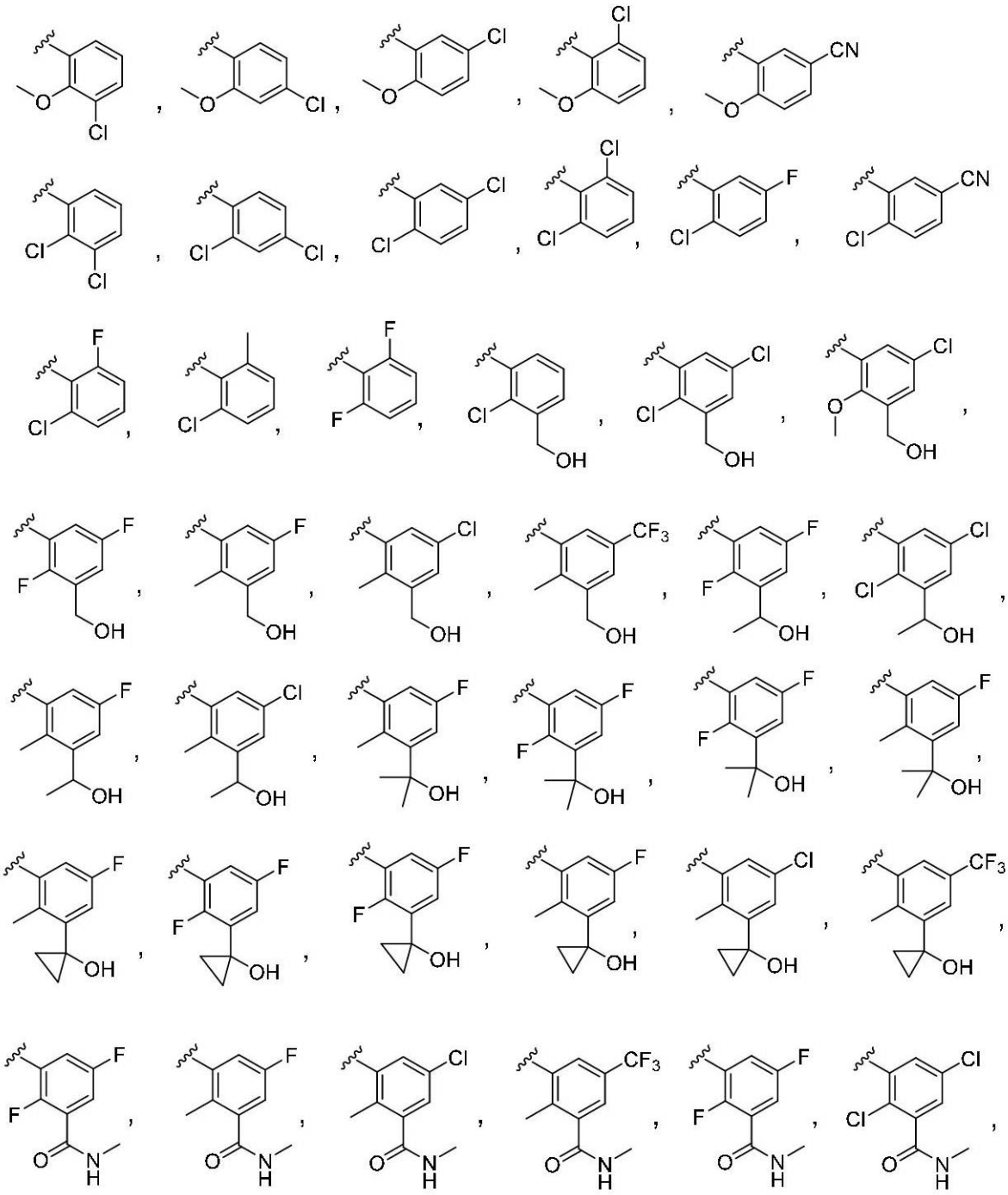
【化３２】



【請求項５９】

Ａは、以下からなる群から選択される、請求項１、又は２６～５６のいずれか一項に記載の化合物。

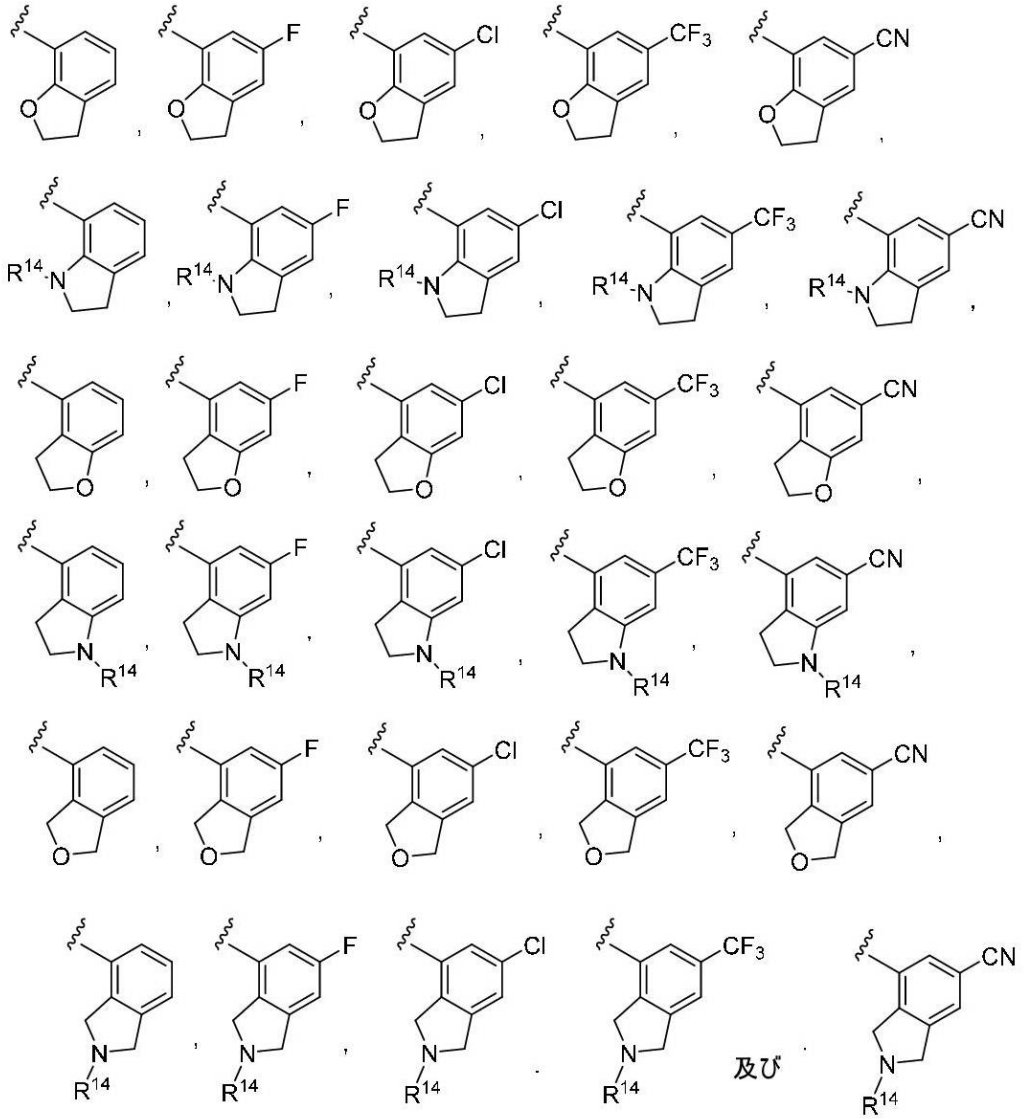
【化３３】



【請求項６０】

Ａ又はＢは、以下からなる群から選択される、請求項１、８～１３、又は２５～５６のいずれか一項に記載の化合物。

【化３４】

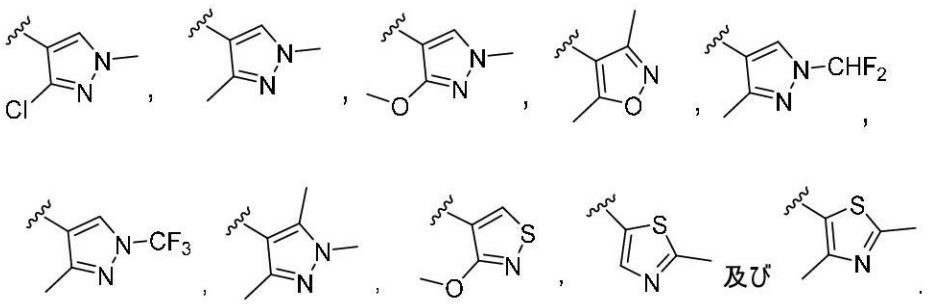


式中、Ｒ１４の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項６１】

Ａ又はＢは、以下からなる群から選択される、請求項１、８～１３、又は２５～５６のいずれか一項に記載の化合物。

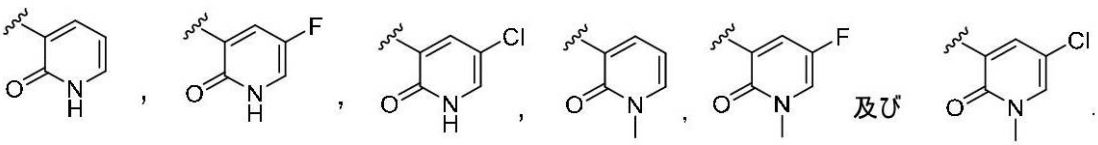
【化３５】



【請求項６２】

Ａ又はＢは、以下からなる群から選択される、請求項１、８～１３、又は２５～５６のいずれか一項に記載の化合物。

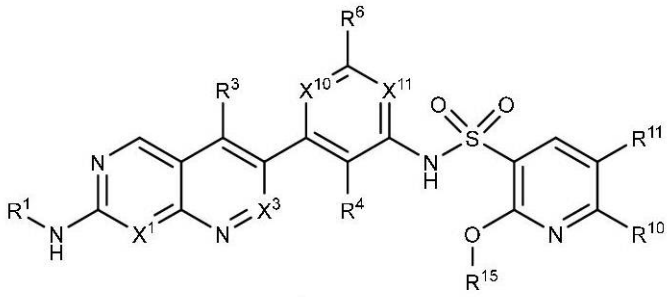
【化３６】



【請求項６３】

式（Ｉ－Ｒ）で表される化合物：

【化３７】



式Ｉ－Ｒ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロア

ルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され；

L^{2}は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、

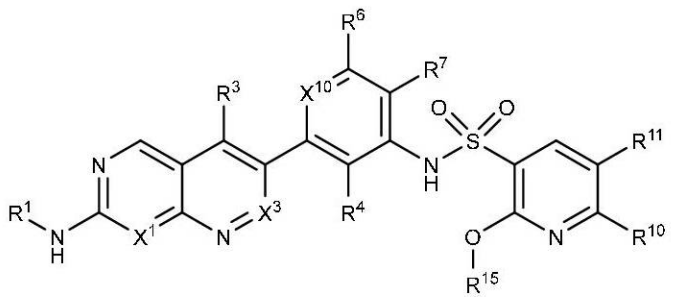
シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され：及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６４】

式（Ｉ－Ｓ）で表される化合物：

【化３８】



式Ｉ－Ｓ

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

X^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、C－O－L^2－E^2、C－L^2－E^2、及びC－N（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

X^{10}は、CR^5及びNからなる群から選択され；

R^1は、アルキル、（C＝O）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、H及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びCNからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、H、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、H及びFからなる群から選択され；

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｙｌ）からなる群から選択され；

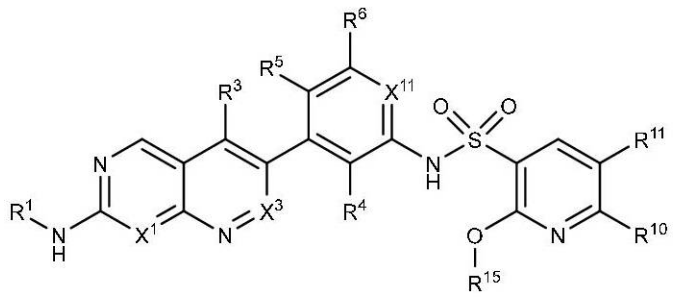
L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

E^{21}は、各出現で、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロ

ゲンからなる群から独立して選択され；及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項６５】
　式（Ｉ－Ｔ）で表される化合物：
【化３９】



式Ｉ－Ｔ

　又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
　Ｘ^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
　Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、
　Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　Ｒ^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　Ｒ^{3}　は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
　Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　Ｒ^{7}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
　Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
　Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒ

ドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され、

L^{2}は、直接結合及び$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

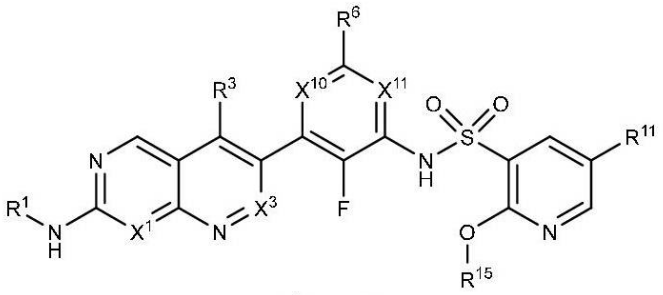
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６６】

式（Ｉ－Ｕ）で表される化合物：

【化４０】



式Ｉ－Ｕ

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

X^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、及びＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、

X^{10}は、CR^{5}及びＮからなる群から選択され；

X^{11}は、CR^{7}及びＮからなる群から選択され；

R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され；

L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

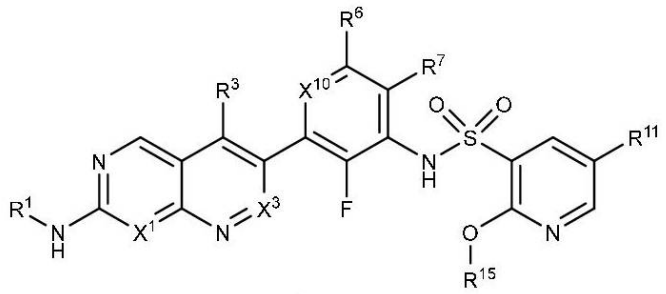
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；並びに

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６７】

式（Ｉ－Ｖ）で表される化合物：

【化４１】



式Ｉ－Ｖ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

X^{10}は、CR^5及びＮからなる群から選択され；

R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、

アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

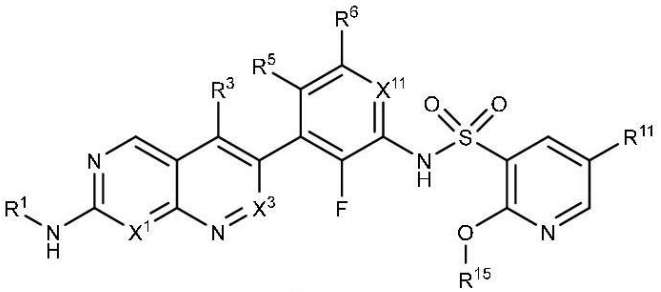
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され；及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６８】

式（Ｉ－Ｗ）で表される化合物：

【化４２】



式Ｉ－Ｗ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

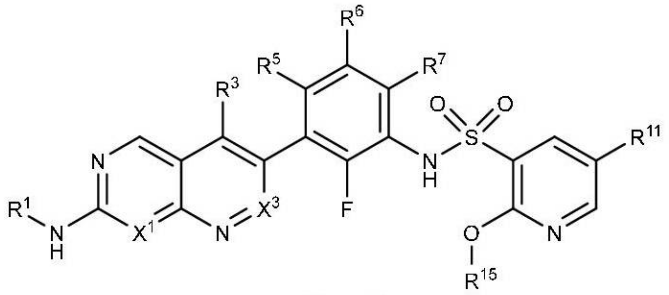
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｙｌ）からなる群から選択され；
L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び
各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項６９】

式（Ｉ－Ｘ）で表される化合物：

【化４３】



式Ｉ－Ｘ

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

Ｘ^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

Ｒ^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ^{5}は、独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{7}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

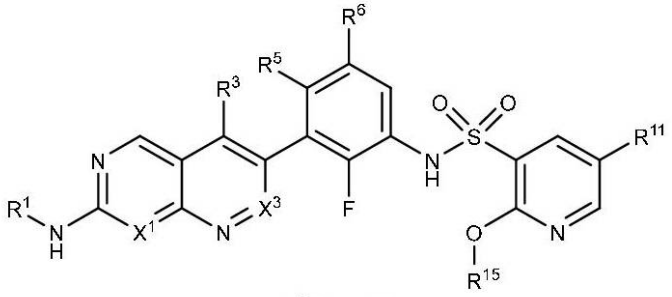
Ｒ^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立

して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され；
　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び
　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項７０】
　式（Ｉ－Ｙ）で表される化合物：
【化４４】



式Ｉ－Ｙ

　又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
　X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
　X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、
　R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　R^5は、独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、H、及びアルキルからなる群から選択され；

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ）からなる群から選択され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

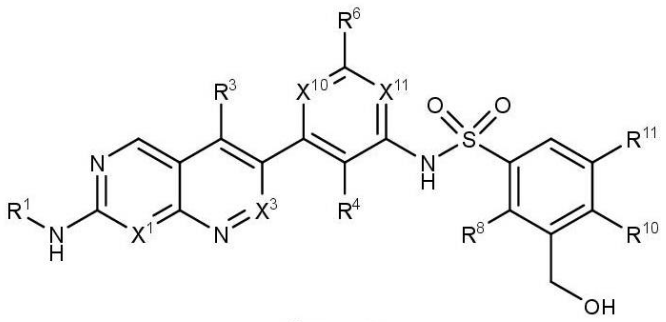
E^{21}は、各出現で、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各pは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７１】

式（Ｉ－Ｚ）で表される化合物：

【化４５】



式Ｉ－Ｚ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、
X^{10}は、ＣR^5及びＮからなる群から選択され；
X^{11}は、ＣR^7及びＮからなる群から選択され；
R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、（E^{21}）$_p$で任意選択的に置換され；
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及び

シアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

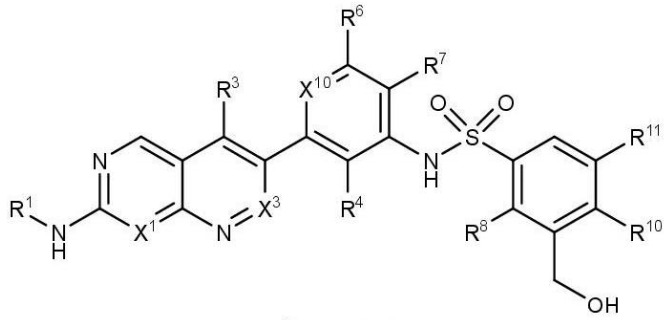
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７２】

式（Ｉ－ＡＡ）で表される化合物：

【化４６】



式Ｉ－ＡＡ

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

X^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、及びＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、

X^{10}は、CR^{5}及びＮからなる群から選択され；

R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^{3}は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^{4}及びR^{5}は、それぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^{6}は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^{7}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^{8}は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され、

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ

、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^{2}は、直接結合及び$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

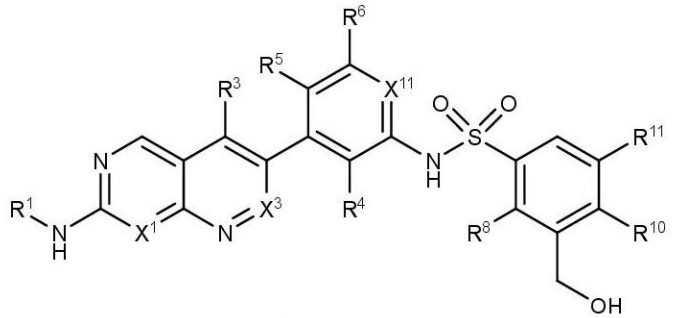
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７３】

式（Ｉ－ＡＢ）で表される化合物：

【化４７】



式Ｉ－ＡＢ

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

X^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－Ｌ２－E^{2}、及びＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、

X^{11}は、CR^{7}及びＮからなる群から選択され；

R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シク

ロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、H及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、H、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、H、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、H及びFからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、H、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され、

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

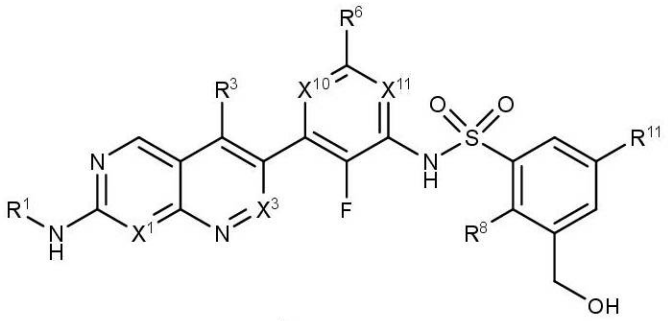
E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

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

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７４】
式（Ｉ－ＡＣ）で表現される化合物：
【化４８】



式Ｉ－ＡＣ

又はその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、若しくは互変異性体であって、式中：
Ｘ^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；
Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、及びＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、
Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}及びＮからなる群から選択され；
Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}及びＮからなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
Ｒ^{2}は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され、
Ｒ^{5}は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；
Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{7}は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され、
Ｒ^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^{2}は、直接結合及び$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され；

E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

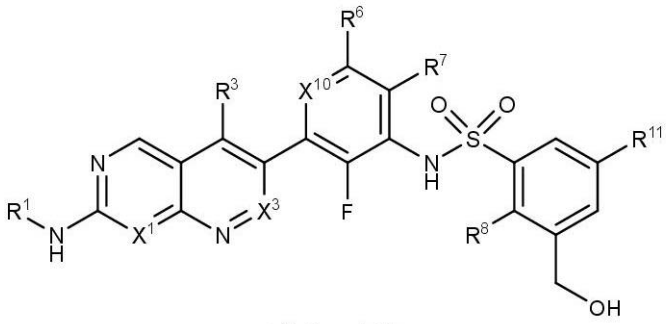
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７５】

式（Ｉ－ＡＤ）で表される化合物：

【化４９】



式Ｉ－ＡＤ

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

X^{1}は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^{3}は、$C-O-L^{2}-E^{2}$、$C-L^{2}-E^{2}$、及び$C-N(R_{2})-L_{2}-E_{2}$からなる群から選択され、

X^{10}は、CR^{5}及びＮからなる群から選択され；

R^{1}は、アルキル、$(C=O)R^{13}$、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒ

ドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され、

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

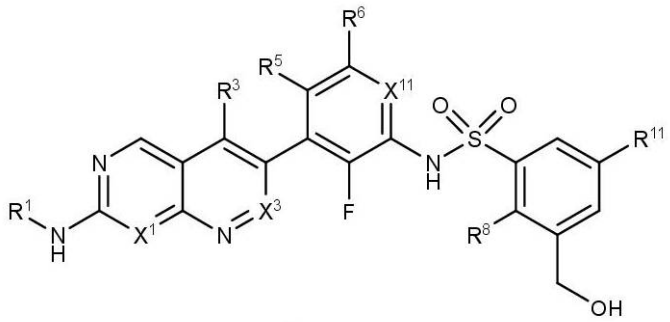
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、並びに

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７６】

式（Ｉ－ＡＥ）で表される化合物：

【化５０】



式Ｉ－ＡＥ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

X^{11}は、CR^7及びＮからなる群から選択され；

R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^7は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、

アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

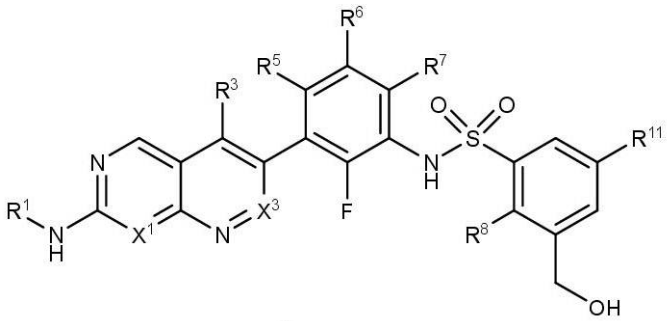
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７７】

式（Ｉ－ＡＦ）で表される化合物：

【化５１】



式Ｉ－ＡＦ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；

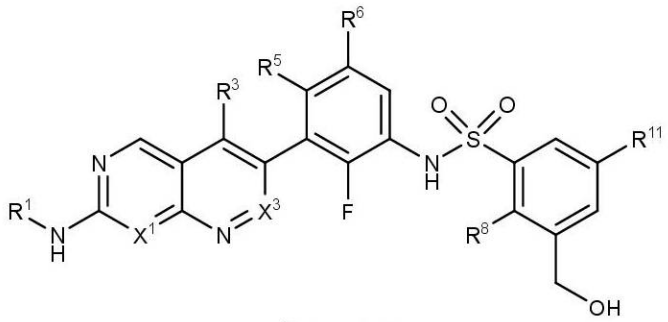
R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立

して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　　R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；
　　R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；
　　R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮ　からなる群から選択され；
　　R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；
　　Ｒ７は、Ｈ及びＦからなる群から選択され；
　　R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され；
　　R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；
　　R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、
　　アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び
　　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；
　　L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；
　　E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、
　　ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、
　　E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、及び
　　各ｐは、独立して、０、１、又は２である。
【請求項７８】
　式（Ｉ－ＡＧ）で表される化合物：

【化５２】



式１－ＡＧ

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

X^1は、ＣＨ及びＮからなる群から選択され；

X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、及びＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、

R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

R^2は、Ｈ及びアルキルからなる群から選択され；

R^3は、Ｈ、アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、及びＣＮからなる群から選択され；

R^6は、ハロゲン、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択され；

R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、及びＣＮからなる群から選択され、

R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から独立し

て選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され、及び

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、及びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

L^2は、直接結合及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；

E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の出現で、任意選択的に置換され；

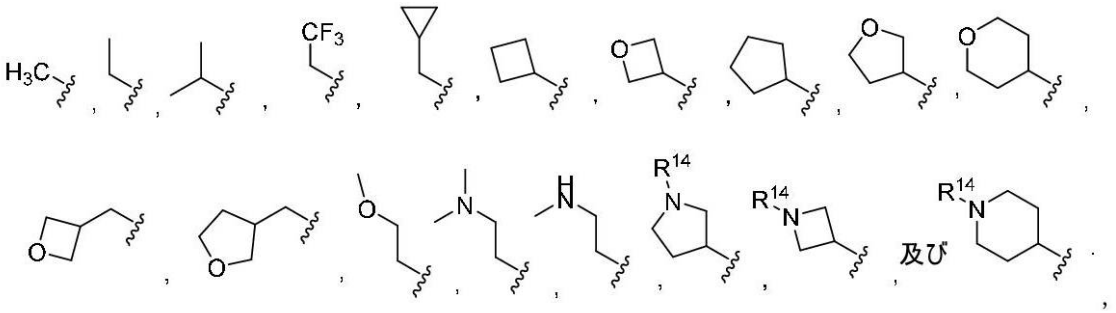
E^{21}は、各出現で、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、及び

各ｐは、独立して、０、１、又は２である。

【請求項７９】

R^1は、以下からなる群から選択される、請求項６３～７８のいずれか一項に記載の化合物。

【化５３】

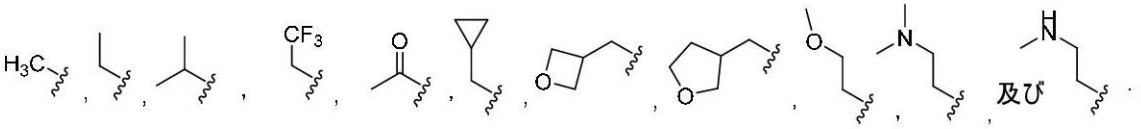


式中、R^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

【請求項８０】

R^1は、以下からなる群から選択される、請求項６３～７８のいずれか一項に記載の化合物。

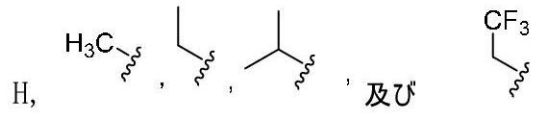
【化５４】



【請求項８１】

R^1は、以下からなる群から選択される、請求項６３～７８のいずれか一項に記載の化合物。

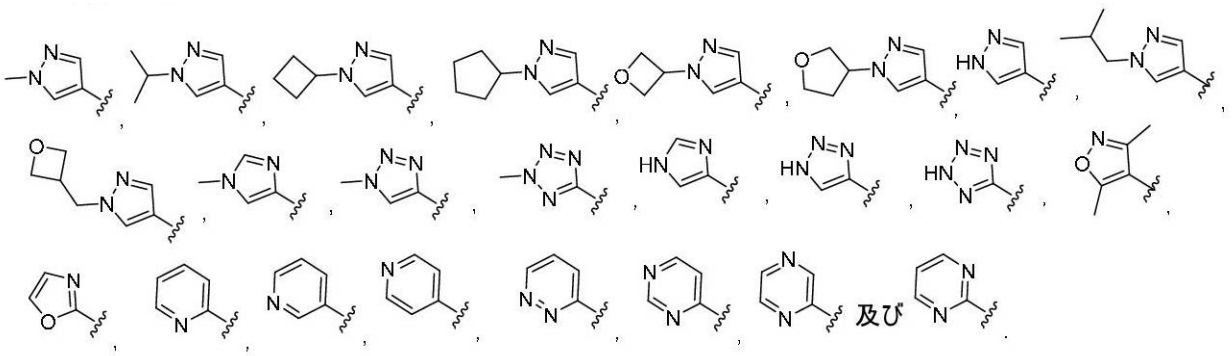
【化５５】



【請求項８２】

Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される、請求項６３～７８のいずれか一項に記載の化合物。

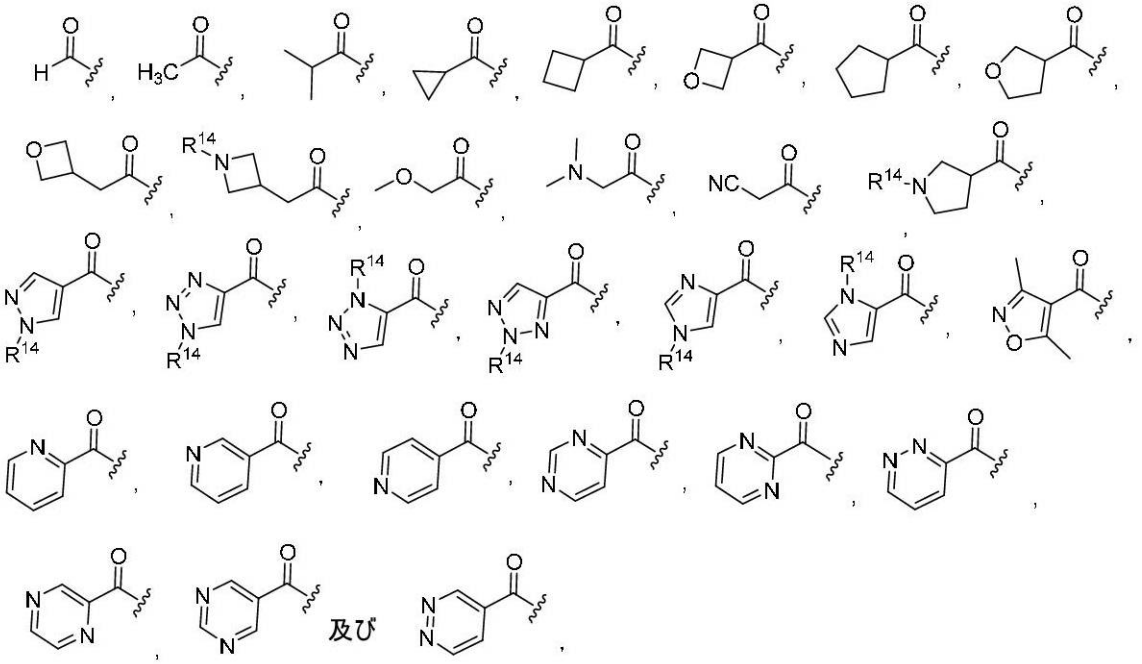
【化５６】



【請求項８３】

Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される、請求項６３～７８のいずれか一項に記載の化合物。

【化５７】



式中、Ｒ^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。

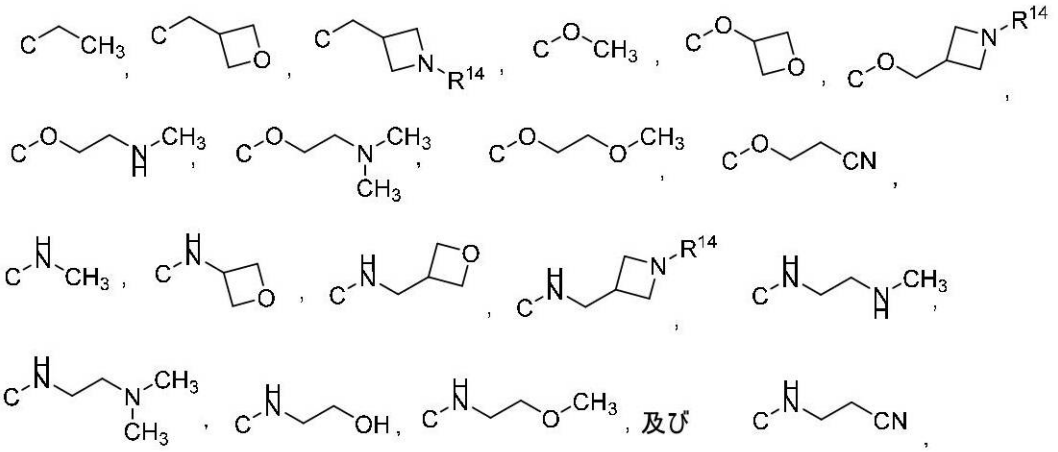
【請求項８４】

Ｘ^{1}は、Ｎである、請求項６３～８３のいずれか一項に記載の化合物。

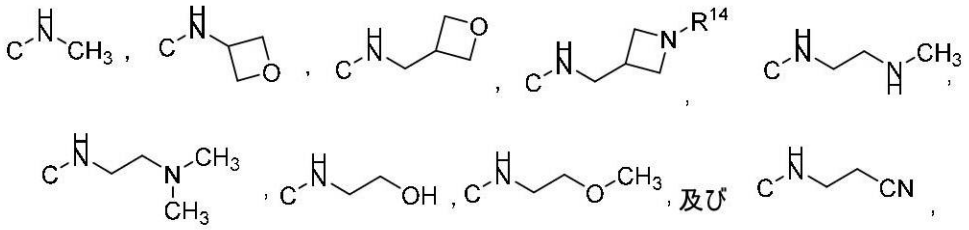
【請求項８５】

Ｘ^{1}は、ＣＨである、請求項６３～８３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８６】
X^3は、Ｃ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2である、請求項６３～８５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８７】
X^3は、ＣＮ（Ｈ）CH_3である、請求項８６に記載の化合物。
【請求項８８】
X^3は、ＣCH_3である、請求項６３～８５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８９】
X^3は、以下からなる群から選択される、請求項６３～８５のいずれか一項に記載の化合物。
【化５８】



式中、R^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。
【請求項９０】
X^3は、以下からなる群から選択される、請求項６３～８５のいずれか一項に記載の化合物。
【化５９】

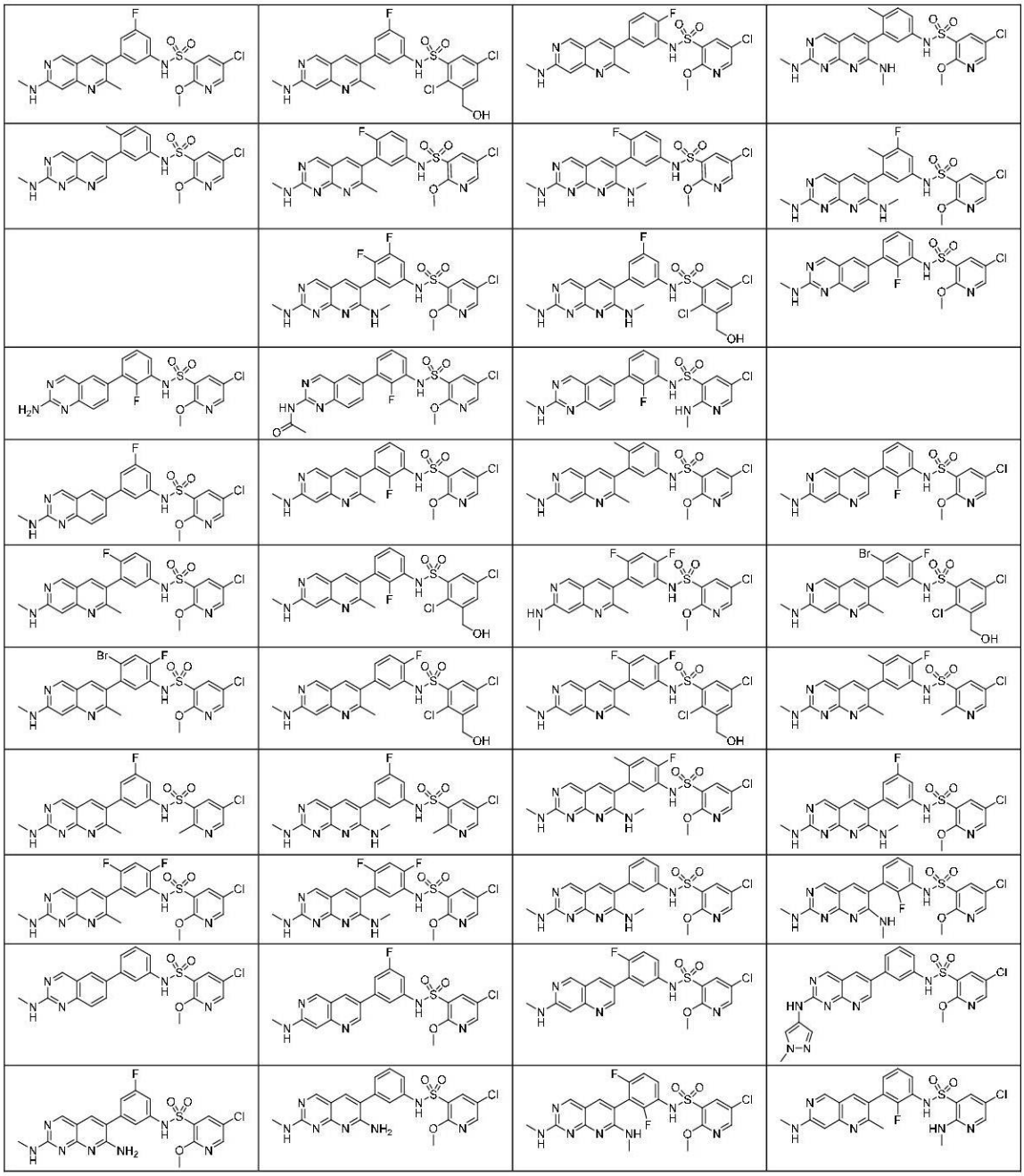


式中、R^{14}の各出現は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、及びシアノアルキルからなる群から独立して選択される。
【請求項９１】
X^{10}は、Ｎであり、X^{11}は、CR^7である、請求項６３～６８、及び７１～７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９２】
X^{10}及びX^{11}は、Ｎである、請求項６３～６８、及び７１～７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９３】
X^{10}は、CR^5であり、X^{11}は、Ｎである、請求項６３～６８、及び７１～７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９４】

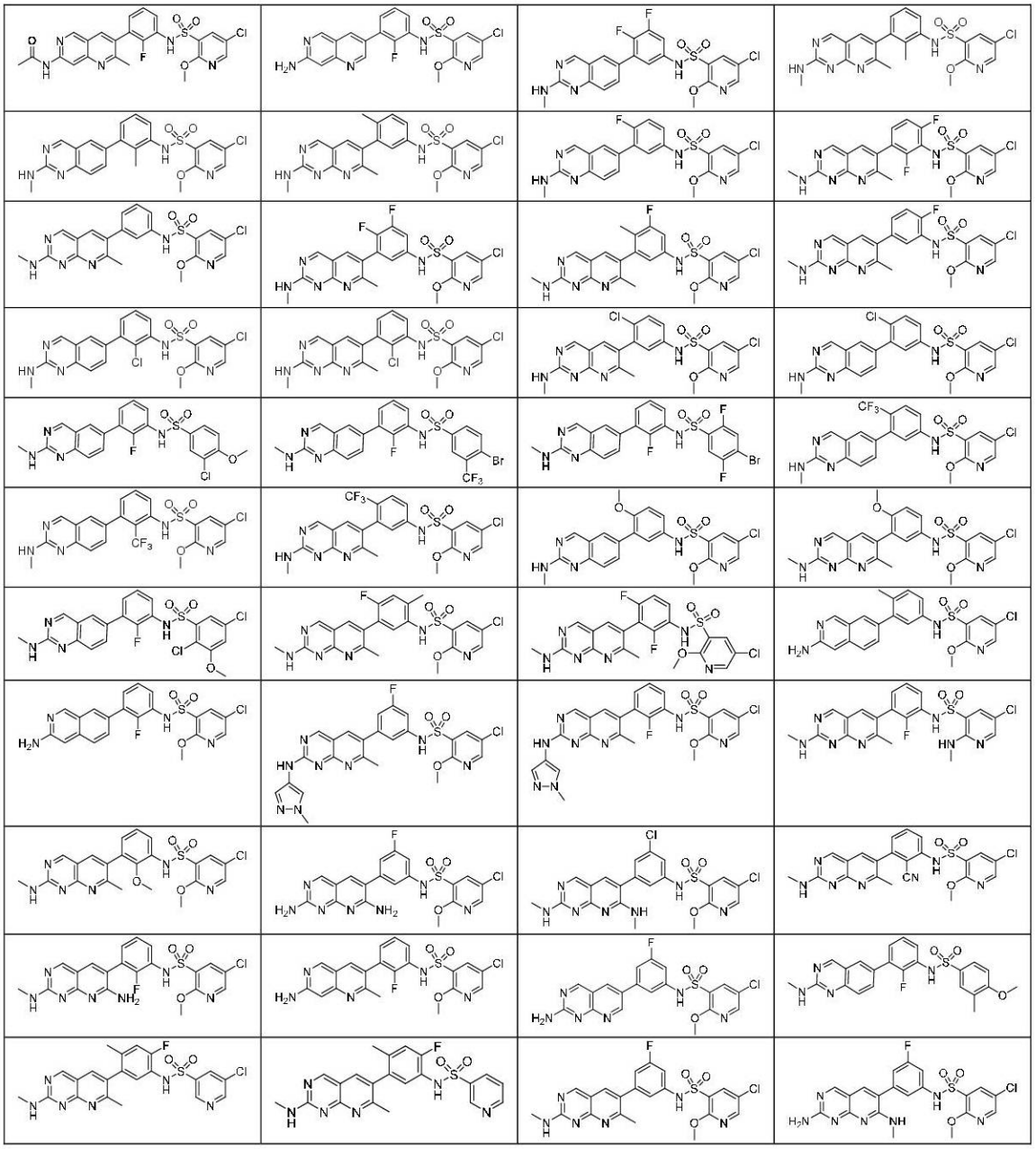
R^3は、H、C^1-C^6アルキル、及びハロゲンである、請求項６３、６８及び７１～７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９５】
R^3は、Hである、請求項６３、６８、７１～７６、及び９４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９６】
R^3は、Ｍｅである、請求項６３、６８、７１～７６、及び９４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９７】
R^3は、Ｆである、請求項６３、６８、７１～７６、及び９４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９８】
R^3は、Ｃｌである、請求項６３、６８、７１～７６、及び９４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９９】
R^4は、H、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、及びＣＮからなる群から選択される、請求項６３～６５、７１～７３、及び７９～９８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１００】
R^5は、H、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、及びＣＮからなる群から選択される、請求項６３～９９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０１】
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、H、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅからなる群から選択される、請求項６３～１００のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０２】
R^4、R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ独立して、H又はＦであり、R^4、R^5、R^6、及びR^7の少なくとも１つがＦである、請求項６３～１０１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０３】
請求項６３～６５、７１～７３、及び７９～１０２のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：
R^6は、Ｆであり；及び
R^4、R^5、及びR^7は、それぞれＨである、化合物。
【請求項１０４】
請求項６３～１０２のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：
R^4は、Ｆであり；及び
R^5、R^6、及びR^7は、それぞれＨである、化合物。
【請求項１０５】
請求項６３～１０２のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：
R^4及びR^6は、それぞれＦであり；及び
R^5及びR^7は、それぞれＨである、化合物。
【請求項１０６】
請求項６３～１０２のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：
R^4及びR^5は、それぞれＦであり；及び
R^6及びR^7は、それぞれＨである、化合物。
【請求項１０７】
請求項６３～６５、７１～７３、及び７９～１０２のいずれか一項に記載の化合物であって、式中：
R^5及びR^6は、それぞれＦであり；及び
R^4及びR^7は、それぞれＨである、化合物。
【請求項１０８】

Ｒ^{15}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、及びＣ$_3$－Ｃ$_6$ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項６３～１０７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０９】
Ｒ^{15}は、シクロプロピルである、請求項６３～１０８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１０】
Ｒ^{15}は、Ｍｅである、請求項６３～１０８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１１】
Ｒ^{15}は、オキセタニルである、請求項６３～１０８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１２】
Ｒ^{15}は、オキセタン－２－イルである、請求項６３～１０８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１３】
Ｒ^{15}は、オキセタン－３－イルである、請求項６３～１０８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１４】
以下からなる群から選択される化合物：

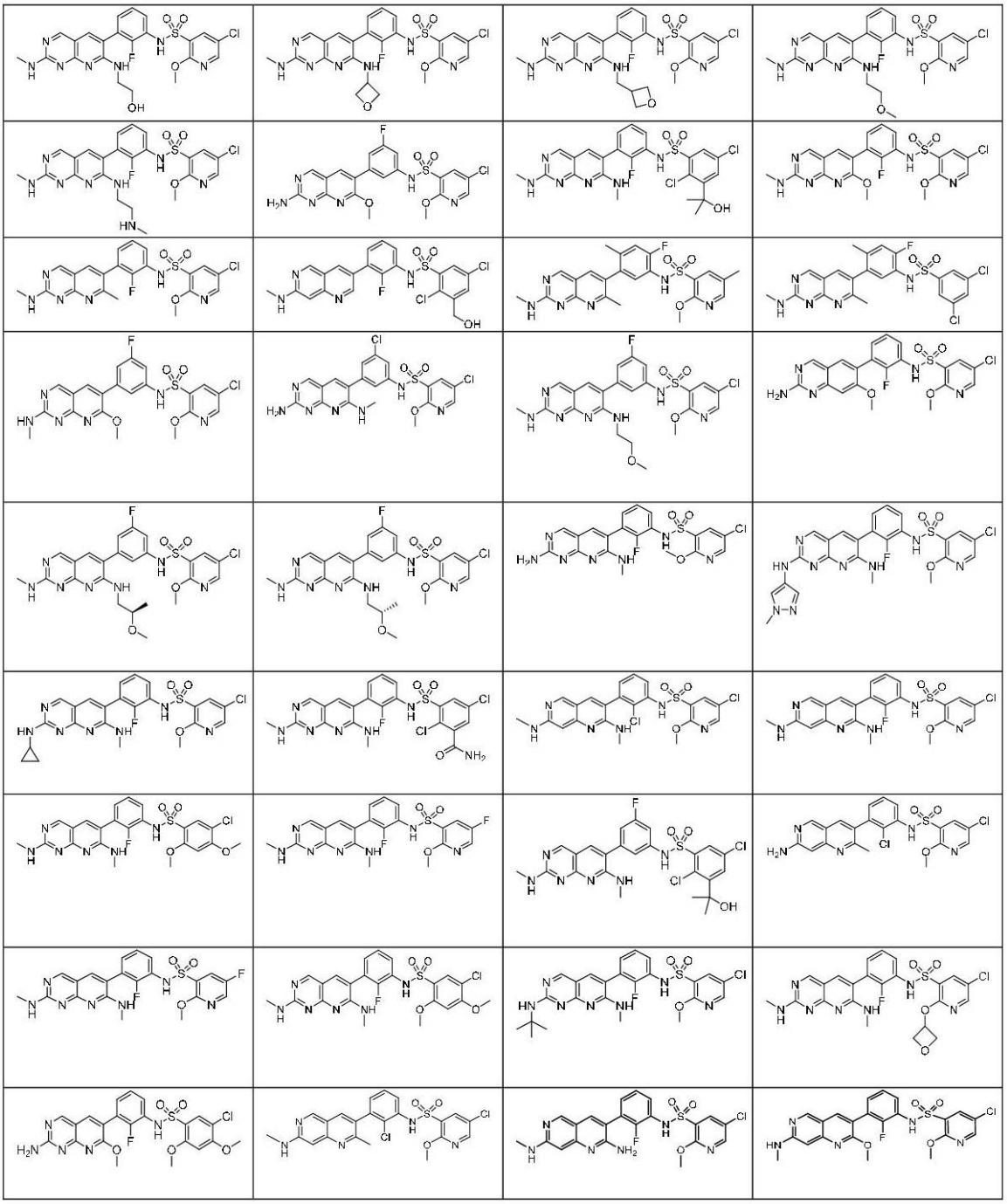
【化６０－１】



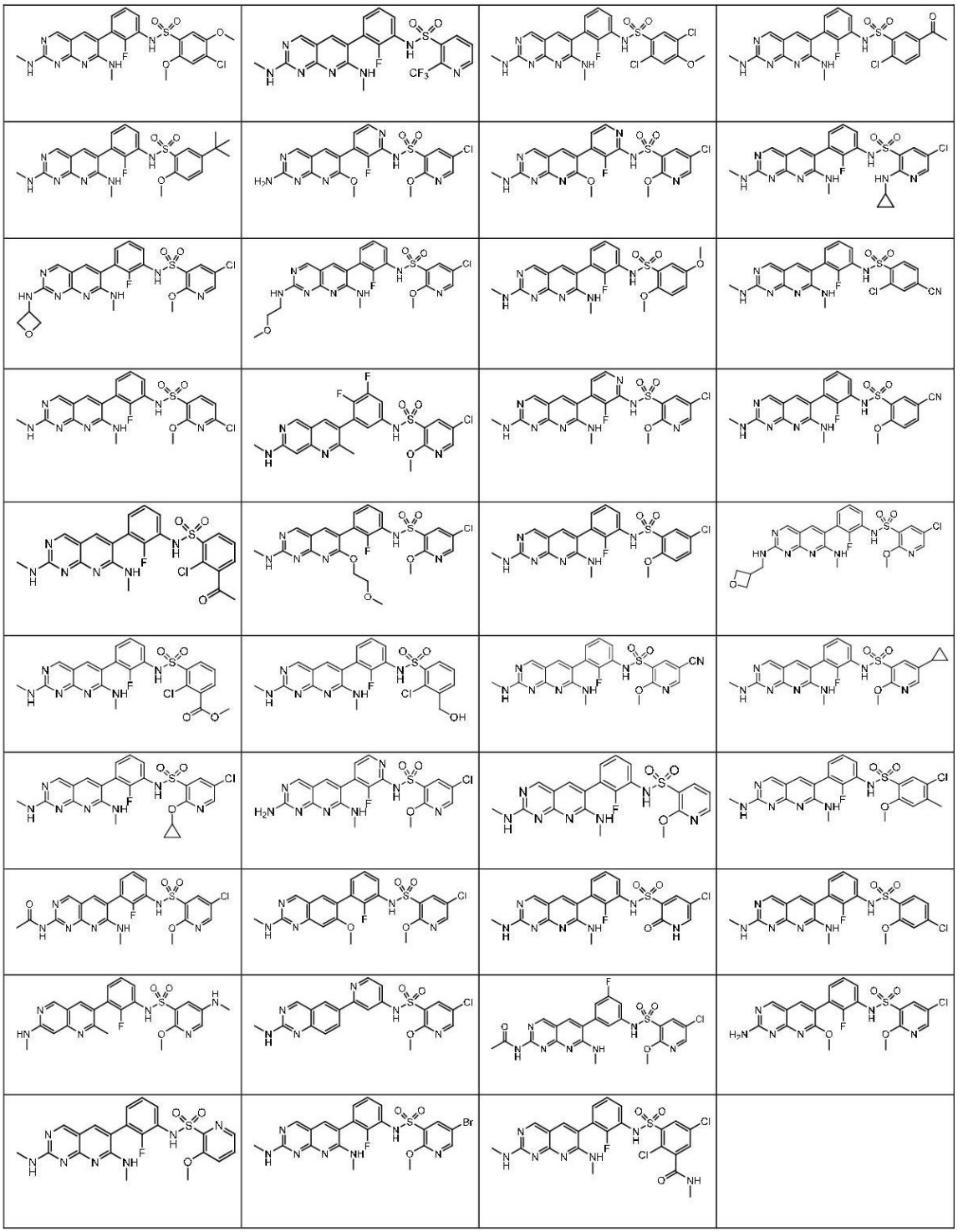
【化６０－２】



【化６０－３】



【化６０－４】



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

【請求項１１５】

請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項１１６】

それを必要とする患者において、統合的ストレス応答、及び／又は小胞体ストレス応答の調節異常によって引き起こされる疾患を処置する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１１７】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＰＥＲＫキナーゼ、及びＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼによって引き起こされる、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１１８】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＧＣＮ２キナーゼによって引き起こされる、請求項１１６又は１１７に記載の方法。
【請求項１１９】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる、請求項１１６又は１１７に記載の方法。
【請求項１２０】
それを必要とする患者において、ＣＧＮ２キナーゼの活性を調節する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２１】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼを活性化する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２２】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼの活性を調節する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２３】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼを活性化する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２４】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼ、及びＰＥＲＫキナーゼを阻害する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２５】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼの活性を阻害する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２６】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼの活性を阻害する方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２７】
それを必要とする患者において、がんの治療を行う方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１２８】

前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項１２６に記載の方法。

【請求項１２９】

前記がんは、白血病である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３０】

前記がんは、急性骨髄性白血病である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３１】

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３２】

前記がんは、線維肉腫である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３３】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３４】

前記がんは、リンパ腫である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３５】

前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３６】

前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１２７又は１２８に記載の方法。

【請求項１３７】

それ必要とする患者において、アミロイドーシスの治療を行う方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１３８】

それ必要とする患者において、軽鎖アミロイドーシスの治療を行う方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１３９】

それを必要とする患者において、ＧＣＮ２関連疾患、及びＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患の治療を行う方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１４０】

前記疾患は、ＧＣＮ２関連疾患である、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１４１】

前記疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１４２】

前記疾患は、がんである、請求項１３９～１４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４３】

前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性

リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項１４２に記載の方法。

【請求項１４４】

前記がんは、白血病である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１４５】

前記がんは、急性骨髄性白血病である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１４６】

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１４７】

前記がんは、線維肉腫である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１４８】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１４９】

前記がんは、リンパ腫である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１５０】

前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１５１】

前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１４２又は１４３に記載の方法。

【請求項１５２】

前記疾患は、アミロイドーシスである、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１５３】

前記疾患は、軽鎖アミロイドーシスである、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１５４】

それを必要とする患者において、ＧＣＮ２関連疾患、及びＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患の治療を行う方法であって、治療有効量の、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、及び治療有効量の、１つ以上の治療剤を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１５５】

前記疾患は、ＧＣＮ２関連疾患である、請求項１５４に記載の方法。

【請求項１５６】

前記疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である、請求項１５４に記載の方法。

【請求項１５７】

前記疾患は、がんである、請求項１５４～１５６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５８】

前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項１５７に記載の方法。

【請求項１５９】

前記がんは、白血病である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。

【請求項１６０】

白血病は、急性骨髄性白血病である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。

【請求項１６１】
白血病は、急性リンパ芽球性白血病である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６２】
前記がんは、線維肉腫である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６３】
前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６４】
前記がんは、リンパ腫である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６５】
前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６６】
前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１５７又は１５８に記載の方法。
【請求項１６７】
前記疾患は、アミロイドーシスである、請求項１５４に記載の方法。
【請求項１６８】
前記疾患は、軽鎖アミロイドーシスである、請求項１１５４に記載の方法。
【請求項１６９】
前記１つ以上の治療剤は、ＩＭｉＤ剤、プロテアソーム阻害剤、ステロイド、抗－ＣＤ３８剤、抗－ＣＤ２０剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、二重特異性抗体、ヌクレオシド類似体、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＥＺＨ２阻害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤、プラチン、チロシンキナーゼ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、核輸送阻害剤、抗微小管剤、Ｌ－アスパラギナーゼ、ＰＥＧ化アスパラギナーゼ、ＰＥＲＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、免疫調節剤、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、及びＲａｓ阻害剤からなる群から選択される、請求項１５４～１６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７０】
前記１つ以上の治療剤は、Ｌ－アスパラギナーゼ、ペガスパルガーゼ、カラスパルガーゼペゴル－ｍｎｋｌ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ダラツムマブ、ダラツムマブ／ヒアルロニダーゼ、イサツキシマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、ベネトクラクス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、ウムブラリシブ、ゲムシタビン、シタラビン、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、ベンダムスチン、シクロホスファミド、タゼメトスタット、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、オキサロプラチン、カルボプラチン、シスプラチンボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、パノビノスタット、セリネクソール、ビンクリスチン、ＪＺＰ－４５８、エリアスパーゼ、ＰＦ７４５（ＪＺＰ－３４１）、アスパラギナーゼ　Ｅｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ（クリサンタスパーゼ）、大腸菌アスパラギナーゼ（コラスパーゼ）、抗－ＰＤ１剤、抗－ＰＤＬ１剤、及び抗－ＣＴＬＡ４剤からなる群から選択される、請求項１５４～１６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７１】
それを必要とする患者において、統合ストレス応答、及び／又は小胞体ストレス応答の調節異常によって引き起こされる疾患の治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７２】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＰＥＲＫキナーゼ、及びＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼによって引き起こされる、請求項１７１に記載の使用。
【請求項１７３】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＧＣ

ＮＲ２キナーゼによって引き起こされる、請求項１７１又は１７２に記載の使用。
【請求項１７４】
前記統合的ストレス応答、及び／又は前記小胞体ストレス応答の前記調節異常は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる、請求項１７１又は１７２に記載の使用。
【請求項１７５】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼの活性の調節に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７６】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼの活性化に使用するのための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７７】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼの活性の調節に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７８】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼの活性化に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７９】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼ、及びＰＥＲＫキナーゼの阻害に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８０】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２キナーゼの活性の調節に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８１】
それを必要とする患者において、ＰＥＲＫキナーゼの活性の阻害に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８２】
それを必要とする患者において、がんの治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８３】
前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項１８２に記載の使用。
【請求項１８４】
前記がんは、白血病である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１８５】
前記がんは、急性骨髄性白血病である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。

【請求項１８６】
前記がんは、急性リンパ芽球性白血病である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１８７】
前記がんは、線維肉腫である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１８８】
前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１８９】
前記がんは、リンパ腫である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１９０】
前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１９１】
前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１８２又は１８３に記載の使用。
【請求項１９２】
それを必要とする患者において、アミロイドーシスの治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１９３】
それを必要とする患者において、軽鎖アミロイドーシスの治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１９４】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２関連疾患、及びＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患の治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項１９５】
前記疾患は、ＧＣＮ２関連疾患である、請求項１９４に記載の使用。
【請求項１９６】
前記疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である、請求項１９４に記載の使用。
【請求項１９７】
前記疾患は、がんである、請求項１９４～１９６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項１９８】
前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項１９７に記載の使用。
【請求項１９９】
前記がんは、白血病である、請求項１９７又は１９８に記載の使用。
【請求項２００】
前記がんは、急性骨髄性白血病である、請求項１９７又は１９８に記載の使用。
【請求項２０１】
前記がんは、急性リンパ芽球性白血病である、請求項１９７又は１９８に記載の使用。
【請求項２０２】
前記がんは、線維肉腫である、請求項１９７又は１９８に記載の使用。
【請求項２０３】
前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１９７又は１９８に記載の方法。

【請求項２０４】
前記がんは、リンパ腫である、請求項１９７又は１９８に記載の方法。
【請求項２０５】
前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１９７又は１９８に記載の方法。
【請求項２０６】
前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１９７又は１９８に記載の方法。
【請求項２０７】
前記疾患は、アミロイドーシスである、請求項１９４に記載の使用。
【請求項２０８】
前記疾患は、軽鎖アミロイドーシスである、請求項１９４に記載の使用。
【請求項２０９】
それを必要とする患者において、ＧＣＮ２関連疾患、及びＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患の治療に使用するための、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１１５に記載の医薬組成物。
【請求項２１０】
前記疾患は、ＧＣＮ２関連疾患である、請求項２０９に記載の使用。
【請求項２１１】
前記疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である、請求項２０９に記載の使用。
【請求項２１２】
前記疾患は、がんである、請求項２０９～２１１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２１３】
前記がんは、結腸直腸がん、肺がん、中皮腫、膵癌がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、乳がん、卵巣がん、精巣腫瘍、前立腺がん、肝臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、子宮がん、妊娠絨毛がん、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱がん、血液がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤血球白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、軽鎖アミロイドーシス、及び悪性リンパ腫からなる群から選択される、請求項２１２に記載の使用。
【請求項２１４】
前記がんは、白血病である、請求項２１２又は２１３に記載の使用。
【請求項２１５】
白血病は、急性骨髄性白血病である、請求項２１２又は２１３に記載の使用。
【請求項２１６】
白血病は、急性リンパ芽球性白血病である、請求項２１２又は２１３に記載の使用。
【請求項２１７】
前記がんは、線維肉腫である、請求項２１２又は２１３に記載の使用。
【請求項２１８】
前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項２１２又は２１３に記載の方法。
【請求項２１９】
前記がんは、リンパ腫である、請求項２１２又は２１３に記載の方法。
【請求項２２０】
前記がんは、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項２１２又は２１３に記載の方法。
【請求項２２１】
前記がんは、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項２１２又は２１３に記載の方法。
【請求項２２２】
前記疾患は、アミロイドーシスである、請求項２０９に記載の使用。
【請求項２２３】
前記疾患は、軽鎖アミロイドーシスである、請求項２０９に記載の方法。

【請求項２２４】
前記１つ以上の治療剤は、ＩＭｉＤ剤、プロテアソーム阻害剤、ステロイド、抗－ＣＤ３８剤、抗－ＣＤ２０剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、二重特異性抗体、ヌクレオシド類似体、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＥＺＨ２阻害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤、プラチン、チロシンキナーゼ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、核輸送阻害剤、抗微小管剤、Ｌ－アスパラギナーゼ、ＰＥＧ化アスパラギナーゼ、ＰＥＲＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、免疫調節剤、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、及びＲａｓ阻害剤からなる群から選択される、請求項２０９～２２３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２２５】
前記１つ以上の治療剤は、Ｌ－アスパラギナーゼ、ペガスパルガーゼ、カラスパルガーゼペゴル－ｍｎｋｌ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ダラツムマブ、ダラツムマブ／ヒアルロニダーゼ、イサツキシマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、ベネトクラクス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、ウムブラリシブ、ゲムシタビン、シタラビン、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、ベンダムスチン、シクロホスファミド、タゼメトスタット、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、オキサロプラチン、カルボプラチン、シスプラチンボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、パノビノスタット、セリネクソール、ビンクリスチン、ＪＺＰ－４５８、エリアスパーゼ、ＰＦ７４５（ＪＺＰ－３４１）、アスパラギナーゼ　Ｅｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ（クリサンタスパーゼ）、大腸菌アスパラギナーゼ（コラスパーゼ）、抗－ＰＤ１剤、抗－ＰＤＬ１剤、及び抗－ＣＴＬＡ４剤からなる群から選択される、請求項２０９～２２３のいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【関連出願】
【０００１】
（相互参照）
本出願は、２０２０年１１月１８日に出願された米国仮特許出願第６３／１１５，４９６号、および２０２１年５月７日に出願された米国仮特許出願第６３／１８５，８４６号に対する優先権を主張するものであり、その各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（配列表）
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２１年１０月２８日に作成された当該ＡＳＣＩＩコピーは、ＤＣＰ－０９８ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔと名付けられ、サイズは２３，６７０バイトである。
【背景技術】
【０００３】
がん細胞は、異常な成長と急速な分裂を維持するために、継続的な栄養素の供給を必要とする。これらの栄養素の一部として、アミノ酸は腫瘍細胞の高い代謝要求をサポートするのに不可欠である。
【０００４】
ＧＣＮ２は、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼであり、統合的ストレス応答（ＩＳＲ）の主要制御因子である真核生物翻訳開始因子２（ｅＩＦ２α）の１つである。ＩＳＲは、広範なストレス要因下で細胞恒常性を維持するために不可欠であり、細胞が低酸素やアミノ酸欠乏などのストレス条件に適応するときに活性化される。ＩＳＲは、細胞恒常性の攪乱に対する早期応答として作用するＧＣＮ２を含む、ｅＩＦ２キナーゼのリン酸化および活性化によって調節される。ＧＣＮ２に加えて、ＰＫＲ様ＥＲキナーゼ（ＰＥＲＫ）、二本鎖ＲＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＰＫＲ）、およびヘム調節性ｅＩＦ２キナ

ーゼ（ＨＲＩ）を含む、３つの他のｅＩＦ２キナーゼファミリーがある。４つのｅＩＦ２ａキナーゼはすべて、そのキナーゼ触媒ドメインにおいて広範な相同性を共有するが、別個の調節ドメインを有する。ＩＦ２ａキナーゼの各々は、別個の環境的および生理学的ストレスに応答し、これはそれらの固有の調節機構を反映する。ＰＥＲＫキナーゼは、ＡＴＰの枯渇や小胞体ストレス応答などのストレス条件下で活性化され、ＧＣＮ２と同様に、ＰＥＲＫキナーゼ活性化は、重要なＩＳＲ転写因子ＡＴＦ４のアップレギュレーションにつながる。

【０００５】

必須アミノ酸制限または他のストレス要因（ＵＶ照射、酸化還元ストレス、またはプロテアソーム阻害）の条件下で、ＧＣＮ２はｅＩＦ２をリン酸化し、これは新しい三元複合体の形成を阻害し、よってｍＲＮＡ翻訳開始を阻害する。全体的なｍＲＮＡの翻訳を減少させつつ、腫瘍細胞におけるｅＩＦ２ａのリン酸化はまた、ＩＳＲ転写因子ＡＴＦ４の翻訳を増加させ、これは、腫瘍細胞へのアミノ酸の供給に専用の遺伝子を含む多くのストレス応答遺伝子、すなわち、アミノ酸の腫瘍細胞への流入を媒介するアミノ酸合成酵素およびトランスポーターの発現を増加させる。ＡＴＦ４は、ヒト固形腫瘍および液体腫瘍において過剰発現しており、腫瘍の進行における重要な機能を示唆する。

【０００６】

アスパラギンは、発がんおよび腫瘍生物学に著しく影響を与えるいくつかの生合成経路に関与する重要なアミノ酸である。すべての細胞は、そのタンパク質合成および成長のためにアスパラギンを必要とする。正常細胞は、内部合成を通してアスパラギン要件のほとんどを取得する。正常な細胞と比較して、がん細胞は、成長および増殖するために増加した量のアスパラギンが必要であり、それ自身で必要量を産生することができないため、生存するために循環アスパラギンに頼らなければならない。アスパラギン合成酵素（ＡＳＮＳ）は、アスパラギン酸およびグルタミンからのアスパラギンの合成を触媒する。Ｌ－アスパラギナーゼ（ＡＳＮａｓｅ）は循環アスパラギンを除去し、それによってがん細胞から重要な栄養素を奪い、それらを死滅させる。腫瘍特異的代謝特徴を標的とする抗がん治療の最初の例であるＬ－アスパラギナーゼの使用は、小児急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）において確立された治療であるが、毒性により、この患者集団を超えてのその使用が制限される。多数のＡＬＬ細胞株におけるＡＳＮＳの特に低レベルの発現は、正常な細胞のものと比較して、成長に必要な栄養としての循環血清アスパラギンに対する細胞の異常な依存性のために、アスパラギン枯渇を効果的な治療方法とする。アスパラギナーゼに対する応答不良は、再発リスクの増加と関連している。他の血液がんおよび固形がんは、低レベルのＡＳＮＳを発現するため、アスパラギン栄養要求株およびアスパラギナーゼ感受性でもあるはずである。逆に、一部のがんタイプでは、ＡＳＮＳが過剰発現しており、細胞増殖、化学抵抗性、および転移挙動を促進する。アスパラギナーゼ耐性がんの場合、Ｌ－アスパラギナーゼを通した血液アスパラギン枯渇の作用は、代わりに、有意なＡＳＮＳの過剰発現につながり、化学療法剤の効果を事実上無効にする。多くの研究により、ＡＳＮＳがアミノ酸欠乏および他の形態の細胞ストレスに対する細胞応答の中心にあることが示されている。転写調節を通して、ＡＳＮＳ遺伝子は、細胞生存の確保を目的とした２つのシグナル伝達経路の標的である。最初のアミノ酸応答（Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ、ＡＡＲ）と名付けられたものは、不均衡なアミノ酸の可用性条件下でＧＣＮ２キナーゼによって活性化される。第二の経路は、小胞体ストレス応答（Ｕｎｆｏｌｄｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ、ＵＰＲ）と名付けられ、小胞体ストレス増加の条件下でＰＥＲＫキナーゼによって活性化される。ＡＡＲ経路およびＵＰＲ経路は、ｅＩＦ２のリン酸化に集中し、これは、全体的なタンパク質合成の減弱と同時に、転写因子ＡＴＦ４を含む選択されたｍＲＮＡ集団の優先的翻訳を引き起こす。ＡＴＦ４は、ＡＳＮＳ誘導の主要因であり、ＡＳＮＳプロモーター内のエンハンサー要素への結合を通してトランスアクチベーターとして機能する。

【０００７】

ＧＣＮ２は、ＡＳＮＳの低い基底レベルの発現を有するがん細胞を、インビトロおよび

インビボにおいて、抗白血病剤Ｌ－アスパラギナーゼに増感させる。ＧＣＮ２阻害剤を用いた治療は、ＡＳＮＳの誘導を防止することによって、急性リンパ芽球性白血病細胞をＬ－アスパラギナーゼ感受性にした。ＧＣＮ２阻害剤は、ＡＳＮＳ低／欠乏がんにおいて、Ｌ－アスパラギナーゼと相乗的な抗増殖効果を示す。したがって、ＧＣＮ２阻害剤およびＬ－アスパラギナーゼの併用療法は、急性リンパ芽球性白血病および他のタイプのがんにおける転帰改善を達成する見込みがある。急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、および膵がん細胞は、Ｌ－アスパラギナーゼおよびＧＣＮ２阻害剤の併用療法に対して特に感受性がある。過去に報告された研究によると、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、および膵がん細胞におけるＡＳＮａｓｅおよびＧＣＮ２阻害剤の併用療法は、Ｌ－アスパラギナーゼまたはＧＣＮ２阻害剤の単剤治療の結果と比較して力強い抗腫瘍活性を示した。よって、ＧＣＮ２阻害剤は、これらの腫瘍の治療に使用されるＬ－アスパラギナーゼに対する増感剤を示しうる。要約すると、ＧＣＮ２阻害は、基底レベルで低いＡＳＮＳ発現を有するがん細胞のＡＳＮＳ誘導を防止することにより、Ｌ－アスパラギナーゼ治療に対する感受性を高める。

【０００８】

ＧＣＮ２の阻害はまた、腫瘍細胞のトリプトファン依存性免疫監視を含む免疫系を含む腫瘍微小環境を標的とするための有効な戦略でありうる。

【０００９】

腫瘍微小環境［ＴＭＥ：腫瘍細胞を囲む一連の細胞外成分および間質細胞（内皮細胞、がん関連線維芽細胞、腫瘍関連マクロファージ、腫瘍浸潤性Ｔ細胞）］は、酸素ならびに、グルコースおよびアミノ酸などの主要栄養素の欠乏を特徴とし、全体的な免疫抑制環境をもたらす。

【００１０】

多くの腫瘍は、その代謝柔軟性を利用し、栄養素を自身の利益のために再配向することによって、免疫監視から逃れるように進化した。腫瘍内の間質細胞および骨髄由来抑制細胞（ＭＤＳＣ）は、免疫機能を阻害し、腫瘍の成長を支持する栄養欠乏環境を作り出す。

【００１１】

トリプトファン代謝における重要酵素〔インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）およびトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）］の過剰発現によって駆動される、必須アミノ酸の１つであるトリプトファンの異化上昇は、腫瘍微小環境の細胞によって駆動され、多くのタイプのがんにおいて免疫抑制性微小環境をもたらす。局所的なトリプトファンの枯渇が、極めて重要なＴ細胞免疫抑制機序であると考えられる。Ｔ細胞では、ＧＣＮ２キナーゼはトリプトファン欠乏の分子センサーとして特定されている。トリプトファンの枯渇によるＧＣＮ２の活性化は、アポトーシスを誘発し、Ｔ細胞増殖を軽減する。ＧＣＮ２は、ＩＤＯ／ＴＤＯの重要なエフェクターシグナル伝達成分であり、トリプトファン高度依存性Ｔ細胞の代謝チェックポイントと考えられている。

【００１２】

ＧＣＮ２経路は、腫瘍免疫逃避に重要であるだけでなく、腫瘍微小環境の他の側面の調節にも積極的な役割を果たす。ＧＣＮ２ノックダウンは、腫瘍が血管新生の増加を介して栄養供給を増強するために使用する、 血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）のアミノ酸欠乏（ＡＡＤ）誘発性発現を防止することが実証されている。よって、ＧＣＮ２／ＡＴＦ４経路の活性化は、ＡＡＤ介在性ＶＥＧＦ発現を通して腫瘍の成長および血管新生を促進する。ＡＴＦ４またはＧＣＮ２発現の抑止は、インビボでの腫瘍増殖を有意に阻害した。

【００１３】

したがって、ＧＣＮ２の選択的阻害は、免疫系の活性を増加させ、かつ腫瘍微小環境の血管形成を減少させることができる。ＧＣＮ２－ｅＩＦ２－ＡＴＦ４経路は、ストレス条件下での腫瘍細胞の代謝ホメオスタシスの維持、および免疫抑制性免疫細胞の微小環境の維持に重要である。ＰＥＲＫ－ＡＴＦ４経路は、ストレス条件下での腫瘍細胞の恒常性維持にも重要である。ＧＣＮ２の阻害が代償機序としてＰＥＲＫを活性化し、逆もまた同様に、ＰＥＲＫの阻害が代償機序としてＧＣＮ２を活性化するように、ＧＣＮ２およびＰＥ

ＲＫシグナル伝達経路の両方のクロストーク調節があることが報告されている。

【００１４】

腫瘍細胞（腫瘍細胞自律性）および腫瘍免疫細胞微小環境の両方において、ＧＣＮ２および／またはＰＥＲＫの腫瘍促進側面を遮断するＧＣＮ２および／またはＰＥＲＫの阻害剤に対するニーズがある。

【発明の概要】

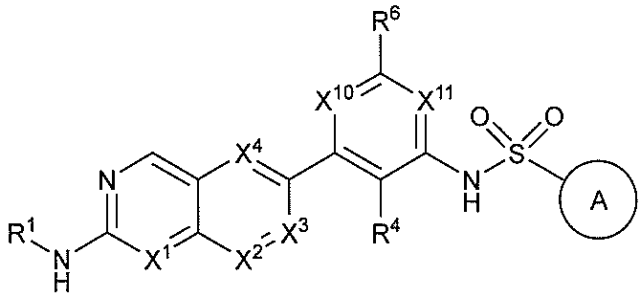
【００１５】

本明細書では、ＧＣＮ２またはＰＥＲＫ関連疾病を含む疾患の治療のための、ＧＣＮ２（ｇｅｎｅｒａｌ　ｃｏｎｔｒｏｌ　ｎｏｎｄｅｒｅｐｒｅｓｓｉｂｌｅ　２）キナーゼおよび／またはＰＥＲＫ（ＰＫＲ様ＥＲキナーゼ）キナーゼの阻害活性を示す化合物、ならびにその使用が記載されている。

【００１６】

一実施形態では、式Ｉによって表される化合物、

【化１】



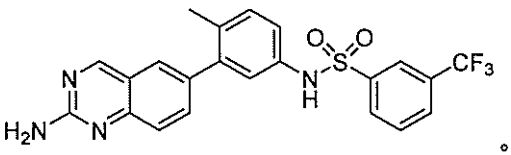
式Ｉ

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

X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^2およびX^3はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4は、ＣR^3およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、ＣR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の存在で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の存在で任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ

、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6 およびR^7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{13} は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の存在で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の存在で任意選択的に置換され、Ａは、置換５員ヘテロアリール、置換６員ヘテロアリール、ピリドン、および置換アリール環からなる群から選択され、L^2 は、直接結合およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の存在で任意選択的に置換され、E^{21}は、各存在時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２であるが、ただし、化合物は、以下の式のものではない：

【化２】



。

【００１７】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書に記載の式Ｉの化合物）および薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書に記載される。

【００１８】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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における統合的ストレス応答の調節異常によって引き起こされる疾病を治療する方法が本明細書に記載されている。

【００１９】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節異常によって引き起こされる疾病を治療する方法が本明細書に記載されている。

【００２０】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＧＣＮ２キナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。
【００２１】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＧＣＮ２キナーゼを活性化する方法が本明細書に記載されている。
【００２２】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＰＥＲＫキナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。
【００２３】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＰＥＲＫキナーゼを活性化する方法が本明細書に記載されている。
【００２４】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＧＣＮ２キナーゼおよびＰＥＲＫキナーゼを阻害する方法が本明細書に記載されている。
【００２５】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＧＣＮ２キナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。
【００２６】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＰＥＲＫキナーゼの活性を阻害する方法が本明細書に記載されている。
【００２７】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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ＧＣＮ２関連疾病およびＰＥＲＫ関連疾病から選択される疾病を治療する方法が本明細書に記載されている。
【００２８】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量、および１つ以上の治療剤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ＧＣＮ２関連疾病およびＰＥＲＫ関連疾病から選択される疾病を治療する方法が本明細書に記載されている。
【００２９】
別の実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書に記載の式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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がんを治療する方法が本明細書に記載されている。
【００３０】
別の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）またはその薬学的に許容可能な塩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黒色腫、線維肉腫、甲状腺がん、卵巣がん、結腸がん、膵がん、肺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、固形腫瘍、血液由来のがん、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）およびＧＣＮ２シグナル伝達経路の活性化によって引き起こされる他のがんからなる群から選択される疾患を治療する方法が本明細書に記載されている。
【図面の簡単な説明】

【００３１】
【図１】図１は、化合物１６によって誘発されたＨ９２９多発性骨髄腫細胞における細胞ＡＴＦ４の刺激のグラフを示す。
【図２】図２は、ＨＥＫ２９３Ｔ　ＮａｎｏＢＲＥＴベースのアッセイにおける、化合物１６によるＰＥＲＫオリゴマー刺激のプロットを示す。
【図３】図３は、ローディングコントロールとしてアクチンを用いた、刺激ＰＥＲＫ下流シグナル伝達タンパク質ＡＴＦ４およびＣＨＯＰを示す。図は、ウェスタンブロット分析で検出した時、化合物１６が、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞におけるＰＥＲＫシグナル伝達経路の発現を増加させることを示す。
【図４】図４は、ｑＲＴ－ＰＣＲ解析を使用した、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞における、化合物１６によるＰＥＲＫ経路標的遺伝子ＡＴＦ４、ＣＨＯＰ、ＧＡＤＤ３４、ＧＰＴ２、およびＶＥＧＦＡの（ＤＭＳＯコントロールと比較した）発現の倍増を示す。
【図５】図５は、切断ＰＡＲＰ、切断カスパーゼ７、および切断カスパーゼ３を含む、ウェスタンブロット分析を使用した、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞のアポトーシス経路の読み出し情報に対する、単剤としての化合物１６の効果を示す。
【図６】図６Ａ、６Ｂ、６Ｃおよび６Ｄは、ＲＰＭＩ８２２６多発性骨髄腫細胞（図６Ａ）、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（図６Ｂ）、ＧＡ－１０バーキットリンパ腫細胞（図６Ｃ）、およびＤＯＨＨ－２濾胞性リンパ腫細胞（図６Ｄ）の細胞増殖に対する、単剤および標準治療との組み合わせとしての化合物１６の効果を示す。
【図７】図７Ａおよび７Ｂは、ウェスタンブロット分析を使用したインビボＰＫ／ＰＤモデルにおいて、ＧＣＮ２活性を測定した、ＡＴＦ４レベルに対するアスパラギナーゼと組み合わせた化合物１６の効果を示す。化合物１６の対応する血漿レベルは、投与後２、６、および１０時間のＰＤ時点で決定された。図７Ａは、ＰＫ／ＰＤモデル研究から得られた結果のデータプロットを示し、図７Ｂは、結果を表形式で示す。
【図８】図８は、ＭＶ－４－１１異種移植片モデルにおいて、腫瘍成長に対するアスパラギナーゼと組み合わせた化合物１６の効果を示すプロットを示す。
【発明を実施するための形態】
【００３２】
以下に、本開示の特徴および他の詳細を、より具体的に記載する。明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に採用される特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読み取られるべきである。別段に定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。
【００３３】
定義
本出願に記載される定義は、本出願全体を通して使用される用語を明確にすることを意図している。
【００３４】
別段の規定がない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本主題が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、そうでないことが明記されない限り、以下の用語は、本開示の理解を容易にするために示された意味を有する。
【００３５】
置換基との結合が環中の２つの原子を接続する結合を横断することが示されている場合、こうした置換基は環上の任意の原子に結合され得る。置換基が、こうした置換基が、それを介して所与の式の化合物の残りの部分に結合される原子を示すことなく列挙される場合、こうした置換基は、こうした置換基中の任意の原子を介して結合され得る。置換基の組み合わせ、置換基の位置および／または変数は、こうした組み合わせが安定した化合物をもたらす場合に許容される。
【００３６】

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈によってそうでないことが明確に示されない限り、複数の参照を包含する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「本明細書に」という用語は、本出願全体を意味する。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「重水素化」は、少なくとも１つの水素原子が重水素によって置換されることを意味する。重水素化化合物の任意の試料において、化合物の一部の個別分子は、指定された位置に、重水素ではなく水素を有する可能性が高い。しかしながら、指定された位置に重水素を有する重水素化化合物の分子のパーセントは、天然に発生するものよりもはるかに大きいであろう。重水素化位置での重水素は濃縮されている。

【００３９】

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

【００４０】

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

【００４１】

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

【００４２】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、骨格の１つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有する部分を指す。当然のことながら、「置換」または「～で置換された」は、こうした置換が置換された原子および置換基の許容原子価に従っていること、および置換が、例えば、再構成、環化、除去などにより自然に形質転換を受けない、安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含む。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基は、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、１つ以上の同一または異なる置換基であり得る。本出願の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／または、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有してもよい。

【００４３】

置換基は、本明細書に記載される任意の置換基を含むことができ、例えば、こうした置換基は、特記されない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、アルコキシ、アミノ、アミド、イミン、シアノ、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。当業者であれば、適切な場合、置換基自体を置換することができることを理解するであろう。例えば、置換アルキルの置換基は、アミノ、アミド、ス

ルホニル、ならびにエーテル、カルボニル（カルボキシレート、およびエステルを含む）、－ＣＦ３、－ＣＮなどの置換形態および非置換形態を含み得る。「非置換」として具体的に記載されない限り、本明細書の化学的部分への言及は、置換バリアントを含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分への言及は、置換バリアントおよび非置換バリアントの両方を暗黙的に含む。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した直鎖または分岐非芳香族炭化水素を指す。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、１～約２０個、好ましくは１～約１０個の炭素原子を有し、例えば、別段の定義がない限り、Ｃ１～Ｃ１０アルキルまたは例えばＣ１～Ｃ６アルキルであってもよい。直鎖アルキル基および分岐アルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、２－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔブチル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、ネオ－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、１－ヘプチル、２－ヘプチル、３－ヘプチル、４－ヘプチル、１－オクチル、２－オクチル、３－オクチル、または４－オクチルなどが挙げられる。さらに、本明細書、実施例、および特許請求の範囲全体を通して使用される「アルキル」という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことが意図されており、後者は、炭化水素骨格の１つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。「アルキル」基は、任意選択的に置換されてもよい。

【００４５】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と共に使用されるとき、「Ｃｘ～Ｃｙ」という用語は、鎖中にｘ～ｙ個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「Ｃｘ～Ｃｙ」という用語は、置換または非置換の飽和炭化水素基を指し、これは、トリフルオロメチルおよび２，２，２－トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含む、鎖中にｘ～ｙ個の炭素を含有する直鎖アルキルおよび分岐鎖アルキル基を含む。Ｃ０アルキルは、基が末端位置にある水素、内部であれば結合を示す。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、コア構造に付属する酸素原子に結合された直鎖または分岐状の飽和脂肪族（アルキル）炭化水素ラジカルを指す。アルコキシ基は、１～６個の炭素原子を有することが好ましい、すなわちＣ１～Ｃ６アルコキシであってもよい。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、３－メチルブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

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

【００４８】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、アルキル基（上記に定義）が１つ以上のハロゲンで置換されていることを指す。モノハロアルキルラジカルは、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、またはフッ素原子を有し得る。ジハロおよびポリハロアルキルラジカルは、２つ以上の同じまたは異なるハロゲン原子を有し得る。ハロアルキルの例としては、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原

子のうちの１つ以上が、１つ以上のハロゲンで置換されているラジカルを指す。「ハロアルコキシ」基の代表例には、限定されるものではないが、ジフルオロメトキシ（－ＯＣＨＦ２）、トリフルオロメトキシ（－ＯＣＦ３）、またはトリフルオロエトキシ（－ＯＣＨ２ＣＦ３）が含まれる。

【００５０】

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

【００５１】

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

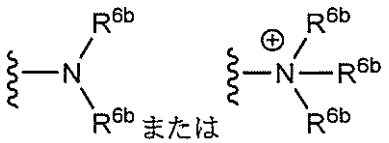
【００５２】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒｗの基を指し、式中、Ｒｗは、任意選択的に置換されたアルキルである。「アシル」の例としては、限定されるものではないが、ＲｗがＣ１～Ｃ１０アルキル（Ｃ１～Ｃ１０アシル）またはＣ１～Ｃ６－アルキル（Ｃ１～Ｃ６アシル）である例が挙げられる。一部の実施形態では、任意選択的に置換される置換基の各存在は、Ｈ、ＯＨ、アルコキシ、シアノ、Ｆ、およびアミノからなる群から選択される。「アシル」の追加の例としては、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ３、または－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（ＣＨ３）２が挙げられる。

【００５３】

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

【化３】

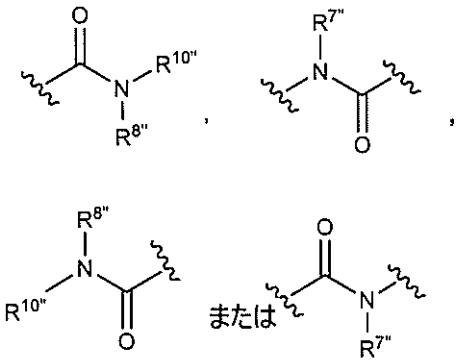


式中、Ｒ６ｂは、水素、アルキルもしくはシクロアルキル基を独立して表すか、またはＲ６ｂは、それらが付属されるＮ原子と一緒になって、環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「アミド」および「アミド」という用語は、以下の式によって表され、

【化４】



式中、Ｒ７’’、Ｒ８’、’およびＲ１０’’はそれぞれ独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、またはＲ８’およびＲ１０’は、それらが付属されるＮ原子と一緒になって、環構造中に４～８個の原子を有するヘテロシクリルを完成する。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「アシルアミノ」という用語は、上記で定義されるアミノ基が、アシル基で置換されたものを指す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニル」は、アミノ基で置換されたカルボニル基を指す。

【００５７】

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

【００５８】

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

【００５９】

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

【００６０】

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

【００６１】

本明細書で使用される場合、「シクロアルコキシアルキル」という用語は、シクロアルコキシ基で置換されたアルキル基（上記に定義）を指し、一般式シクロアルキル－Ｏ－アルキルによって表されてもよい。シクロアルコキシアルキル基の例としては、シクロプロピル－Ｏ－メチレン－、シクロプロピル－Ｏ－エチレンが挙げられるが、これに限定されない。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を指す。

【００６４】

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

【００６５】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語（複数可）と組み合わせて、完全に飽和した環状炭化水素を指す。「シクロアルキル」は、単環式環、二環式環、および三環式環を含む。典型的には、単環式シクロアルキル基は、３個～約１０個の炭素原子を有し、より典型的には、３個～８個の炭素原子（例えば、Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル、または例えば、別段の定義がない限りＣ３－Ｃ６シクロアルキル）を有する。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。二環式シクロアルキルの第二の環、または三環式シクロアルキルの第二の環または第三の環は、飽和環、不飽和環、および芳香環から選択され得る。シクロアルキルは、１つ、２つ、または３つ以上の原子が２つの環の間で共有される二環式分子および三環式分子を含む。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、－ＣＦ３、－ＣＮ等でさらに置換されてもよい。

【００６６】

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

【００６７】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、－ＣＮ基を指す。

【００６８】

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

【００６９】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独でまたは他の用語（複数可）と組み合わせて、クロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【００７０】

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

【００７１】

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

、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－ジオキサニル、およびそのＮ－オキシドからなる群から選択される５員または６員の環を指す。より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、およびピペリジニルを含む。ヘテロシクロアルキルは、１つ以上の前述の基によって任意選択的に置換される。

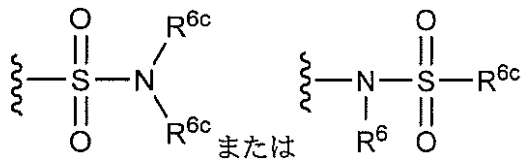
【００７２】

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

【００７３】

本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」という用語は、

【化５】



で表され、

式中、Ｒ６ｃは、各発生時に、水素、アルキルもしくはシクロアルキル基を独立して表し、またはＲ６ｃ基は、それらが付着されるＮ原子と一緒に形成された場合、環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完了する。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「スルホニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ６ｄの基を指し、Ｒ６ｄはアルキルまたはシクロアルキルを表す。

【００７５】

「併用療法」は、２つ以上の治療剤、例えば式Ｉの化合物および酵素アスパラギナーゼ

（ＡＳＮａｓｅ）またはその誘導体の、治療を必要とする患者への投与を含む治療である。

【００７６】

本明細書では、「疾患」、「障害」、および「状態」が互換的に使用される。

【００７７】

「個体」、「患者」、または「対象」は、本明細書において互換的に使用され、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を含む。本明細書において記載される化合物は、ヒトなどの哺乳類に投与することができるが、獣医処置を必要とする動物、例えば、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳類に投与することができる。

【００７８】

本明細書に記載される化合物は、ＧＣＮ２駆動型の疾患（本明細書では「ＧＣＮ２関連疾患」と省略される場合もある）、例えば、癌〔例えば、結腸直腸癌（例えば、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、消化管間質腫瘍）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、中皮腫、膵臓癌（例えば、膵管癌、膵内分泌腫瘍）、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液腺癌、腺扁平上皮癌）、十二指腸癌、小腸癌、乳癌（例えば、浸潤性腺管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外生殖細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、精巣腫瘍、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、非ホルモン依存性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌）、肝臓癌（例えば、肝腫、原発性肝臓癌、肝外胆管癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（例えば、明細胞腎細胞癌）、腎盂および尿管の移行細胞癌）、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮体癌、子宮肉腫）、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍（例えば、髄芽腫、神経膠腫、松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、未分化星細胞腫、下垂体腺腫）、網膜芽細胞腫、皮膚癌（例えば、基底細胞癌、悪性黒色腫（黒色腫）、肉腫（例えば、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟組織肉腫、紡錘細胞肉腫、骨肉腫）、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例えば、多発性骨髄腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病（慢性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患）、原発核が未知の癌〕の治療、癌増殖阻害剤、癌転移阻害剤、アポトーシスプロモーター、前癌病変（例えば、骨髄異形成症候群）の予防または治療のために有用である。

【００７９】

本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物は、本明細書に記載される癌などの本明細書に記載される障害を治療するために、１つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ホルモン治療剤、化学療法剤、免疫療法剤、例えば、ＰＥＲＫ阻害剤およびオートファジー阻害剤などの細胞増殖因子およびその受容体の作用を阻害する薬剤、酵素アスパラギナーゼ（ＡＳＮａｓｅ）等と組み合わせて使用され得る。

【００８０】

「薬学的または薬理学的に許容可能な」は、動物またはヒトに適宜投与された時に有害反応、アレルギー性反応、または他の有害な反応を生じさせない分子実体および組成物を含む。ヒトへの投与については、製剤は、ＦＤＡの生物製剤局の基準（ＦＤＡ　Ｏｆｆｉｃｅ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ　ｓｔａｎｄａｒｄｓ）で要求される無菌性、発熱性、および一般的な安全性と純度の基準を満たす必要がある。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、等張および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補足的、追加的、または強化

された治療機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

【００８２】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書に開示される少なくとも１つの化合物を含む組成物を指す。

【００８３】

本明細書において使用される、用語「薬学的に許容可能な塩」は、組成物において使用される化合物に存在し得る酸性または塩基性基の塩を指す。本質的に塩基性である本組成物に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩を含むが、これらに限定されない、薬理学的に許容可能な陰イオンを含有する塩を形成するものである。本質的に酸性である本組成物に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容可能なカチオンを有する塩基塩を形成することができる。こうした塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩が挙げられる。塩基性部分または酸性部分を含む本組成物に含まれる化合物はまた、様々なアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成し得る。本開示の化合物は、酸性基および塩基性基の両方、例えば、１つのアミノ基および１つのカルボン酸基を含有してもよい。このような場合、化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在し得る。

【００８４】

本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心を含有してもよく、したがって立体異性体として存在する。本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、全てのエナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体中心（ｓｔｅｒｅｏｇｅｎｉｃ）炭素原子の周りの置換基の構成に応じて、記号「Ｒ」または「Ｓ」によって指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙のうちに示しうることを認識するであろう。これらの化合物はまた、それらの旋光度に基づき、「（＋）」および「（－）」によって指定されてもよい。本明細書に記載される化合物は、これらの化合物およびその混合物の様々な立体異性体を包含する。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法で記号「（±）」と指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。

【００８５】

本明細書において、「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められている、組織、系、または動物（例えば、哺乳動物もしくはヒト）の生物学的応答または医学的応答を誘発する対象化合物の量を含む。本明細書に記載される化合物は、障害を治療するために治療有効量で投与される。

【００８６】

本明細書において使用される、「治療すること」は、例えば、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、減弱、低減、調節、または除去する任意の効果を含む。

【００８７】

本開示はまた、１つ以上の原子が、通常自然界で見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されることを除いて、本明細書に列挙したものと同一である同位元素標識化合物を包含する。開示された化合物に組み込まれ得る同位元素の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素

の同位元素、例えば、２Ｈ、３Ｈ、１３Ｃ、１４Ｃ、１５Ｎ、１８Ｏ、１７Ｏ、３１Ｐ、３２Ｐ、３５Ｓ、１８Ｆ、および３６Ｃｌなどが挙げられる。例えば、本開示の化合物は、重水素で置換された１つ以上のＨ原子を有してもよい。

【００８８】

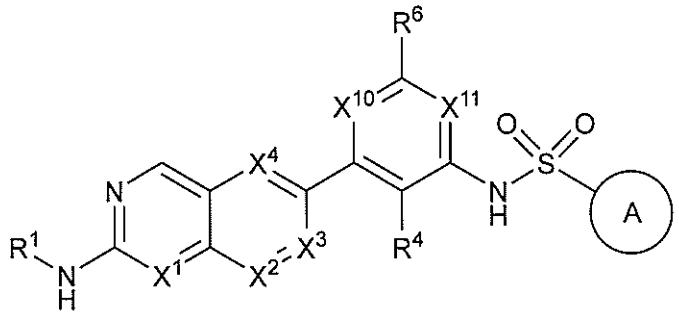
開示された化合物の個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーは、非対称もしくは立体中心を含む市販の出発物質から合成的に調製されてもよく、またはラセミ混合物の調製とその後に当業者に周知の分割方法によって調製されてもよい。これらの分割方法は、（１）キラル補助基へのエナンチオマーの混合物の付着、再結晶もしくはクロマトグラフィーによるジアステレオマーの得られた混合物の分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、（２）光学活性分割剤を用いた塩形成、（３）キラル液体クロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、または（４）立体選択的化学もしくは酵素試薬を使用した速度論的分割によ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

【００８９】

化合物

一つの実施形態では、本明細書において、化合物は式Ｉ

【化６】



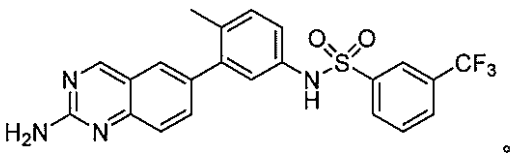
式Ｉ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^2およびX^3はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4は、ＣR^3およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、ＣR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ア

リールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ａは、置換５員ヘテロアリール、置換６員ヘテロアリール、ピリドン、および置換アリール環からなる群から選択され、L^2は、直接結合およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２であるが、ただし、化合物は、以下の式ではない。

【化７】

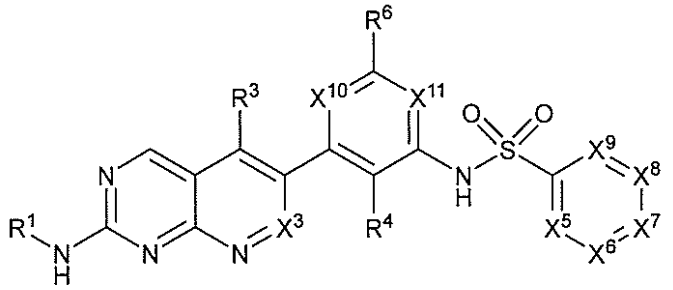


。

【００９０】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ａ

【化８】



式Ｉ－Ａ

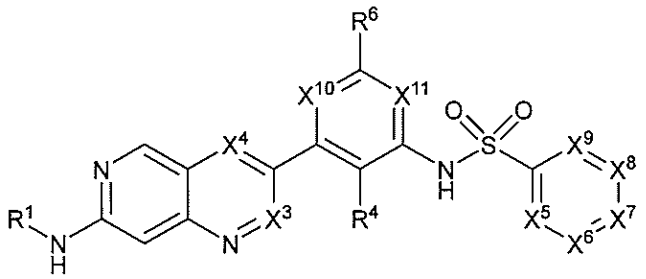
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^5は、CR^8およびＮからなる群から選択され、X^6は、CR^9およびＮからなる群から選択され、X^7は、CR^{10}およびＮからなる群から選択され、X^8は、CR^{11}およびＮからなる群から選択され、X^9は、CR^8およびＮからなる群から選択されるが、ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、およびX^9のうちの３つ以下がＮであり、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロ

シクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｂ

【化９】



式Ｉ－Ｂ

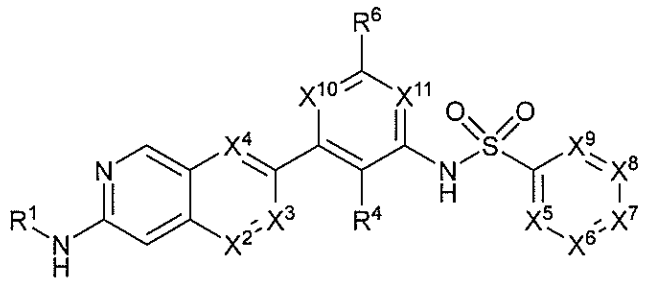
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^4は、CR^3およびＮからなる群から選択され、X^5は、CR^8およびＮからなる群から選択され、X^6は、CR^9およびＮからなる群から選択され、X^7は、CR^{10}およびＮからなる群から選択され、X^8は、CR^{11}およびＮからなる群から選択され、X^9は、CR^8およびＮからなる群から選択されるが、ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、およびX^9のうちの３つ以下がＮであり、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、H、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3　は、H、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ

、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｃ

【化１０】



式Ｉ－Ｃ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

X^2およびX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2

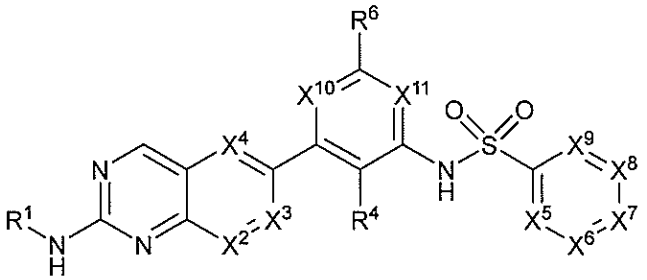
およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択されるが、ただし、Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{3}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、Ｘ^{4}は、ＣＲ^{3}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{5}は、ＣＲ^{8}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{6}は、ＣＲ^{9}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{7}は、ＣＲ^{10}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{8}は、ＣＲ^{11}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{9}は、ＣＲ^{8}およびＮからなる群から選択されるが、ただし、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、およびＸ^{9}のうちの３つ以下がＮであり、Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{8}は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}およびＲ^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハ

ロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｄ

【化１１】



式Ｉ－Ｄ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

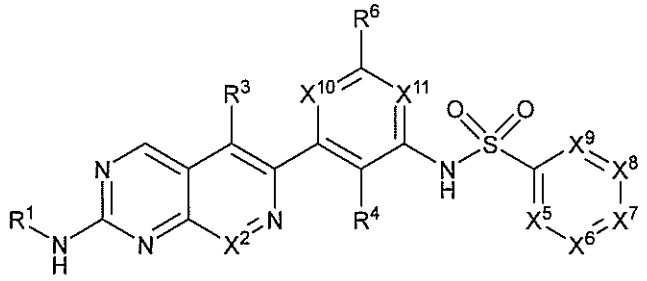
X^2およびX^3は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4は、CR^3およびＮからなる群から選択され、X^5は、CR^8およびＮからなる群から選択され、X^6は、CR^9およびＮからなる群から選択され、X^7は、CR^{10}およびＮからなる群から選択され、X^8は、CR^{11}およびＮからなる群から選択され、X^9は、CR^8およびＮからなる群から選択されるが、ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、およびX^9のうちの３つ以下がＮであり、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルア

ミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｅ

【化１２】



式Ｉ－Ｅ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

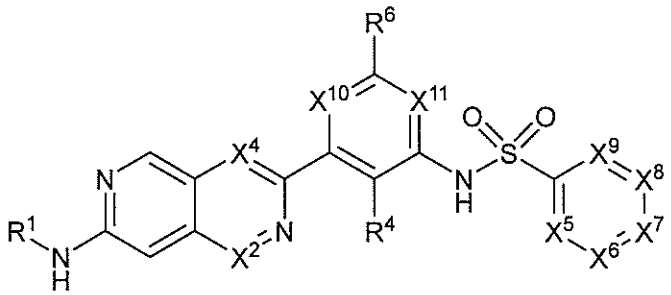
Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{5}は、ＣＲ^{8}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{6}は、ＣＲ^{9}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{7}は、ＣＲ^{10}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{8}は、ＣＲ^{11}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{9}は、ＣＲ^{8}およびＮからなる群から選択されるが、ただし、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、およびＸ^{9}のうちの３つ以下がＮであり、Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アル

キル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９５】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｆ

【化１３】



式Ｉ－Ｆ

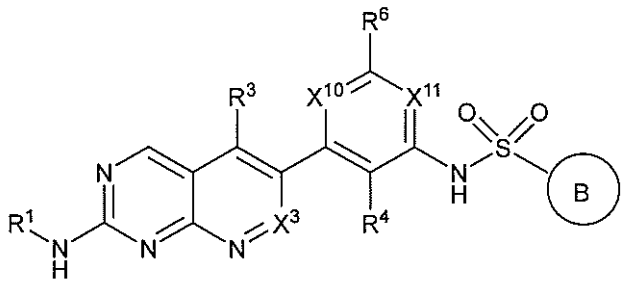
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、
X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^4は、CR^3およびＮからなる群から選択され、X^5は、CR^8およびＮからなる群から選択され、X^6は、CR^9およびＮからなる群から選択され、X^7は、CR^{10}およびＮからなる群から選択され、X^8は、CR^{11}およびＮからなる群から選択され、X^9は、CR^8およびＮからなる群から選択されるが、ただし、X^5、X^6、X^7、X^8、およびX^9のうちの３つ以下がＮであり、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、

シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｇ

【化１４】



式Ｉ－Ｇ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

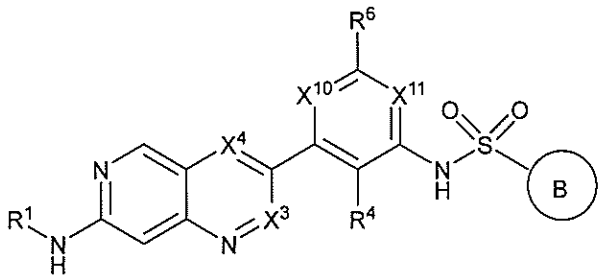
X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群

から選択され、R^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Bは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^{2}は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｈ

【化１５】



式Ｉ－Ｈ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

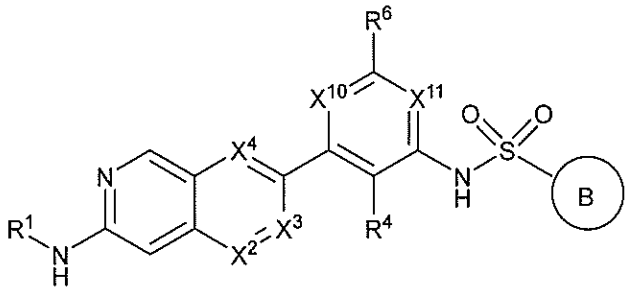
X^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、X^{4}は、CR^{3}およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、CR^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^{7}およびＮからなる群から選択

され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、Ｃ１－Ｃ６アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｊ

【化１６】



式Ｉ－Ｊ

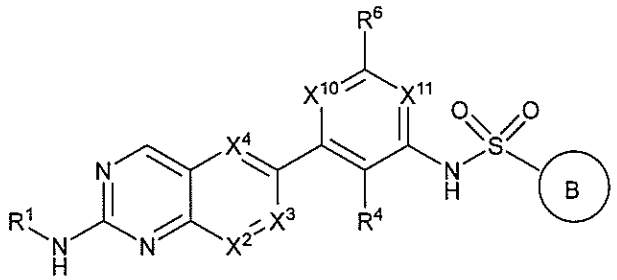
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、
X^2およびX^3はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^2－Ｅ^2、Ｃ－Ｌ^2－Ｅ^2、およびＣ－Ｎ（Ｒ^2）－Ｌ^2－Ｅ^{2}からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^2－Ｅ^2、Ｃ－Ｌ^2－Ｅ^2、およびＣ－Ｎ（Ｒ^2）－Ｌ^2－Ｅ^{2}からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^2－Ｅ^2、Ｃ－Ｌ^2－Ｅ^2、およびＣ－Ｎ（Ｒ^2）－Ｌ^2－Ｅ^{2}からなる群から選択され、X^3は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4はＣＲ^{3}およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリル

は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｋ

【化１７】



式Ｉ－Ｋ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

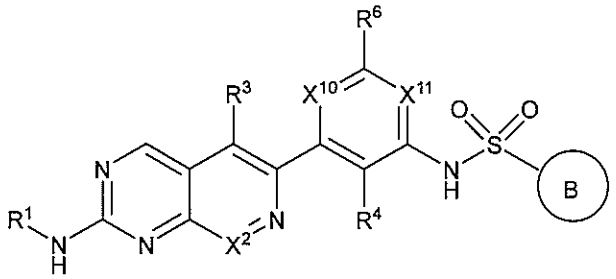
X^2およびX^3はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3はＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4はCR^3およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミ

ド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｌ

【化１８】



式Ｉ－Ｌ

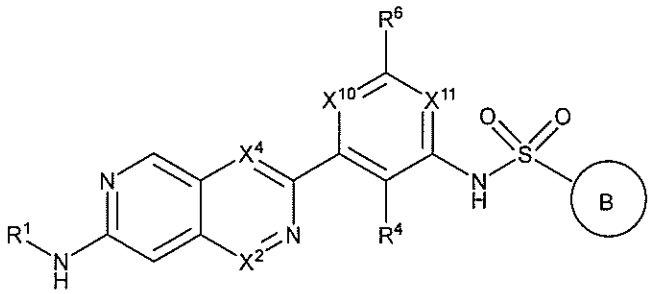
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、
X^2は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、ＣR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｂは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^2は

、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｍ

【化１９】



式Ｉ－Ｍ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

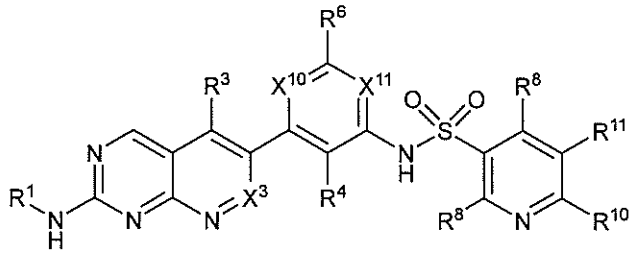
X^2は、CH、C－O－L^2－E^2、C－L^2－E^2、およびC－N（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^4は、CR^3およびNからなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびNからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびNからなる群から選択され、R^1は、H、アルキル、（C＝O）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Hおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、H、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびCNからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、H、およびアルキルからなる群から選択され、R^{12}は、個々に独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ

、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Bは、５員ヘテロアリール、６員ヘテロアリール、およびピリドンからなる群から選択され、５員または６員のヘテロアリール環またはピリドンは、各置換可能位置でR^{12}によって任意選択的に置換され、L^{2}は、直接結合および$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、$(E^{21})_{p}$で任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｎ

【化２０】



式Ｉ－Ｎ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

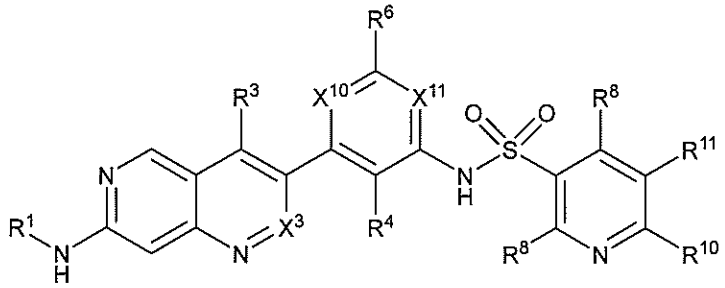
X^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、X^{10}は、CR^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^{7}およびＮからなる群から選択され、R^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意

選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｏ

【化２１】



式Ｉ－Ｏ

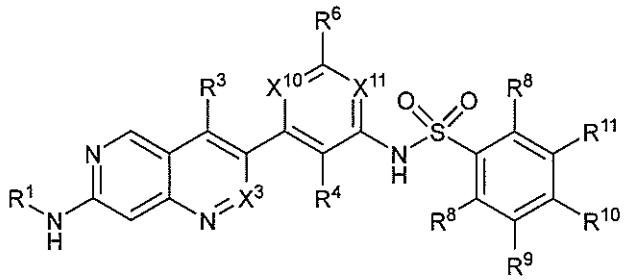
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、
X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、ＣR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロ

ゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ｉ－Ｐ

【化２２】



式Ｉ－Ｐ

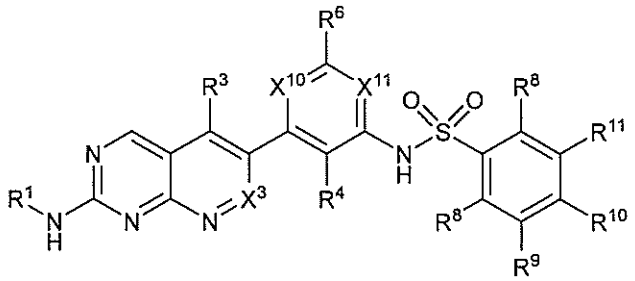
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシク

ロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ－Ｑ

【化２３】



式Ｉ－Ｑ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

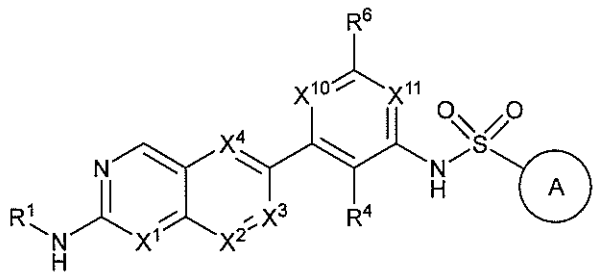
Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリ

ールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^9、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ

【化２４】

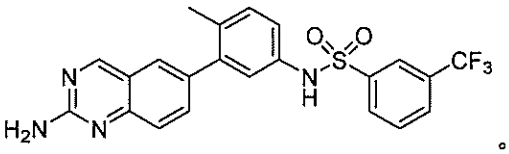


式Ｉ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^2およびX^3はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択されるが、ただし、X^2はＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^4は、ＣR^3およびＮからなる群から選択され、X^4は、ＣR^3およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、ＣR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、ＣR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ａは、置換５員ヘテロアリール、置換６員ヘテロアリール、ピリドン、および置換アリール環からなる群から選択され、L^2は、直接結合およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換さ

れ、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２であるが、ただし、化合物は、以下の式ではない。

【化２５】

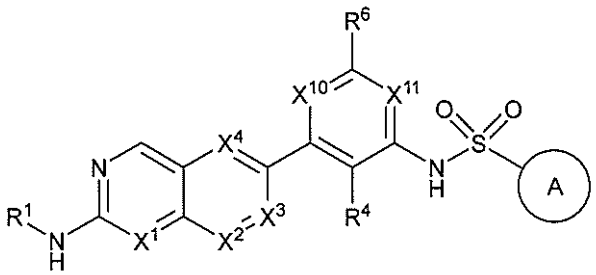


。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉ

【化２６】



式Ｉ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表され、式中、

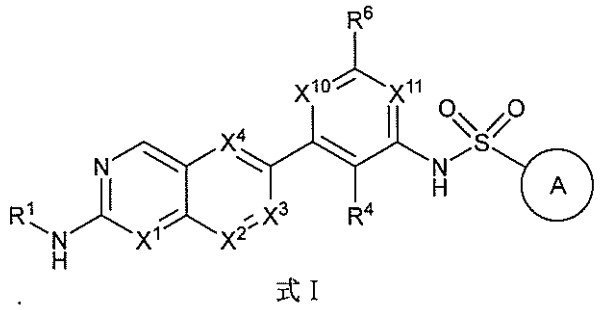
X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^2はＮ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－L^2－E^2からなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2であり、X^4はCR^3およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ

、およびアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Aは、置換５員ヘテロアリール、置換６員ヘテロアリール、ピリドン、および置換アリール環からなる群から選択され、L^{2}は、直接結合およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【０１０８】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉによって表される化合物、

【化２７】



式Ｉ

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、

X^{1}はＣＨであり、X^{2}およびX^{3}はそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択されるが、ただし、X^{2}はＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択されるが、ただし、X^{2}はＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、X^{3}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{4}は、CR^{3}およびＮからなる群から選択され、X^{4}は、CR^{3}およびＮからなる群から選択され、X^{10}は、CR^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^{7}およびＮからなる群から選択され、R^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアル

キル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ａは、置換５員ヘテロアリール、置換６員ヘテロアリール、ピリドン、および置換アリール環からなる群から選択され、L^2は、直接結合およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、Ｌ２は直接結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ２はアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｌ２はＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｃ１－Ｃ６アルキルは、（Ｅ２１）ｐで任意選択的に置換される。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ２－Ｅ２、Ｃ－Ｌ２－Ｅ２、およびＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２からなる群から選択される。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣＨであり、Ｘ３はＮ、Ｃ－Ｏ－Ｌ２－Ｅ２、Ｃ－Ｌ２－Ｅ２、およびＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２からなる群から選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ２－Ｅ２、Ｃ－Ｌ２－Ｅ２、およびＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２からなる群から選択され、Ｘ３はＮである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ２－Ｅ２、Ｃ－Ｌ２－Ｅ２、およびＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２からなる群から選択され、Ｘ３はＣＨである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＮおよびＣＨからなる群から選択され、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣＨであり、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣ－Ｏ－Ｌ２－Ｅ２であり、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣ－Ｌ２－Ｅ２であり、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、Ｘ３はＣ－Ｎ（Ｒ２）－Ｌ２－Ｅ２である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣＣＨ３である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣＮ（Ｈ）ＣＨ３である。

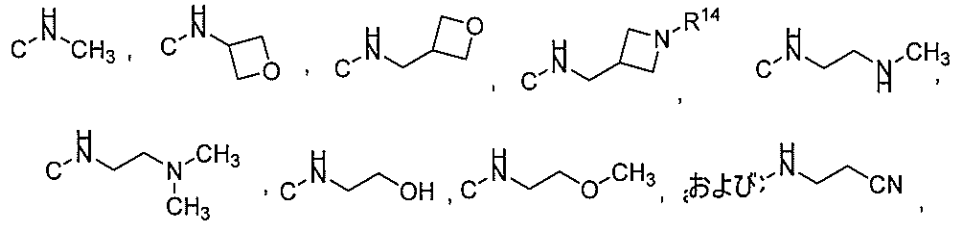
【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｘ２はＣＨであり、Ｘ３はＮである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｘ３は、以下からなる群から選択される。

【化２８】



式中、Ｒ^{14}は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨである。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ１はメチルである。

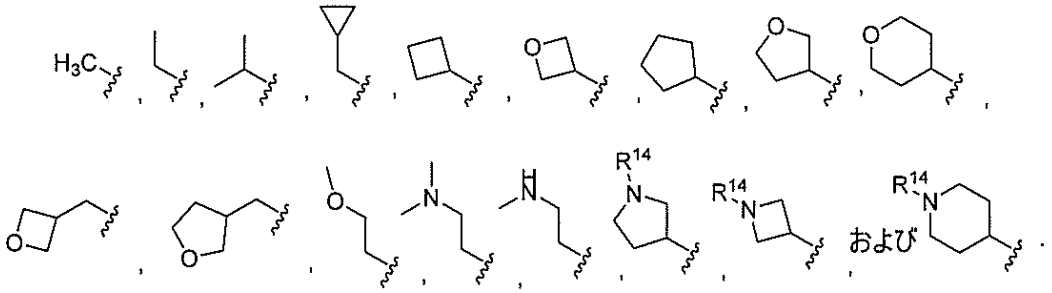
【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、以下からなる群から選択される。

【化２９】



式中、Ｒ^{14}の各発生は、独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

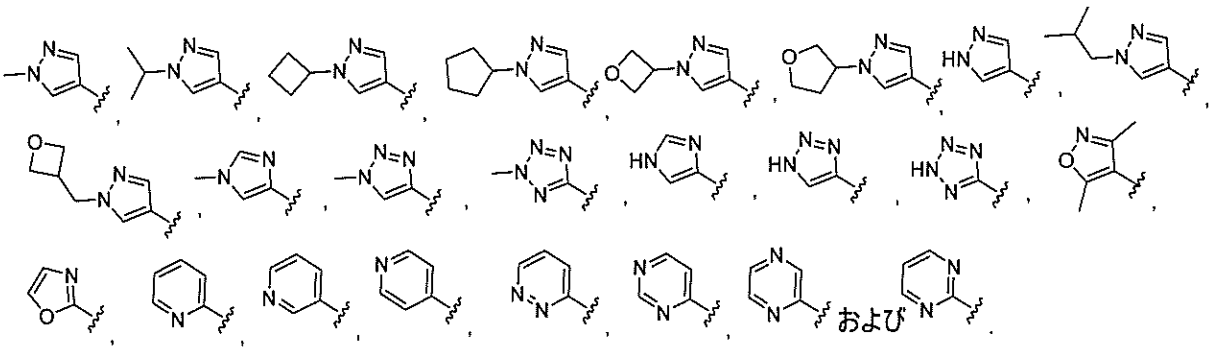
【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換される。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、以下からなる群から選択される。

【化３０】



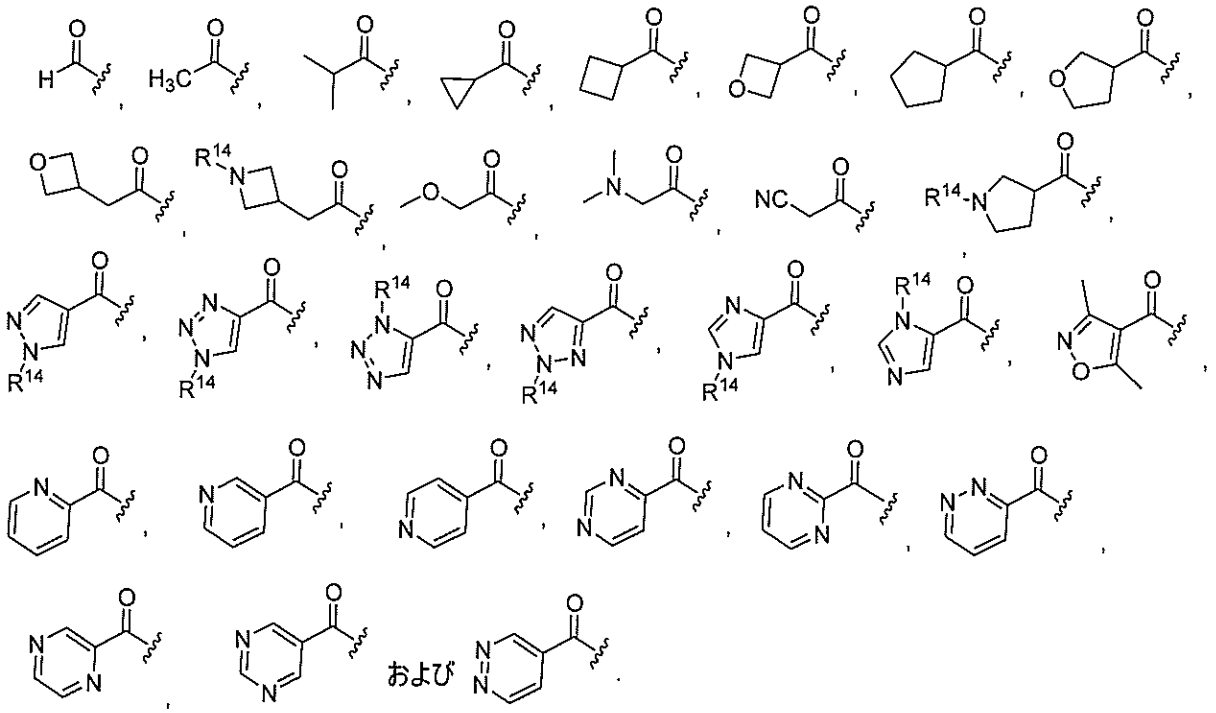
【０１３０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ１３からなる群から選択され、Ｒ１３は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、以下からなる群から選択され、

【化３１】



式中、Ｒ１４の各発生は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、Ｘ１はＮである。

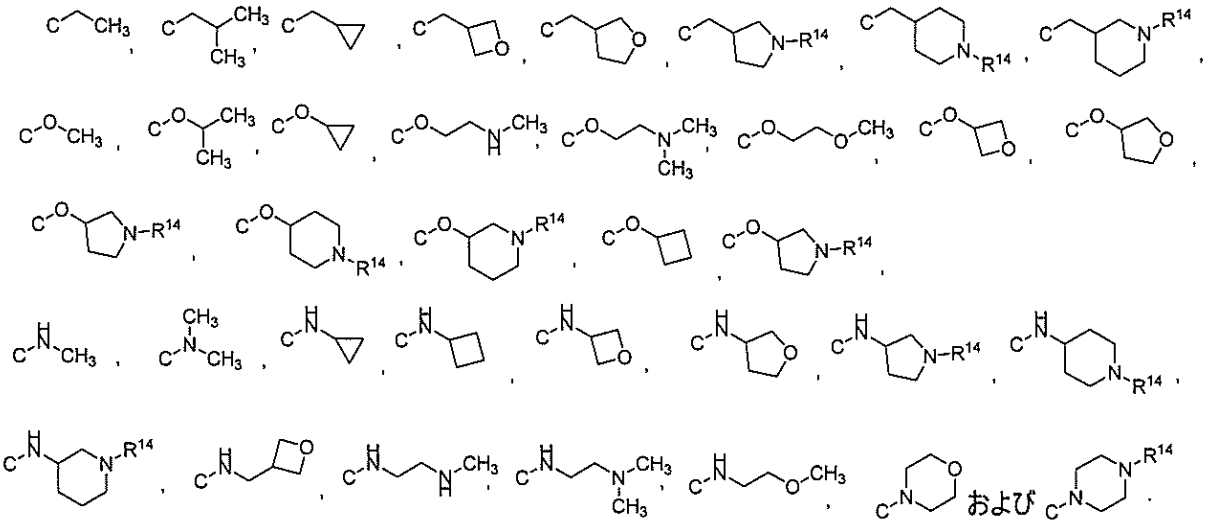
【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｘ１はＣＨである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、Ｘ２は、以下からなる群から選択され、

【化３２】

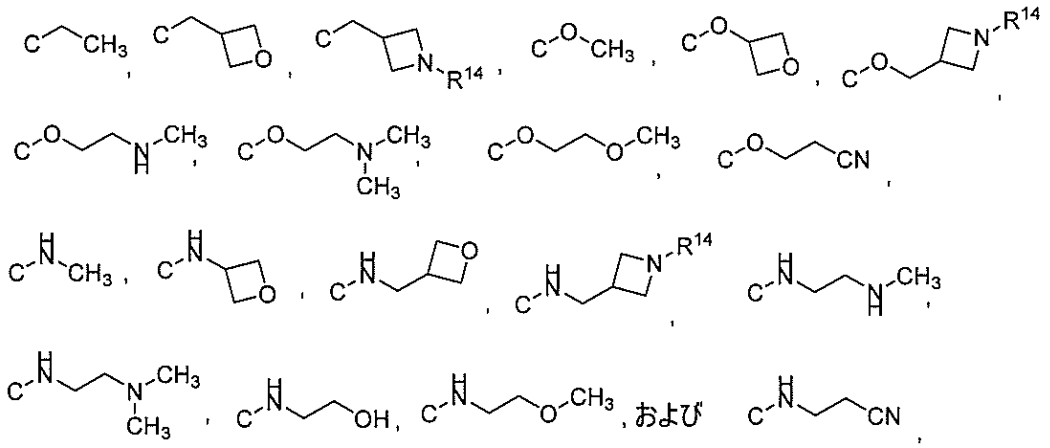


式中、Ｒ１４の各発生は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、Ｘ３は、以下からなる群から選択され、

【化３３】



式中、Ｒ^{14}の各発生は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、Ｘ４は、ＮおよびＣＲ３からなる群から選択される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、Ｘ１０は、ＮおよびＣＲ５からなる群から選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、Ｘ１１は、ＮおよびＣＲ７からなる群から選択される。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＣ１－Ｃ３アルキルである。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、メチル、およびＦからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＦである。いくつかの実施形態では、Ｒ３はＣｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ３はメチルである。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ｘ４はＣＨである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、Ｒ４およびＲ５はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、およびＣＮからなる群から選択される。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、Ｒ４はＦであり、Ｒ５、Ｒ６、およびＲ７はそれぞれＨである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、Ｒ６はＦであり、Ｒ４、Ｒ５、およびＲ７はそれぞれＨである。

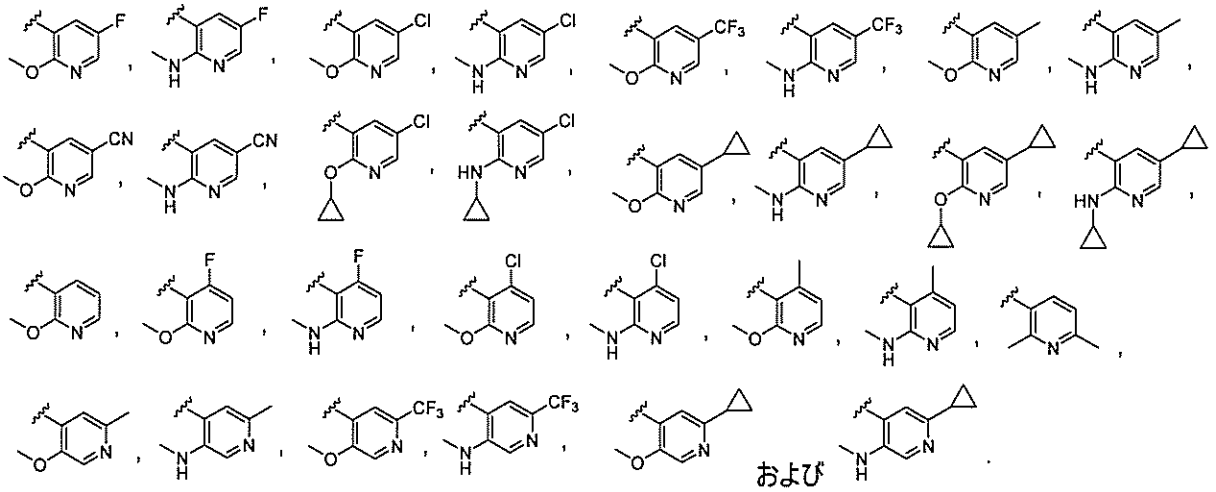
【０１４６】

いくつかの実施形態では、Ｒ４およびＲ５はそれぞれＦであり、Ｒ６およびＲ７はそれぞれＨである。

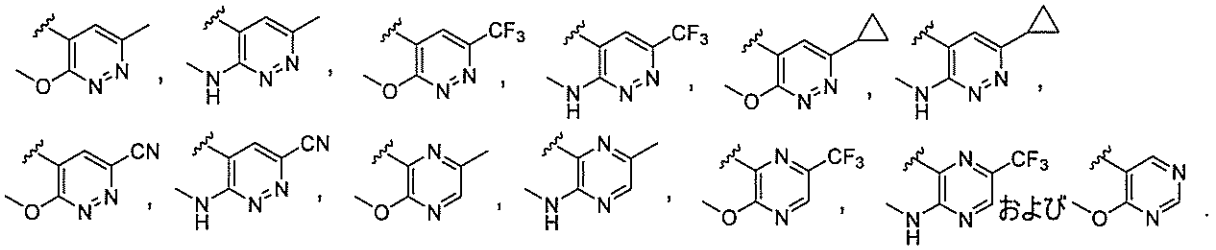
【０１４７】

いくつかの実施形態では、Ｒ５およびＲ６はそれぞれＦであり、Ｒ４およびＲ７はそれぞれＨである。

【０１４８】
いくつかの実施形態では、Ｒ５およびＲ６はそれぞれＦであり、Ｒ５およびＲ７はそれぞれＨである。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、Ｒ４およびＲ６はそれぞれＨであり、Ｒ５およびＲ７はそれぞれＦである。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、ＡまたはＢは、以下からなる群から選択される。
【化３４】

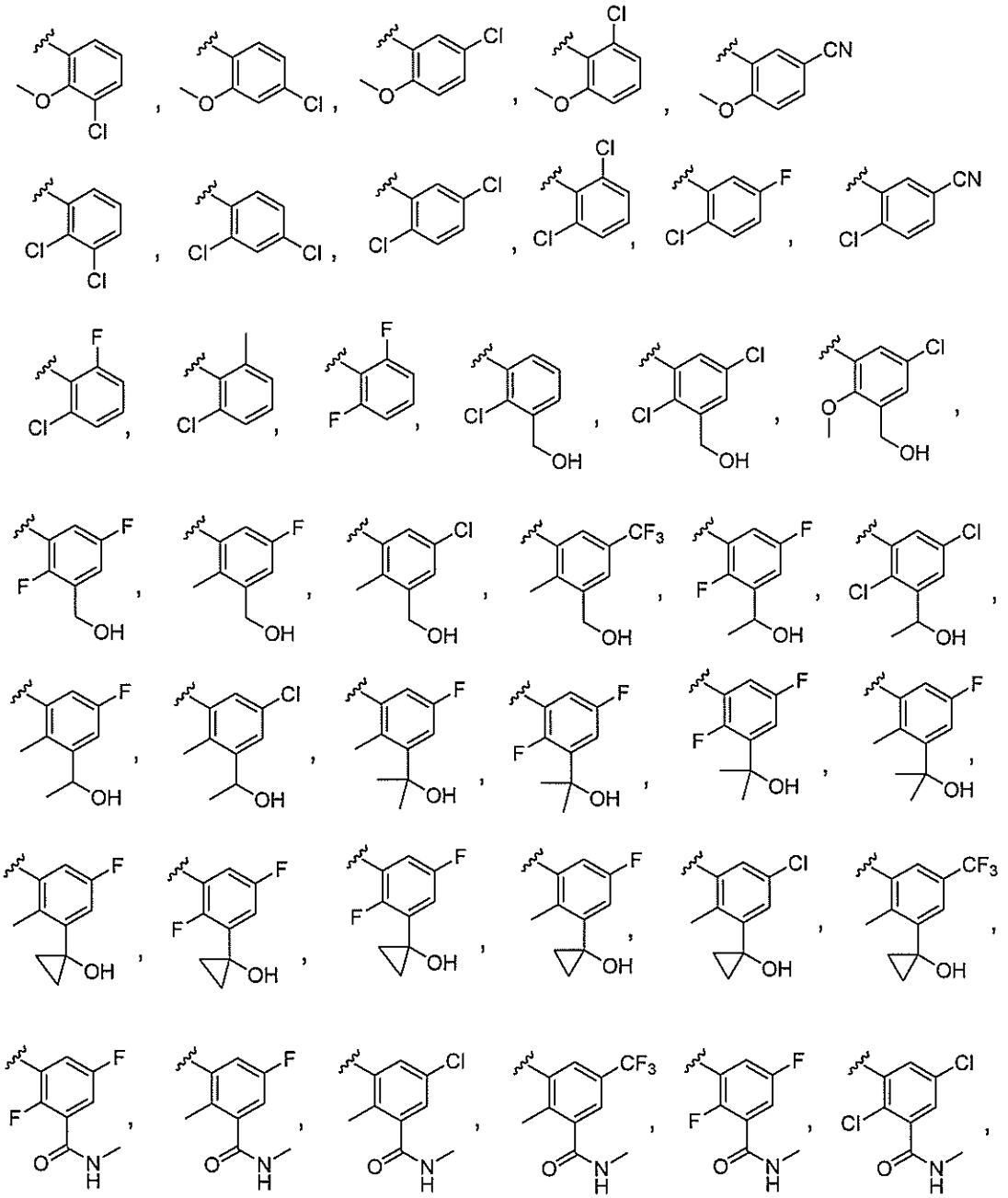


【０１５１】
いくつかの実施形態では、ＡまたはＢは、以下からなる群から選択される。
【化３５】



【０１５２】
いくつかの実施形態では、Ａは、以下からなる群から選択される。

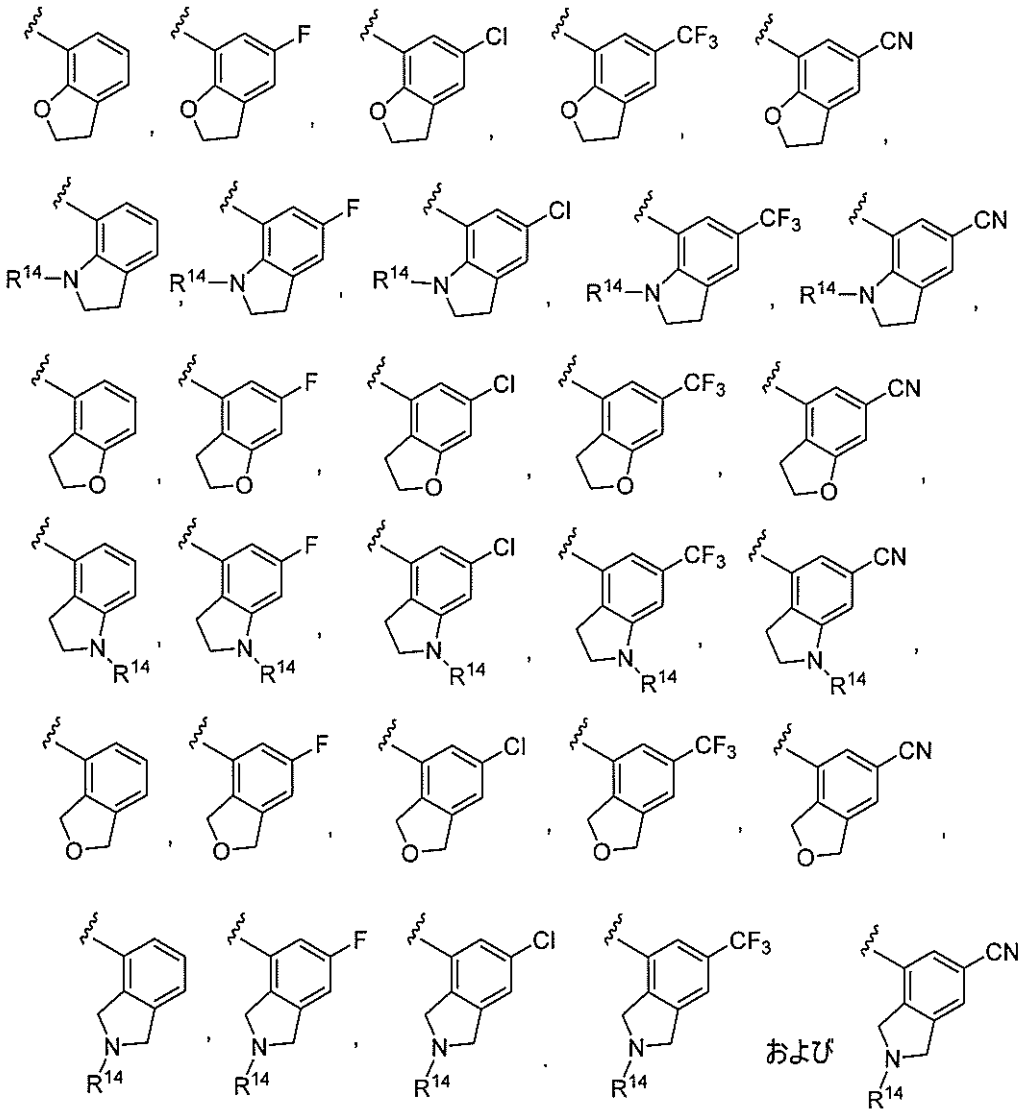
【化３６】



【０１５３】

いくつかの実施形態では、Ａは、以下からなる群から選択され、

【化３７】

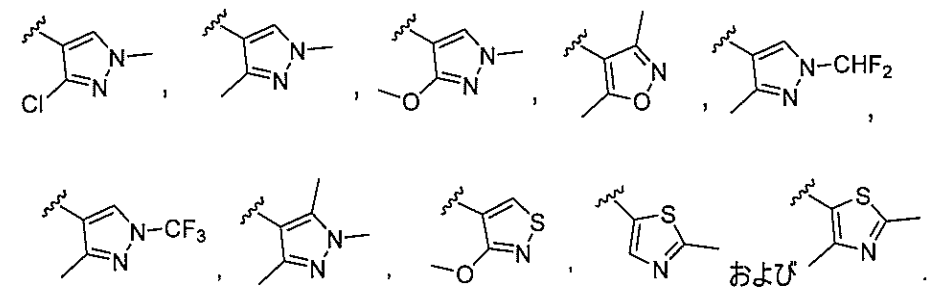


式中、Ｒ^{14}の各発生は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から選択される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ＡまたはＢは、以下からなる群から選択される。

【化３８】



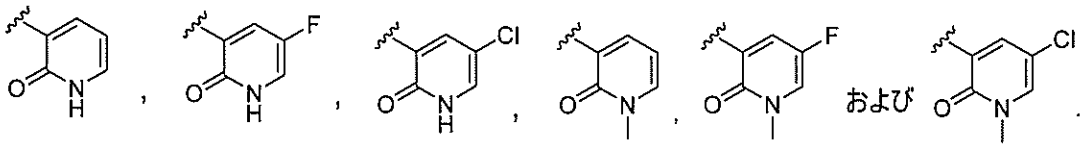
【０１５５】

いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択的に置換されたピリドンである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、Ａは、以下からなる群から選択される。

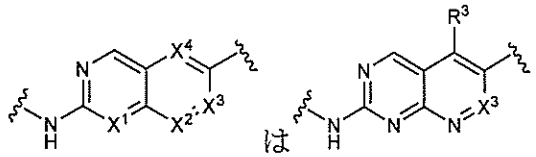
【化３９】



【０１５７】

いくつかの実施形態では、

【化４０】

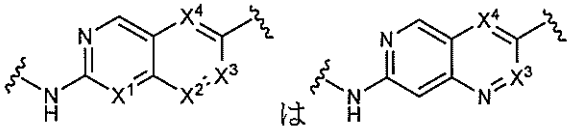


であり、X^3はＣＨ、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、

【化４１】

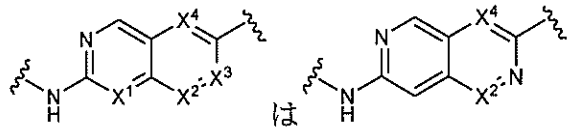


であり、X^3はＣ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^4はＮまたはＣR^3である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、

【化４２】

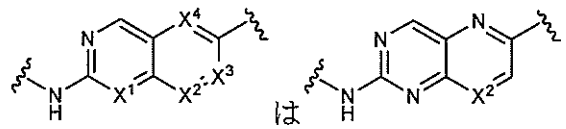


であり、X^2はＣ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^4はＮまたはＣR^3である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、

【化４３】



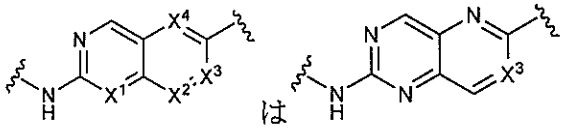
であり、X^2はＣＨ、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2

－Ｅ^{2}からなる群から選択される。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、

【化４４】

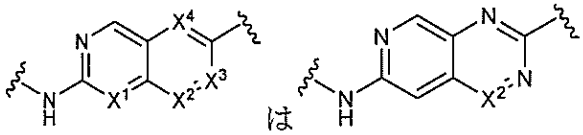


であり、Ｘ^{3}はＣＨ、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択される。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、

【化４５】

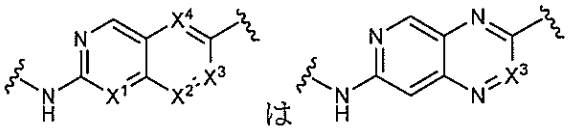


であり、Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、Ｅ^{2}はＦではない。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、

【化４６】

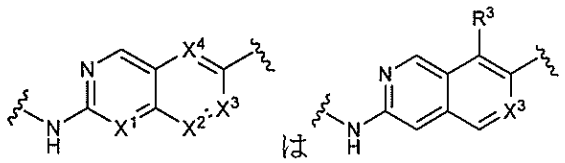


であり、Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}であり、Ｅ^{2}はＦではない。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、

【化４７】

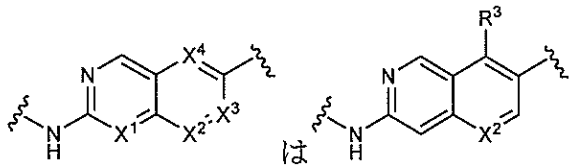


であり、Ｘ^{3}はＣＨ、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}である。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、

【化４８】

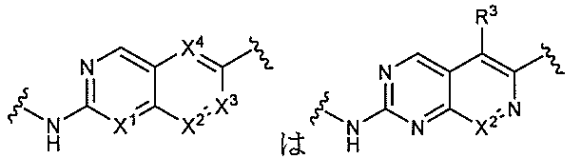


であり、X^3はＣＨ、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、

【化４９】

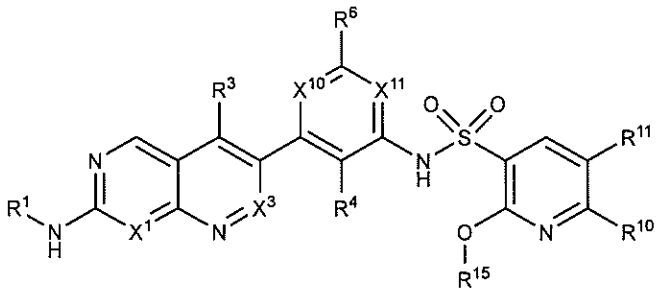


であり、X^2はＣＨ、Ｃ－L^2－E^2、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2である。

【０１６７】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｒによって表される化合物、

【化５０】



式Ｉ－Ｒ

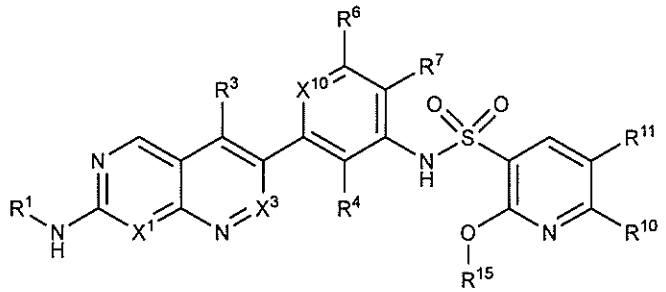
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキ

ルからなる群から選択され、R^3は、H、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびCNからなる群から選択され、R^6は、ハロゲン、H、およびアルキルからなる群から選択され、R^7は、HおよびFからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアミノ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）pで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【０１６８】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｓによって表される化合物、

【化５１】



式Ｉ－Ｓ

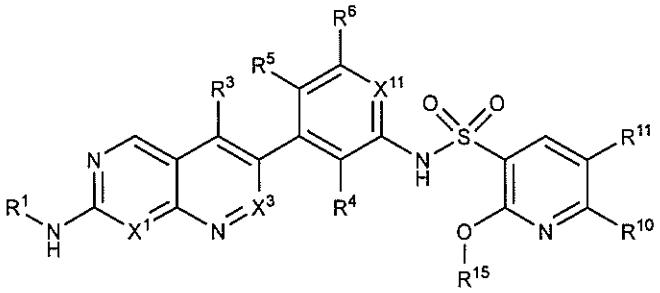
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ

）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^{4}およびR^{5}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{7}は、ＨおよびＦからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアミノ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^{2}は、直接結合および$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１６９】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｔによって表される化合物、

【化５２】



式Ｉ－Ｔ

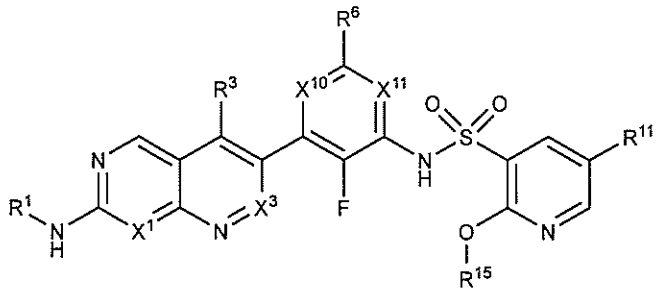
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7は、ＨおよびＦからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^2は、直接結合およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、

ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７０】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｕによって表される化合物、

【化５３】



式Ｉ－Ｕ

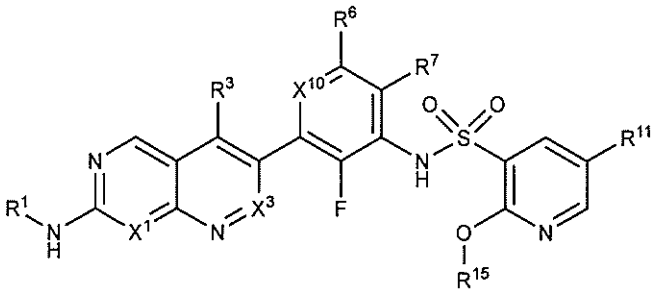
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、X^{10}は、CR^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^{7}およびＮからなる群から選択され、R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^{5}は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{7}は、ＨおよびＦからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアミノ、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミ

ン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７１】

一つの実施形態では、本明細書では、式Ｉ－Ｖによって表される化合物、

【化５４】



式Ｉ－Ｖ

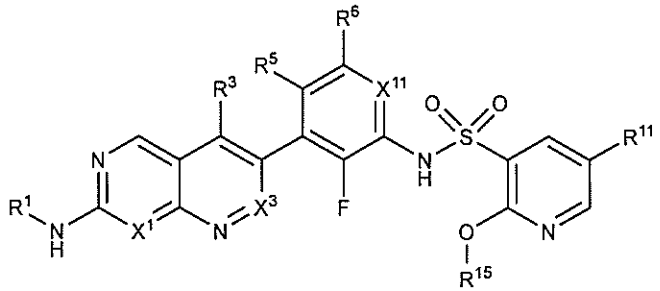
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{10}は、CR^5およびＮからなる群から選択され、R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6は、

ハロゲン、H、およびアルキルからなる群から選択され、R^7は、HおよびFからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各pは独立して０、１または２である。

【０１７２】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｗによって表される化合物、

【化５５】



式Ｉ－Ｗ

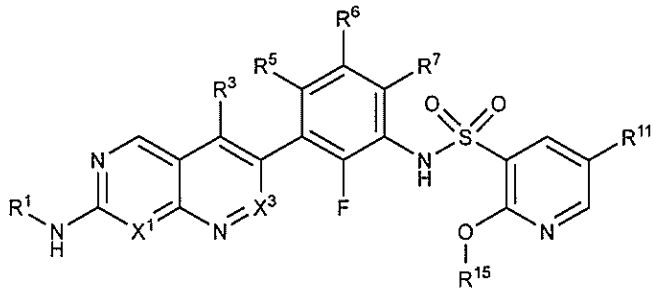
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々

は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7は、ＨおよびＦからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^2は、直接結合およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択され、C_1－C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７３】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｘによって表される化合物、

【化５６】



式Ｉ－Ｘ

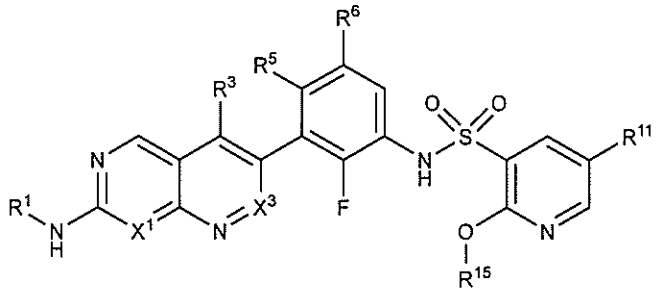
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、Ｘ^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{5}は独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{7}は、ＨおよびＦからなる群から選択され、Ｒ^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から

独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７４】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｙによって表される化合物、

【化５７】



式Ｉ－Ｙ

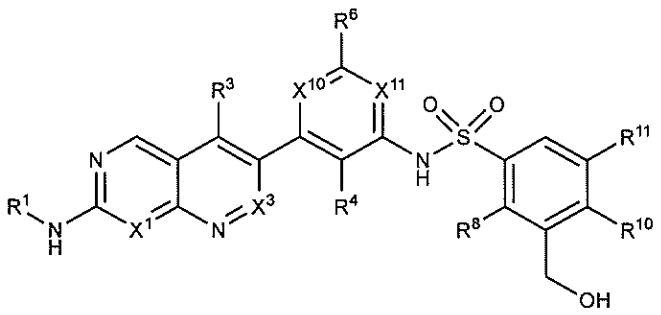
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^{5}は独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、

アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{15}は、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、L^{2}は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７５】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－Ｚによって表される化合物、

【化５８】



式Ｉ－Ｚ

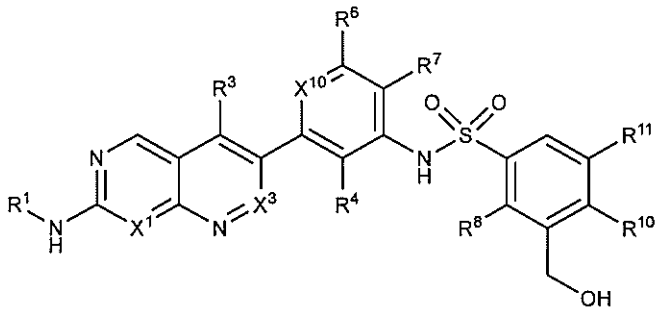
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{3}は、Ｃ－Ｏ－L^{2}－E^{2}、Ｃ－L^{2}－E^{2}、およびＣ－Ｎ（R^{2}）－L^{2}－E^{2}からなる群から選択され、X^{10}は、CR^{5}およびＮからなる群から選択され、X^{11}は、CR^{7}およびＮからなる群から選択され、R^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^{4}およびR^{5}はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^{6}はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^{7}はＨおよびＦからなる群から選択され、R^{8}はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボ

ニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７６】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－ＡＡによって表される化合物、

【化５９】



式Ｉ－ＡＡ

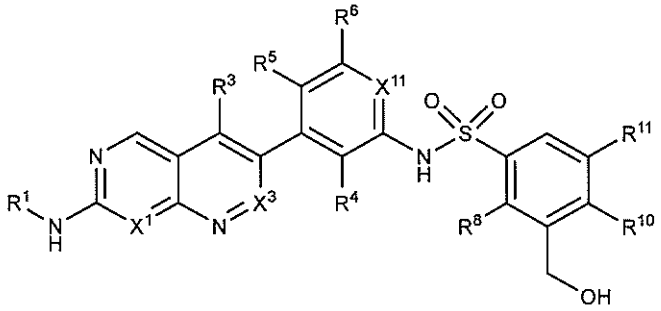
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、Ｘ^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、Ｘ^{3}は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリー

ル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７７】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－ＡＢによって表される化合物、

【化６０】



式Ｉ－ＡＢ

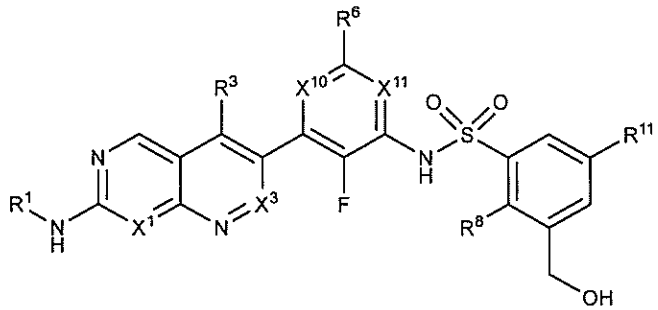
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^1は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^3は、ＣＨ、Ｃ－Ｏ－L^2－E^2、Ｃ－L^2－E^2、およびＣ－Ｎ（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され、X^{11}は、CR^7およびＮからなる群から選択され、R^1は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7はＨおよびＦからなる群から選択され、R^8はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およ

びスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７８】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－ＡＣによって表される化合物、

【化６１】



式Ｉ－ＡＣ

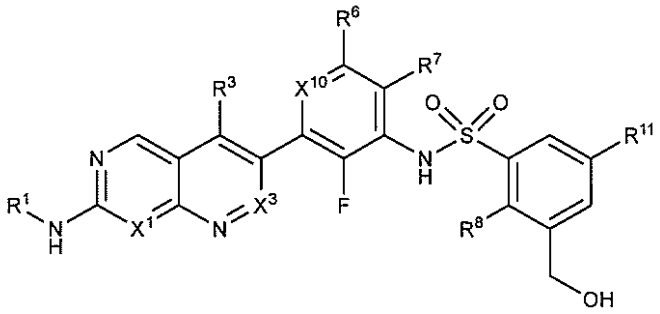
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、Ｘ^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{10}は、ＣＲ^{5}およびＮからなる群から選択され、Ｘ^{11}は、ＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{5}は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{6}はハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{7}はＨおよびＦからなる群から選択され、Ｒ^{8}はアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{11}は

、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^{2}は、直接結合および$C_{1}-C_{6}$アルキルからなる群から選択され、$C_{1}-C_{6}$アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立して０、１または２である。

【０１７９】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－ＡＤで表される化合物、

【化６２】



式Ｉ－ＡＤ

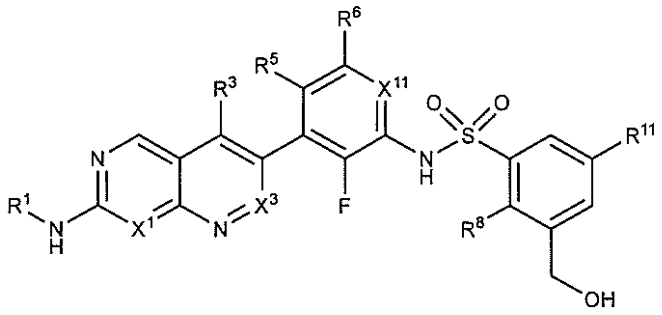
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、X^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、X^{3}は、$C-O-L^{2}-E^{2}$、$C-L^{2}-E^{2}$、および$C-N(R^{2})-L^{2}-E^{2}$からなる群から選択され、X^{10}はCR^{5}およびＮからなる群から選択され、R^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキ

ル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、R^2は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、R^3は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R^5は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、R^6は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、R^7は、ＨおよびＦからなる群から選択され、R^8は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、R^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、R^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、（E^{21}）ｐで任意選択的に置換され、E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、E^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立的に０、１または２である。

【０１８０】

一つの実施形態では、本明細書において、式Ｉ－ＡＥによって表される化合物、

【化６３】



式Ｉ－ＡＥ

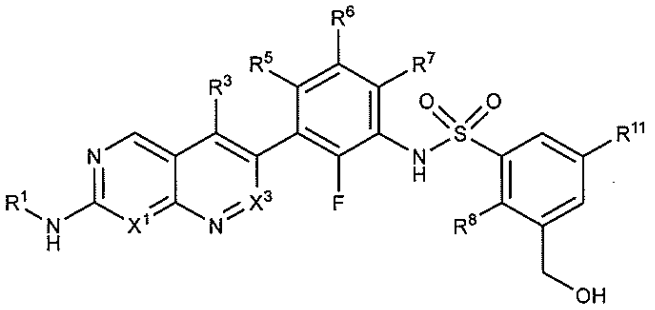
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体が記載されており、式中、Ｘ^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、Ｃ－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}、およびＣ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}からなる群から選択され、Ｘ^{11}はＣＲ^{7}およびＮからなる群から選択され、Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｒ^{2}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{3}は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、Ｒ^{5}は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{7}は、ＨおよびＦからなる群から選択され、Ｒ^{8}は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され、Ｒ^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、Ｒ^{13}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｌ^{2}は、直接結合

およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルは、（Ｅ^{21}）ｐで任意選択的に置換され、Ｅ^{2}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、Ｈ、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立して選択される置換基の１つ以上の発生により任意選択的に置換され、Ｅ^{21}は、各発生時に、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、各ｐは独立的に０、１または２である。

【０１８１】

一実施形態では、式Ｉによって表される化合物が本明細書に記載されている：

【化６４】



式１－ＡＦ

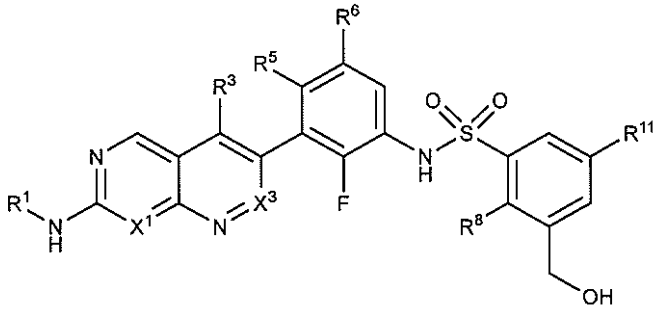
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、式中、Ｘ^{1}は、ＣＨおよびＮからなる群から選択され；Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｏ－Ｌ^2－Ｅ^2、Ｃ－Ｌ^2－Ｅ^2、およびＣ－Ｎ（Ｒ^2）－Ｌ^2－Ｅ^{2}からなる群から選択され；Ｒ^{1}は、アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；Ｒ^2　は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択され；Ｒ^3　は、Ｈ、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；Ｒ^{5}は、ハロゲン、Ｈ、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびＣＮからなる群から選択され；Ｒ^{6}は、ハロゲン、Ｈ、およびアルキルからなる群から選択され；Ｒ^{7}は、ＨおよびＦからなる群から選択され；Ｒ^{8}は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、Ｈ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびＣＮからなる群から選択され；Ｒ^{11}は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、Ｈ、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロ

アルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；R^{13}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；　L^2は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(21)_p$で任意選択的に置換され；E^2は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；E^{21}は、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立的に選択され、各pは独立的に0、1または2である。

【0182】

一実施形態では、式I－AGによって表される化合物が本明細書に記載されている：

【化65】



式1－AG

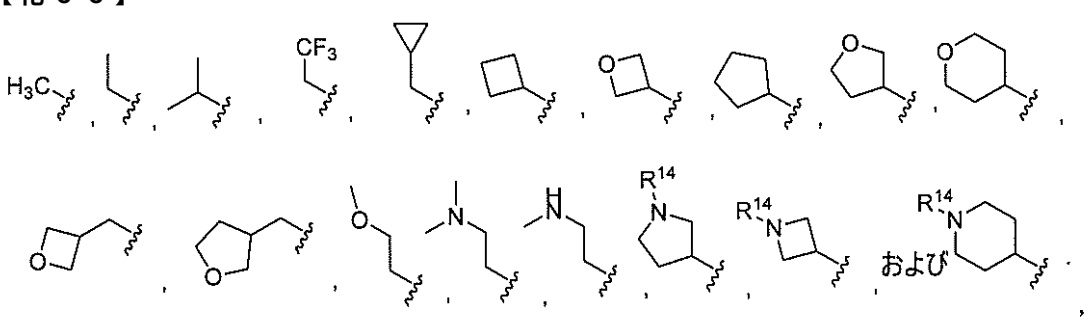
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、式中、X^1は、CHおよびNからなる群から選択され；X^3は、C－O－L^2－E^2、C－L^2－E^2、およびC－N（R^2）－L^2－E^2からなる群から選択され；　R^1は、アルキル、（C＝O）R^{13}、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アル

コキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；R^2 は、Hおよびアルキルからなる群から選択され；R^3 は、H、アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；R^5 は、ハロゲン、H、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノ、アルキル、ハロアルキルおよびCNからなる群から選択され；R^6 は、ハロゲン、H、およびアルキルからなる群から選択され；R^8 は、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ハロゲン、H、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミド、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシ、およびCNからなる群から選択され；R^{11} は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アミノカルボニル、アシルアミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、H、シアノアルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロアルキル、アルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミン、アミド、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アミノアルキル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、およびスルホニルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；L^2 は、直接結合およびC_1-C_6アルキルからなる群から選択され、C_1-C_6アルキルは、$(E^{21})_p$で任意選択的に置換され；E^2 は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロゲン、スルホニル、H、アルキル、アミン、アミド、アシル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミド、アミン、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される置換基の一つ以上の発生で任意選択的に置換され；E^{21}、各発生時に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびハロゲンからなる群から独立的に選択され、各pは独立的に0、1または2である。

【0183】

いくつかの実施形態では、R^1 は、以下からなる群から選択され、

【化66】

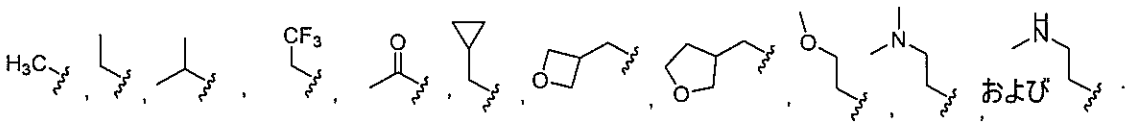


式中、R^{14}の各発生は、H、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、以下からなる群から選択され、

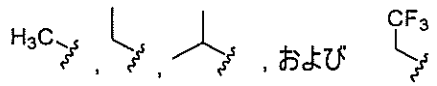
【化６７】



【０１８５】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、

【化６８】

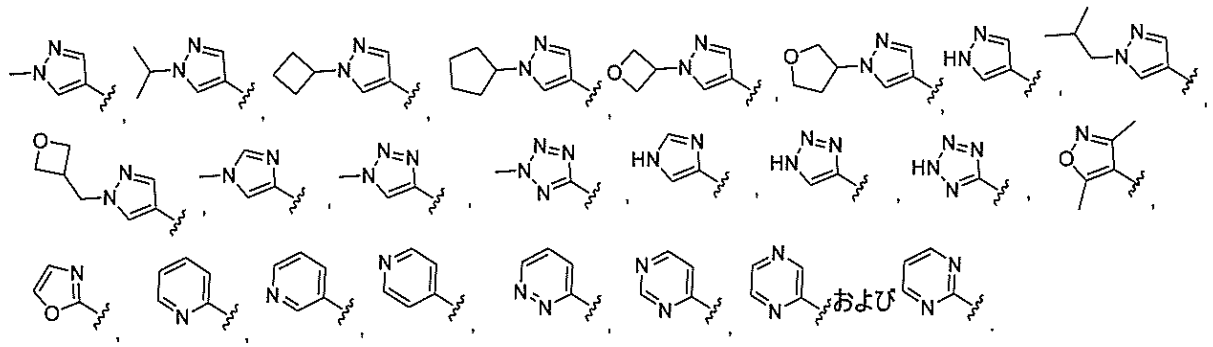


からなる群から選択される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、以下からなる群から選択され、

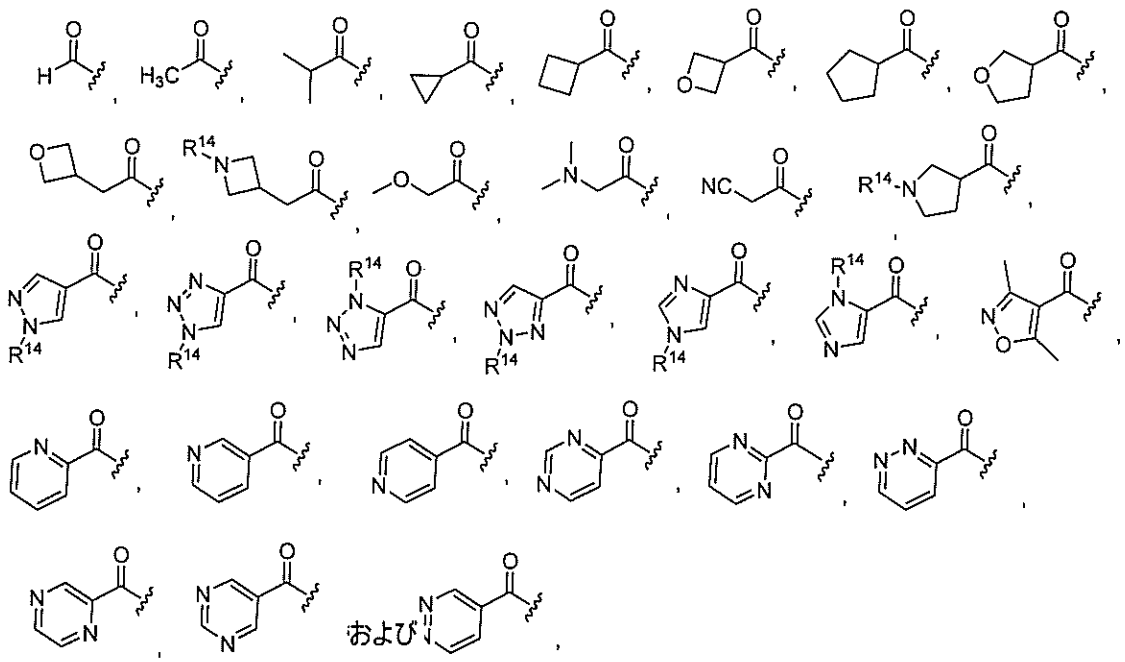
【化６９】



【０１８７】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、以下からなる群から選択され、

【化７０】



式中、Ｒ^{14}の各発生は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される。

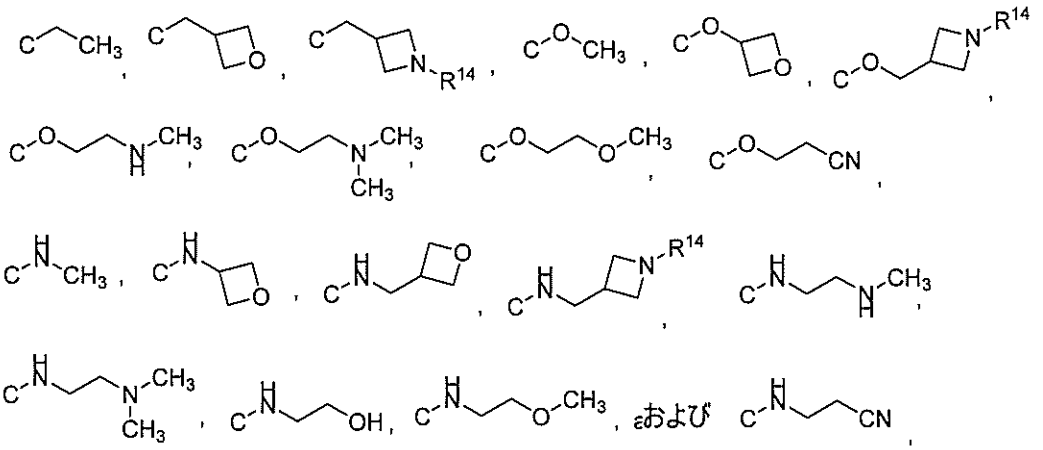
【０１８８】

いくつかの実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｎである。いくつかの実施形態では、Ｘ^{1}は、ＣＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ－Ｎ（Ｒ^{2}）－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、ＣＮ（Ｈ）ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、ＣＣＨ$_{3}$である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、以下からなる群から選択される：

【化７１】

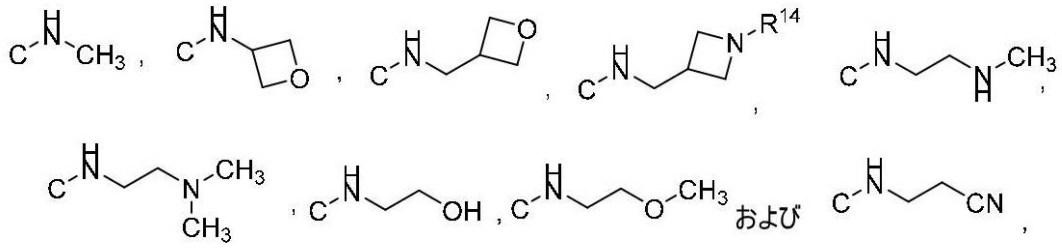


式中、Ｒ^{14}の各発生は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、以下からなる群から選択される

【化７２】



式中、Ｒ^{14}の各発生は、Ｈ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびシアノアルキルからなる群から独立的に選択される。

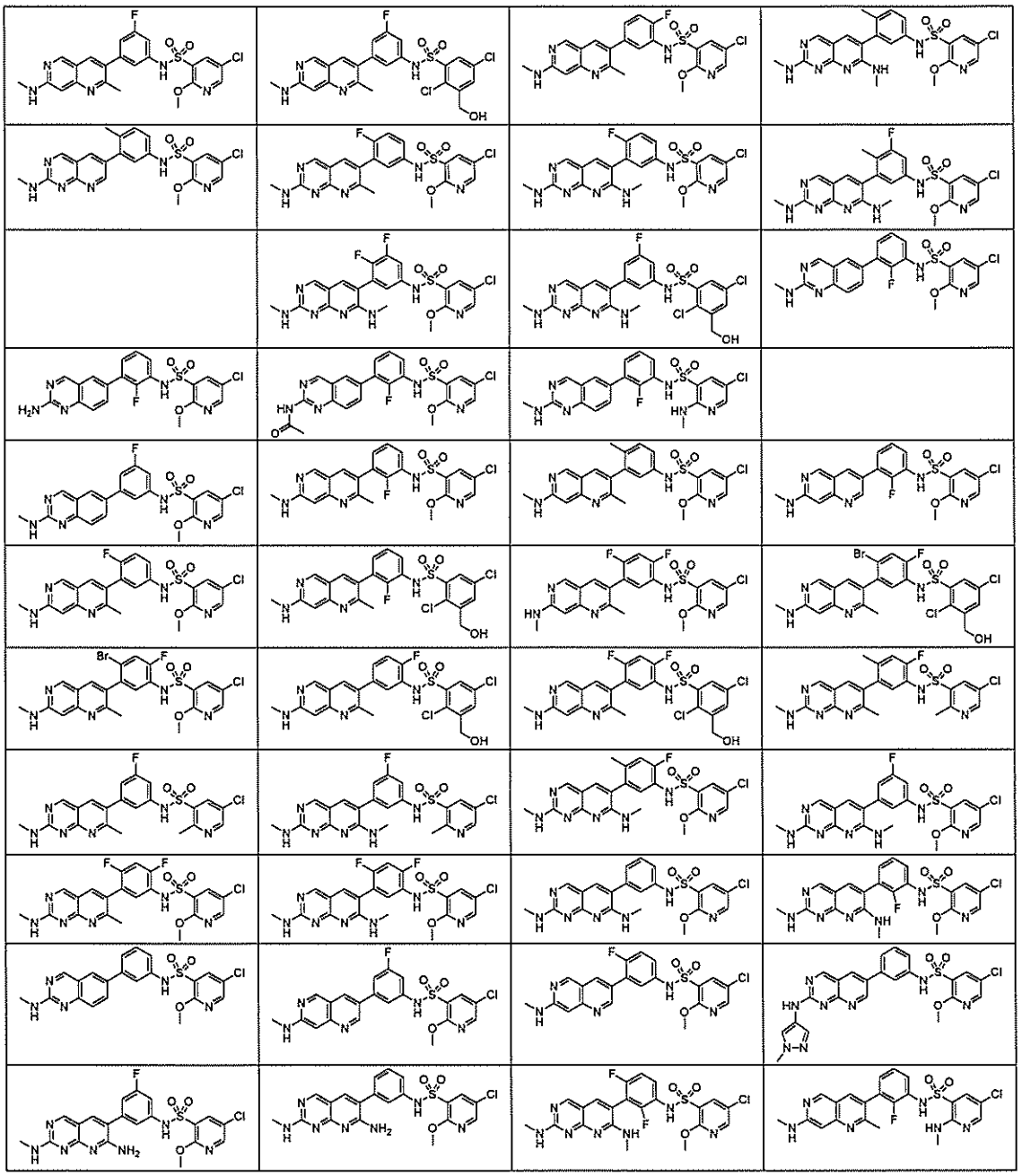
【０１９１】

いくつかの実施形態では、Ｘ^{10}はＮであり、Ｘ^{11}はＣＲ^{7}である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{10}およびＸ^{11}はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ^{10}はＣＲ^{5}であり、Ｘ^{11}はＮである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、およびハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｍｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、ＣＦ$_{3}$、およびＣＮからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、ＣＦ$_{3}$、およびＣＮからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅからなる群から独立的に選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}はそれぞれ独立してＨまたはＦであり、およびＲ^{4}の少なくとも一つ、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}はＦである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はＦであり、およびＲ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}はそれぞれＨである。 いくつかの実施形態では、Ｒ^{4} はＦであり、およびＲ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}はそれぞれＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}はそれぞれＦであり、およびＲ^{5}およびＲ^{7}はそれぞれＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれＦであり、およびＲ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれＨである。 いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}はそれぞれＦであり、およびＲ^{4}およびＲ^{7}はそれぞれＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15} は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ アルキルからなる群から選択され、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、およびＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15}は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15}は、Ｍｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15}は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15}はオキセタン－２－イルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{15}はオキセタン－３－イルである。

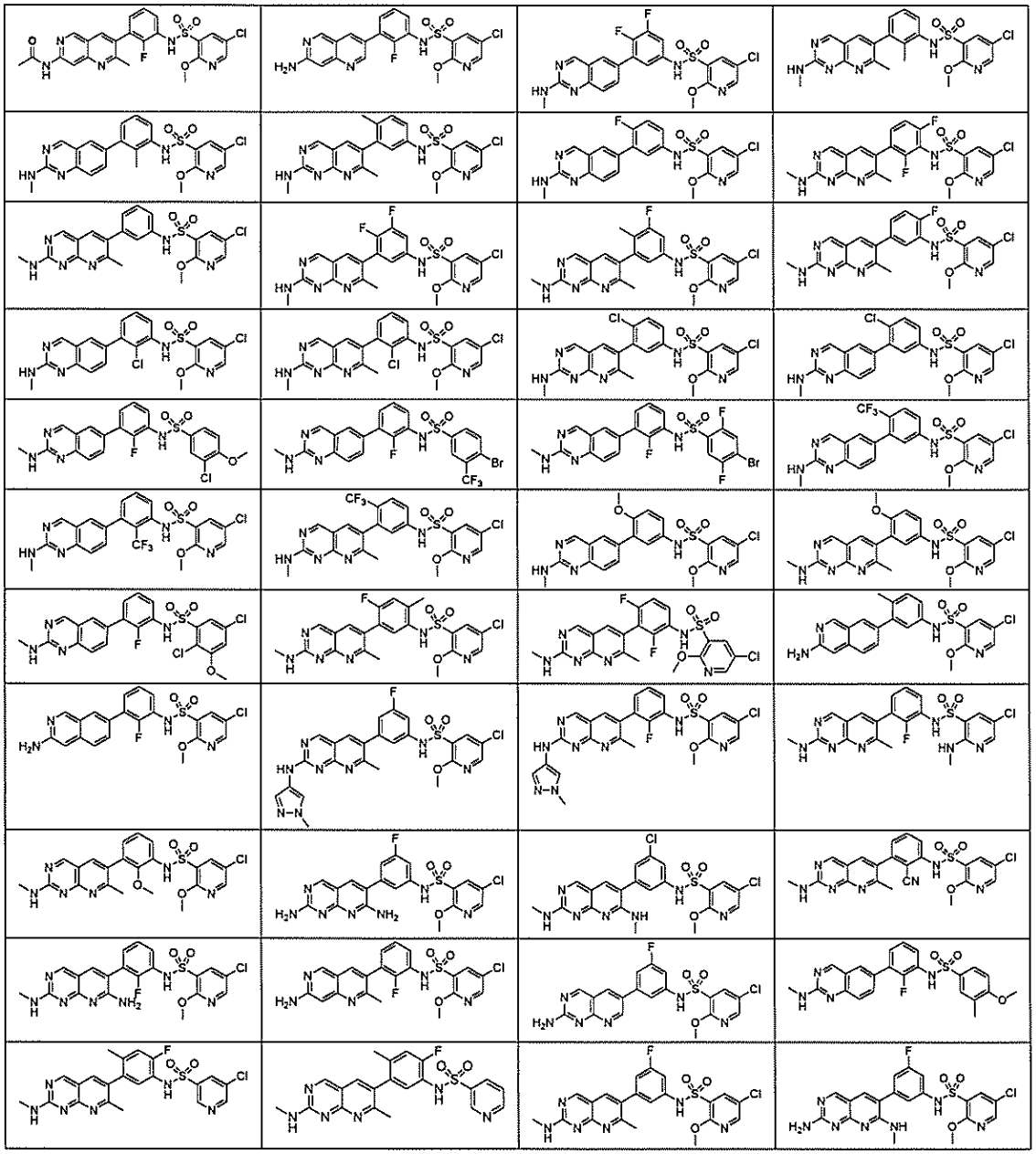
【０１９２】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

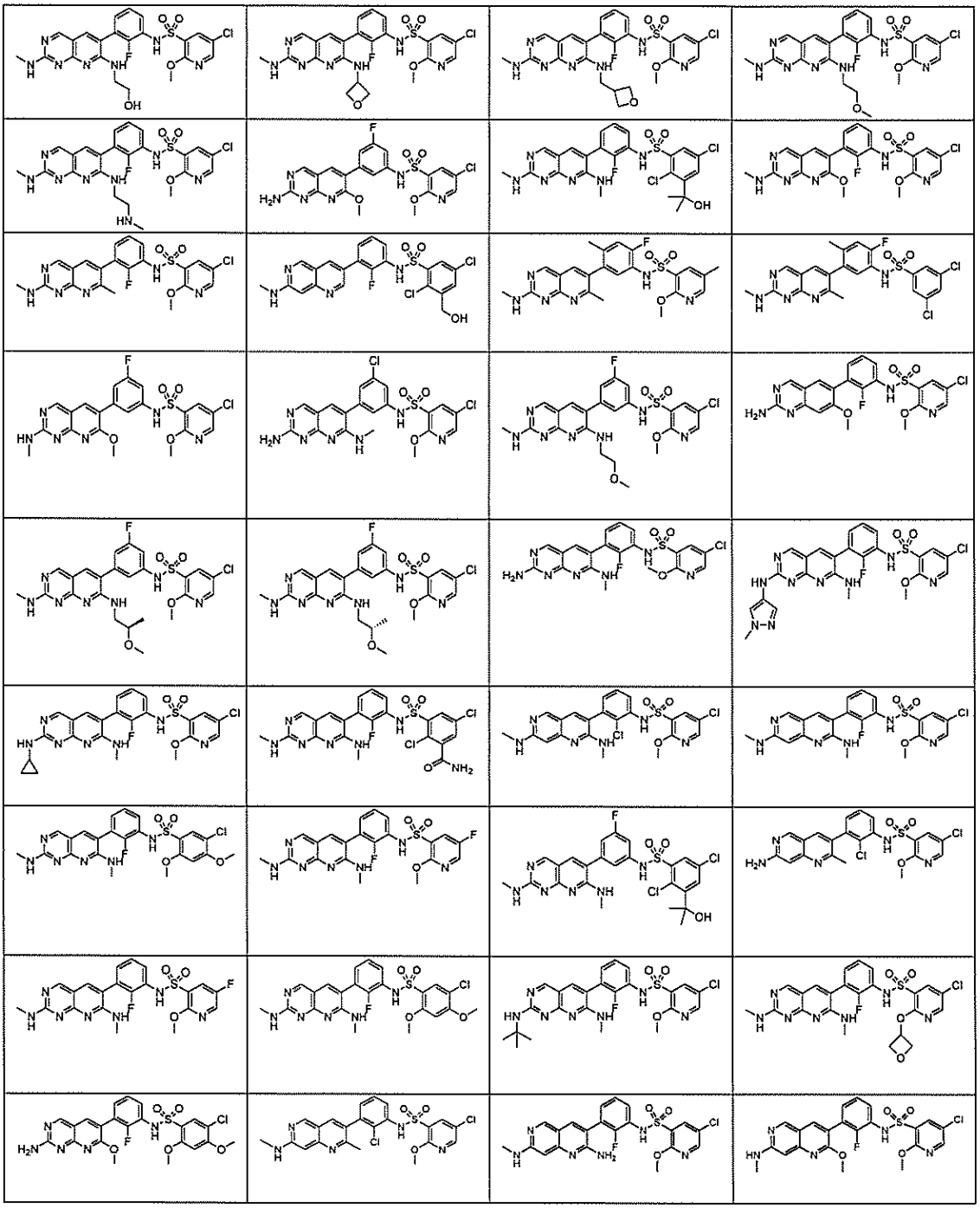
【表１ａ】



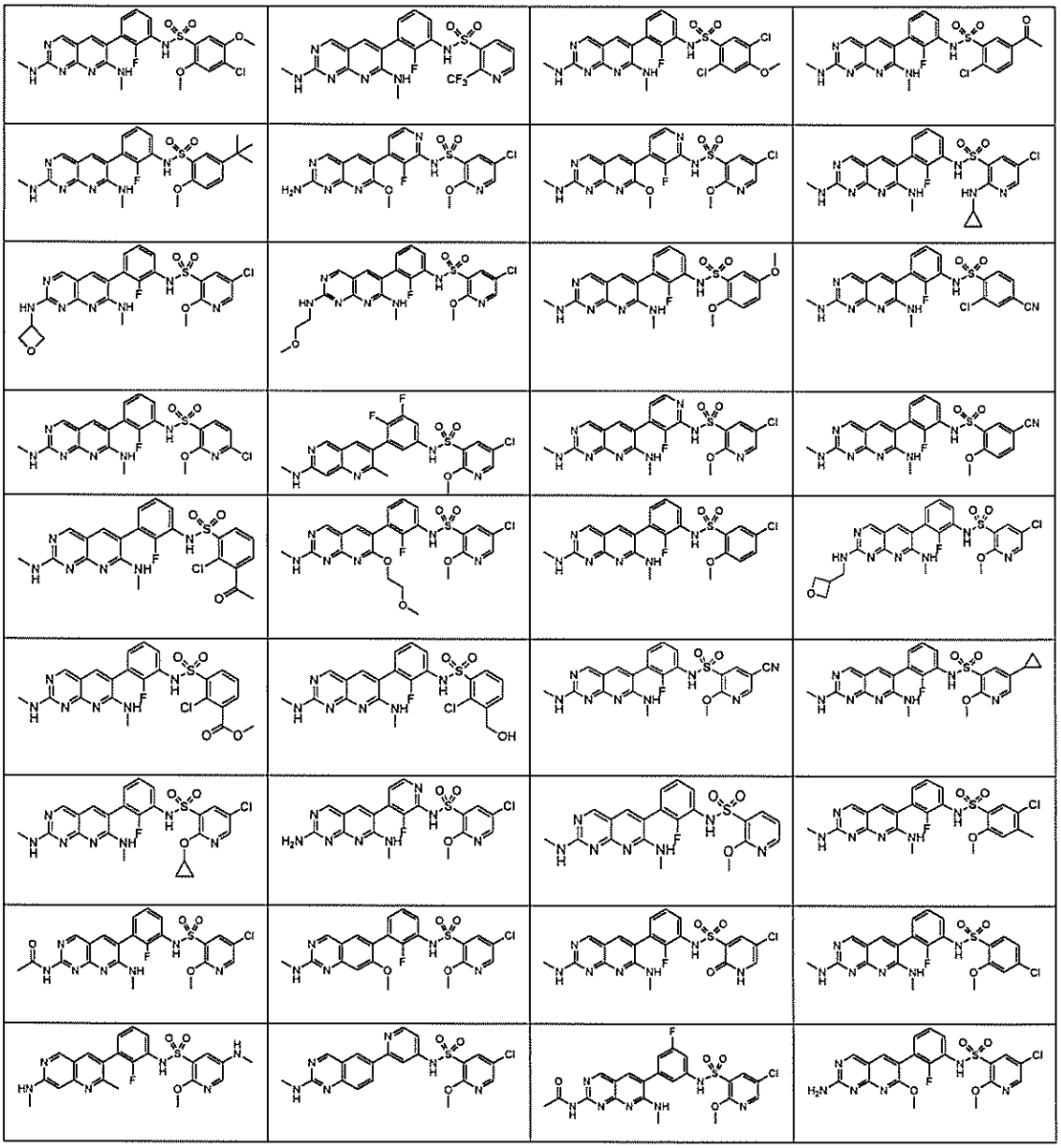
【表１ｂ】



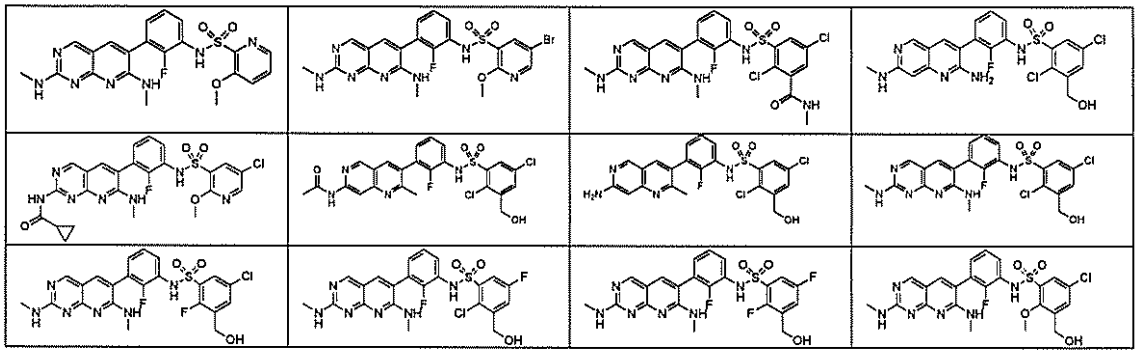
【表１ｃ】



【表１ｄ】



【表１ｅ】



またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体である。

【０１９３】

治療方法

本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物は、ＧＣＮ２またはＰＥＲＫキナーゼによって駆動される疾患に対する治療薬として作用することができ、癌など、それを必要とする患者における疾患および障害の治療に有用である。例示的な癌には、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、中皮腫、膵癌（例えば、膵管癌、膵内分泌腫瘍）、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌（例えば、乳頭状腺癌、粘液腺癌、腺扁平上皮癌）、十二指腸癌、小腸癌、乳癌（例えば、浸潤性腺管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、卵巣癌（例えば、卵巣上皮癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、睾丸腫瘍、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、非ホルモン依存性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌）、肝臓癌（例えば、肝細胞腫、原発性肝癌、肝外胆管癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（例えば、腎明細胞癌）、腎盂および尿管の移行上皮癌）、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮体癌、子宮肉腫）、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍（例えば、髄芽腫、神経膠腫、松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫）、網膜芽細胞腫、皮膚癌（例えば、基底細胞癌、悪性黒色腫、黒色腫）、肉腫（例えば、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部組織肉腫、紡錘細胞肉腫、骨肉腫）、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例えば、多発性骨髄腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患）、原発核が不明の癌］、癌増殖阻害剤、癌転移阻害剤、アポトーシス促進剤、前癌病変（例えば、骨髄異形成症候群）の予防または治療用、が含まれるが、これらに限定されない。

【０１９４】

また、一実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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における統合的ストレス応答の調節不全によって引き起こされる疾病を治療する方法も、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼおよびＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼの活性化によって引き起こされる。

【０１９５】

また、一実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書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における統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全によって引き起こされる疾病を治療する方法も、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼおよびＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼの活性化によって引き起こされる。

【０１９６】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、

または本明細書に記載される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ＧＣＮ２キナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。

【０１９７】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＧＣＮ２キナーゼを活性化する方法が本明細書に記載されている。

【０１９８】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＰＥＲＫキナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。

【０１９９】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＰＥＲＫキナーゼを活性化する方法が本明細書に記載されている。

【０２００】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＧＣＮ２キナーゼおよびＰＥＲＫキナーゼを阻害する方法が本明細書に記載されている。

【０２０１】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＧＣＮ２キナーゼの活性を調節する方法が本明細書に記載されている。

【０２０２】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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ＰＥＲＫキナーゼの活性を阻害する方法が本明細書に記載されている。

【０２０３】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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がんを治療する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌

は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２０４】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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アミロイド症を治療する方法が本明細書に記載されている。一実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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軽鎖アミロイド症を治療する方法が本明細書に記載されている。

【０２０５】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される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における、ＧＣＮ２関連疾患およびＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患をを治療する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患はＧＣＮ２関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、アミロイド症である。いくつかの実施形態では、疾患は軽鎖アミロイド症である。

【０２０６】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載される式Ｉの化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、または一つ以上の治療薬の★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における、ＧＣＮ２関連疾患およびＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患をを治療する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患はＧＣＮ２関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜

芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、アミロイド症である。いくつかの実施形態では、疾患は軽鎖アミロイド症である。いくつかの実施形態では、１つ以上の治療薬は、Ｌ－アスパラギナーゼ、ペグ化アスパラギナーゼ、ＰＥＲＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、免疫調節剤、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、およびＲａｓ阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、一つ以上の治療剤は、ＩＭｉＤ剤、プロテアソーム阻害剤、ステロイド、抗ＣＤ３８剤、抗ＣＤ２０剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、二特異性抗体、ヌクレオシド類似体、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＥＺＨ２阻害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤、白金、チロシンキナーゼ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、核外移行阻害剤、微小管阻害薬　Ｌ－アスパラギナーゼ、ペグ化アスパラギナーゼ、ＰＥＲＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、免疫調節剤、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、およびＲａｓ阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、一つ以上の治療剤は、Ｌ‐アスパラギナーゼ、ペグアスパルガーゼ、カラスパルガーゼペゴル‐ｍｎｋｌ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ダラツムマブ、ダラツムマブ／ヒアルロニダーゼ、イサツキシマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、ベネトクラクス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、ウムブラリシブ、ゲムシタビン、シタラビン、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、ベンダムスチン、シクロホスファミド、タゼメトスタット、ドキソルビシン，　ダウノルビシン、エトポシド、オキサロプラチン、カルボプラチン、シスプラチンボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、パノビノスタット、セリネクソール、ビンクリスチン、ＪＺＰ－４５８、エリアスパーゼ、ＰＦ７４５（ＪＺＰ－３４１）、アスパラギナーゼ　黒脚病菌（Ｅｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ）（クリスアンタスパーゼ）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）アスパラギナーゼ（コラスパーゼ）、抗ＰＤ１剤、抗ＰＤＬ１剤、および抗ＣＴＬＡ４剤からなる群から選択される。

【０２０７】

一実施形態では、それを必要とする患者の統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全によって引き起こされる疾病を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼおよびＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答および／または小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、小胞体ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼおよびＧＣＮ２キナーゼからなる群から選択されるキナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合的ストレス応答の調節不全は、ＧＣＮ２キナーゼの活性化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、統合

的ストレス応答の調節不全は、ＰＥＲＫキナーゼの活性化によって引き起こされる。一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２キナーゼの活性を調節するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２キナーゼを活性化するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。一実施形態では、それを必要とする患者におけるＰＥＲＫキナーゼの活性を調節するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。一実施形態では、それを必要とする患者におけるＰＥＲＫキナーゼを活性化するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。

【０２０８】

一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２キナーゼの阻害およびＰＥＲＫキナーゼの阻害をするために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２キナーゼの活性を調節するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。別の実施形態では、それを必要とする患者におけるＰＥＲＫキナーゼの活性を阻害するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。

【０２０９】

一実施形態では、それを必要とする患者における癌を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２１０】

一実施形態では、それを必要とする患者におけるアミロイド症を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。一実施形態では、それを必要とする患者における軽鎖アミロイド症を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。

【０２１１】

一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２関連疾患およびＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患はＧＣＮ２関連疾患である。いくつかの

実施形態では、疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、アミロイド症である。いくつかの実施形態では、疾患は軽鎖アミロイド症である。

【０２１２】

一実施形態では、それを必要とする患者におけるＧＣＮ２関連疾患およびＰＥＲＫ関連疾患から選択される疾患を治療するために使用される、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患はＧＣＮ２関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、ＰＥＲＫ関連疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌、肺がん、中皮腫、膵癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、前立腺、肝癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、黒色腫、肉腫、線維肉腫、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、悪性リンパ腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、癌は、線維肉腫である。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、アミロイド症である。いくつかの実施形態では、疾患は軽鎖アミロイド症である。いくつかの実施形態では、一つ以上の治療剤は、ＩＭｉＤ剤、プロテアソーム阻害剤、ステロイド、抗ＣＤ３８剤、抗ＣＤ２０剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、二特異性抗体、ヌクレオシド類似体、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＥＺＨ２阻害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤、白金、チロシンキナーゼ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、核外移行阻害剤、微小管阻害薬、Ｌ－アスパラギナーゼ、ペグ化アスパラギナーゼ、ＰＥＲＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、免疫調節剤、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、およびＲａｓ阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、一つ以上の治療剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ダラツムマブ、ダラツムマブ／ヒアルロニダーゼ、イサツキシマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、ベネトクラクス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、ウムブラリシブ、ゲムシタビン、シタラビン、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、ベンダムスチン、シクロホスファミド、タゼメトスタット、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、オキサロプラチン、カルボプラチン、シスプラチンボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、パノビノスタット、セリネクソール、ビンクリスチン、Ｌ‐アスパラギナーゼ、

ペグアスパルガーゼ、カラスパルガーゼペゴル - ｍｎｋｌ、ＪＺＰ－４５８、エリアスパーゼ、ＰＦ７４５（ＪＺＰ－３４１）、アスパラギナーゼ 黒脚病菌（Ｅｒｗｉｎｉａ ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ）（クリスアンタスパーゼ）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）アスパラギナーゼ（コラスパーゼ）、抗ＰＤ１剤、抗ＰＤＬ１剤、および抗ＣＴＬＡ４剤からなる群から選択される。

【０２１３】

本明細書に提供される化合物は、そのような治療を必要とする患者（動物およびヒト）に、最適な医薬有効性を提供するであろう用量で投与することができる。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択される特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、患者の年齢と状態、その後患者が従う併用投薬または特別食、および当業者が認識するであろう他の要因によっても、患者ごとに異なり、適切な用量は、最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解されよう。上述の臨床状態および疾患を治療するために、本明細書に提供される化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、または直腸に投与され得る。非経口投与には、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射、または注入技術が含まれ得る。

【０２１４】

治療は、望ましい限り長時間、または短期間継続することができる。組成物は、例えば、１日１～４回以上のレジメンで投与されてもよい。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約１年、または無期限とすることができる。治療期間は、所望の結果が達成された時に終了することができる。

【０２１５】

併用療法

本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物は、本明細書に記載されるがんなどの、本明細書に記載される障害を治療するために、１つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。例えば、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物、１つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、本開示に提供される。一部の実施形態では、本明細書に定義される式Ｉの化合物、および１つの追加の治療剤が投与される。一部の実施形態では、本明細書に定義される式Ｉの化合物、および２つの追加の治療剤が投与される。一部の実施形態では、本明細書に定義される式Ｉの化合物、および３つの追加の治療剤が投与される。併用療法は、二つ以上の治療剤を投与することにより達成することができ、その各々は、別々に製剤化され、投与される。例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物、および追加の治療剤は、別々に製剤化および投与することができる。併用療法はまた、単一の製剤、例えば、１つの治療剤としての式Ｉの化合物および化学療法剤などの１つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物で、２つ以上の治療剤を投与することにより、達成することができる。例えば、本明細書に定義される式Ｉの化合物、および追加の治療剤は、単一の製剤で投与することができる。他の併用もまた、併用療法に包含される。併用療法における二つ以上の薬剤は同時に投与されることができるが、必須ではない。例えば、第一の薬剤（または薬剤の併用）の投与は、数分、数時間、数日、または数週間だけ、第二の薬剤（または薬剤の併用）の投与に先行することができる。ゆえに２つ以上の薬剤は、互いに数分以内に投与されるか、または互いに１、２、３、６、９、１２、１５、１８、または２４時間以内に投与されるか、または互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４日以内に投与されるか、または互いに２、３、４、５、６、７、８、９週間以内もしくはそれ以上の週以内に投与することができる。一部の場合においては、さらに長い間隔も可能である。多くの場合において、併用療法で使用される２つ以上の薬剤は、同時に患者の身体内に存在することが望ましいが、必須ではない。

【０２１６】

併用療法は、異なる順序での構成薬剤を使用した併用で使用される一つ以上の薬剤の２

回以上の投与を含むこともできる。例えば薬剤Ｘと薬剤Ｙとを併用で使用する場合には、それらを任意の組み合せで１回以上、連続的に投与することができ、例えばＸ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ－Ｙなどの順序である。

【０２１７】

併用療法は、異なる投与経路を使用した併用で使用される１つ以上の薬剤の２回以上の投与を含むこともできる。１つ以上の薬剤のそれぞれは、従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、または直腸に、独立して投与され得る。非経口投与には、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射、または注入技術が含まれ得る。

【０２１８】

一部の実施形態では、本明細書に記載の式Ｉの化合物は、アスパラギナーゼ（ＡＳＮａｓｅ、Ｌ－アスパラギナーゼ）またはその誘導体と合わせられる。一部の実施形態では、アスパラギナーゼは、Ｅｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉから取得され、クリサンタスパーゼまたはアスパラギナーゼＥｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉとして知られる。アスパラギナーゼＥｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉは、Ｅｒｗｉｎａｚｅ（登録商標）またはＥｒｗｉｎａｓｅ（登録商標）の商標の下で販売される。一部の実施形態では、アスパラギナーゼは大腸菌から取得され、コラスパーゼとして知られる。コラスパーゼは、Ｅｌｓｐａｒ（登録商標）、Ｌｅｕｎａｓｅ（登録商標）、Ｋｉｄｒｏｌａｓｅ（登録商標）、またはＳｐｅｃｔｒｉｌａ（登録商標）（組換え大腸菌アパラギナーゼ）の商標の下に販売される。コラスパーゼのペグ化誘導体は、商標Ｏｎｃａｓｐａｒ（登録商標）の下で販売されるペガスパルガーゼ、および商標Ａｓｐａｒｌａｓ（登録商標）の下で販売されるカラスパルガーゼペゴル－ｍｎｋｌである。現在前臨床または臨床開発中の他のアスパラギナーゼ製品には、ＪＺＰ－４５８（組換えＥｒｗｉｎｉａアスパラギナーゼ）、ＰＦ７４５（ＪＺＰ－３４１）、エリアスパーゼ（ＧＲＡＳＰＡ（登録商標））、およびＸｏｎｃａｎｅが含まれる。

【０２１９】

一部の実施形態では、本明細書に定義される式Ｉの化合物は、免疫調節剤と合わされる。一部の実施形態では、免疫調節は、適応免疫応答を強化する。一部の実施形態では、免疫調節は、抗原提示細胞の活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節剤は、マクロファージを含む骨髄細胞の抗腫瘍活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節は、ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を強化する。一部の実施形態では、免疫調節剤は、細胞傷害性Ｔ細胞を含むエフェクターＴ細胞の活性を強化する。

【０２２０】

一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物と組み合わせて投与され得る１つ以上の追加の治療剤は、ＭＡＰＫ経路阻害剤であってもよい。このようなＭＡＰＫ経路阻害剤としては、例えば、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、およびＲａｓ阻害剤が挙げられる。

【０２２１】

例示的なＭＥＫ阻害剤としては、限定されるものではないが、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なＥＲＫ阻害剤としては、限定されるものではないが、ウリキセルチニブ、ＳＣＨ７７２９８４、ＬＹ３２１４９９６、ラボキセルチニブ（ｒａｖｏｘｅｒｔｉｎｉｂ）、ＶＸ－１１ｅ、ＡＳＮ－００７、ＧＤＣ－０９９４、ＭＫ－８３５３、ＡＳＴＸ－０２９、ＬＴＴ４６２、ＫＯ－９４７、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なＲａｓ阻害剤としては、限定されるものではないが、ＡＭＧ－５１０、ＭＲＴＸ８４９、ＡＲＳ－１６２０、ＡＲＳ－３２４８、ＬＹ３４９９４４６、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【０２２２】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、限定されないが、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ＢＭＳ－９３６５

５９、またはアベルマブを含む抗ＰＤ－１または抗ＰＤＬ－１治療薬を含む免疫調節剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＴＳＲ－０２２もしくはＭＢＧ４５３を含むがこれらに限定されない抗ＴＩＭ３（抗ＨＡＶｃｒ２）治療薬、レラトリマブ、ＬＡＧ５２５、もしくはＴＳＲ－０３３を含むがこれらに限定されない抗ＬＡＧ３治療薬、抗４－１ＢＢ（抗ＣＤ３７、抗ＴＮＦＲＳＦ９）、ＳＧＮ－４０、ＣＰ－８７０，８９３もしくはＲＯ７００９７８９を含むがこれらに限定されないＣＤ４０アゴニスト治療薬、Ｈｕ５Ｆ９－Ｇ４を含むがこれに限定されない抗ＣＤ４７治療薬、抗ＣＤ２０治療薬、抗ＣＤ３８治療薬、ＡＤＵ－Ｓ１００を含むがこれに限定されないＳＴＩＮＧアゴニスト、ＭＫ－１４５４、ＡＳＡ４０４、またはアミドベンジミダゾールとすることができる。一部の実施形態では、追加の治療剤は、イピリムマブ、トレメリムマブを含む、抗ＣＴＬＡ４薬剤であってもよい。一部の実施形態では、追加の治療剤は、アザシチジンまたはデシタビン、上皮成長因子阻害剤、スタチン、メトホルミン、アンジオテンシン受容体ブロッカー、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、プレドニゾン、またはデキサメタゾンを含むがこれらに限定されない他の免疫調節治療薬を含むがこれに限定されない、低メチル化剤であってもよい。一部の実施形態では、追加の治療剤は、標的治療剤、がんワクチン、およびＣＡＲ－Ｔ細胞療法を含む、免疫療法剤であってもよい。

【０２２３】

本明細書に記載される式Ｉの化合物は、がんを治療することが知られている他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような他の治療剤には、放射線療法、抗チューブリン剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＤＮＡ合成阻害剤、ＤＮＡ挿入剤、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン、ステロイド、抗ＥＧＦＲ薬、キナーゼ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子、ＣＤ４／ＣＤ６キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、ＤＮＡメチル化阻害剤、抗ＨＥＲ２剤、抗血管新生薬、プロテアソーム阻害剤、ＰＡＲＰ（ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ）阻害剤、細胞周期調節キナーゼ阻害剤、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ダラツムマブ、ダラツムマブ／ヒアルロニダーゼ、イソツキシマブ、デキサメタゾン、および抗体－薬剤－共役体（ＡＤＣ）が含まれる。

【０２２４】

一実施形態では、追加の治療剤は、限定されるものではないが、抗チューブリン剤（例えば、パクリタキセル、ｎａｂ－パクリタキセルを含む注射用懸濁液用のパクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ビンクリスチン、アウリスタチン、またはメイタンシノイド）、ビノレルビン、ＤＮＡアルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミドを含む）、ＤＮＡ挿入剤またはＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ドキソルビシン、ペグ化リポソームドキソルビシン、ダウノルビシン，　イダルビシン、ミトキサントロン、またはエピルビシンなどのアントラサイクリン；トポテカン、イリノテカン、またはエキサテカンなどのカンプトテシンを含む）、５－フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン，　デシタビン、５－アザシタジン（５－ａｚａ　ｃｙｔａｄｉｎｅ）、ゲムシタビンおよびメトトレキサートを含む化学療法剤であってよい。

【０２２５】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラパタニブ（ｌａｐａｔａｎｉｂ）、クリゾチニブ、ブリガチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アベマシクリブ、ＬＥＥ０１１、パルボシクリブ、カボザンチニブ、リプレチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、イデラリシブ、イブルチニブ、ＢＬＵ－６６７、ロキソ２９２、ラロトレクチニブ、およびキザルチニブを含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤であってもよい。

【０２２６】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、アビラテロンアセテート、エンザルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロンを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン剤、プレドニゾンおよびデキサメタゾンを含むがこれらに限定されないステロイド剤、ネラパリブ（ｎｅｒａｐａｒｉｂ）、オラパリブ、タラゾパリブ、およびルカパリブを含むがこれらに限定されないＰＡＲＰ阻害剤、イリノテカン、カンプトテシン、エキサテカン、およびトポテカンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼＩ阻害剤、アントラサイクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびミトキサントロンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、およびベリノスタットを含むがこれらに限定されないヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、ＤＺＮｅｐおよび５－アザ－２’－デオキシシチジンを含むがこれらに限定されないＤＮＡメチル化阻害剤、ボルテゾミブおよびカルフィルゾミブを含むがこれらに限定されないプロテアソーム阻害剤、トラスツズマブ、アドトラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、およびパニツムマブを含むがこれらに限定されない生物学的薬剤であってもよい。

【０２２７】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ベバシズマブ、アフリベルセプト、およびＡＭＧ３８６を含む、抗血管新生薬であり得る。

【０２２８】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＤＭ１、ＤＭ４、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、またはカンプトテシンのペイロードを含む抗体－薬剤－共役体（ＡＤＣ）、ブレンツキシマブベドチンおよびトラスツズマブエムタンシン、放射線療法、シプリューセル－Ｔを含むがこれに限定されない治療用ワクチンであり得る。

【０２２９】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＵＬＫ阻害剤、ＶＰＳ３４阻害剤、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤、ＰＰＴ１阻害剤、またはリソソーム遮断剤を含む、オートファジー阻害剤であってもよい。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＤＣＣ－３１１６，　ＳＡＲ４０５，　ＳＢ０２０２４、ヒドロキシクロロキニーネ、クロロキニーネ、アピリモド、ＭＲＴ４０３、およびＬＹＳ０５であり得る。

【０２３０】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、ゴセレリンおよびロイプロリドを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体から選択される。

【０２３１】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４　（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ＡＺＤ　２１７１、バタブリン、アツムツナブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ジャイマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ１　ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ニューラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、アラノシン（Ｓｄｘ１０２）、タランパネル、アトラセンタン、ＸＲ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、イリノテカン、リポソーマルドキソルビシン、５’－デオキシ－

５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ； ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－ エチル］ベンゾイル］－、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、ＰＥＧ標識イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンシトレート、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、コンジュゲートしたエストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ） ６、Ａｚｇｌｙ １０］の酢酸塩（パイロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ２アセテート［Ｃ５９Ｈ８４Ｎ１８Ｏ１４－（Ｃ２Ｈ４Ｏ２）ｘ（式中、ｘ＝１～２．４）］、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタニド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４； ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、アービタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、イオナファルニブ、ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、無菌化ウシ型結核菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミスラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンジオスタチン、バイタクシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ（モノクローナル抗体）およびアービタックス、クレモフォールフリーのパクリタキセル、エピチロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ １８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ワートマニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９４５０、

ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ａ、ペグ化インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルビシン、エドウィーナ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ１受容体遮断薬、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチンアルファおよびダルベポエチンアルファ、イピルムマブ、ならびにその混合物から構成される群から選択される。

【０２３２】

医薬組成物およびキット

本開示の別の態様は、薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所的、バッカル、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）直腸、膣、またはエアロゾル投与に適した製剤が含まれるが、いずれの特定の場合においても、最も適切な投与形態は、治療される状態の程度および重症度、ならびに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化されてもよく、および／または経口投与または皮下投与のために製剤化されてもよい。

【０２３３】

例示的な医薬組成物は、医薬調製物の形態、例えば、有効成分として本明細書に記載の化合物のうちの１つ以上を、外用、経腸または非経口適用に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と混合して含有する固体、半固体、または液体形態で、使用され得る。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、座薬、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した任意の他の形態のための通常の非毒性の薬学的に許容可能な担体で、配合されてもよい。活性物体化合物は、疾患のプロセスまたは状態に対する所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

【０２３４】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴムなどの従来の錠剤成分と他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本明細書に提供される化合物、またはそれらの非毒性の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質物と呼ぶ場合、組成物が錠剤、ピル、およびカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分され得るように、有効成分が組成物全体にわたって均一に分散されることを意味する。

【０２３５】

経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖剤、粉末、顆粒等）では、対象組成物が、１つ以上の薬学的に許容可能な担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなど、および／または以下のうちのいずれかと混合される：（１）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、お

よび／またはケイ酸、（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなど、（３）湿潤剤、例えばグリセロール、（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（５）溶液遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）、例えばパラフィン、（６）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（７）湿潤剤、例えばアセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、（８）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、（９）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物、および（１０）着色剤。カプセル、錠剤、およびピルの場合、組成物は緩衝剤も含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

【０２３６】

錠剤は、任意に１つ以上の付属成分と共に圧縮または成形によって作製されてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、および例えば、糖剤、カプセル、ピル、および顆粒などの他の固体剤形は、任意に、例えば、腸溶性コーティングおよび医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて、スコアリング（ｓｃｏｒｅｄ）または調製されてもよい。

【０２３７】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容可能な、水性もしくは有機の溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、前記液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有してもよく、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤など、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、シクロデキストリンおよびその混合物である。

【０２３８】

懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタヒドロキシドアルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

【０２３９】

直腸投与または膣投与のための製剤は、座薬として提示することができ、これは、対象組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む１つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは室温で固体であるが、体温で液体となり、したがって、体腔内で溶融し、活性薬剤を放出する。

【０２４０】

対象組成物の経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要とされる任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤

と混合され得る。

【０２４１】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、対象組成物に加えて、動物および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカンス、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【０２４２】

粉末およびスプレーは、対象組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有してもよい。スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、およびブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有してもよい。

【０２４３】

本開示の組成物および化合物は、代替的にエアロゾルによって投与されてもよい。これは、水性エアロゾル、リポソーム調製物、または化合物を含有する固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液が使用され得る。超音波ネブライザーは、対象組成物中に含有される化合物の分解をもたらし得る、薬剤をせん断に曝露することを最小限にするため、使用されうる。通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容可能な担体および安定剤と共に、対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作製される。担体および安定剤は、特定の対象組成物の要件に応じて変化するが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Ｔｗｅｅｎ、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンなどの無害タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは概して、等張性溶液から調製される。

【０２４４】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張性水溶液もしくは非水性溶液、分散体、懸濁液もしくはエマルジョンまたは、使用直前に滅菌された注射用溶液または分散液に再構成することができる滅菌粉末、と組み合わせた対象組成物を含み、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含むことができる。

【０２４５】

本明細書に提供される医薬組成物に用いられ得る適切な水性担体および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散体の場合に必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。

【０２４６】

別の実施形態では、開示された化合物および腸溶性材料、ならびにそれらの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む腸内医薬品製剤が提供される。腸溶性材料は、胃の酸性環境中で実質的に不溶性であり、特定のｐＨで腸液中で主に可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸の間の消化管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸、および回腸を含む。十二指腸のｐＨは約５．５であり、空腸のｐＨは約６．５であり、遠位回腸のｐＨは約７．５である。

【０２４７】

したがって、腸溶性材料は、例えば、約５．０、約５．２、約５．４、約５．６、約５．８、約６．０、約６．２、約６．４、約６．６、約６．８、約７．０、約７．２、約７．４、約７．６、約７．８、約８．０、約８．２、約８．４、約８．６、約８．８、約９．０、約９．２、約９．４、約９．６、約９．８、または約１０．０のｐＨまで溶解しない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、ヒドロキシプロ

ピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（ＰＶＡＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、酢酸トリメリット酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸およびメチルメタクリレートのコポリマー、アクリル酸メチルのコポリマー、メチルメタクリレートおよびメタクリル酸、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー（Ｇａｎｔｒｅｚ　ＥＳシリーズ）、エチルメタクリレート－メチルメタクリレート－クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、天然樹脂、例えばゼイン、シェラックおよびコーパルコロフォリウム（ｃｏｐａｌ　ｃｏｌｌｏｐｈｏｒｉｕｍ）、およびいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０Ｄ５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＦＳ３０Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｓ１００、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ　ＥＭＭ３０Ｄ、Ｅｓｔａｃｒｙｌ　３０Ｄ、Ｃｏａｔｅｒｉｃ、およびＡｑｕａｔｅｒｉｃ）が挙げられる。上記の材料のそれぞれの溶解性は、既知であるか、またはインビトロで容易に決定可能である。前述は、可能性のある材料のリストであるが、本開示の利益を有する当業者であれば、それが包括的ではなく、本明細書に記載される目的を満たす他の腸溶性材料があることを認識するであろう。

【０２４８】

有利なことに、本明細書では、例えば、がんの治療を必要とする購入者が使用するためのキットが提供される。そのようなキットには、上述のものなどの適切な剤形、および炎症を媒介、軽減、または防止するためにかかる剤形を使用する方法を説明する説明書が含まれる。説明書は、当業者に公知の投与様式に従って剤形を投与するように、購入者または医療従事者に指示するものである。こうしたキットは、有利には、単一または複数のキットユニットで包装され、販売され得る。こうしたキットの一例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装業界で周知であり、医薬品単位剤形（錠剤、カプセルなど）の包装に広く使用されている。ブリスターパックは、一般に好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセス中に、くぼみがプラスチックホイルに形成される。くぼみは、包装される錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセルはくぼみに配置され、比較的硬い材料のシートが、くぼみが形成された方向とは反対のホイルの面でプラスチックホイルに対して密封される。その結果、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみに密封される。好ましくは、シートの強度は、くぼみに手動で圧力をかけることによってブリスターパックから錠剤またはカプセルを取り出すことができ、それによってくぼみの場所でシート内に開口部が形成され得るような強度である。次いで、錠剤またはカプセルを、当該開口部を介して取り出すことができる。

【０２４９】

例えば、錠剤またはカプセルの隣の番号の形態で、キット上に記憶補助（ｍｅｍｏｒｙ　ａｉｄ）を提供することが望ましい場合があり、その番号が、そのように指定された錠剤またはカプセルが摂取されるべきレジメンの日に対応する。こうした記憶補助の別の例は、例えば、カードに印刷されたカレンダーであり、例えば、「第１週、月曜日、火曜日、．．．　など．．．　第２週、月曜日、火曜日、．．．」　などである。他の種類の記憶補助は、容易に明らかになるであろう。「１日用量」は、所与の日に摂取される単一の錠剤もしくはカプセル、または複数の錠剤もしくはカプセルであり得る。また、第１の化合物の１日用量は、１つの錠剤またはカプセルからなり得、第２の化合物の１日用量は、複数の錠剤またはカプセルからなり得、その逆も同様である。記憶補助はこれを反映する必要がある。

【実施例】

【０２５０】

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示および当該技術分野における合成手順の開示に基づく多数の方法で調製することができる。以下に記載される合成方法

の記載では、特に指示がない限り、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間および精密作業手順の選択を含む、全ての提案された反応条件が、その反応に標準的な条件として選択され得ることが理解されるべきである。有機合成の当業者であれば、分子の様々な部分に存在する機能性は、提案された試薬および反応と互換性があるはずであると理解している。反応条件と適合しない置き換えは、当業者には明らかであり、従って、代替の方法が示される。実施例の出発材料は、市販されているか、または公知の材料から標準的な方法によって容易に調製される。

【０２５１】

以下の略語は、本開示において使用され、以下の定義を有する：「ＡｃＯＨ」は酢酸であり、「ＡＤＰ」はアデノシン二リン酸であり、「$AgNO_3$」は硝酸銀であり、「ＡＳＮａｓｅ」はアスパラギナーゼであり、「Ｂｏｃ」はｔ－ブチルカルボネートであり、「ＣＤＩ」はカルボジイミダゾールであり、「ｃｏｎｃ」は 濃縮であり、「Cs_2CO_3」は炭酸セシウムであり、「ＣｕＩ」はヨウ化銅（Ｉ）であり、「ＤＢＵ」は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンであり、「ＤＣＣ」はＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、「ＤＣＥ」はジクロロエタンであり、「ＤＣＭ」はジクロロメタンであり、「ＤＩＡＤ」はジイソプロピルアゾジカルボキシレートであり、「ＤＩＥＡ」はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンであり、「ＤＭＡ」はＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミドであり、「ＤＭＡＰ」は４－（ジメチルアミノ）ピリジンであり、「ＤＭＦ」はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドであり、「ｄｐｐｆ」は１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり、「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドであり、「ＥＤＴＡ」はエチレンジアミン四酢酸であり、「ＥＳＩ」はエレクトロスプレーイオン化であり、「ＥｔＯＡｃ」は酢酸エチルであり、「ＥｔＯＨ」はエタノールであり、「ＧＳＴ」はグルタチオンＳ－トランスフェラーゼであり、「ｈ」は時間（複数可）であり、「ＨＢＴＵ」は（２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「H_2」は水素ガスであり、「ＨＣｌ」は塩酸であり、「Ｈｅｘ」はヘキサンであり、「H_2O」は水であり、「ＨＯＢｔ」はヒドロキシベンゾトリアゾールであり、「IC_{50}」は５０％阻害濃度であり、「K_2CO_3」は炭酸カリウムであり、「ＫＯＡｃ」は酢酸カリウムであり、「K_3PO_4」はリン酸カリウムであり、「$NaBH_4$」は水素化ホウ素ナトリウムであり、「ＬＡＨ」は水素化アルミニウムリチウムであり、「ＬｉＯＨ」は水酸化リチウムであり、「ＭｅＣＮ」はアセトニトリルであり、「ＭｅＯＨ」はメタノールであり、「$Me_4tBuXPhos$」はジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，４，５，６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィンであり、「$MgSO_4$」は硫酸マグネシウムであり、「ＭＨｚ」はメガヘルツであり、「ｍｉｎ」は分（複数可）であり、「MnO_2」は酸化マンガン（ＩＶ）であり、「ＭＳ」は質量分析であり、「ＮＡＤＨ」はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドであり、「Ｎａ」はナトリウムであり、「ＮａＨ」は水素化ナトリウムであり、「$NaHCO_3$」は炭酸水素ナトリウムであり、「$NaNO_2$」は亜硝酸ナトリウムであり、「ＮａＯＭｅ」はナトリウムメトキシドであり、「Na_2SO_4」は硫酸ナトリウムであり、「ＮＢＳ」はＮ－ブロモスクシンイミドであり、「ＮＣＳ」はＮ－クロロスクシンイミドであり、「NH_4Cl」は塩化アンモニウムであり、「NH_2OH」はヒドロキシルアミンであり、「ＮＭＰ」はＮ－メチル－２－ピロリドンであり、「ＮＭＲ」は核磁気共鳴であり、「ＰＢＳ」はリン酸緩衝生理食塩水であり、「Ｐｄ／Ｃ」はパラジウム炭素であり、「$Pd_2(dba)_3$」はトリス（ジベンジルデンアセトン）ジパラジウム（０）であり、「$Pd(OAc)_2$」は酢酸パラジウム（ＩＩ）であり、「$Pd(PPh_3)_4$」はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）であり、「$Pd(dppf)Cl_2$」は１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドであり、「ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ」は分取高速液体クロマトグラフィーであり、「PCl_3」は三塩化リンであり、「Ph_3P」はトリフェニルホスフィンであり、「$PhPOCl_2$」はフェニルホスホン酸ジクロリドであり、「ＰＭＢ」はパラメトキシベンジルであり、「$POCl_3$」はオキシ塩化リ

ンであり、「ＰｙＢＯＰ」はベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「ｒｔ」は「周囲温度」としても知られる室温であり、１５～２５℃の範囲の通常の実験室温度の範囲からなると理解され、「ｓａｔｄ．」は飽和していることであり、「ＳＤＳ」はドデシル硫酸ナトリウムであり、「ＳＦＣ」は超臨界流体クロマトグラフィーであり、「S_NAr」は芳香族求核置換であり、「$SOCl_2$」は塩化チオニルであり、「T_3P」はｎ－プロパンホスホン酸無水物であり、「ＴＥＡ」はトリエチルアミンであり、「ＴＦＡ」はトリフルオロ酢酸であり、「ＴＨＦ」はテトラヒドロフランであり、「Ｘａｎｔｐｈｏｓ」は４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテンであり、「Ｘ－Ｐｈｏｓ」は２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルであり、「$ZnCl_2$」は塩化亜鉛である。

【０２５２】

以下の実施例および対応する図において、「化合物１６」は、以下の表Ｉの実施例１６として示される化合物を指す。

【０２５３】

一般化学

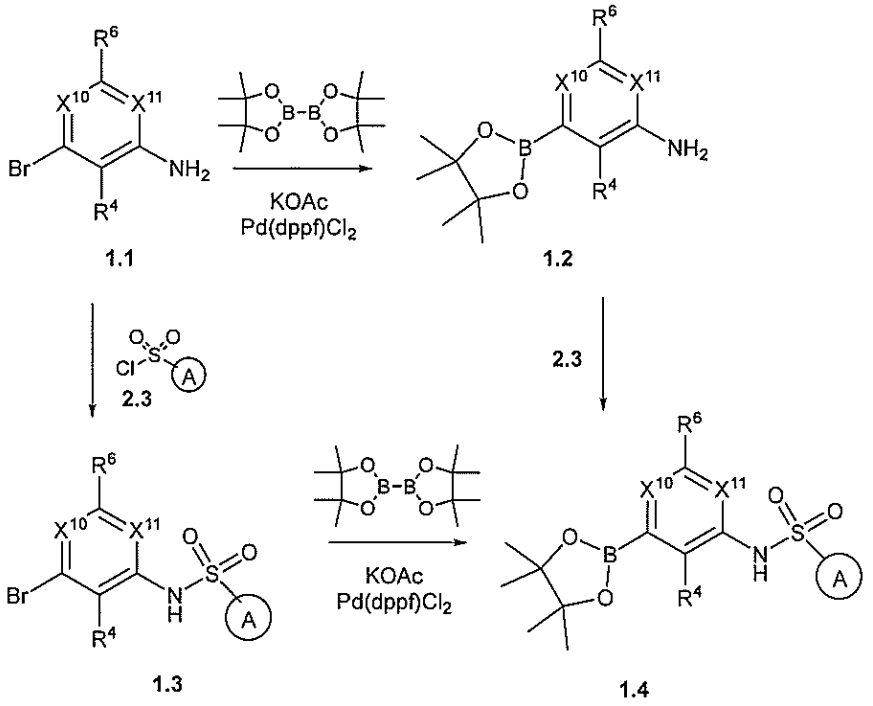
本明細書に記載される例示的化合物は、以下のスキーム、中間調製物、および付随する実施例に示される一般的な合成方法によって利用可能である。

【０２５４】

合成スキーム

【化７３】

スキーム１



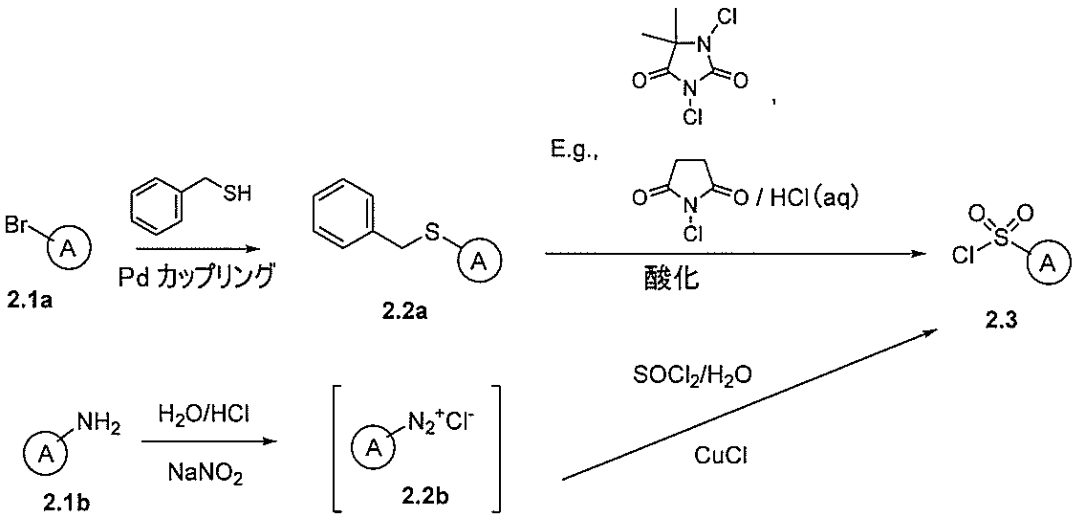
スキーム１は、ボロネート１．４の例示的調製を示す。化合物１．１（市販品、国際公開第２０１３１３４２９８号パンフレットに記載されているように合成されたもの、または当業者によって合成されたもの）を、当業者に公知のホウ素化反応（$Pd(dppf)Cl_2$などのパラジウム触媒、ＫＯＡｃなどの好適な塩基を用いて１，４－ジオキサンなどの好適な溶媒中で高温で行われるパラジウム媒介反応）によりビス（ピナコラート）ジボロンと反応させて化合物１．２を得、これをスルホニルクロリド２．３（スキーム２を参照）と反応させて化合物１．４を得る。あるいは、化合物１．１をスルホニルクロリド

２．３と反応させてスルホンアミド１．３を得、これを当業者に公知のホウ素化反応条件下で、ボロネート１．４に変換する。

【０２５５】

【化７４】

スキーム２

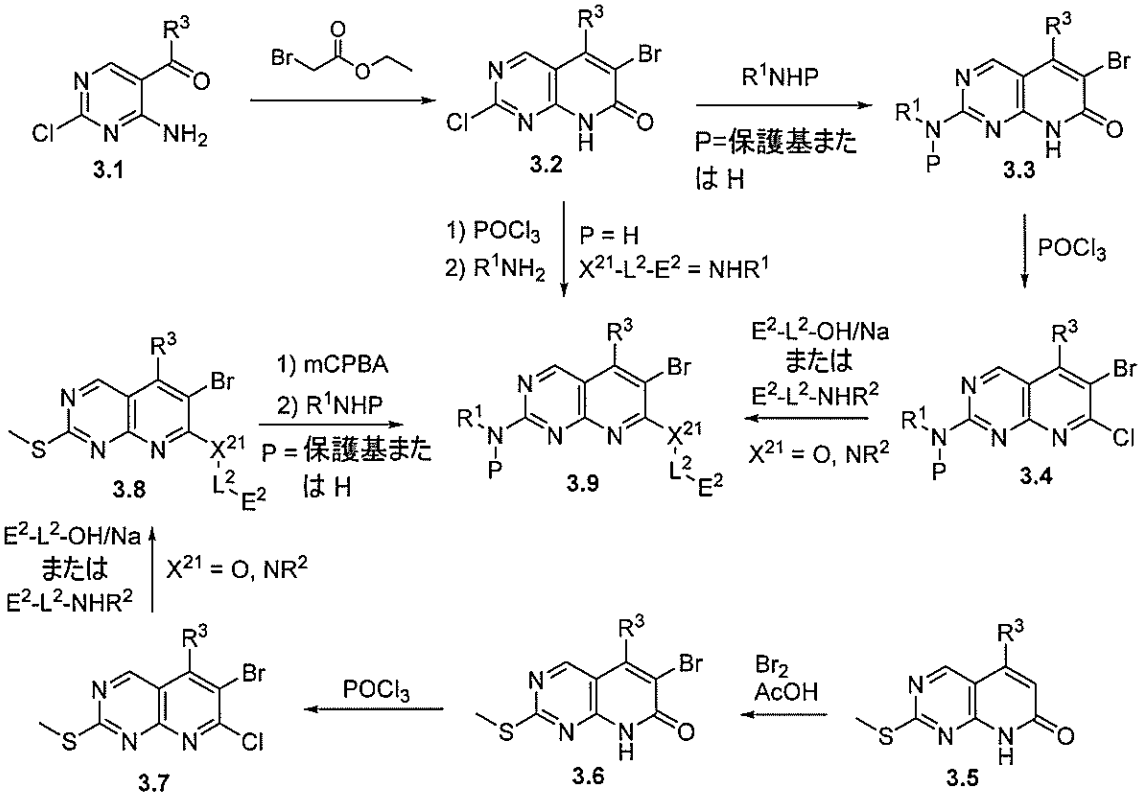


スキーム２は、スルホニルクロリド２．３の例示的調製を示す。臭化物２．１ａ（環Ａ：置換アリール、５員または６員のヘテロアリール、市販品または当業者によって合成されたもの）を、Ｐｄ触媒カップリング反応（例えば、$Pd_2(dba)_3$、ＸａｎｔＰｈｏｓ、フェニルメタンチオールを、トルエンなどの溶媒中、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下で高温で使用する）によってチオエーテル２．２ａに変換する。Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２００６，２４，４１３１－４１３４およびＢｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１７，２５，３４４７－３４６０で報告されている一般的な反応条件に従って、チオエーテル２．２ａを（例えば、ＮＣＳと希塩酸の組み合わせ、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントインによって）円滑に酸化することで、対応するスルホニルクロリド２．３を得る。中。Ｃｈｅｍ．，２０１７，２５，３４４７－３４６０．あるいは、スルホニルクロリド２．３は、アミン２．１ｂ（環Ａ：置換アリール、５員または６員のヘテロアリール、市販品または当業者によって合成されたもの）をジアゾ化し、得られた中間体をＣｕ媒介塩素化する（Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃ．Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２００９，５，８７５－８７９に報告されている一般的な反応条件による）ことで調製することができる。

【０２５６】

【化７５】

スキーム３

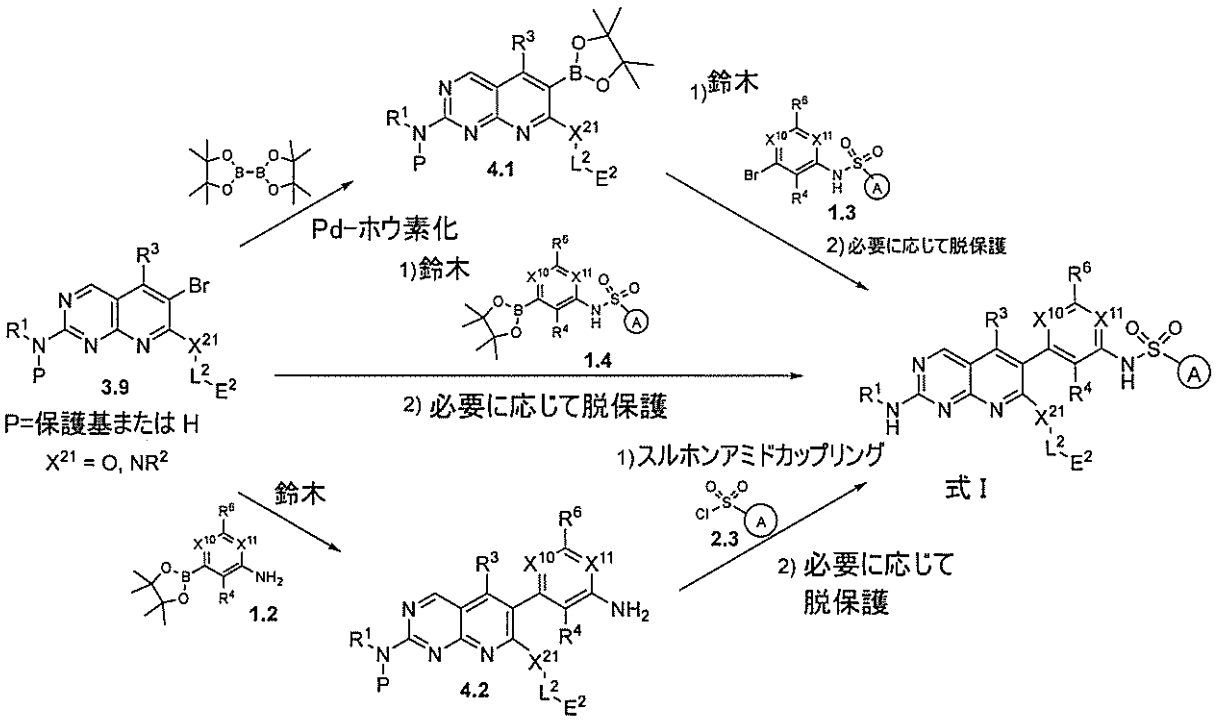


スキーム３は、中間体３．９（Ｘ^{21}＝Ｏ、ＮＲ^{2}）の例示的調製を示す。化合物３．１（市販品または当業者によって合成されたもの）を、ピペリジンなどの塩基の存在下でエチル２－ブロモアセテートと反応させて、ピリドピリミジノン３．２を得る。化合物３．２を、ＮＭＰなどの極性非プロトン性溶媒中、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下で高温でアミンＲ^{1}ＮＨＰ（Ｐ＝保護基またはＨ）と反応させて、３．３を得る。化合物３．３をＰＯＣｌ$_{3}$と反応させて３．４を得、アルコキシド（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－ＯＨ／Ｎａ）またはアミン（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－ＮＨＲ^{2}）のいずれかと反応させることによって中間体３．９（Ｘ^{21}＝Ｏ、ＮＲ^{2}）に変換する。別の実施形態では、ピリドピリミジノン３．２をＰＯＣｌ$_{3}$と反応させ、次いで、得られた中間体をアミン（Ｒ^{1}ＮＨ$_{2}$）と置換反応させて、中間体３．９を得る（Ｘ^{21}－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}＝ＮＨＲ^{1}）。あるいは、中間体３．９は、国際公開第２０１８１５３３７３号パンフレット、中国特許第１０５４８１８５８号明細書および中国特許出願公開第１０５９６８１０８号明細書で報告されている一般的な反応条件に従って、化合物３．５から調製することができる。ＡｃＯＨ中の臭素で３．５を臭素化して臭化物３．６を得、これをＰＯＣｌ$_{3}$で処理することによって塩化物３．７に変換する。次いで、中間体３．７をアルコキシド（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－ＯＨ／Ｎａ）またはアミン（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－ＮＨＲ^{2}）と反応させることによって、化合物３．８（Ｘ^{21}＝Ｏ、ＮＲ^{2}）に変換する。化合物３．８から中間体３．９への変換は、（ｉ）ＤＣＭなどの好適な溶媒中でのｍＣＰＢＡなどの酸化剤の存在下、室温でのチオエーテル酸化により、対応するスルホキシドを得ること、および（ｉｉ）スルホキシドとアミンＲ^{1}ＮＨＰ（Ｐ＝保護基またはＨ）の縮合を含む、２段階プロセスで行われる。

【０２５７】

【化７６】

スキーム４

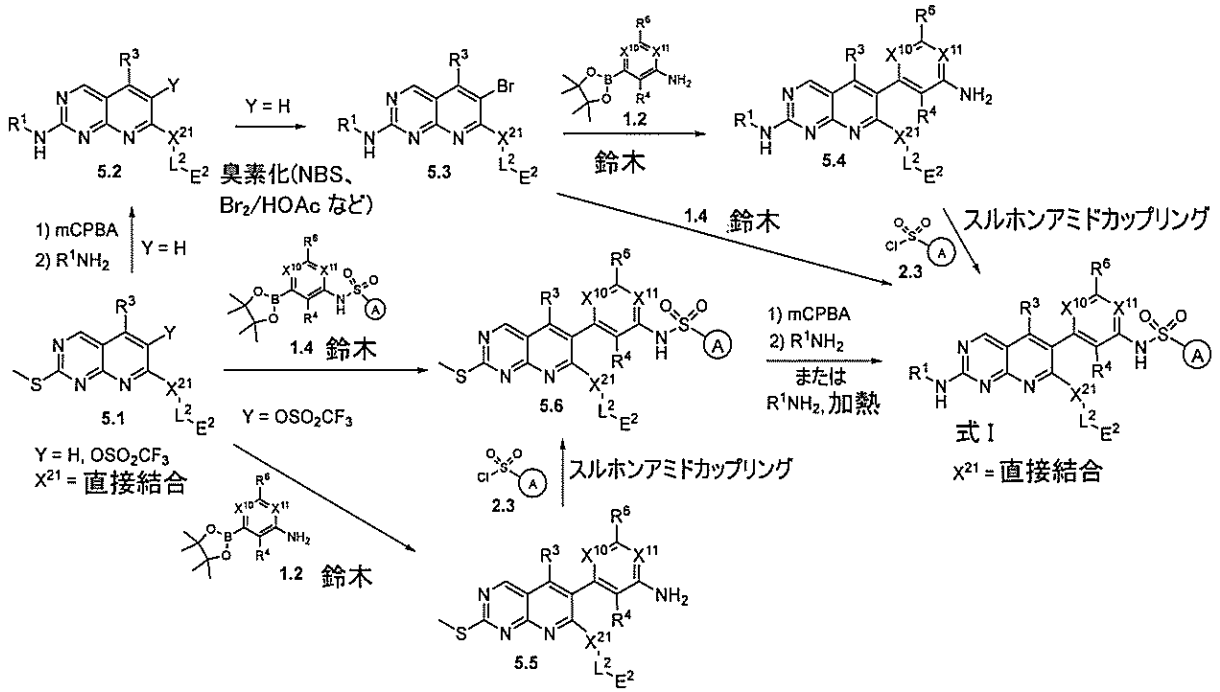


スキーム４は、式Ｉの化合物の例示的調製を示す。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$またはＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$などのＰｄ触媒の存在下での中間体３．９（スキーム３に記載したように調製、Ｘ^{21}＝Ｏ、ＮＲ^2）とボロネート１．４との縮合により、式Ｉの化合物を得る。あるいは、パラジウム媒介ホウ素化反応条件下で３．９をビス（ピナコラート）ジボロンと反応させて、ボロネート中間体４．１を得る。当業者に公知の鈴木反応により、ボロネート４．１を臭化物１．３と反応させて、式Ｉの化合物を得る。別の実施形態では、３．９をＰｄ触媒カップリング条件下（鈴木反応）でボロネート１．２と反応させて、化合物４．２を得る。アニリン４．２を、ピリジンなどの塩基の存在下でスルホニルクロリド２．３と反応させて、式Ｉの化合物を得る。式Ｉの化合物がＢｏｃまたはＰＭＢなどの窒素保護基Ｐを含有する場合、酸性条件下（１，４－ジオキサン中のＴＦＡまたはＨＣｌ）で保護基を除去して、対応するアミン（式Ｉの化合物）を得ることができる。

【０２５８】

【化７７】

スキーム５



スキーム５は、式Ｉの化合物の例示的調製を示す。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$またはＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$などのＰｄ触媒の存在下での、５．１（Ｙ＝ＯＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、Ｘ^{21}＝直接結合、国際公開第２０１３１３４２４３号パンフレット、国際公開第２０１３０２９０８４号パンフレットおよびＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８，４１６５－４１７９に記載されているように合成されたもの）とボロネート１．２との鈴木反応により、アニリン５．５を得る。同様に、化合物５．１（Ｙ＝ＯＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、Ｘ^{21}＝直接結合）を、Ｐｄ触媒カップリング条件下（鈴木反応）でボロネート１．４と反応させて、化合物５．６を得る。あるいは、５．６は、スルホニルクロリド２．３とアニリン５．５のスルホンアミドカップリング反応によって調製することができる。化合物５．６から式Ｉの化合物への変換は、（ｉ）ＤＣＭなどの好適な溶媒中でのｍＣＰＢＡなどの酸化剤の存在下、室温でのチオエーテル酸化により、対応するスルホキシドを得ること、および（ｉｉ）アミンＲ^{1}ＮＨ$_2$によるスルホキシドの縮合を含む、２段階プロセスで行われる。あるいは、式Ｉの化合物は、５．６とアミンＲ^{1}ＮＨ$_2$との高温での直接置換反応によって得ることができる。

【０２５９】

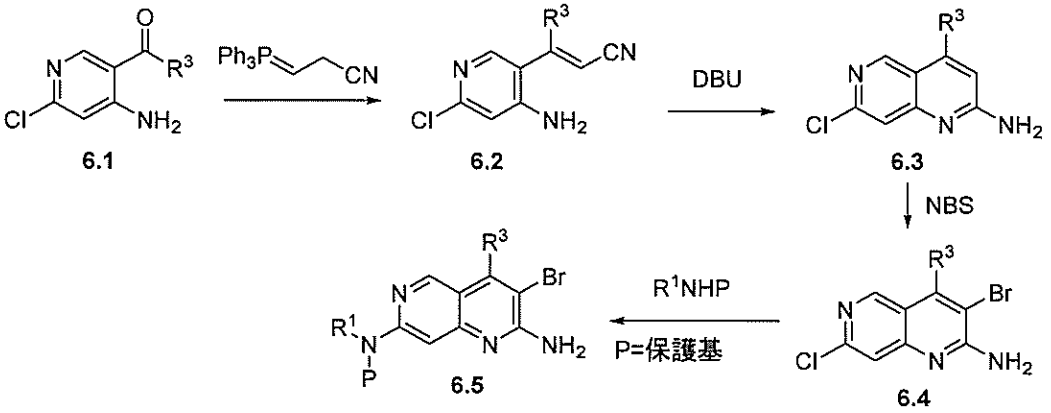
別の実施形態では、化合物５．１（Ｙ＝Ｈ、Ｘ２１＝直接結合、市販品または国際公開第２０１３１３４２４３号パンフレット、国際公開第２０１３０２９０８４号パンフレットおよびＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８，４１６５－４１７９に記載されているように合成されたもの）をｍＣＰＢＡで酸化し、次いで、得られた中間体を、典型的には非プロトン性溶媒中、室温～１５０℃の範囲の温度でアミンＲ１ＮＨ２と置換反応させることで、化合物５．２を得る。国際公開第２０１３１３４２４３号パンフレット、国際公開第２０１３０２９０８４号パンフレットおよびＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８，４１６５－４１７９に報告されている一般的な反応条件に従って、５．２を（例えば、ＮＢＳまたはＢｒ２／ＨＯＡｃで）臭素化し、臭化物５．３（Ｘ２１＝直接結合）を得る。Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８，４１６５－４１７９を参照のこと。Ｐｄ（ＰＰｈ３）４またはＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２などのＰｄ触媒の存在下での、化合物５．３とボロネート１．２とのＰｄ触媒カップリング反応（鈴木反応）により化合物５．４が得られ、これをスルホニルクロリド２．３と反応させて対応するスルホンアミド（式Ｉの化合

物）を得る。あるいは、式Ｉの化合物は、鈴木反応により、ボロネート１．４を用いて５．３から直接調製することができる。

【０２６０】

【化７８】

スキーム６

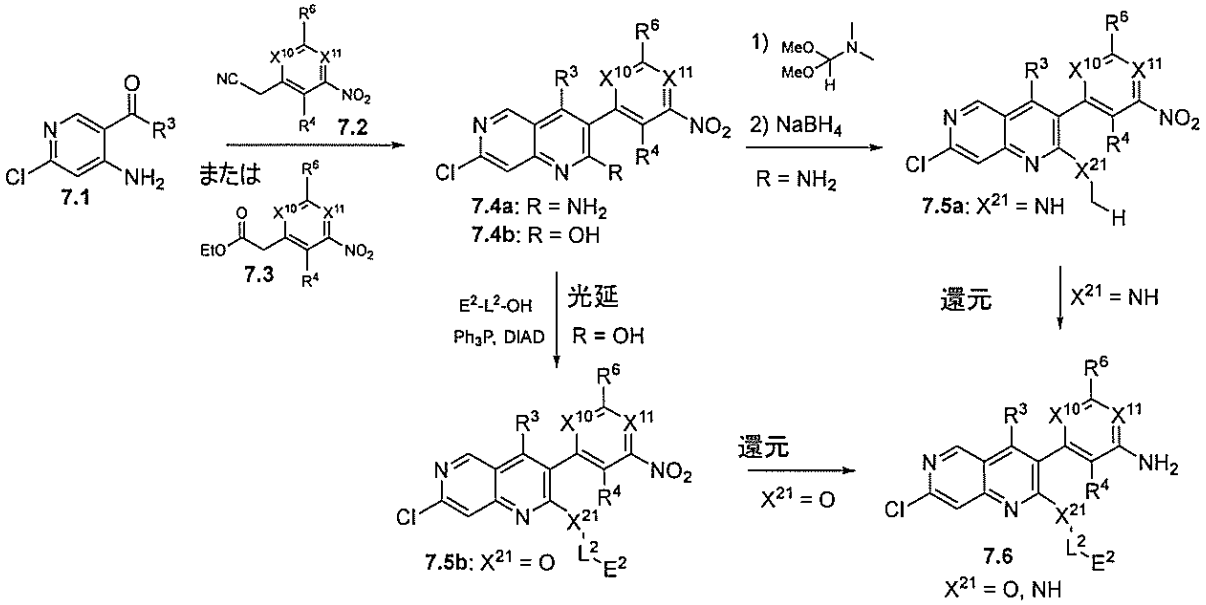


スキーム６は、中間体６．５の例示的調製を示す。化合物６．１（市販品または当業者によって合成されたもの）を、当業者へのウィッティヒ反応条件下で３－（トリフェニル－λ５－ホスファニリデン）プロパンニトリルと反応させて、化合物６．２を得る。マイクロ波照射下、高温で、ＤＢＵにより化合物６．２の環化を促進すると、１，６－ナフチリジン－２－アミン６．３が得られる。ＮＢＳを用いた６．３の臭素化により中間体６．４を得、高温でのアミンＲ１ＮＨＰとの置換反応によってこれを化合物６．５に変換する。

【０２６１】

【化７９】

スキーム７



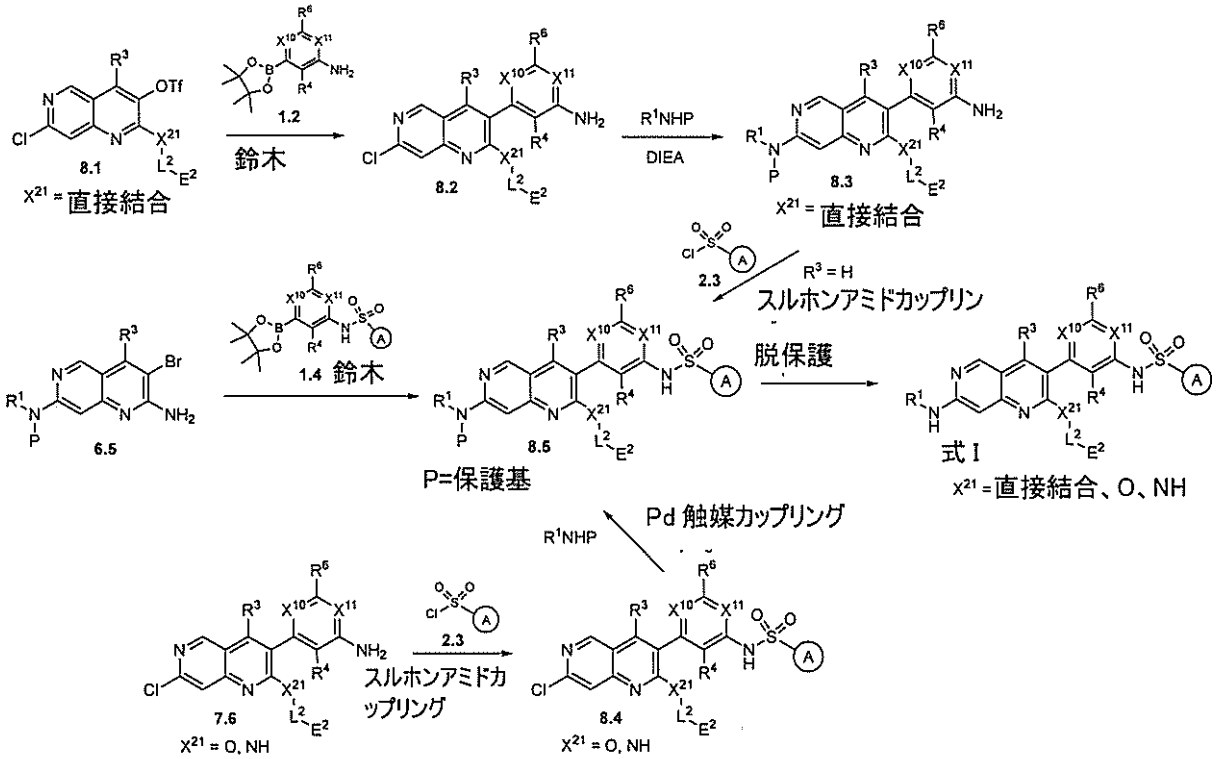
スキーム７は、中間体７．６（Ｘ２１＝Ｏ、ＮＨ）の例示的調製を示す。化合物７．１（市販品または当業者によって合成されたもの）を、ナトリウムアルコキシドなどの好適な塩基の存在下、かつ２－エトキシエタノールなどのプロトン性溶媒中、高温で、フェニルアセトニトリル７．２（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させて、

７．４ａ（Ｒ＝ＮＨ$_2$）を得る。Ｓｙｎｌｅｔｔ，２００１，５，６４３－６４５で報告されている一般的な反応条件に従って、中間体７．４ａ（Ｒ＝ＮＨ$_2$）をＤＭＦ－ジメチルアセタールと反応させ、次いでＮａＢＨ$_4$で還元して７．５ａ（Ｘ^{21}＝ＮＨ）を得る。化合物７．５ａのニトロ置換基を、亜鉛または鉄金属などの穏やかな還元条件下で塩化アンモニウムを用いて還元することにより、アニリン誘導体７．６を得る。別の実施形態では、化合物７．１を、ＥｔＯＨなどのプロトン性溶媒中、高温で、ピペリジンなどの塩基の存在下でエステル７．３（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させ、７．４ｂ（Ｒ＝ＯＨ）を得る。中間体７．４ｂを、標準的な光延条件（例えば、Ｐｈ$_3$ＰおよびＤＩＡＤの存在下で実施される）下でアルコール（Ｅ^2－Ｌ^2－ＯＨ）と反応させて、エーテル７．５ｂ（Ｘ^{21}＝Ｏ）を得、７．５ｂのニトロ官能基を、亜鉛または鉄の存在下で塩化アンモニウムを用いて対応するアニリンに還元することによって化合物７．６に変換する。

【０２６２】

【化８０】

スキーム８

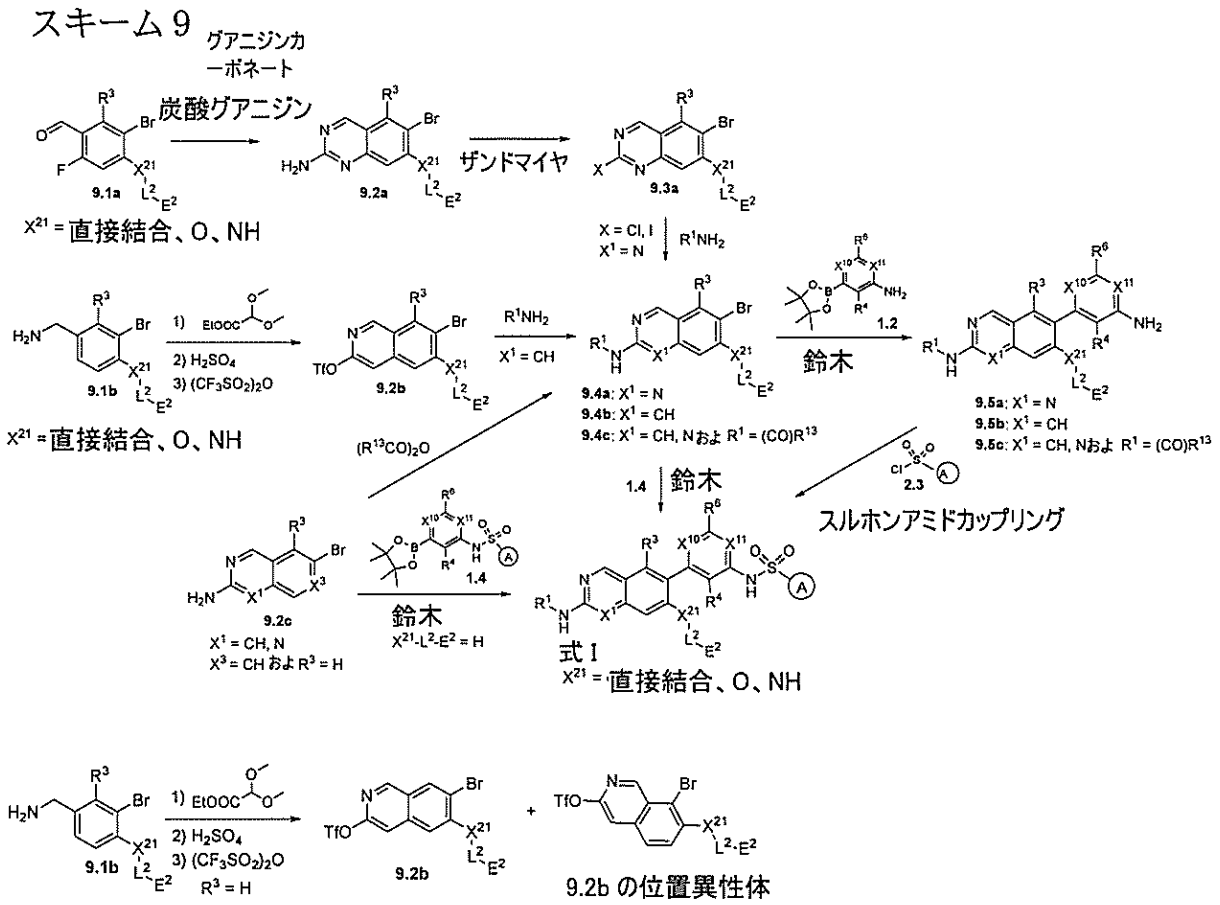


スキーム８は、式Ｉの化合物の例示的調製を示す。アニリン８．３は、国際公開第２０１３１３４２９８号パンフレットおよび国際公開第２０１８２２９６２９号パンフレットで報告されている一般的な反応条件に従って、トリフラート８．１（Ｘ^{21}＝直接結合）から２段階で調製される。トリフラート８．１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８，４１６５－４１７９に記載されているように合成されたもの）とボロネート１．２との鈴木反応により、８．２を得る。塩化物８．２を、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下、高温でＲ^{1}ＮＨＰ（Ｐ＝保護基）と反応させて化合物８．３を得、これをスルホニルクロリド２．３との反応によりスルホンアミド８．５に変換する。別の実施形態では、臭化物６．５（スキーム６に記載した中間体６．５の調製を参照）とボロネート１．４との鈴木カップリング反応によって化合物８．５を調製する。あるいは、アニリン７．６（Ｘ^{21}＝Ｏ、ＮＨ、スキーム７に記載した中間体７．６の調製を参照）を、スルホニルクロリド２．３と反応させてスルホンアミド８．４を得、これをＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$またはＰｄ（ＯＡ

ｃ）$_2$などのパラジウム触媒と、ＸａｎｔＰｈｏｓ、またはｔｅｒｔ－ブチルＸＰｈｏｓなどの金属配位基との存在下、Cs_2CO_3などの塩基の存在下、１，４－ジオキサンなどの好適な溶媒中でアミンR^1NHP（Ｐ＝保護基）と反応させて化合物８．５に変換し、中間体８．５を得る。８．５を脱保護し、式Ｉの化合物を得る。化合物がＢｏｃまたはＰＭＢなどの窒素保護基Ｐを含有する場合、酸性条件下（１，４－ジオキサン中のＴＦＡまたはＨＣｌ）で保護基を除去して、対応するアミン（式Ｉの化合物）を得ることができる。

【０２６３】

【化８１】



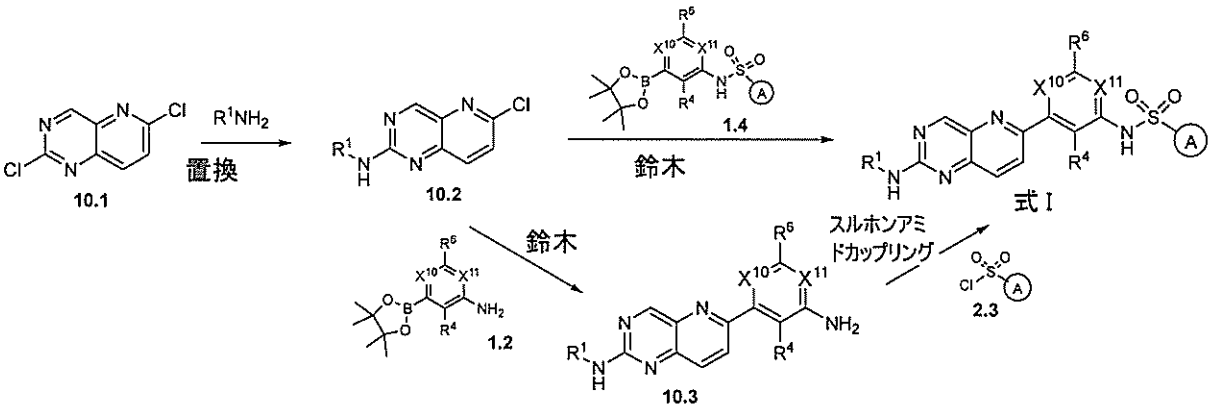
スキーム９は、式Ｉの化合物の例示的な調製を示す。アルデヒド９．１ａ（市販品または当業者によって合成されたもの、X^{21}＝直接結合、Ｏ、ＮＨ）を、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下、ＮＭＰなどの極性溶媒中、高温でグアニジンカーボネートと反応させて、６－ブロモキナゾリン－２－アミン９．２ａを得る。化合物９．２ａを、当業者に公知のザンドマイヤー反応条件（例えば、Ｘ＝Ｉ：亜硝酸イソアミル、ＣｕＩおよびCH_2I_2）を使用して、９．３ａ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｉ）に変換する。９．３ａ（Ｘ＝ＣｌまたはＩ）を、（X^1＝Ｎ、国際公開第２０１８０４６７３９号パンフレット、国際公開第２００６０３９７１８号パンフレット 米国特許出願公開第２００９０１９７８６２号明細書およびＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００６，４９，５６７１－５６８６に報告されている一般的な反応条件に従って）高温でアミンR^1NH_2とS_NAr反応させ、９．４ａを得る。別の実施形態では、一級アミン９．１ｂ（市販品または当業者によって合成されたもの、X^{21}＝直接結合、Ｏ、ＮＨ）を、高温、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下で、２，２－ジメトキシ酢酸エチルと反応させ、次いで酸媒介環化およびトリフルオロメチルスルホン酸無水物を用いたトリフラート化により、トリフラート９．２ｂを得る。R^3がＨである場合、得られた９．２ｂの位置異性体はいずれも、ＳＦＣ精製、晶析、またはクロマトグラフィーなどの適切な方法によって分離することができる。トリフラート９．２ｂを、ＡＣＳ Ｍ

ｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ，２０１５，６，３１－３６に報告されている一般的な反応条件に従って、高温でS_NAr反応を介してアミンR^1NH_2と反応させ、９．４ｂ（X^1＝ＣＨ）を得た。Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔ、２０１５年、６年、３１－３６年。市販の９．２ｃ（X^1＝Ｎ、X^3＝ＣＨおよびR^3＝Ｈ：６－ブロモキナゾリン－２－アミンおよびX^1＝ＣＨ、X^3＝ＣＨおよびR^3＝Ｈ：７－ブロモイソキノリン－３－アミン）を、高温で酸無水物（$(R^{13}(CO)_2O$）と反応させ、アセトアミド９．４ｃ（X^1＝ＮまたはＣＨ；R^1＝（CO^{13}））を得る。９．４ａ、９．４ｂ、および９．４ｃを、鈴木反応条件下でパラジウム触媒によりボロネート１．２とカップリングし、それぞれ、中間体９．５ａ、９．５ｂ、および９．５ｃを得る。当業者に公知の反応条件下でアミン９．５ａ、９．５ｂ、および９．５ｃとスルホニルクロリド２．３とをカップリングすることにより、式Ｉの化合物を得る。あるいは、パラジウム触媒カップリング反応（鈴木反応）により、９．２ｃ、９．４ａ、９．４ｂ、および９．４ｃから、ボロネート１．４を用いて式Ｉの化合物を調製することができる。

【０２６４】

【化８２】

スキーム１０

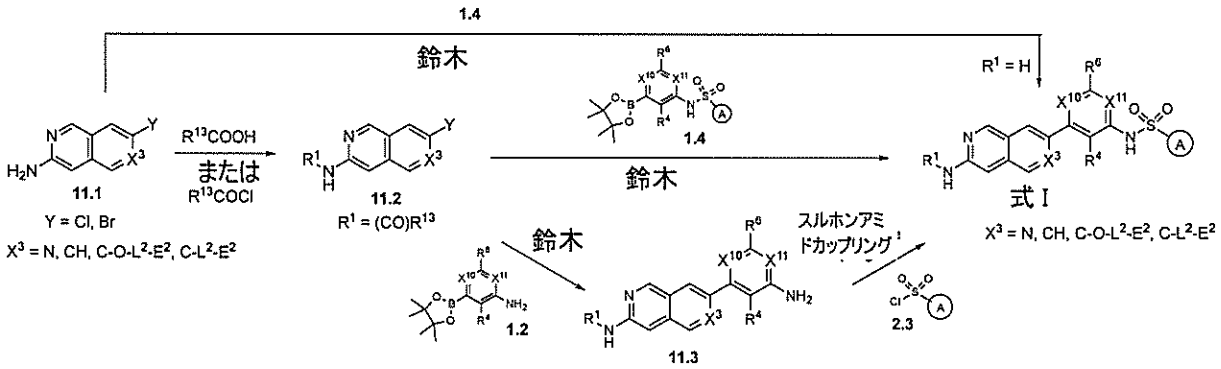


式Ｉの化合物は、スキーム１０に記載したように調製することができる。市販の２，６－ジクロロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン（１０．１）を、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下でアミンR^1NH_2（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させて中間体１０．２を得る。塩化物１０．２とボロネート１．２とのパラジウム触媒カップリング反応（鈴木反応）により、アニリン１０．３を得る。アニリン１０．３を、スルホニルクロリド２．３と反応させて、式Ｉの化合物を得る。あるいは、式Ｉの化合物は、鈴木反応条件下で、ボロネート１．４を用いて塩化物１０．２から直接調製することもできる。

【０２６５】

【化８３】

スキーム１１

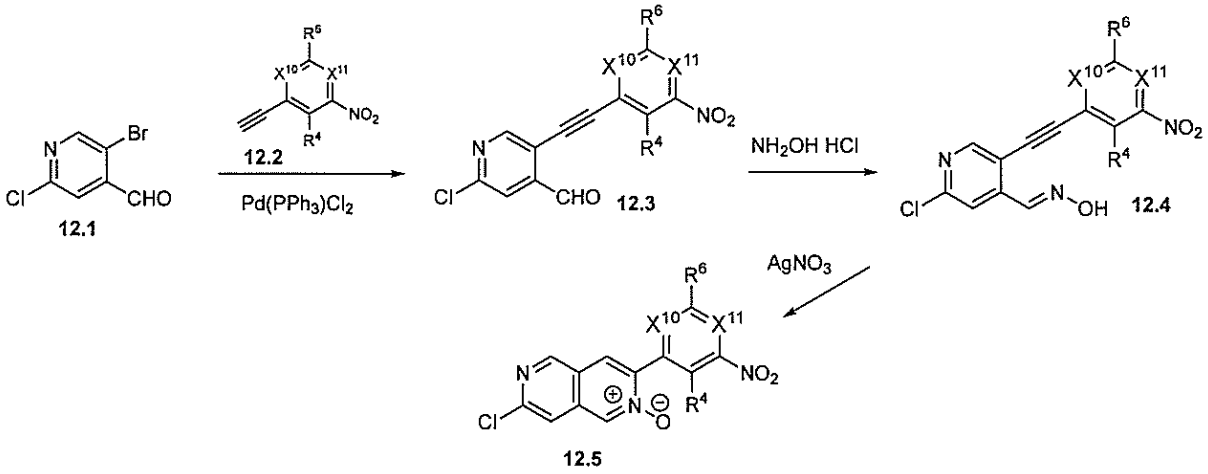


式Ｉの化合物は、スキーム１１に記載したように調製することができる。アミン１１．１（市販品または当業者によって合成されたもの）を、パラジウム媒介鈴木カップリング条件下でボロネート１．４と反応させ、式Ｉの化合物（Ｒ^{1}＝Ｈ）を得る。別の実施形態では、アミン１１．１を、アミドカップリング条件下（例えば、ＤＩＥＡの存在下でのＨＡＴＵおよびＤＭＡＰ）でカルボン酸Ｒ^{13}ＣＯＯＨと、またはピリジンなどの塩基の存在下で塩化アシルＲ^{13}ＣＯＣｌと反応させて、１１．２を得る。中間体１１．２を、鈴木反応条件下でボロネート１．２と反応させて化合物１１．３を得、これをスルホニルクロリド２．３との反応を介して式Ｉの化合物に変換する。あるいは、鈴木反応条件下で、ボロネート１．４を用いて１１．２から直接式Ｉの化合物を調製することもできる。

【０２６６】

【化８４】

スキーム１２



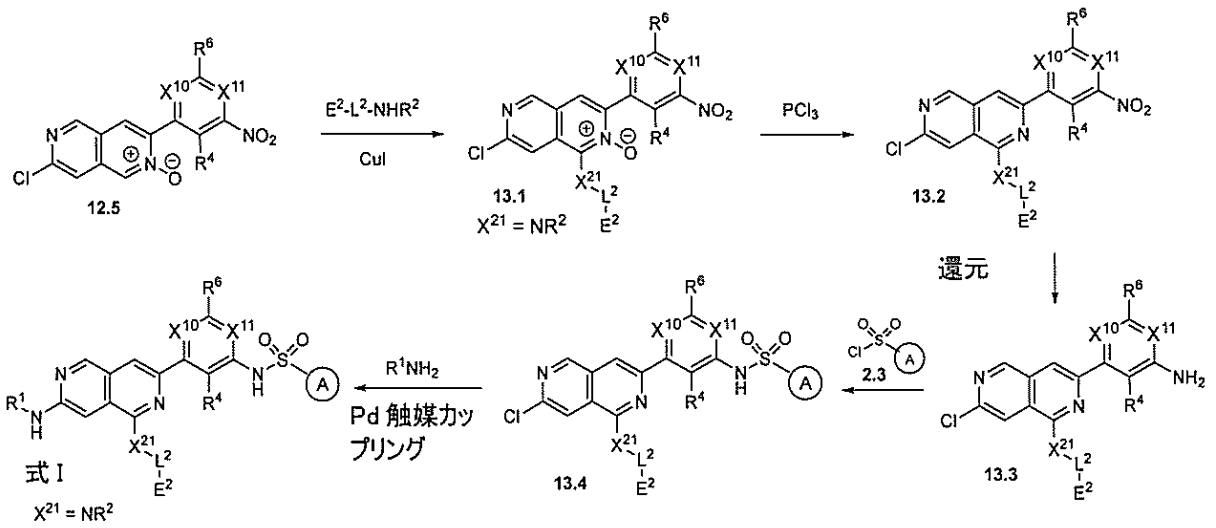
式１２．５の中間体は、スキーム１２に記載したように調製することができる。市販の５－ブロモ－２－クロロイソニコチンアルデヒド（１２．１）を、Ｐｄ／Ｃｕ触媒薗頭クロスカップリング反応条件下（例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$などのパラジウム触媒の存在下、ＣｕＣｌまたはＣｕＩなどのＣｕ（Ｉ）触媒の存在下、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ＤＭＦ／ＴＨＦなどの好適な溶媒中、室温から１２０℃の範囲の温度）で３－ニトロフェニルアセチレン１２．２（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させ、アセチレン１２．３を得る。中間体１２．３を、ＮａＯＡｃなどの好適な塩基の存在下で塩酸ヒドロキシルアミンと反応させ、オキシム１２．４を得る。Ｎ－オキシド１２．５は、米国特許出願公開第２０１９０２７０７４２号明細書で報告されている

合成手順に従って、ＡｇＮＯ３で１２．４を求電子金属触媒環化して調製する。

【０２６７】

【化８５】

スキーム１３

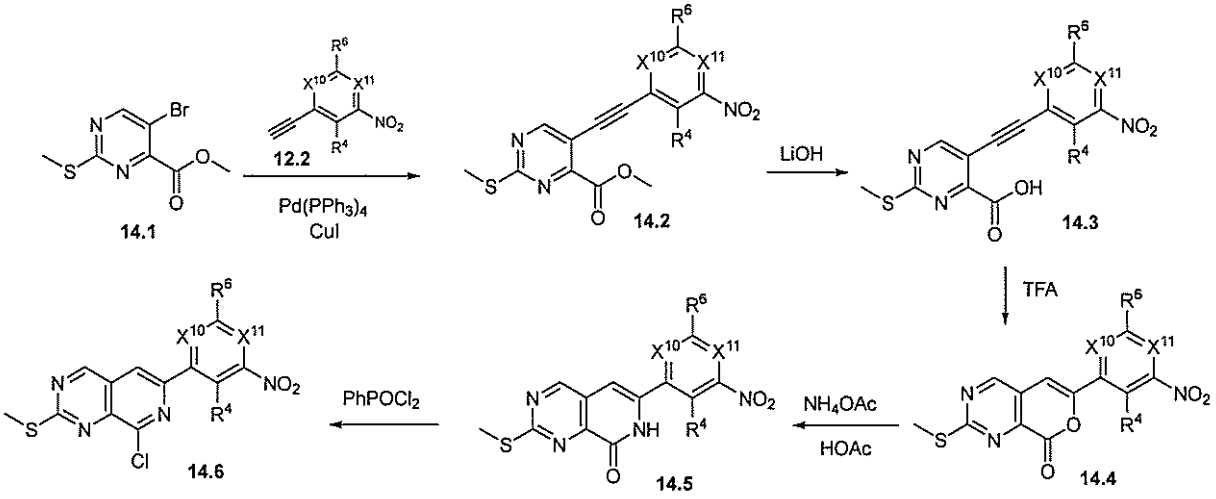


式Ｉの化合物は、スキーム１３に記載したように調製することができる。銅触媒によるＮ－オキシド１２．５（スキーム１２に図示した１２．５の調製を参照）の直接アミノ化は、（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０１７，８２，８９３３－８９４２に報告されている一般的な反応条件に従って）トルエンなどの非プロトン性溶媒中、ＣｕＩなどの触媒の存在下、高温で、アミンＥ２－Ｌ２－ＮＨＲ２と反応し、１３．１（Ｘ２１＝ＮＲ２）を得る。米国特許出願公開第２０１９０２７０７４２号明細書で報告されている合成手順に従って、ＰＣｌ３の存在下でＮ－オキシド１３．１を化合物１３．２へ変換する。穏やかな還元条件下での１３．２のニトロ還元（塩化アンモニウムと亜鉛または鉄などの金属の存在下で実施される反応）によりアニリン１３．３を得、これをスルホニルクロリド２．３との反応によって対応するスルホンアミド１３．４に変換する。最後に、１３．４とＲ１ＮＨ２との当業者に公知のＰｄ触媒カップリング反応（バックワルド反応）により、式Ｉの化合物を得る。

【０２６８】

【化８６】

スキーム１４



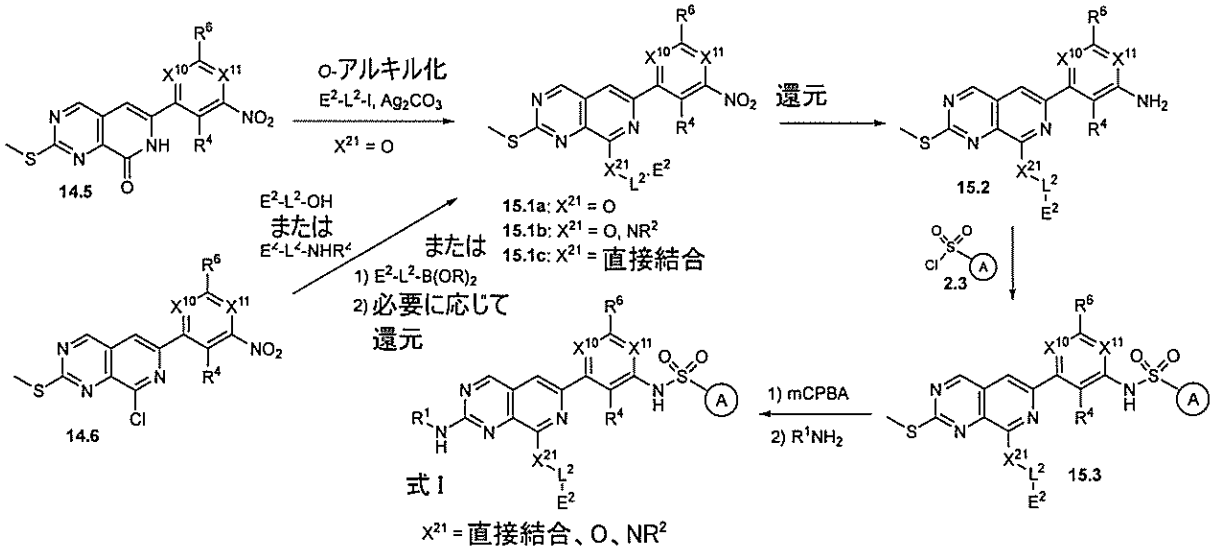
式１４．６の中間体は、スキーム１４に記載したように調製することができる。市販の

５－ブロモ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－カルボン酸メチル（１４．１）を、当業者に公知のＰｄ／Ｃｕ触媒条件下で３－ニトロフェニルアセチレン１２．２（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させて（薗頭反応）、１４．２を得る。ＬｉＯＨ（ａｑ）によるエステル１４．２を加水分解し、対応する酸１４．３を得る。Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００６，８，５５１７－５５２０に報告されている一般的な反応条件に従った酸１４．３の酸促進分子内環化により１４．４を得る。Ｌｅｔｔ．，２００６，８，５５１７－５５２０を参照のこと。中間体１４．４を、高温の氷酢酸中、NH_4OAc下で１４．５に変換する。化合物１４．５を、国際公開第２０１８１１３５８４号パンフレットで報告されている一般的な反応条件に従って$PhPOCl_2$と反応させ、中間体１４．６を得る。

【０２６９】

【化８７】

スキーム１５

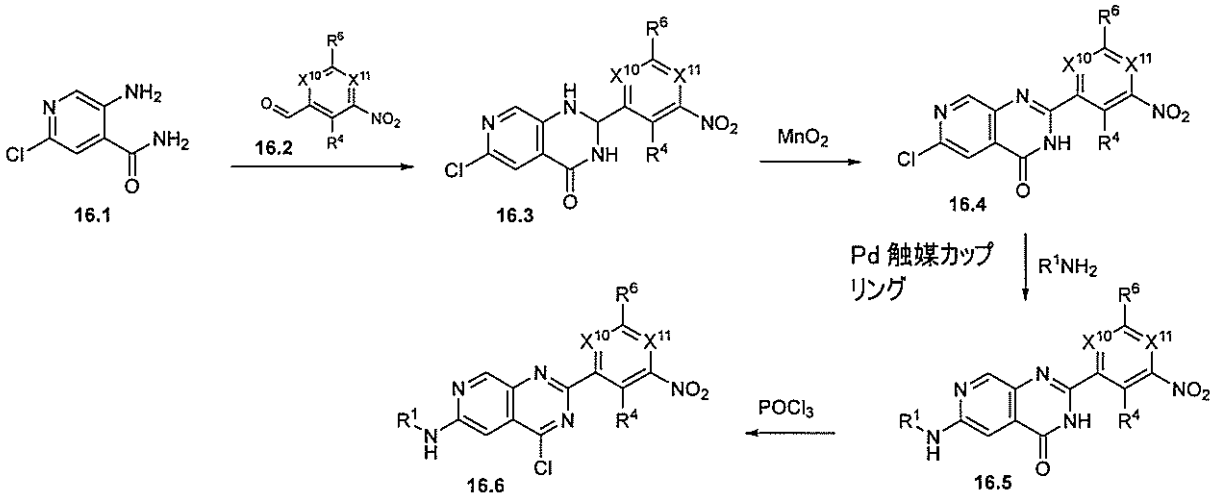


式Ｉの化合物は、スキーム１５に記載したように調製することができる。国際公開第２０１８１１３５８４号パンフレットで報告されている一般的な反応条件に従って、Ag_2CO_3の存在下、アルキル化試薬E^2L^2－Ｉで１４．５（スキーム１４に図示した１４．５の調製を参照）をＯ－アルキル化し、１５．１ａ（X^{21}＝Ｏ）を得る。あるいは、国際公開第２０１４０３７７５０号パンフレットで報告されている一般的な反応条件に従って、塩化物１４．６を、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下、ＮＭＰなどの極性非プロトン性溶媒中、高温での置換反応によってアルコール（E^2-L^2-OH）またはアミン（$E^2-L^2-NHR^2$）と反応させて、１５．１ｂ（X^{21}＝Ｏ、NR^2）を得る。あるいは、塩化物１４．６（スキーム１４で調製）を、Ｐｄ触媒カップリング条件下（鈴木反応）でボロン酸またはボロネート$E^2-L^2-B(OR)_2$（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させて、１５．１ｃ（X^{21}＝直接結合）を得る。パラジウム触媒による水素化または穏やかな還元条件（塩化アンモニウムと亜鉛または鉄金属）で１５．１ａ、１５．１ｂおよび１５．１ｃをニトロ還元し、アニリン１５．２を得る。１５．１ｃがL^2-E^2に二重結合または三重結合を含有する場合、ニトロ基と共にこれらの部分をパラジウム触媒水素化条件下で完全に還元して、１５．２を得ることができる。アニリン１５．２をスルホニルクロリド２．３と反応させ、当業者に公知のスルホンアミドカップリング条件下でスルホンアミド１５．３を得る。最後に、１５．３をｍＣＰＢＡで酸化し、次いで、得られた中間体をアミンR^1NH_2とS_NAr反応させることによって式Ｉの化合物を調製することができる。

【０２７０】

【化８８】

スキーム１６

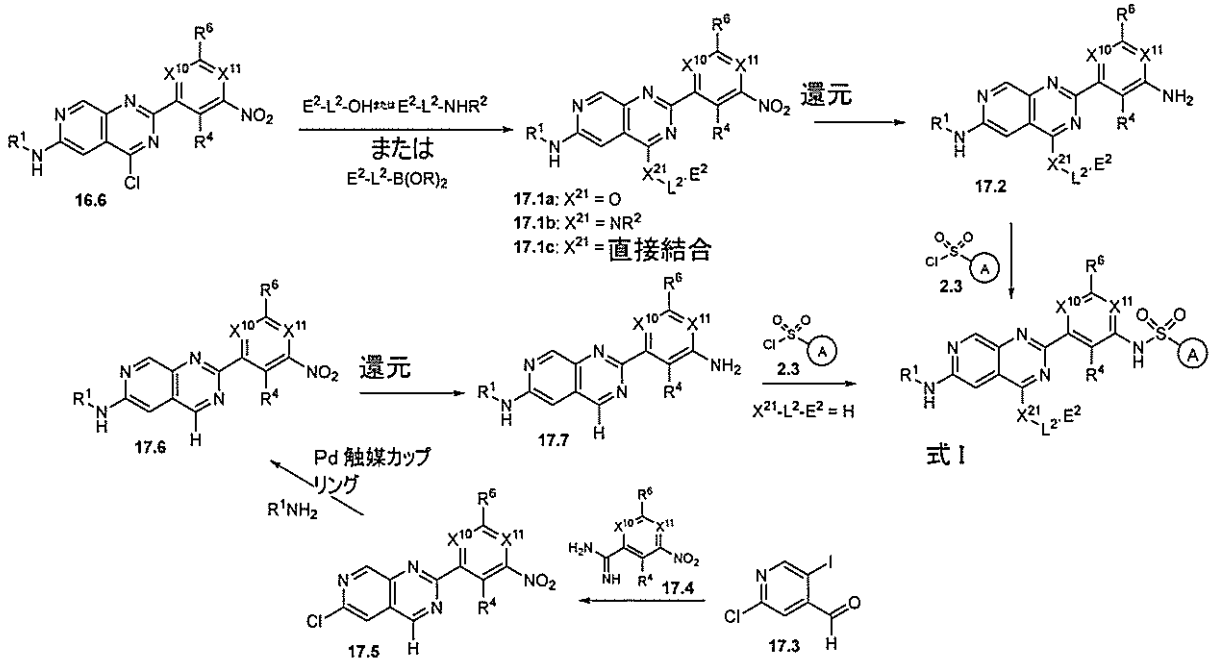


式１６．６の中間体は、スキーム１６に記載したように調製することができる。市販の５－アミノ－２－クロロイソニコチンアミド（１６．１）を、３－ニトロ－アルデヒド１６．２（市販品または当業者によって合成されたもの）と反応させて１６．３を得る。国際公開第２０１８１１３５８４号パンフレットで報告されている一般的な反応条件に従ってＭｎＯ$_2$などの酸化剤で１６．３を酸化することにより、１６．４を得る。中間体１６．４を、当業者に公知のＰｄ－触媒カップリング反応（バックワルド反応）下でアミンＲ^{1}ＮＨ$_2$と反応させて、１６．５を得、これをＰＯＣｌ$_3$と反応させて中間体塩化物１６．６を得ることができる。

【０２７１】

【化８９】

スキーム１７



式Ｉの化合物は、スキーム１７に記載したように調製することができる。塩化物１６．６（スキーム１６に記載したように調製する）を、置換反応によってアルコール（Ｅ^2－

Ｌ^{2}－ＯＨ）またはアミン（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－ＮＨＲ^{2}）と反応させて、１７．１ａ（Ｘ^{21}＝Ｏ）または１７．ｂ（Ｘ^{21}＝ＮＲ^{2}）を得る。あるいは、ボロン酸またはボロネート（Ｅ^{2}－Ｌ^{2}－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$）のいずれかとのＰｄカップリング反応（鈴木反応）により、１６．６から１７．１ｃ（Ｘ^{21}＝直接結合）を調製することができる。パラジウム触媒による水素化または穏やかな還元条件（塩化アンモニウムと亜鉛または鉄金属）を介して１７．１ａ、１７．１ｂおよび１７．１ｃをニトロ還元し、アニリン１７．２を得る。１７．１ｃがＬ^{2}－Ｅ^{2}に二重結合または三重結合を含有する場合、ニトロ基と共にこれらの部分をパラジウム触媒水素化条件下で完全に還元して、１７．２を得ることができる。最後に、アニリン１７．２を、スルホンアミドカップリング条件下でスルホニルクロリド２．３と反応させて、式Ｉの化合物を得る。別の実施形態では、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，２０１０，５１，７８５－７６０に報告されている一般的な反応条件に従って、市販の２－クロロ－５－ヨードイソニコチンアルデヒド（１７．３）と様々なベンズイミドアミド１７．４（市販品または当業者によって合成されたもの）とを、配位子なしの銅触媒でウルマン反応させることにより、１７．５（Ｘ^{21}－Ｌ^{2}－Ｅ^{2}＝Ｈ）を得る。ピリドピリミジン１７．５を、当業者に公知のＰｄ触媒カップリング反応（バックワルド反応）によりアミンＲ^{1}ＮＨ$_{2}$と反応させて、１７．６を得る。パラジウム触媒による水素化または穏やかな還元条件（塩化アンモニウムと亜鉛または鉄金属）を介して１７．６をニトロ還元し、アニリン１７．７を得る。アニリン１７．７とスルホニルクロリド２．３とのスルホンアミドカップリング反応により、式Ｉの化合物を得る。

【０２７２】

中間体および最終化合物の調製。

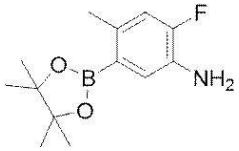
本明細書に記載される合成手順および方法、ならびに当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を作製した：

【０２７３】

一般的方法Ａ：　ホウ素化

実施例Ａ１：２－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン

【化９０】



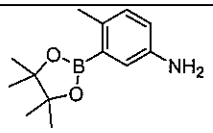
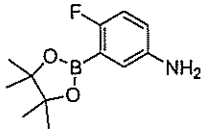
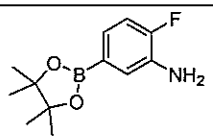
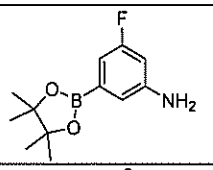
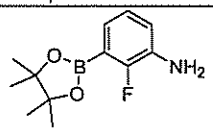
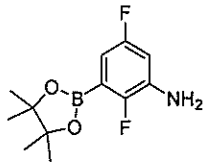
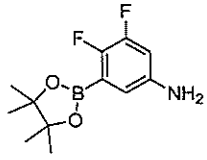
酢酸カリウム（１４．４ｇ，１４７ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルアニリン（１０．０ｇ，４９ｍｍｏｌ）、および４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１７．４ｇ，６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中混合物をＡｒで１０分間脱気した。ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（１．７９ｇ，２．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１１０ｏＣで６時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンおよび１％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）により精製して、２－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６．２ｇ、収率５０％）を黄褐色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．１２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２５２．２（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２７４】

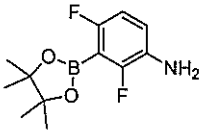
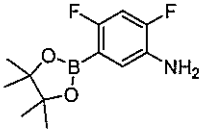
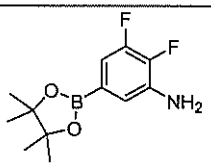
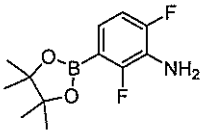
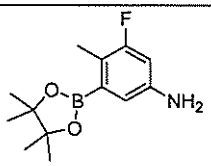
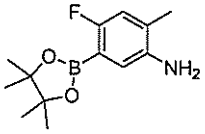
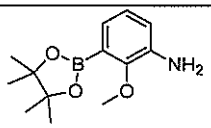
上記の一般的方法Ａを使用して、下記の表Ａの中間体を調製した。

表Ａ

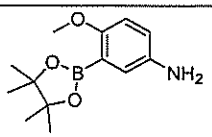
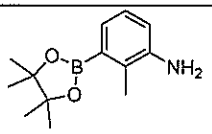
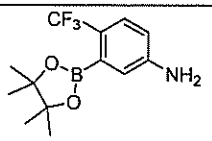
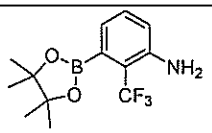
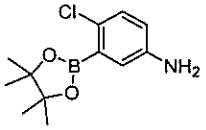
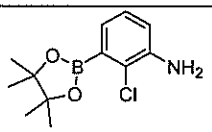
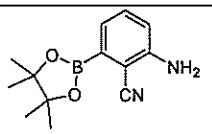
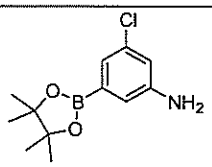
【表Ａ－１】

実施例番号	生成物	収率（%）	^{1}H　NMR（４００または５００MHz，DMSO－d_6）：δ	MS（m／z：M＋H$^+$）
Ａ２		９６	データなし	２３４．２
Ａ３		６１	６．８５　(m,　１H)，　６．７８　(m,　１H)，　６．６５　(m,　１H)，　４．９０　(ｂｒｓ，　２H)，　１．２７　(ｓ，　１２H)．	２３８．１
Ａ４		６２	７．１３　(d,　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，１H)，　６．９４　(m,　２H)，　６．８２　(ｔ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，１H)，　５．０９　(ｓ，　２H)，　１．２４　(ｓ，　１２H)．	２３８．１
Ａ５		８８	６．７７　(d,　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，１H)，　６．４２　(m,　２H)，　５．４２　(ｓ，　２H)，　１．２７　(ｓ，　１２H)．	２３８．２
Ａ６		７８	６．８６　(m,　２H)，　６．７６　(d,　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１H)，　５．０２　(ｓ，　２H)，　１．２８　(ｓ，　１２H)．	２３８．２
Ａ７		粗製物	データなし	２５６．２
Ａ８		３６	６．５９　(m,　２H)，　５．２０　(ｂｒｓ，　２H)，　１．２８　(ｓ，１２H)．	２５６．１

【表Ａ－２】

Ａ９		３３	データなし	２５６．２
Ａ１０		９３	７．０９（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	２５６．２
Ａ１１		粗製物	７．１．３（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ）．	２３８．１
Ａ１２		６１	６．８８（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｂｒｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	２５６．０
Ａ１３		６５	６．７４（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．４ ａｎｄ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｂｒｓ，２Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	２５２．１
Ａ１４		４０	６．８８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｍ，１Ｈ），４．７（ｂｒｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）．	２５２．３
Ａ１５		８１	６．８０（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）．	２５０．２

【表Ａ－３】

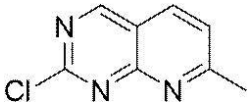
Ａ１６		３８	６．８４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｍ，１Ｈ），４．６（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）．	２５０．１
Ａ１７		７６	６．８６（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｍ，１Ｈ），４．７（ｂｒｓ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	２３４．２
Ａ１８		６０	７．３１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．６４（ｄｄ、Ｊ＝１．６および８．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．８０（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．２８（ｓ、１２Ｈ）。	２８８．１
Ａ１９		６２	７．２２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｂｒｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）．	２８７．８
Ａ２０		４６	６．９９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．６０（ｄｄ、Ｊ＝３．２および８．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．２８（ｓ、１２Ｈ）。	２５４．０
Ａ２１		４３	６．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｂｒｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	２５４．１
Ａ２２		７８	７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｍ，２Ｈ），５．９３（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，１２Ｈ）．	２４５．２
Ａ２３		４２	６．８５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｍ，１Ｈ），５．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）	データなし

【０２７５】

一般的方法Ｂ：　縮合

実施例Ｂ１：７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン

【化９１】



４－アミノ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボアルデヒド（３．０ｇ、１８ｍ

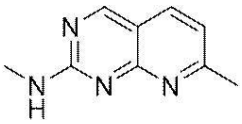
ｍｏｌ）のアセトン（５０ｍＬ）溶液を、Ｋ２ＣＯ３（３．１ｇ、２２ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を、６５℃に一晩加熱した。反応物を熱時濾過し、濾液を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を水から再結晶させた。固形分を濾過し、ヘキサン（２０ｍＬ）で洗浄して、黄色固体として７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（３．１ｇ、収率９３％）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）。

【０２７６】

一般的方法Ｃ：　置換

実施例Ｂ２：Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化９２】



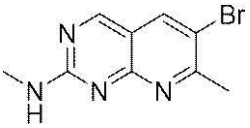
７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（Ｂ１、１．００ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＮ－メチルアミン（エタノール中３３％、８ｍＬ）溶液を、封管中で８０℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮して、Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（０．６２ｇ、収率６８％）を橙色固体として得た。材料を、さらに精製することなく次の反応に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　１７５．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２７７】

一般的方法Ｄ：　ハロゲン化（ＢｒまたはＩ）

実施例Ｂ３：６－ブロモ－Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化９３】



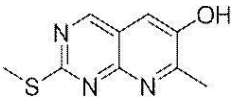
Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（Ｂ２、０．６２ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７．５ｍＬ）溶液に、室温でＮＢＳ（０．６７ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、１５分間攪拌した。固形分を濾過し、冷ＤＣＭ（１５ｍＬ）で洗浄して、６－ブロモ－Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（０．４８ｇ、収率５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２５３．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）および２５５．０。

【０２７８】

一般的方法Ｅ：　縮合

実施例Ｂ４：７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－オール

【化９４】



４－アミノ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボアルデヒド（４５ｇ、２６６ｍｍｏｌ）の水（６００ｍＬ）懸濁液を、ＮａＯＨ（２１ｇ、５３０ｍｍｏｌ）で処理した。１－ヒドロキシプロパン－２－オン（２３ｇ、３１９ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混

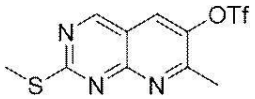
合物を５５℃に４時間加熱した。反応物を０℃に冷却し、同一条件下で、濃ＨＣｌをｐＨ約３～４まで滴下した。反応物を０℃で３０分間撹拌した後、固形分を濾過して、７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－オール（５１ｇ、収率９３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２０８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２７９】

一般的方法Ｆ：　活性化

実施例Ｂ５：７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル　トリフルオロメタンスルホネート

【化９５】



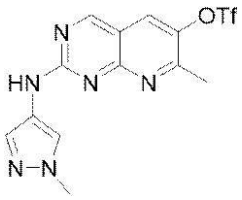
７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－オール（Ｂ４、２０ｇ、９７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３７ｇ、２９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００ｍＬ）懸濁液を、０℃で撹拌した。１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（３４ｇ、９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３０ｍＬ）溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を、３時間かけてゆっくりと室温まで加温した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ、５００ｍＬ）でクエンチし、次いで溶液をセライトのパッドを通して濾過した。濾液をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をヘキサン中に懸濁し、固形分を濾過して、７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル　トリフルオロメタンスルホネート（２３ｇ、収率７０％）を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．５５（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３４０．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２８０】

一般的方法Ｇ：　酸化および置換

実施例Ｂ６：７－メチル－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル　トリフルオロメタンスルホネート

【化９６】



７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル　トリフルオロメタンスルホネート（Ｂ５、１．０ｇ、２．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。ｍＣＰＢＡ（０．５１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を、少しずつ添加し、反応混合物を同じ条件下で１時間撹拌した。１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（０．２９ｇ、２．９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．０ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２×５０ｍＬ）、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、減圧下で濃縮して、７－メチル－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル　トリフルオロメタンスルホネート（０．８１ｇ、収率７１％）を褐色固体として得た。ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．３（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），

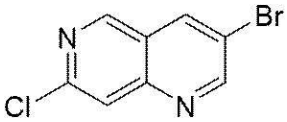
７．６４（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３８９．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８１】

一般的方法Ｈ：　トリス（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）イッテルビウムを触媒とした縮合

実施例Ｂ７：３－ブロモ－７－クロロ－１，６－ナフチリジン

【化９７】



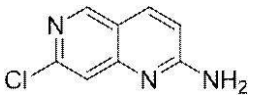
４－アミノ－６－クロロニコチンアルデヒド（２．２ｇ、１４ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－１，１－ジメトキシエタン（３．３ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（５０ｍＬ）中の混合物を、トリス（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）イッテルビウム（０．５５ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、黄色固体として３－ブロモ－７－クロロ－１，６－ナフチリジン（２．７ｇ、収率７９％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２４３．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）および２４５．０。

【０２８２】

一般的方法Ｉ：　ウィッティヒ反応および環化

実施例Ｂ８：７－クロロ－１，６－ナフチリジン－２－アミン

【化９８】



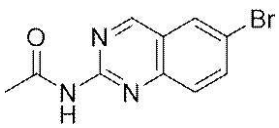
４－アミノ－６－クロロニコチンアルデヒド（０．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）および（トリフェニルホスホラニリデン）アセトニトリル（０．９７ｇ、３．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、固体残渣をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中に懸濁した。固形分を濾過して、（Ｅ）－３－（４－アミノ－６－クロロピリジン－３－イル）アクリロニトリル（０．５１ｇ、収率８９％）を得た。（Ｅ）－３－（４－アミノ－６－クロロピリジン－３－イル）アクリロニトリル（０．５１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．８５ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波で１７０℃に５時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで飽和$NaHCO_3$（ａｑ，１０ｍＬ）でクエンチした。溶液をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、７－クロロ－１，６－ナフチリジン－２－アミン（０．２４ｇ、収率４７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　１８０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８３】

一般的方法Ｊ：　アミドカップリング

実施例Ｂ９：Ｎ－（６－ブロモキナゾリン－２－イル）アセトアミド

【化９９】



無水酢酸（５ｍＬ）中の６－ブロモキナゾリン－２－アミン（０．２０ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液を、１４０℃に４５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固形分を濾過し、水で洗浄し、真空下で一晩乾燥させて、Ｎ－（６－ブロモキナゾリン－２－イル）アセトアミド（０．０９ｇ、収率３８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２６６．０

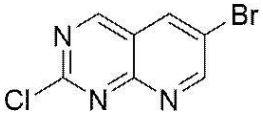
（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）および２６８．０。

【０２８４】

一般的方法Ｋ：　ＰＯＣｌ$_{3}$との反応

実施例Ｂ１２：６－ブロモ－２－クロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン

【化１００】



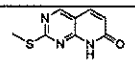
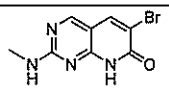
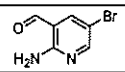
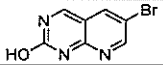
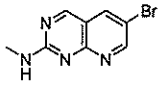
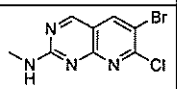
６－ブロモピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－オール（Ｂ１１、５．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）をＰＯＣｌ$_{3}$（３１ｍＬ）で処理し、反応物を１００℃に一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。氷（約２００～３００ｇ）を残りの残渣に加え、溶液をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ，１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－２－クロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（４．５ｇ，収率８３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２４４．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）および２４６．０。

【０２８５】

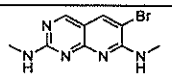
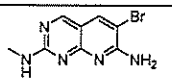
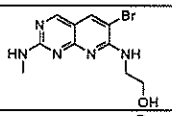
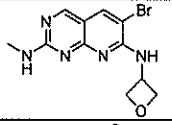
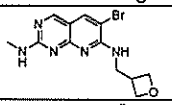
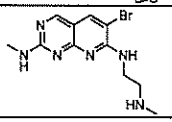
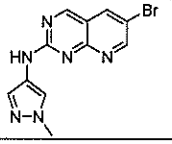
上記の一般的方法Ｂ～Ｋを使用して、下記の表Ｂの中間体を調製した。

表Ｂ

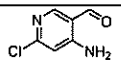
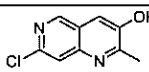
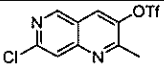
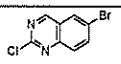
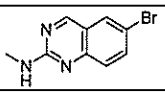
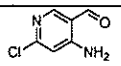
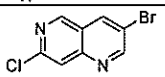
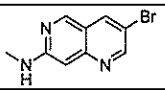
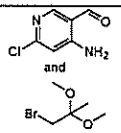
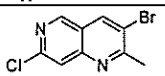
【表Ｂ－１】

実施例番号	ＳＭ	生成物	方法	収率（％）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００または５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ	ＭＳ　（ｍ／ｚ：　Ｍ＋Ｈ$^{+}$）
Ｂ１０			Ｃ　＆　Ｄ	粗製物	１２．３　（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２５　（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），２．８６　（ｂｒｓ，３Ｈ）．	２５５．０ ２５７．０
Ｂ１１			Ｂ	８９	データなし	２２６．０ ２２８．０
Ｂ１３	Ｂ１２		Ｃ	８２	９．１３　（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５２　（ｔ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｍ，３Ｈ）．	２３９．０ ２４１．０
Ｂ１４	Ｂ１０		Ｋ	９３	９．１８　（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．１９　（ｂｒｍ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	２７５．０

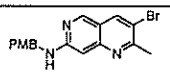
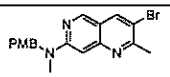
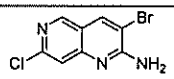
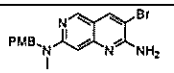
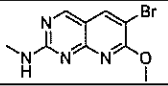
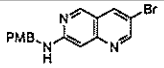
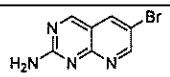
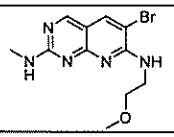
【表Ｂ－２】

Ｂ１５	Ｂ１４		Ｃ	９４	８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	２６８．０ ２７０．０
Ｂ１６	Ｂ１４		Ｃ	９９	８．６２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８５（ｍ，３Ｈ）．	２５４．０ ２５６．０
Ｂ１７	Ｂ１４		Ｃ	粗製物	データなし	２９８．０ ３００．０
Ｂ１８	Ｂ１４		Ｃ	２９	データなし	３１０．０ ３１２．０
Ｂ１９	Ｂ１４		Ｃ	７３	データなし	３２４．０ ３２６．０
Ｂ２０	Ｂ１４		Ｃ	８８	データなし	３１１．０ ３１３．０
Ｂ２１	Ｂ１１		Ｃ	８３	データなし	３０５．０ ３０７．０

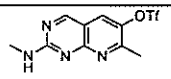
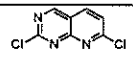
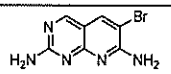
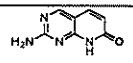
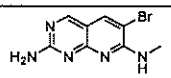
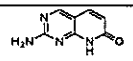
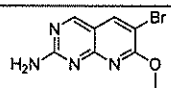
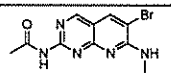
【表Ｂ－３】

Ｂ２２			Ｂ	８８	１０．９（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）．	１９５．１
Ｂ２３	Ｂ２２		Ｆ	９０	データなし	３２７．０
Ｂ２４			Ｃ	７７	データなし	２３８．０ ２４０．０
Ｂ２５			Ｂ	５８	９．６３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），９．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），９．００（ｄｄ，Ｊ＝０．９および２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ）。	２４２．８ ２４５．０
Ｂ２６	Ｂ２５		Ｃ	６１	データなし	２３８．０ ２４０．０
Ｂ２７			Ｈ	６１	９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ）．	２５７．０ ２５８．８

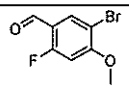
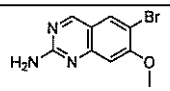
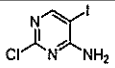
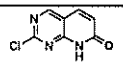
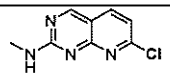
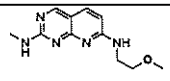
【表Ｂ－４】

Ｂ２８	Ｂ２７		Ｃ	１８	データなし	３５８．０ ３６０．０
Ｂ２９	Ｂ２７		Ｃ	２３	８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ）．	３７２．０ ３７４．０
Ｂ３０	Ｂ８		Ｄ	６９	データなし	２５８．０ ２６０．０ ２６２．０
Ｂ３１	Ｂ３０		Ｃ	１４	データなし	３７３．０ ３７５．０
Ｂ３２	Ｂ１４		Ｃ	５７	データなし	２６９．０ ２７１．０
Ｂ３３	Ｂ２５		Ｃ	５０	データなし	３４４．０ ３４６．０
Ｂ３４	Ｂ１０		Ｃ	９２	９．１７（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ）．	２２５．０ ２２７．０
Ｂ３５	Ｂ１４		Ｃ	７９	データなし	３１２．２ ３１４．２

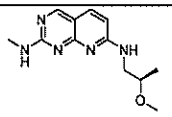
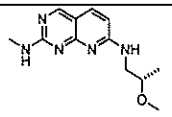
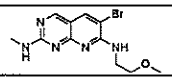
【表Ｂ－５】

Ｂ３６	Ｂ５		Ｇ	７７	９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．	３２３．２
Ｂ３７			Ｃ＆Ｄ	３６	データなし	２３９．９
Ｂ３８			Ｋ，Ｃ＆Ｄ	５３	８．６２（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	２５４．１
Ｂ３９			Ｋ，Ｃ＆Ｄ	５２	９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ）．	２５５．２ ２５７．２
Ｂ４０	Ｂ３８		Ｊ	２７	１２．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）．	２９５．９

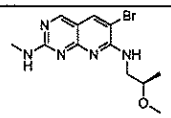
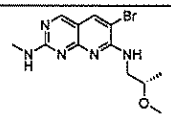
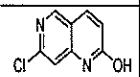
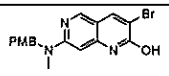
【表Ｂ－６】

Ｂ４１	 グアニジンカーボネート		Ｂ	６３	８．９２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．	２５４．２
Ｂ４２	 アクリル酸エチル		Ｉ	５４	１２．７（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）．	１７９．９
Ｂ４３	Ｂ４２		Ｋ	６２	９．７５（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）．	２００．２
Ｂ４４	Ｂ４３		Ｃ	６７	８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	２３３．９

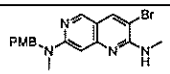
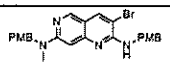
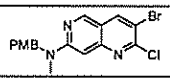
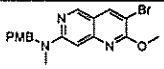
【表Ｂ－７】

Ｂ４５	Ｂ４３		Ｃ	４９	８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．	２４８．０
Ｂ４６	Ｂ４３		Ｃ	６４	８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．	２４８．１
Ｂ４７	Ｂ４４		Ｄ	３７	データなし	３１１．９

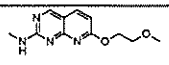
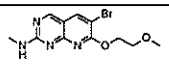
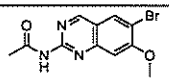
【表Ｂ－８】

Ｂ４８	Ｂ４５		Ｄ	６０	８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．	３２６．０
Ｂ４９	Ｂ４６		Ｄ	６２	８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．	３２５．９
Ｂ５０	 ＰＭＢＣｌ ピリジニウムトリブロミド		Ｃ＆Ｄ	７６	１２．１７（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ），８．３９（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．９０－６．９２（２Ｈ，ｍ），６．４０（１Ｈ，ｓ），４．７６（２Ｈ，ｓ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．１３（３Ｈ，ｓ）．	３８７．２ ３８９．２

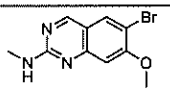
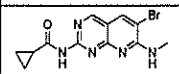
【表Ｂ－９】

Ｂ５１	Ｂ５０ ＢＯＰ CH_3NH_2		Ｆ　＆ Ｃ	７６	８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０１　（ｑ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．３６　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７０　（ｓ，　３Ｈ），　３．０２　（ｓ，　３Ｈ），　２．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．	３８７．２ ３８９．２
Ｂ５２	Ｂ５０ ＢＯＰ ＰＭＢＮH_2		Ｆ　＆ Ｃ	７８	データなし	４９３．２ ４９５．２
Ｂ５３	Ｂ５０		Ｋ	９５	データなし	３９２．０
Ｂ５４	Ｂ５３ ＮａＯＣH_3		Ｃ	６７	データなし	３８８．０ ３９０．０

【表Ｂ－１０】

Ｂ５５	Ｂ４３		Ｃ	５２	８．９７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	２３５．０
Ｂ５６	Ｂ５５		Ｄ	６１	８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｂｒｓ，３Ｈ）．	３１２．９
Ｂ５７	Ｂ４１		Ｊ	８８	１０．６（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．	２９６．１

【表Ｂ－１１】

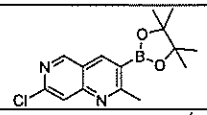
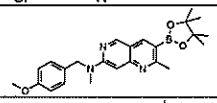
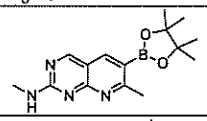
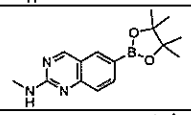
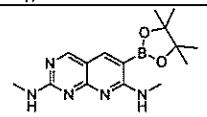
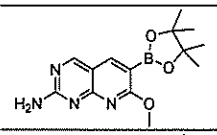
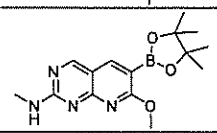
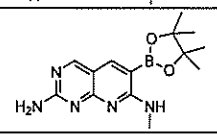
Ｂ５８	Ｂ５７ ＭｅＩ K_2CO_3		メチル化および加水分解	３５	８．８９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	２６８．１
Ｂ５９	Ｂ３８		Ｊ	４９	データなし	３２２．０ ３２４．０

【０２８６】

上記の一般的方法Ａを使用して、下記の表Ｃの中間体を調製した。

表Ｃ

【表Ｃ】

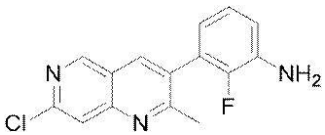
実施例番号	生成物	収率（%）	^{1}H NMR（４００または５００MHz，DMSO－d_6）：δ	MS（m／z：M＋H$^+$）
Ｃ１		７２	データなし	３０５．２
Ｃ２		１０	データなし	４２０．２
Ｃ３		２８	データなし	２１９．０（ボロン酸）
Ｃ４		６０	データなし	２８６．２
Ｃ５		８７	８．５７（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｓ，１２Ｈ）．	２３４．２
Ｃ６		粗製物	データなし	３０３．３
Ｃ７		粗製物	データなし	３１７．０
Ｃ８		粗製物	データなし	３０１．９

【０２８７】

一般的方法Ｌ：　鈴木反応

実施例Ｄ１：２，４－ジフルオロ－５－（イソキノリン－７－イル）アニリン

【化１０１】



７－クロロ－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル　トリフルオロメタンスルホネート（Ｂ２７、３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（Ａ６、２．２ｇ、９．２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３．８１ｇ、２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）および水（２．５ｍＬ）溶液を、Ａｒで５分間脱気した。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．３４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで溶液をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、褐色固体として３－（７－クロロ－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロアニリン（２．０ｇ、収率７６％）を得た

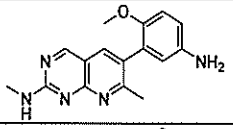
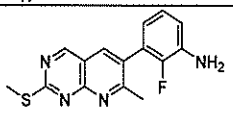
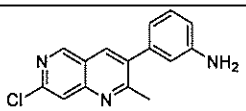
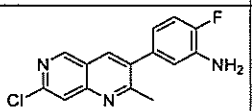
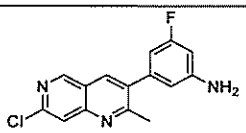
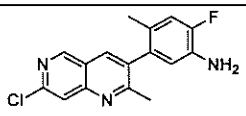
。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２８８．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８８】

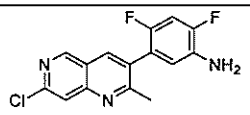
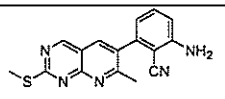
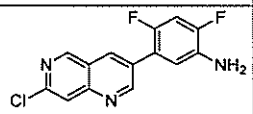
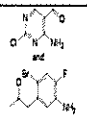
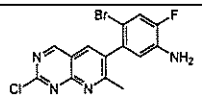
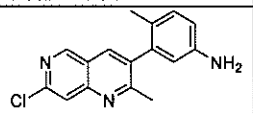
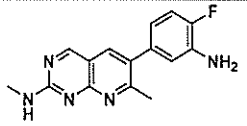
上記の一般的方法Ｌを使用して、下記の表Ｄの中間体を調製した。

表Ｄ

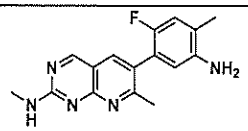
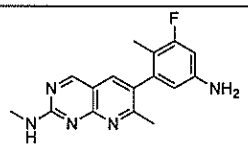
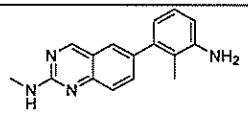
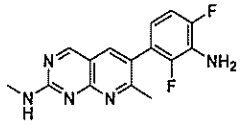
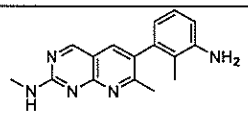
【表Ｄ－１】

例番号	ＳＭ	生成物	収率（％）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００または５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ	ＭＳ（ｍ／ｚ：Ｍ＋Ｈ$^+$）
Ｄ２	Ａ１６ Ｂ３		８１	データなし	２９６．４
Ｄ３	Ａ６ Ｂ５		８１	９．４３（ｓ，１Ｈ，ｓ），８．３５（ｓ，１Ｈ，ｓ），７．０２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）．	３０１．２
Ｄ４	Ｂ２３ 		５２	データなし	２７０．０
Ｄ５	Ａ４ Ｂ２３		８５	９．２３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．２および１１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝２．３および８．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．	２８８．１
Ｄ６	Ａ５ Ｂ２３		４３	データなし	２８８．０
Ｄ７	Ａ１ Ｂ２３		４１	データなし	３０２．０

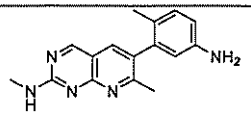
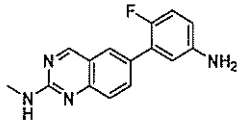
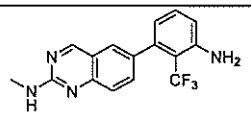
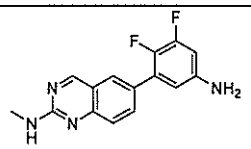
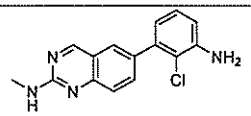
【表Ｄ－２】

Ｄ８	Ａ１０ Ｂ２３		８５	データなし	３０６．０
Ｄ９	Ａ２２ Ｂ５		７７	９．４５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）．	３０８．２
Ｄ１０	Ａ１０ Ｂ２５		８２	９．３８（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ）．	２９２．０
Ｄ１１	 凝縮：方法Ｂ		粗製物	データなし	３６６．０ ３６８．０
Ｄ１２	Ａ２ Ｂ２３		６９	データなし	２８４．０
Ｄ１３	Ａ４ Ｂ３		５７	９．０９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．０および８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｍ，１Ｈ），５．２（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）．	２８４．１

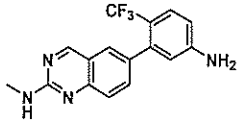
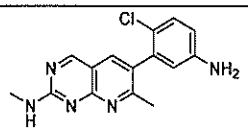
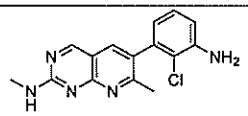
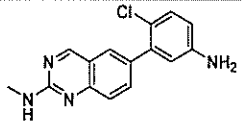
【表Ｄ－３】

Ｄ１４	Ａ１４ Ｂ３		６２	９．０９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．	２９７．９
Ｄ１５	Ａ１３ Ｂ３６		６５	９．０７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ＆１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），５．３（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｓ，３Ｈ）．	２９８．０
Ｄ１６	Ａ１７ Ｂ２４		粗製物	データなし	２６５．１
Ｄ１７	Ａ１２ Ｂ３６		６１	９．０９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｍ，１Ｈ），５．４（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）．	３０１．８
Ｄ１８	Ａ１７ Ｂ３６		５４	データなし	２８０．１

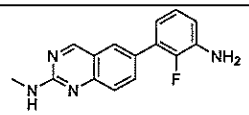
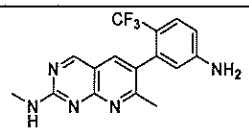
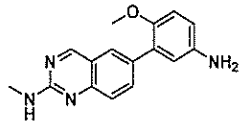
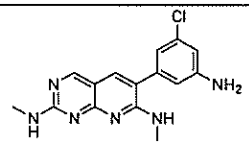
【表Ｄ－４】

Ｄ１９	Ａ２ Ｂ３６		５３	データなし	２８０．１
Ｄ２０	Ａ３ Ｂ２４		６６	９．１５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝３．２および７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｍ，１Ｈ），５．０（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	２６８．８
Ｄ２１	Ａ１９ Ｂ２４		４９	データなし	３１９．２
Ｄ２２	Ａ８ Ｂ２４		３３	９．１５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５２（ｍ，２Ｈ），５．４（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	２８６．８
Ｄ２３	Ａ２１ Ｂ２４		３３	データなし	２８５．１

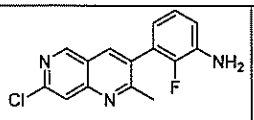
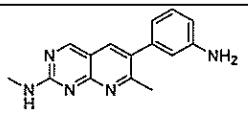
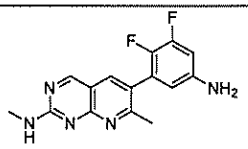
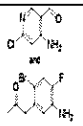
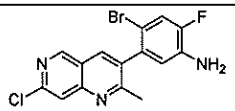
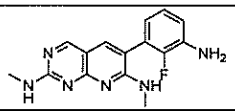
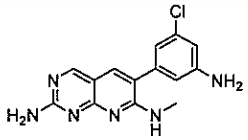
【表Ｄ－５】

Ｄ２４	Ａ１８ Ｂ２４		４１	９．１１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．９（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	データなし
Ｄ２５	Ａ２０ Ｂ３６		４２	９．０８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．８および８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｍ，１Ｈ），５．３（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．	Ｎｏ Ｄａｔａ
Ｄ２６	Ａ２１ Ｂ３６		４５	データなし	３００．０
Ｄ２７	Ａ２０ Ｂ２４		８５	９．１３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．０および８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝２．４および８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	２８５．１

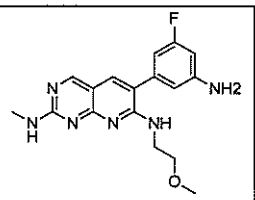
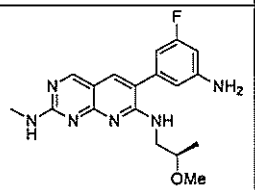
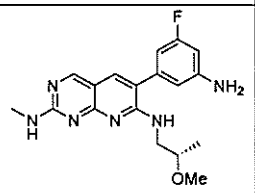
【表Ｄ－６】

Ｄ２８	Ａ６ Ｂ２４		９４	９．１４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）．６．７７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	２６８．９
Ｄ２９	Ａ１８ Ｂ３６		５０	データなし	３３４．４
Ｄ３０	Ａ１６ Ｂ２４		４３	データなし	２８１．３
Ｄ３１	Ａ２３ Ｂ１５		８５	８．６１（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５（ｍ，２Ｈ），５．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８７（ｍ，６Ｈ）．	３１５．１

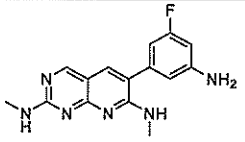
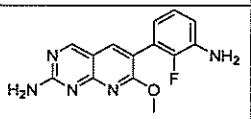
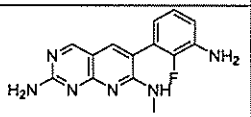
【表Ｄ－７】

Ｄ３２	Ａ６ Ｂ２３		５４	９．２８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）．	２８８．０
Ｄ３３	 Ｂ３６		５９	データなし	２６６．３
Ｄ３４	Ａ８ Ｂ３６		３３	データなし	３０２．１
Ｄ３５	 凝縮：方法Ｂ		粗製物	データなし	３６６．１ ３６８．１
Ｄ３６	Ａ６ Ｂ１５		粗製物	データなし	２９９．２
Ｄ３７	Ａ２３ Ｂ３８		粗製物	データなし	３０１．１

【表Ｄ－８】

Ｄ３８	Ａ５ Ｂ４７		５５	データなし	３４３．１
Ｄ３９	Ａ５ Ｂ４８		８０	８．６４（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），５．６１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５７（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．	３５７．１
Ｄ４０	Ａ５ Ｂ４９		４１	８．６３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），５．６１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．	３５７．０

【表Ｄ－９】

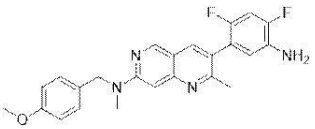
Ｄ４１	Ａ５ Ｂ１５		５８	８．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），６．２８－６．４０（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	２９８．９
Ｄ４２	Ａ６ Ｂ３９		３６	８．９７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）．	２８５．９
Ｄ４３	Ａ６ Ｂ３８		５４	データなし	２８５．１

【０２８９】

一般的方法Ｍ：置換反応

実施例Ｅ１：３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－Ｎ，２－ジメチル－１，６－ナフチリジン－７－アミン

【化１０２】



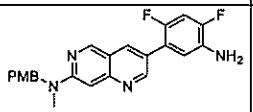
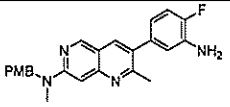
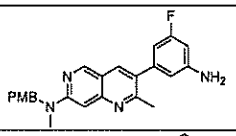
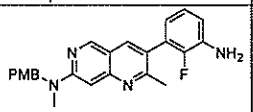
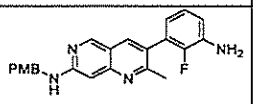
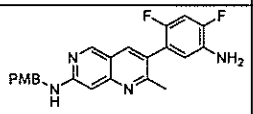
５－（７－クロロ－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２，４－ジフルオロアニリン（Ｄ８、０．６０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＮ－メチル－１－（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１．２ｇ、８．０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（７ｍＬ）溶液を、ＤＩＥＡ（１．４ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）で処理した。圧力管にしっかりと蓋をし、混合物を３日間、１８５℃に加熱した。混合物を室温まで冷まし、飽和$NaHCO_3$（水溶液、２０ｍＬ）で希釈した。溶液をＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出し、混合した有機物を５％のＬｉＣｌ（水溶液）、塩水の順で洗浄した。有機層を、無水$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－Ｎ，２－ジメチル－１，６－ナフチリジン－７－アミン（０．７７ｇ、収率９４％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２１．２（$M+H^+$）．

【０２９０】

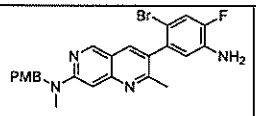
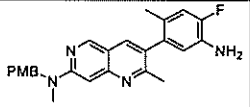
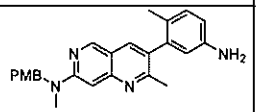
上記の一般的方法Ｍを使用して、下記の表Ｅの中間体を調製した。

表Ｅ

【表Ｅ－１】

例番号	ＳＭ	生成物	収率（％）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００または５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：　δ	ＭＳ（ｍ／ｚ：Ｍ＋Ｈ$^+$）
Ｅ２	Ｄ１０		２９	データなし	３９３．２
Ｅ３	Ｄ５		６８	８．９５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝　８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄｄ，２．３および８．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．４７ｓ，３Ｈ）．	４０３．２
Ｅ４	Ｄ６		７０	データなし	４０３．２
Ｅ５	Ｄ３２		８４	データなし	４０３．２
Ｅ６	Ｄ３２		９４	データなし	３８９．２
Ｅ７	Ｄ８		８８	データなし	３９３．０

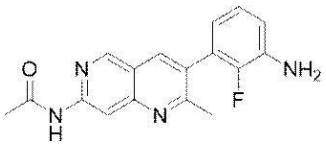
【表Ｅ－２】

Ｅ８	Ｄ３５		粗製物	８．９９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｍ，２Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），４．８５－４．９４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．	４８１．２４８３．２
Ｅ９	Ｄ７		粗製物	データなし	４１７．２
Ｅ１０	Ｄ１２		５１	データなし	３９９．２

【０２９１】

Ｐｄ触媒反応による実施例Ｅ１１の調製：Ｎ－（３－（３－アミノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１，６－ナフチリジン－７－イル）アセトアミド

【化１０３】



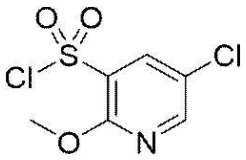
３－（７－クロロ－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロアニリン（Ｄ１、０．２９ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、アセトアミド（０．４８ｇ、８．１ｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（０．８６ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中で混合した混合物を、Ａｒで５分間脱気した。Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．０４６ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および５－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスファニル）－１’，３’，５’－トリフェニル－１’Ｈ－１，４’－ビピラゾール（０．０２６ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、Ａｒでさらに５分間脱気した。反応混合物を、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、褐色固体としてＮ－（３－（３－アミノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１，６－ナフチリジン－７－イル）アセトアミド（０．１５ｇ、収率４８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｍ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２９２】

一般的方法Ｎ：スルホニルクロリドの調製

実施例Ｆ１：５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホニルクロリド

【化１０４】



３－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシピリジン（５０ｇ、２２５ｍｍｏｌ）、ベンジルチオール（２９ｍＬ、２４７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７９ｍＬ、４５０ｍｏｌ）、およびＸａｎｔＰｈｏｓ（１３ｇ、２２ｍｍｏｌ）をトルエン（５００ｍＬ）中で混合した混合物を、Ａｒで５分間パージした。Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０ｇ、１１ｍｍｏｌ）を加え、反応物をＡｒ下で密封し、９０℃に３時間加熱した。反応物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。残基を、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）中で処理した。溶液を、シリカゲルのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、３－（ベンジルチオ）－５－クロロ－２－メトキシピリジン（６０ｇ、収率１００％）をオレンジ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　７．９４（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，１　Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）．

【０２９３】

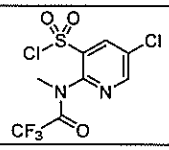
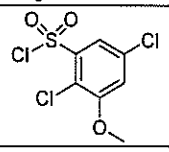
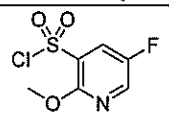
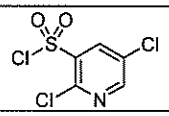
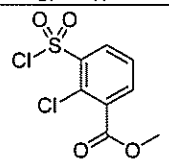
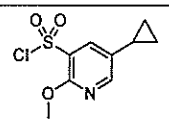
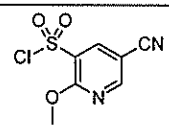
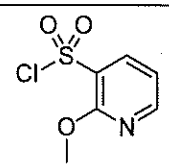
アセトニトリル（２００ｍＬ）中の３－（ベンジルチオ）－５－クロロ－２－メトキシピリジン（１９．３ｇ、７３ｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却した。酢酸（４２ｍＬ、７２５ｍｍｏｌ）および蒸留水（１０ｍＬ）を添加し、続いて１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（利用可能な塩素６８％）（４１ｇ、１４１ｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、溶液を水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホニルクロリド（１０ｇ、収率５７％）を白色結晶性固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－　d_6）：　δ　８．１８（ｄ，Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）．

【０２９４】

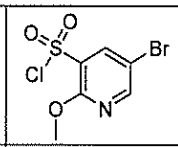
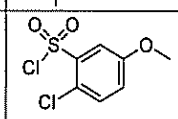
上記の一般的方法Ｎを使用して、下記の表Ｆの中間体を調製した。

表Ｆ

【表Ｆ－１】

例番号	生成物	収率（%）	^{1}H NMR（４００または５００MHz，DMSO－d_6）：δ	MS（m／z：M＋H$^+$）
Ｆ２		１９	８．５５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ３		６９	７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ４		６０	８．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ５		５０	８．４５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）．	データなし
Ｆ６		５０	８．０３（ｄｄ，Ｊ＝１．８および７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１．８および７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ７		３５	７．９１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ），０．９１（ｍ，２Ｈ），０．５８（ｍ，２Ｈ）．	２４７．７
Ｆ８		５６	８．７９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ９		５０	８．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．０および５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．６および７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝２．４および７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）．	データなし

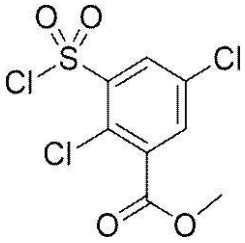
【表Ｆ－２】

Ｆ１０		６５	８．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．	データなし
Ｆ１１		６７	７．４２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．	データなし

【０２９５】

実施例Ｆ１２：２，５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）安息香酸メチルの調製

【化１０５】



塩化チオニル（１２ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）の０℃のＭｅＯＨ（４５ｍＬ）溶液を、１５分間撹拌した。３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸（７．５ｇ、３６ｍｍｏｌ）を、同じ条件下で加えた。反応混合物を、室温まで温め、１時間撹拌してから、５時間にわたり加熱して還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡＣ中に溶解した。溶液を１ＮのNa_2CO_3溶液（水溶液、２００ｍＬ）で洗浄し、有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸メチル（７．０ｇ、収率８７％）を得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）： δ ６．９８（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）； ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２０．０（Ｍ＋H^+）．

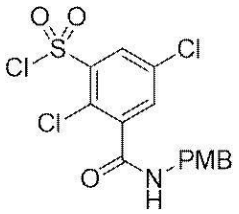
【０２９６】

溶液Ａ（調製：亜硝酸ナトリウム（０．６８ｇ、９．８ｍｍｏｌ）の水（５．４ｍＬ）溶液）を、３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸メチル（２．０ｇ、９．１ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（１８ｍＬ）溶液で－１５℃で処理した。溶液を、同じ条件下、３０分間撹拌した。）を、溶液Ｂ（調製：塩化チオニル（２．８ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）に滴加し、アセトンおよび氷浴下で水（１７ｍＬ）中に滴加した。混合物を、室温で１６時間撹拌した。塩化銅（Ｉ）（１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を室温で添加してから、混合物を－１５℃に冷却し、３０分間撹拌した。）を－１５℃で滴下して加え、反応混合物を、同じ条件下で２時間撹拌した。反応が完了すると、混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈した。水相を、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合した有機抽出物を、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、２，５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）安息香酸メチル（Ｆ１２、２．１ｇ、収率７６％）を黄色粘性液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）： δ ８．００（ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０２９７】

実施例Ｆ１３：２，５－ジクロロ－３－（（４－メトキシベンジル）カルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化１０６】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸（３．００ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メトキシベンジルアミン（２．０９ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＩＥＡ（５．３４ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．８１ｇ、１５ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、水中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×）、塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンですすぎ

、３－アミノ－２，５－ジクロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ベンズアミド（２．４０ｇ、収率５１％）をベージュ固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：　δ　８．８６（ｔ，Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．

【０２９８】

ポットＡ：水（１３．７ｍＬ、７６０ｍｍｏｌ）を－１５℃に冷却した。次いで、ＳＯＣｌ$_{2}$（２．３２ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化銅（Ｉ）（０．００８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を－１５℃に冷却し、３０分間撹拌した。

【０２９９】

ポットＢ：亜硝酸ナトリウム（０．５５ｇ、７．９ｍｍｏｌ）をＨ$_{2}$Ｏ（４．４ｍＬ、２４４ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に入れたものを、３－アミノ－２，５－ジクロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ベンズアミド（２．４０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（１４．８ｍＬ、４８７ｍｍｏｌ）溶液に滴下して加え、－１５℃で３０分間撹拌し、温度を維持した。

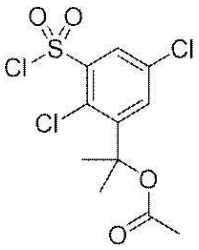
【０３００】

次いで、ポットＢを、－１５℃でポットＡに滴下して加え、ゆっくりと室温まで温め、１．５時間にわたり急速撹拌した。（ポットＢを、追加の４ｍＬのＨ$_{2}$Ｏで洗浄し、ポットＡに添加した）。固体を濾過し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＋０．５％酢酸修飾剤）により精製し、２，５－ジクロロ－３－（（４－メトキシベンジル）カルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリド（Ｆ１３、１．５ｇ、収率５０％）を淡オレンジ色固体として得た。

【０３０１】

実施例Ｆ１４：２－（２．５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）フェニル）プロパン－２－イルアセテートの調製

【化１０７】



３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸（１４．０ｇ、６８．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、塩化チオニル（２０．０ｍＬ、１６９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を、８５℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗製物をｎ－ペンタンで倍散して、３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１４．０ｇ、収率８３％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：　δ　６．９６（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｂｒｓ，２Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３０２】

３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１２．０ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）のＣＨ３ＣＮ（２５０ｍＬ）溶液を、亜硝酸アミル（９．６４ｍＬ、８１．０ｍｍｏｌ）で処理した。ジベンジルジスルフィド（１２．６ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を７０℃で３時間加熱した。反応混合物を、氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～２０％の

ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１０．０ｇ、収率５８％）をオフホワイト固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：　δ　７．６３（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，２Ｈ）７．２８（ｄ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３０３】

３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１０．０ｇ、２９．３２ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（２０ｍＬ）溶液を、Ａｒ下で０℃で撹拌した。臭化マグネシウムメチル（９．０ｇ、７６．２４ｍｍｏｌ）を、同じ条件下で加えてから、混合物を室温で６時間撹拌した。反応混合物を、氷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、２－（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）プロパン－２－オール（６．０ｇ、収率６２％）をオフホワイト固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：　δ　７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），１．５８（ｓ，６Ｈ）．

【０３０４】

２－（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）プロパン－２－オール（３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、無水酢酸（２．８１ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、３．０当量）、トリエチルアミン（４．０ｍｌ、２７．６ｍｍｏｌ、３．０当量）およびジメチルアミノピリジン（２．２４ｇ、１８．４ｍｍｏｌ、２．０当量）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を、８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、水（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、混合した有機物を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製し、２－（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）プロパン－２－イルアセテート（２．２０ｇ、収率６５％）を褐色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：　δ　７．４２（ｄ，Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ）．

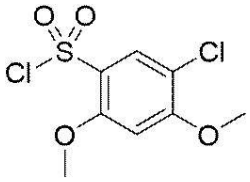
【０３０５】

２－（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）プロパン－２－イルアセテート（３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）および１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（２．３５ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）のＣＨ３ＣＮ（６０ｍＬ）溶液を、酢酸（３．６ｇ、５９．７ｍｍｏｌ）および水（２．０ｍＬ）で処理した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出し、混合した有機物を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（２．５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）フェニル）プロパン－２－イルアセテート（Ｆ１４、１．５ｇ、粗製）を白色固体として得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【０３０６】

実施例Ｆ１５：５－クロロ－２，４－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化１０８】

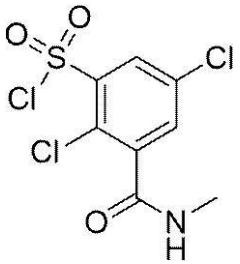


１－クロロ－２，４－ジメトキシベンゼン（１．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（１５ｍＬ）溶液を、Ａｒ下で０℃に冷却した。クロロスルホン酸（１．５ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して加え、混合物を室温で３時間攪拌した。混合物を、氷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をｎ－ペンタンでさらに倍散し、所望の５－クロロ－２，４－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（Ｆ１５、０．９ｇ、収率５１％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：　δ　７．６０（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．

【０３０７】

実施例Ｆ１６：２，５－ジクロロ－３－（メチルカルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化１０９】

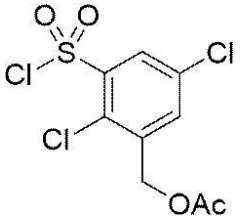


一般的な方法ＪおよびＮを使用して、２，５－ジクロロ－３－（メチルカルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリドを、３－ブロモ－２，５－ジクロロ安息香酸メチルから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：　δ　８．４６（ｂｒｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３０８】

実施例Ｆ１７：２，５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）酢酸ベンジルの調製

【化１１０】



３－アミノ－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１４．０ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２５０ｍＬ）溶液を、亜硝酸アミル（９．６４ｍＬ、８１．０ｍｍｏｌ）およびジベンジルジスルフィド（１２．６ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を、７０℃で３時間加熱し、次いで氷冷水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～１０％のＥｔＯＡｃ

／ヘキサン）により精製し、３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１４．０ｇ、収率５８％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６５（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３０９】

３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロ安息香酸エチル（１４．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＥｔＯＨ（１：１、４００ｍＬ）溶液を、ＣａＣｌ２（０．４５ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）で処理した。ＮａＢＨ４（６．２０ｇ、３６．８ｍｍｏｌ、４．０当量）を０℃で添加し、反応混合物を６０℃で５時間さらに加熱した。反応物を室温まで冷まし、ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。溶液をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、混合した有機物を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）メタノール（８．０ｇ、６６％の希釈）を褐色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．４２－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｔ，Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ）．

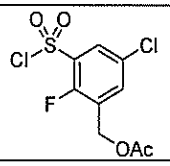
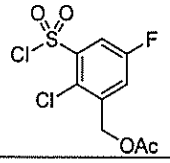
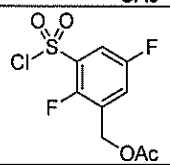
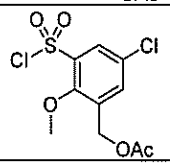
【０３１０】

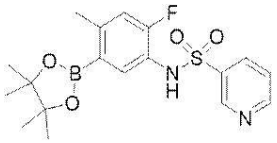
（３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロフェニル）メタノール（８．０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を、無水酢酸（８．３２ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１３．６ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）およびジメチルアミノピリジン（０．９０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、８０℃で３時間加熱してから、室温まで冷ました。反応混合物を、水（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、３－（ベンジルチオ）－２，５－ジクロロベンジルアセテート（８．０ｇ、収率８８％）をオフホワイト固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．４４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）．

【０３１１】

３－（ベンジルチオ）－４，５－ジクロロベンジルアセテート（８．０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ／ＴＨＦ／水（８：１：１、４００．０ｍＬ）溶液を、Ｎ－クロロスクシンイミド（１２．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で２時間撹拌してから、水（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、混合した有機物を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、２，５－ジクロロ－３－（クロロスルホニル）ベンジルアセテート（Ｆ１７、４．２ｇ、収率８８％）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．８４（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．

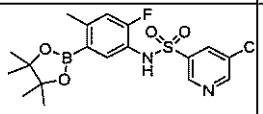
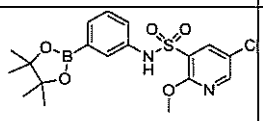
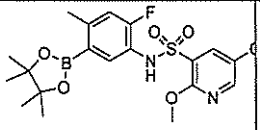
【表Ｆ－３】

Ｆ１８		７４	７．６０　(m,　１Ｈ)，　７．５０　(m,　１Ｈ)，　５，０８　(ｓ，　２Ｈ)，　２．０７　(ｓ，　３Ｈ)．	データなし
Ｆ１９		６３	７．５８－７．６４　(m,　１Ｈ)，　７．２９－７．３５　(m,　１Ｈ)，　５．１３　(ｓ，　２Ｈ)，　２．１１　(ｓ，　３Ｈ)．	データなし
Ｆ２０		７５	７．３３　(m,　１Ｈ)，　７．３０　(m,　１Ｈ)，　５．０７　(ｓ，　２Ｈ)，　２．０７　(ｓ，　３Ｈ)．	データなし
Ｆ２１		４７	データなし	３１２．０

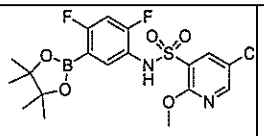
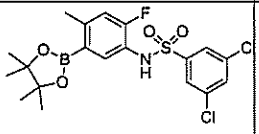
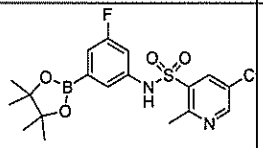
【０３１２】
一般的方法Ｏ：スルホンアミドのカップリング
実施例Ｇ１：Ｎ－（６－ブロモキナゾリン－２－イル）アセトアミド
【化１１１】


２－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（Ａ１、０．２ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液を、０℃に冷却した。ピリジン－３－スルホニルクロリド（０．１４ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、反応混合物を一晩にわたり室温まで徐々に温めた。
【０３１３】
溶媒を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー（０～１０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、Ｎ－（２－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．３０ｇ、収率９８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：　δ　１０．２（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．
【０３１４】
上記の一般的方法Ｏを使用して、下記の表Ｇの中間体を調製した。
表Ｇ

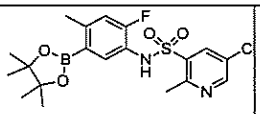
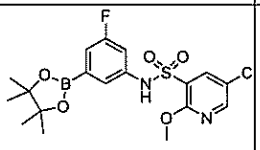
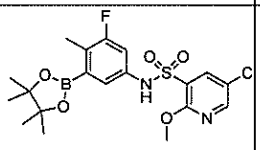
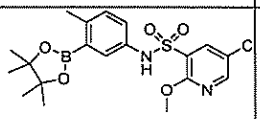
【表Ｇ－１】

例番号	ＳＭ	生成物	収率（％）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００または５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ	ＭＳ　（ｍ／ｚ：Ｍ＋Ｈ$^+$）
Ｇ２	Ａ１ 		９１	１０．３　（ｓ，　１Ｈ），８．９５　（ｄ，　Ｊ＝２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），８．７３　（ｄ，　Ｊ＝２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），８．１４　（ｔ，　Ｊ＝２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３４　（ｄ，　Ｊ＝８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），７．０８　（ｄ，　Ｊ＝１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），２．４２　（ｓ，　３Ｈ），１．２８　（ｓ，　１２Ｈ）．	４２７．０
Ｇ３	 Ｆ１		９８	１０．５　（ｓ，　１Ｈ），８．４６　（ｄ，　Ｊ＝２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），８．１４　（ｄ，　Ｊ＝２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．４２　（ｄ，　Ｊ＝２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３３　（ｍ，　１Ｈ），７．２５　（ｍ，　２Ｈ），３．９５　（ｓ，　３Ｈ），１．２７　（ｓ，　１２Ｈ）．	４２５．０
Ｇ４	Ａ１ Ｆ１		９３	１０．１　（ｓ，　１Ｈ），８．５１　（ｄ，　Ｊ＝２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．９９　（ｄ，　Ｊ＝２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．４３　（ｄ，　Ｊ＝９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），７．０３　（ｄ，　Ｊ＝１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），３．９７　（ｓ，　３Ｈ），２．４０　（ｓ，　３Ｈ），１．２８　（ｓ，　１２Ｈ）．	４５７．２

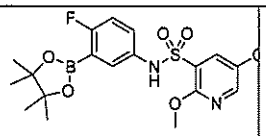
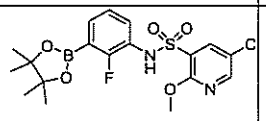
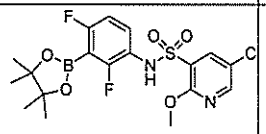
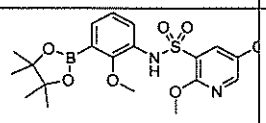
【表Ｇ－２】

Ｇ５	Ａ１０ Ｆ１		４４	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，１２Ｈ）．	４６１．０
Ｇ６	Ａ１ 		２０	１０．２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４８２．２（Ｍ＋２３）
Ｇ７	Ａ５ 		７８	１０．９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．３ａｎｄ８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４４８．０（Ｍ＋２３）

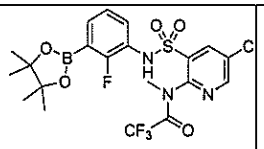
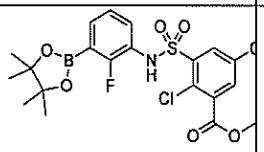
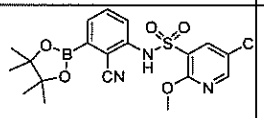
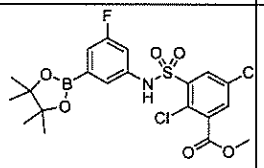
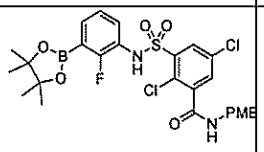
【表Ｇ－３】

Ｇ８	Ａ１ 		５３	１０．２　（ｓ，　１Ｈ）， ７．６１　（ｍ，　１Ｈ）， ７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝ ８．０　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝ ９．０　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１ １．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ２．５４　（ｓ，　３Ｈ）， ２．３８　（ｓ，　３Ｈ）， １．２６　（ｓ，　１２Ｈ）．	４６２．２ （Ｍ＋２ ３）
Ｇ９	Ａ５ Ｆ１		２７	１０．８　（ｓ，　１Ｈ）， ８．４８　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．０　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．０２　（ｍ，　２　Ｈ）， ３．９３　（ｓ，　３Ｈ）， １．２８　（ｓ，　１２Ｈ）．	４４３．０
Ｇ１０	Ａ１３ Ｆ１		３８	データなし	４５７．０
Ｇ１１	Ａ２ Ｆ１		６２	１０．２　（ｓ，　１Ｈ）， ８．４５　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．４　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．０６　（ｍ，　２Ｈ）， ３．９８　（ｓ，　３Ｈ）， ２．３３　（ｓ，　３Ｈ）， １．２７　（ｓ，　１２Ｈ）．	４３９．０

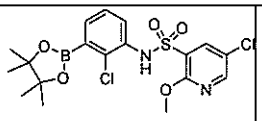
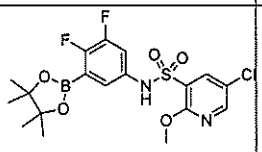
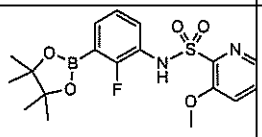
【表Ｇ－４】

Ｇ１２	Ａ３ Ｆ１		５６	１０．４（ｓ，１Ｈ，ｓ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）	４６５．０（Ｍ＋２３）
Ｇ１３	Ａ６ Ｆ１		９４	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝１．７および７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）．	４４３．２
Ｇ１４	Ａ９ Ｆ１		２１	１０．２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４４１．２
Ｇ１５	Ａ１５ Ｆ１		８２	データなし	４５５．０

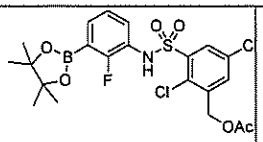
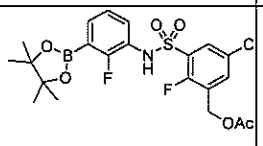
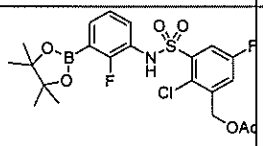
【表Ｇ－５】

Ｇ１６	Ａ６ Ｆ２		６３	１１．０　（ｓ，　１Ｈ）， ８．９７　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．４　Ｈｚ，　１Ｈ）， ８．４２　（ｄ，　Ｊ　＝ ２．４　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．５０　（　ｔ，　Ｊ　＝ ６．０　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．４０　（ｍ，　１Ｈ）， ７．１９　（　ｔ，　Ｊ　＝ ７．７　Ｈｚ，　１Ｈ）， ３．１８　（ｓ，　３Ｈ）， １．２８　（ｓ，　１２Ｈ）．	５６０ （Ｍ＋２３）
Ｇ１７	Ａ６ Ｆ１２		５６	データなし	５２６．０
Ｇ１８	Ａ２２ Ｆ１		粗製物	データなし	４５０．０
Ｇ１９	Ａ５ Ｆ１２		７０	データなし	５０４．０
Ｇ２０	Ａ６ Ｆ１３		３２	データなし	６０９．２

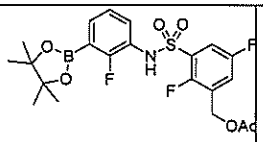
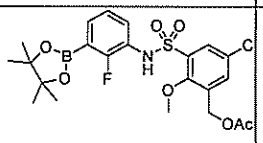
【表Ｇ－６】

Ｇ２１	Ａ２１ Ｆ１		６４	１０．２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１．７および７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝１．７および７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４５９．２
Ｇ２２	Ａ８ Ｆ１		９４	１０．７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４６１．２
Ｇ２３	Ａ６ 		４９	１０．１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１．１および８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．５および８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．	４０９．２

【表Ｇ－７】

Ｇ２４	Ａ６ Ｆ１７		６８	１０．６　（ｓ，　１Ｈ）， ７．８５　（ｍ，　２Ｈ）， ７．４１　（ｍ，　１Ｈ）， ７．３５　（ｍ，　１Ｈ）， ７．１２　（ｔ，　Ｊ　＝ ７．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ５．１３　（ｓ，　２Ｈ）， ２．１２　（ｓ，　３Ｈ）， １．２６　（ｓ，　１２Ｈ）．	４３４．０ （ボロン 酸）
Ｇ２５	Ａ６ Ｆ１８		６０	７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）．ＮＨが欠落	データなし
Ｇ２６	Ａ６ Ｆ１９		８６	１０．６１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．４３　（ｔ，　Ｊ　＝ ５．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝ ７．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ７．１３　（ｔ，　Ｊ　＝ ７．６　Ｈｚ，　１Ｈ）， ５．２１　（ｓ，　２Ｈ）， ２．１３　（ｓ，　３Ｈ）， １．２２　（ｓ，　１２Ｈ）．	データなし

【表Ｇ－８】

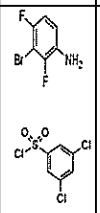
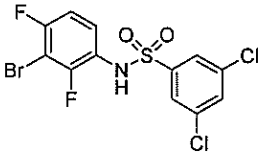
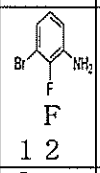
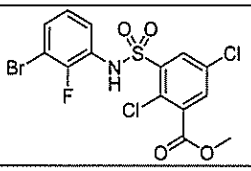
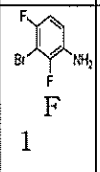
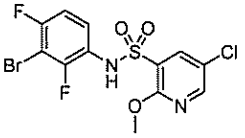
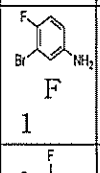
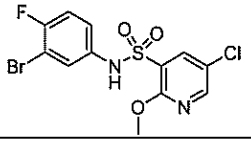
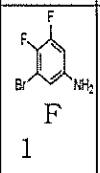
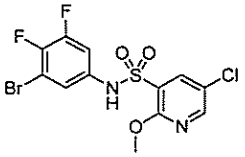
Ｇ２７	Ａ６ Ｆ２０		８６	１０．５８（ｂｒ ｍ，１Ｈ），７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，１２Ｈ）．	データなし
Ｇ２８	Ａ６ Ｆ２１		９８	１０．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）．	５１２．２

【０３１５】

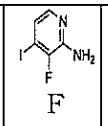
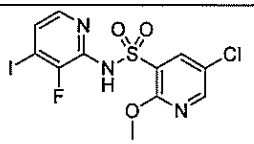
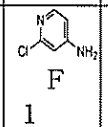
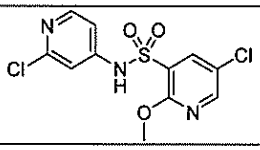
上記の一般的方法Ｏを使用して、下記の表Ｈの中間体を調製した。

表Ｈ

【表Ｈ－１】

例番号	ＳＭ	生成物	収率（％）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００または５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ	ＭＳ（ｍ／ｚ：Ｍ＋Ｈ$^+$）
Ｈ１			１００	１０．６　（ｓ，　１Ｈ），８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），７．２６　（ｍ，　２Ｈ）；	３２２．２
Ｈ２	 Ｆ １２		５９	データなし	データなし
Ｈ３	 Ｆ １		５７	１０．５　（ｓ，　１Ｈ），８．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ，　７．２３－７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ）．	４１３．０４１５．０
Ｈ４	 Ｆ １		８１	データなし	３９５．０３９７．０
Ｈ５	 Ｆ １		９３	１０．９　（ｓ，　１Ｈ），８．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．１８　（ｍ，　２Ｈ），３．９５　（ｓ，　３Ｈ）．	４１２．９４１４．９

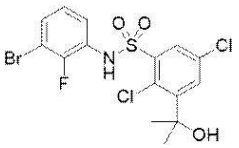
【表Ｈ－２】

Ｈ６			５４	１１．６　（ｓ，　１Ｈ），８．４８　（ｓ，　１Ｈ），８．２２　（ｓ，　１Ｈ），７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．４９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ）．	４４３．７
Ｈ７			粗製物	データなし	３３４．０

【０３１６】

実施例Ｃ２９：Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジクロロ－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化１１２】



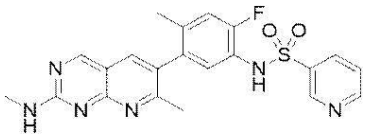
メチル３－（Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）スルファモイル）－２，２－ジクロロ安息香酸メチル（Ｈ２、０．８５ｇ、１．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、－７８℃で撹拌した。メチルマグネシウム臭化物（３．２ＭのＴＨＦ溶液、３．８ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加えた。反応混合物を、一晩にわたり徐々に室温まで温めた。反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ（水溶液、２０ｍＬ）でクエンチし、溶液をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）により精製して、Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジクロロ－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（０．４ｇ、収率４７％）を得た。

【０３１７】

一般的方法Ｐ：Ｓｕｚｕｋｉ反応

実施例１：Ｎ－（２－フルオロ－４－メチル－５－（７－メチル－２－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化１１３】



Ｎ－（２－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリジン－３－スルホンアミド（Ｇ１、０．２０ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－Ｎ，７－ジメチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（Ｂ３、０．１３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（０．２１ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中で混合した混合物をＡｒで１０分間パージした。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０５９ｇ、０．

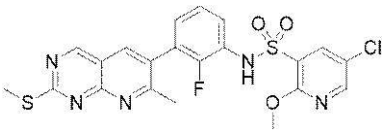
０５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、マイクロ波下で８０℃で３時間加熱した。反応物を室温まで冷まし、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮してから、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、Ｎ－（２－フルオロ－４－メチル－５－（７－メチル－２－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．１１ｇ、収率４８％）をオレンジ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：　δ　１０．４（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ　＝　４．９および８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０３１８】

一般的方法Ｑ：スルホンアミドのカップリング

実施例２：５－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【化１１４】



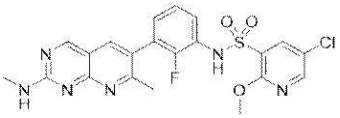
２－フルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）アニリン（Ｄ３、０．５０ｇ、１．７ｍｍｏｌ）のピリジン（２ｍＬ）溶液に、５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホニルクロリド（Ｆ１、０．４４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）のピリジン（２ｍＬ）溶液を０℃で添加した。反応混合物を、室温まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、５－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．６０ｇ、収率７１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０６．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０３１９】

一般的方法Ｒ：酸化および置換

実施例３：５－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【化１１５】



５－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（２、０．２６ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を０℃で、ｍＣＰＢＡ（０．１２ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を６０分間攪拌した。固体を濾過し、低温のＤＣＭ（２５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解してから、ＤＩＥＡ（０．１７ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加した。メチルアミン（ＥｔＯＨ溶液３３％、０．６５ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１時間かけてゆっくりと室温まで温めた。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水溶液、３

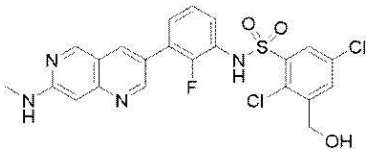
０ｍＬ）でクエンチしてから、溶液をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。混合した有機物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を逆相カラムクロマトグラフィー（０～１００％（０．４％　ＦＡ）水／CH_3CN）により精製し、５－クロロ－Ｎフルオロ－３－（７－メチル－２－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．１３ｇ、収率５３％）を黄色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｍ，３Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８９．０（Ｍ＋H^+）．

【０３２０】

一般的方法Ｓ：$LiAlH_4$による還元

実施例４：２，５－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－３－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド

【化１１６】



２，５－ジクロロ－３－（Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）スルファモイル）安息香酸メチル（０．２１ｇ、収率４７％）を、３－ブロモ－Ｎ－メチル－１，６－ナフチリジン－７－アミン（Ｂ２６、０．２０ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、および２，５－ジクロロ－３－（Ｎ－（２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）スルファモイル）安息香酸メチル（Ｇ１７、０．４２ｇ，　０．８４ｍｍｏｌ）から一般的方法Ｑによって調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．０（Ｍ＋H^+）．

【０３２１】

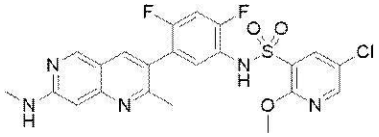
２，５－ジクロロ－３－（Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）スルファモイル）安息香酸メチル（０．１０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を、Ａｒ下で$LiAlH_4$（０．０２１ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）で０℃でクエンチした。反応混合物を、室温に加温し、２時間撹拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０～１００％（０．４％ＦＡ）水／CH_3CN）で精製し、２，５－ジクロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－３－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド（０．０２ｇ、収率２１％）を黄色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　１０．８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．０（Ｍ＋H^+）．

【０３２２】

一般的方法Ｔ：ＴＦＡによる脱保護

実施例５：５－クロロ－Ｎ　－（２，４－ジフルオロ－５－（２－メチル－７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【化１１７】



５－クロロ－Ｎ（２，４－Ｎジフルオロ－５－（７－（（４－メトキシベンジル）（メチル）アミノ）－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．１４ｇ、収率９３％）を、３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－Ｎ，２－ジメチル－１，６－ナフチリジン－７－アミン（Ｅ７、０．１０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホニルクロリド（Ｆ１、０．０７ｇ，　０．２９ｍｍｏｌ）と方法Ｑによって反応させて調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２６．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０３２３】

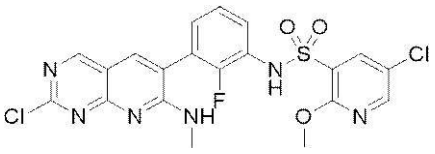
５－クロロ－Ｎ－（２，４－ジフルオロ－５－（７－（（４－メトキシベンジル）（メチル）アミノ）－２－メチル－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．１０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１．０ｍＬ）溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、５－クロロ－Ｎ－（２，４－ジフルオロ－５－（２－メチル－７－（メチルアミノ）－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．０７０ｇ、収率８４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：　δ　１０．５（ｓ，１Ｈ，），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０６．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０３２４】

一般的方法Ｕ：ＳＭｅからＣｌへの変換

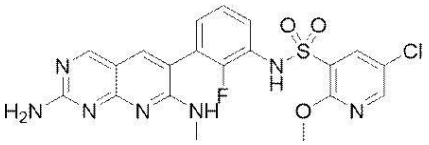
実施例１０９Ａ：５－クロロ－Ｎ－（３－（２－クロロ－７－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【化１１８】

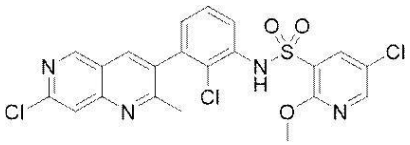


５－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（７－（メチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．８８ｇ、１．７ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{3}$ＣＮ（８．５ｍＬ）溶液を、０℃まで１０分間冷ました。次いで、塩化スルフリル（１．３７ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．５ｍＬ）溶液を滴加し、反応物を１時間にわたり室温まで温まるようにした。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水溶液）でクエンチしてから、１０％のＡｃＯＨ（水溶液）（２５ｍＬ）中に注いだ。溶液を、ＤＣＭ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、５－クロロ－Ｎ　－（３－（２－クロロ－７－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．３６ｇ、収率４１％）をオレンジ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０３２５】
一般的方法Ｖ：置換
実施例１０９：Ｎ－（３－（２－アミノ－７－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド
【化１１９】



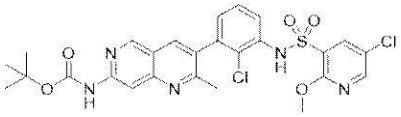
５－クロロ－Ｎ－（３－（２－クロロ－７－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（１０９Ａ、０．２５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）をＮＨ$_4$ＯＨ（３０％、１．２７ｍＬ、９．８ｍｍｏｌ）中で混合した混合物を封止し、１００℃まで一晩にわたり加熱した。反応混合物を、室温まで冷まし、少量のＤＭＳＯに溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー（１０～１００％（０．４％）ＦＡ）水／ＣＨ$_3$ＣＮ）により精製した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で中和し、溶液をＤＣＭ（３×）で抽出した。混合した有機物を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮したＮ－（３－（２－アミノ－７－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（０．１４ｇ、収率６０％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：　δ　１０．３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｔｄ，Ｊ　＝　１．８および７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ　＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｓ，２Ｈ），６．３９（ｑ，Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｄ　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．
【０３２６】
実施例１２１Ａの調製：５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－３－（７－クロロ－２－メチル－１、６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド
【化１２０】



一般的方法Ｐを使用して、５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－３－（７－クロロ－２－メチル－１、６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（１．５ｇ、９６％の収率）を、７－クロロ－２－メチル－１、６－ナフチリジン－３－イルトリフルオロメタンスルホン酸（Ｂ２３）および５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－３－（４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（Ｇ２１）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．２４（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２　（ｓ、　３Ｈ）、２．４６　（ｓ、　３Ｈ）。
【０３２７】
一般的方法Ｗ：　ブッフバルト反応

実施例１２１Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－クロロ－３－（（５－クロロ－２－メトキシピリジン）－３－スルホンアミド）フェニル）－２－メチル－１、６－ナフチリジン－７－イル）カルバメート

【化１２１】

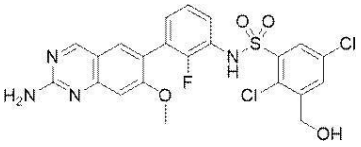


１、４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－３－（７－クロロ－２－メチル－１、６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）－２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（１２１Ａ、０．５０ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．９６ｇ、２．９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（０．１７ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ａｒで３分間脱気した。ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０４２ｇ、０．０５　ｍｍｏｌ）　を加え、再びＡｒで２分間混合物を脱気した。反応混合物を、１００ｏＣで１２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、褐色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－クロロ－３－（（５－クロロ－２－メトキシピリジン）－３－スルホンアミド）フェニル）－２－メチル－１、６－ナフチリジン－７－イル）カルバメート（０．５４ｇ、９３％の収率）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　５９０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３２８】

一般的方法Ｘ：　K_2CO_3による脱保護

【化１２２】



３－（Ｎ－（３－（２－アミノ－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－２－フルオロフェニル）スルファモイル）－２、５－酢酸ジクロロベンジル（０．１６ｇ、　２９％の収率）を、方法Ｐにより、２、５－ジクロロ－３－（Ｎ－（２－フルオロ－３－（４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）スルファモイル）酢酸ベンジル（Ｇ２４、　０．６５ｇ、　０．０１２ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－７－メトキシキナゾリン－２－アミン（Ｂ４１、　０．２５ｇ、　０．０９８ｍｍｏｌ）を反応させ調整した。　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、　ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．６８　（ｓ、　１Ｈ）、　８．９２（ｓ、　１Ｈ）、　７．８８（ｍ、　２Ｈ）、　７．５６　（ｓ、　１Ｈ）、　７．１７～７．２８（ｍ、　３Ｈ）、　６．８６（ｓ、　１Ｈ）、　６．８０（ｓ、　２Ｈ）、　５．２０（ｓ、　２Ｈ）、　３．７５　（ｓ、　３Ｈ）、　２．０６　（ｓ、　３Ｈ）；　ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　５６５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３２９】

ＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中の３－（Ｎ－（３－（２－アミノ－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－２－フルオロフェニル）スルファモイル）－２、２－酢酸ジクロロベンジル（０．１６ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（０．１６ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、室温で４時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製物をクエン酸（ｐＨ：４～５）で酸性化し、固体沈殿物を得た。固体を濾過し、次いでCH_3CN中で粉砕して、Ｎ－（３－（２－アミノ－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－２、５－ジクロロ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド（０．０７５ｇ、５７％の収率）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ、　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．６　（ｓ、　１Ｈ）、　８．９

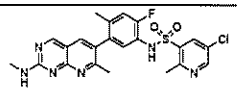
２（ｓ、１Ｈ）、７．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ１Ｈ）、７．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、２Ｈ）、５．７３（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ５２３．２３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３３０】

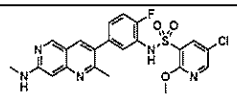
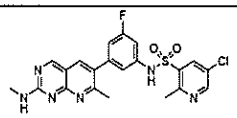
上記一般的方法Ｐ～Ｘを使用して、表Ｉの以下の化合物（実施例）を調製した。

表Ｉ

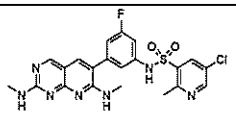
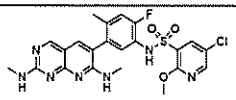
【表Ｉ－１】

実施例番号	ＳＭ	生成物	方法	収率（％）	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００または５００ ＭＨｚ、 ＤＭＳＯ－d_6）：δ	ＭＳ（ｍ／ｚ：Ｍ＋Ｈ$^{+}$）
6	Ｂ３Ｇ８		Ｐ	３３	９．００（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．４および８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ ３Ｈ）３Ｈ、６．８８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ３Ｈ）、２．８５（ｄ、Ｊ＝４．７ Ｈｚ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、２．１１（ｓ、３Ｈ）、１．８９（ｓ、３Ｈ）。	４８６．２

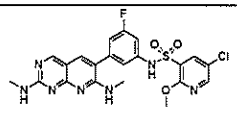
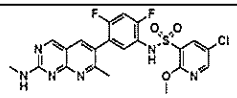
【表Ｉ－２】

7	E3 F1		Q & T	72	10.6 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。NH欠損	488.0
8	B3 G7		P	48	9.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (m, J = 2.3および8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 2.85 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。	472.0

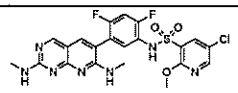
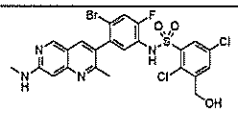
【表Ｉ－３】

9	B15 G7		P	51	8.53（s、1H）、8.07（s、1H）、7.88（d、J＝2.3Hz、1H）、7.60（dd、J＝2.3および8.2Hz、1H）、7.40（d、J＝8.2Hz、1H）、7.35（s、1H）、7.15（s、1H）、6.85（m、1H）、6.82～6.82（m、1H）、6.57（s、1H）、2.80（d、J＝4.8Hz、3H）、2.77（d、J＝4.5Hz、3H）、2.51（s、3H）。	487.2
10	B15 G4		P	23	10.3（s、1H）、8.61（s、1H）、8.51（d、J＝2.6Hz、1H）、8.06（d、J＝2.6Hz、1H）、7.36（s、1H）、7.19（d、J＝11.4Hz、1H）、6.96（d、J＝8.1Hz、1H）、6.22（s、1H）、3.97（m、3H）、2.88（m、4H）、2.84（d、J＝4.6Hz、3H）、2.02（m、3H）.	518.2

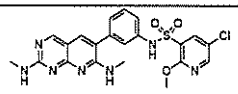
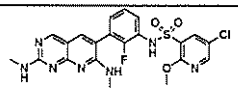
【表Ｉ－４】

１１	Ｂ１５ Ｇ９		Ｐ	５２	１０．９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）．	５０４．２
１２	Ｂ３ Ｇ５		Ｐ	２５	１０．５（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）．	５０７．０

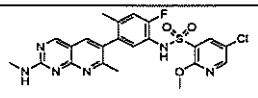
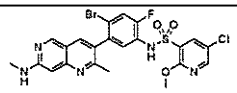
【表Ｉ－５】

１３	Ｂ１５Ｇ５		Ｐ	４０	８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、３．８０（ｍ、３Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）。ＮＨ欠損	５２２．２
１４	Ｅ８Ｆ１２		Ｑ，Ｓ＆Ｔ	９０	１１．０（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．０２（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｍ、３Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、４．６１（ｓ、２Ｈ）、２．９０（ｓ、３Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）。ＮＨおよびＯＨ欠損	６０１．０

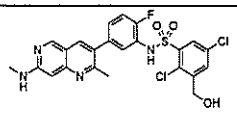
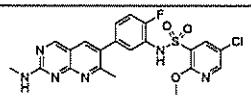
【表Ｉ－６】

１５	Ｂ１５Ｇ３		Ｐ	７１	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｍ，３Ｈ），７．００（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｍ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）．	４８６．２
１６	Ｂ１５Ｇ１３		Ｐ	３９	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５０４．２

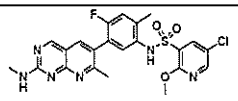
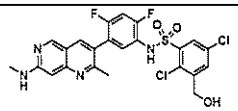
【表Ｉ－７】

１７	Ｂ３ Ｇ４		Ｐ	８７	１０．４（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｍ，３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ）．	５０３．２
１８	Ｅ８ Ｆ１		Ｑ ＆ Ｔ	６３	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．	５６８．０

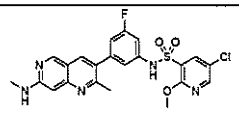
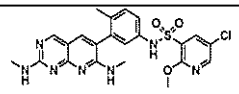
【表Ｉ－８】

１９	Ｅ３ Ｆ１ ２		Ｑ， Ｓ ＆ Ｔ	６９	１０．８　（ｓ，　１Ｈ），　８．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　６．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．５３　（ｓ，　１Ｈ），　５．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．３５　（ｓ，　３Ｈ）．　５２１．０
２０	Ｄ１ ３ Ｆ１		Ｑ	２２	１０．５　（ｓ，　１Ｈ），　９．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　（ｍ，　３Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　３．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）．	４８９．３

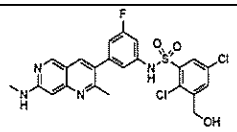
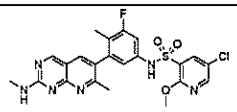
【表Ｉ－９】

２１	Ｄ１ ４ Ｆ１		Ｑ	２０	１０．０　（ｓ，　１Ｈ），　９．０８　（ｓ，１Ｈ），　８．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ），　２．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　２．１９　（ｓ，　３Ｈ）．	５０３．２
２２	Ｅ１ Ｆ１		Ｑ， Ｓ ＆ Ｔ	７４	１０．７　（ｓ，　１Ｈ），　８．８７　（ｓ，１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　３．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５４　（ｓ，　１Ｈ），　５．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ）．	５３９．０

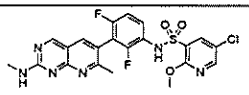
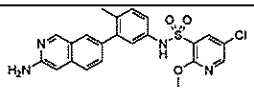
【表Ｉ－１０】

２３	Ｅ４ Ｆ１		Ｑ ＆ Ｔ	４１	１１．０　（ｓ、　１Ｈ）、　９．０１　（ｓ、１Ｈ）、　８．５３　（ｄ、　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ、　１Ｈ）、　８．３４　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　８．２８　（ｂｒｓ、　１Ｈ）、　７．０５　（ｍ、３Ｈ）、　６．５６　（ｓ、　１Ｈ）、　３．９８　（ｓ、　３Ｈ）、　２．８９　（ｓ、　３Ｈ）、　２．４４　（ｓ、３Ｈ）。ＮＨ欠損	４８８．０
２４	Ｂ１ ５ Ｇ１ １		Ｐ	４４	１０．５　（ｓ、　１Ｈ）、　８．５９　（ｓ、１Ｈ）、　８．４９　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　８．１８　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．３０　（ｓ、　１Ｈ）、　７．２０　（ｄ、Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、　７．１５　（ｂｒｓ、　１Ｈ）、　７．０９　（ｄｄ、　Ｊ　＝　２．４および８．３　Ｈｚ、　１Ｈ）、　６．８８　（ｄ、　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ、　１Ｈ）、　６．０７　（ｄ、　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ、　１Ｈ）、　３．９７　（ｓ、　３Ｈ）、　２．８８　（ｄ、Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ、３Ｈ）、　２．８３　（ｄ、　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ、　３Ｈ）、　１．９６　（ｓ、　３Ｈ）。	５００．０

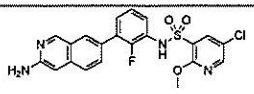
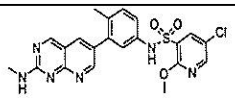
【表Ｉ－１１】

２５	Ｅ４ Ｆ１ ２		Ｑ， Ｓ ＆ Ｔ	４３	１１．３　（ｓ、　１Ｈ）、　９．００　（ｍ、１Ｈ）、　８．３２　（ｍ、　１Ｈ）、　８．０６　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．８３　（ｄ、　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．０７　（ｍ、　２Ｈ）、　６．９８　（ｄ、　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ、　１Ｈ）、　６．５５　（ｓ、　１Ｈ）、　４．６０　（ｓ、　２Ｈ）、　２．９０　（ｓ、　３Ｈ）、　２．４３　（ｓ、　３Ｈ）。ＮＨおよびＯＨ欠損	５２１．０
２６	Ｄ１ ５ Ｆ１		Ｑ	２０	９．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　３Ｈ），　２．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１０　（ｓ，　３Ｈ），１．８２　（ｓ，　３Ｈ）．	５０３．２

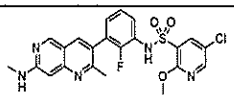
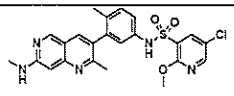
【表Ｉ－１２】

２７	Ｃ３ Ｈ３		Ｐ	１４	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）．	５０７．０
２８	Ｇ１１ 		Ｐ	５１	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８ａｎｄ８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．００（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．	４５１．０

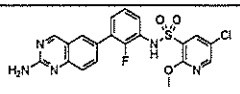
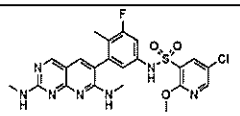
【表Ｉ－１３】

２９	Ｇ１３ 		Ｐ	４０	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）．	４５９．０
３０	Ｂ１３ Ｇ１１		Ｐ	２３	１０．５（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）．	４７１．０

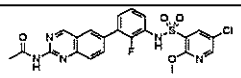
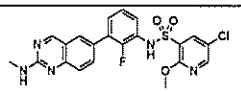
【表Ｉ－１４】

３１	Ｅ５ Ｆ１		Ｑ ＆ Ｔ	６１	１０．５（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．ＮＨ欠損	４８８．０
３２	Ｅ１０ Ｆ１		Ｑ ＆ Ｔ	７４	１０．６（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ，），６．９９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ）．ＮＨ欠損	４８４．０

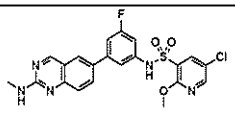
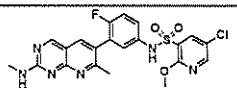
【表Ｉ－１５】

３３	Ｇ１３ 		Ｐ	４５	１０．４（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）．	４６０．０
３４	Ｂ１５ Ｇ１０		Ｐ	６４	１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｓ、１Ｈ）、７．１４（ｓ、１Ｈ）、６．８９（ｄｄ、Ｊ＝２．２および１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、３．９０（ｍ、３Ｈ）、２．８０（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．７５（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．７８（ｓ、３Ｈ）。	５１８．２

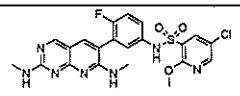
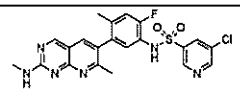
【表Ｉ－１６】

３５	Ｂ９　Ｇ１３		Ｐ	２４	１０．８　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５　（ｓ，１Ｈ），　９．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７－７．３６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ）．	５０２．０
３６	Ｂ２４　Ｇ１３		Ｐ	３１	１０．４　（ｓ、　１Ｈ）、　９．１２　（ｓ、１Ｈ）、　８．５１　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　８．１０　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．８６　（ｓ、　１Ｈ）、　７．７３　（ｄｄ、　Ｊ　＝　１．９および９．０　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．５３　（ｍ、２Ｈ）、　７．４２　（ｔ、　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．２３～７．３１　（ｍ、　２Ｈ）、　３．８９　（ｓ、３Ｈ）、　２．９１　（ｄ、　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ、　３Ｈ）。	４７４．０

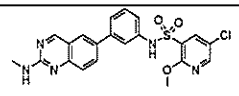
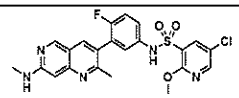
【表Ｉ－１７】

３７	Ｂ２４Ｇ９		Ｐ	７５	１０．９（ｓ、１Ｈ）、９．１４（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｄ、Ｊ＝２．２および８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｍ、２Ｈ）、６．９０（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、２．９１（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ）。	４７４．０
３８	Ｂ３　Ｇ１２		Ｐ	４４	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）．	４８９．１

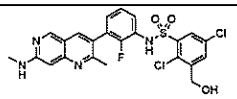
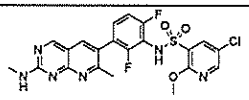
【表Ｉ－１８】

３９	Ｂ１５ Ｇ１２		Ｐ	４４	１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．５５（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．０９～７．１７（ｍ、３Ｈ）、６．９７（ｄｄ、Ｊ＝２．６および６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．４７（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、２．８０（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．７６（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）。	５０４．０
４２	Ｂ３　Ｇ２		Ｐ	５	１０．５（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）．	４７３．０

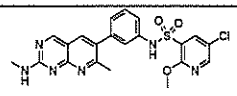
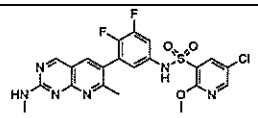
【表Ｉ－１９】

４３	Ｂ２４ Ｇ３		Ｐ	４５	１０．６（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．１０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４７（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４（ｓ、１Ｈ）、７．８５（ｄｄ、Ｊ＝２．０および８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｍ、３Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）、２．９１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	４５６．２
４４	Ｃ２Ｈ４		Ｐ＆Ｔ	３７	１０．６（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．	４８８．０

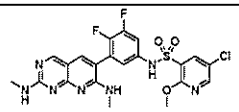
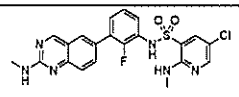
【表Ｉ－２０】

４５	Ｅ５　Ｆ１２		Ｑ，Ｓ＆Ｔ	５４４２	１０．７　（ｓ，１Ｈ），８．８５　（ｓ，１Ｈ），７．９６　（ｓ，１Ｈ），７．７９　（ｓ，１Ｈ），７．７０　（ｓ，１Ｈ），７．２８　（ｓ，１Ｈ），７．１２　（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８４　（ｄ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．５２　（ｓ，１Ｈ），５．７１　（ｓ，１Ｈ），４．５８　（ｄ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．８４　（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．２２　（ｓ，３Ｈ）．　ＮＨおよびＯＨ欠損	５２１．０
４６	Ｄ１７　Ｆ１		Ｑ	６	１０．４　（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０８　（ｓ，１Ｈ），８．４９　（ｓ，１Ｈ），８．０３　（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０１　（ｓ，１Ｈ），７．８０　（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３８　（ｓ，１Ｈ），７．２６　（ｓ，１Ｈ），３．９４　（ｓ，３Ｈ），２．９０　（ｓ，３Ｈ），２．２２　（ｓ，３Ｈ）．	５０７．２

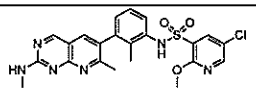
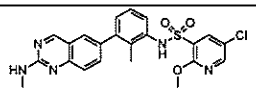
【表Ｉ－２１】

４７	Ｄ３３ Ｆ１		Ｑ	８	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｍ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．	４７１．１
４８	Ｄ３４ Ｆ１		Ｑ	５０	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．	５０７．２

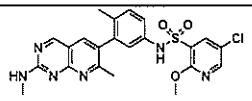
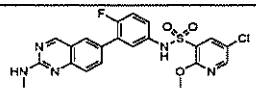
【表Ｉ－２２】

４９	Ｃ５　Ｈ５		Ｐ	２８	１０．８　（ｓ，１Ｈ），８．５４　（ｓ，１Ｈ），８．４６　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．２１　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４　（ｓ，１Ｈ），７．２１　（ｓ，１Ｈ），７．１０　（ｍ，１Ｈ），６．７６　（ｍ，１Ｈ），６．５８　（ｄ，Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．９１　（ｓ，３Ｈ），２．８０　（ｄ，Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，３Ｈ），２．７５　（ｄ，Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，３Ｈ）．	５２２．０
５０	Ｂ２４　Ｇ１６		Ｐ	４７	１０．５　（ｓ，１Ｈ），９．１３　（ｓ，１Ｈ），８．３３　（ｓ，１Ｈ），７．８７　（ｓ，１Ｈ），７．７７　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７３　（ｄ，Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５３　（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．３５　（ｍ，３Ｈ），３．１８　（ｓ，３Ｈ），３．１７　（ｓ，３Ｈ）．	４７３．０

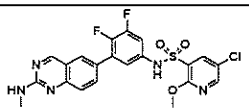
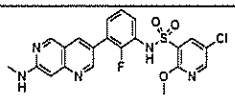
【表Ｉ－２３】

51	D18 F1		Q	12	10.0 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (brs, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).	485.1
52	D16 F1		Q	42	9.90 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (brm, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	470.1

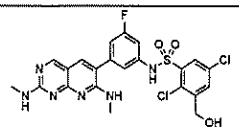
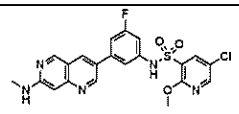
【表Ｉ－２４】

５３	Ｄ１９ Ｆ１		Ｑ	２３	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．８（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ）．	４８５．２
５４	Ｄ２０ Ｆ１		Ｑ	４１	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ）．	４７４．２

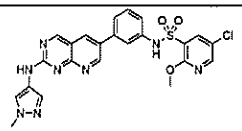
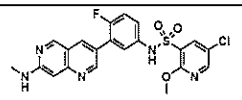
【表Ｉ－２５】

５５	Ｄ２２ Ｆ１		Ｑ	４１	１０．８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４０Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ）．	４９２．１
５６	Ｂ２６ Ｇ１３		Ｐ	５８	１０．５（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ）．	４７４．０

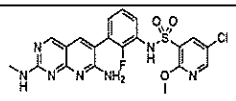
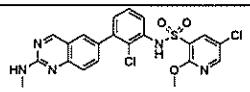
【表Ｉ－２６】

５７	Ｂ１５ Ｇ１９		Ｐ ＆ Ｓ	４	８．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｓ，３Ｈ），　６．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６６　（ｍ，　１Ｈ），４．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），２．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　３Ｈ），２．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　３Ｈ）．Ｎｈ欠損	５３７．２
５８	Ｂ２６ Ｇ９		Ｐ	１９	１１．０　（ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｍ，２Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２　（ｍ，　１Ｈ），６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　６．６０　（ｓ，１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　２．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．　ＮＨ　欠損	４７４．０

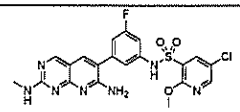
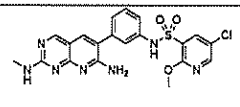
【表Ｉ－２７】

５９	Ｂ２１ Ｇ３		Ｐ	１０	１０．１　（ｓ，　１Ｈ），　９．２８　（ｓ，１Ｈ），　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），８．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　（ｓ，１Ｈ），　７．２９－７．３９　（ｍ，　４Ｈ），７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），３．８９　（ｍ，　３Ｈ），　３．８１　（ｓ，３Ｈ）．	５２３．１
６０	Ｂ２６ Ｇ１２		Ｐ	２０	１０．６　（ｓ，　１Ｈ），　９．０１　（ｓ，１Ｈ），　８．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，１Ｈ），　７．２８－７．３６　（ｍ，　２Ｈ），７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　（ｍ，１Ｈ），　６．６１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），２．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．	４７４．０

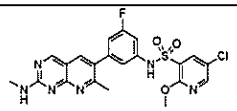
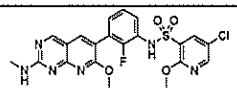
【表Ｉ－２８】

６１	Ｂ１６ Ｇ１３		Ｐ	２４	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｍ，３Ｈ），６．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	４９０．０
６２	Ｄ２３ Ｆ１		Ｑ	４１	１０．３（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．１０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４９（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．０および８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．３６（ｍ、４Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	４９０．１

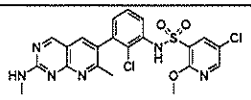
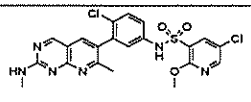
【表Ｉ－２９】

６３	Ｂ１６ Ｇ９		Ｐ	２９	１０．８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｍ，２Ｈ），６．５３（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	４９０．０
６４	Ｂ１６ Ｇ３		Ｐ	３１	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），６．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	４７２．０

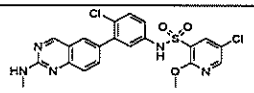
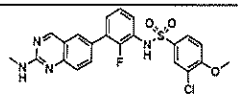
【表Ｉ－３０】

65	B3 G9		P	21	10.9 (brs, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	490.0
66	B32 G13		P	46	10.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	505.0

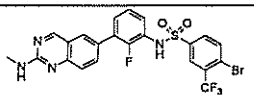
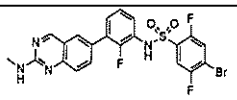
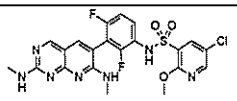
【表Ｉ－３１】

67	D26 F1		Q	25	10.4 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).	505.1
68	D25 F1		Q	5	10.8 (brs、1H)、9.08 (s、1H)、8.51 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.22 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.89 (s、1H)、7.6 (brs、1H)、7.50 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.19 (dd、J = 2.4および8.8 Hz、1H)、7.09 (d、J = 2.4 Hz、1H)、3.95 (s、3H)、2.92 (d、J = 3.6 Hz、3H)、2.16 (s、3H)。	505.2

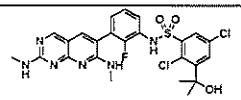
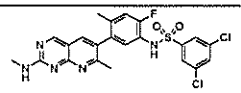
【表Ｉ－３２】

６９	Ｄ２７ Ｆ１		Ｑ	４７	１０．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．０および１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄｄ、Ｊ＝２．８および８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、２．９１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	４９０．１
７０	Ｄ２８ 		Ｑ	４５	１０．２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	４７３．１

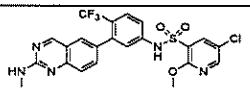
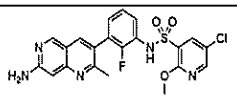
【表Ｉ－３３】

71	D28 		Q	25	10.6 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	555.1 557.1
72	D28 		Q	26	10.8 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (brm, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	523.1 525.1
73	C5 H3		P	6	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 3.81 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).	522.2

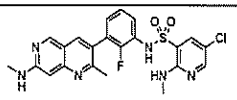
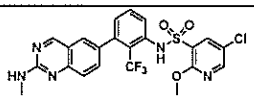
【表Ｉ－３４】

７４	Ｃ５　Ｈ８		Ｐ	１７	１０．６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｓ，１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｍ，　３Ｈ），　６．３９　（ｍ，　１Ｈ），　５．６０　（ｓ，　１Ｈ），　２．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５２　（ｓ，　６Ｈ）．	５６５．２
７５	Ｂ３　Ｇ６		Ｐ	３６	９．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝　１１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１４　（ｓ，　３Ｈ），　１．９２　（ｓ，　３Ｈ）．　ＮＨ欠損	５０６．０

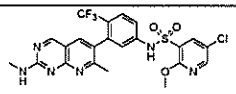
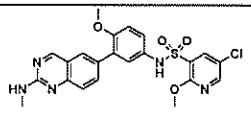
【表Ｉ－３５】

７６	Ｄ２４ Ｆ１		Ｑ	１７	１１．２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	５２４．２
７７	Ｂ２８ Ｇ１３		Ｐ ＆ Ｔ	１８	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）．	４７４．０

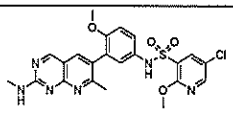
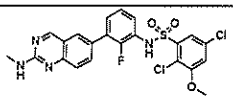
【表Ｉ－３６】

７８	Ｂ２９ Ｇ１６		Ｐ	２２	１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｔｄ、Ｊ＝２．１および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７２（ｑ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．８５（ｄ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）。	４８７．０
７９	Ｄ２１ Ｆ１		Ｑ	３	１０．３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	５２４．２

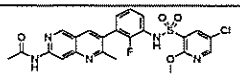
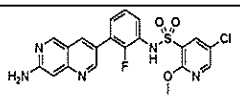
【表Ｉ－３７】

８０	Ｄ２９ Ｆ１		Ｑ	１２	１１．２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．	５３９．２
８１	Ｄ３０ Ｆ１		Ｑ	２４	１０．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．１１（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝２．０および８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｍ、２Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）、２．９１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	４８６．２

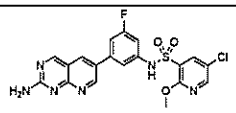
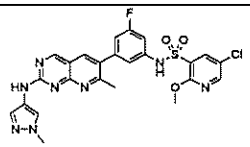
【表Ｉ－３８】

８２	Ｄ２　Ｆ１		Ｑ	９	１０．３　（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．０７　（ｓ、１Ｈ）、８．４９　（ｄ、Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９　（ｄ、Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４　（ｓ、１Ｈ）、７．７　（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．１２　（ｄｄ、Ｊ　＝　２．４および８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２　（ｄ、Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９　（ｄ、Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８　（ｓ、３Ｈ）、３．６５　（ｓ、３Ｈ）、２．９１　（ｄ、Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ、３Ｈ）、２．１７　（ｓ、３Ｈ）。	５０１．２
８３	Ｄ２８　Ｆ３		Ｑ	１０	１１．９　（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．６７　（ｓ，１Ｈ），７．８８　（ｓ，１Ｈ），７．７２　（ｄ，Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５　（ｍ，２Ｈ），７．４７　（ｄ，Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．４　（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２３　（ｍ，２Ｈ），３．９４　（ｓ，３Ｈ），２．９０　（ｄ，Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，３Ｈ）．	５０７．２

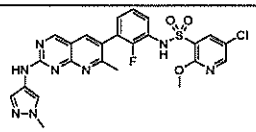
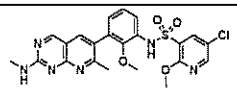
【表Ｉ－３９】

８４	Ｅ１１ Ｆ１		Ｑ	９２	１０．８（ｓ，１Ｈ），１０．５（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｍ，２Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．	５１６．０
８５	Ｂ３３ Ｇ１３		Ｐ ＆ Ｔ	１０	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．	４６０．０

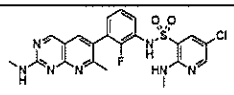
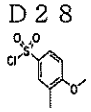
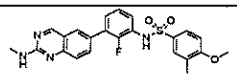
【表Ｉ－４０】

８６	Ｂ３４ Ｇ９		Ｐ	３３	１１．０（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ）．	４６１．０
８７	Ｂ６　Ｇ９		Ｐ	５７	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．０（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），６．８９－６．９７（ｍ，３Ｈ），３．８９（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）	５５５．２

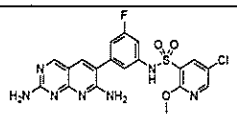
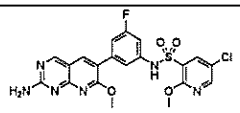
【表Ｉ－４１】

８８	Ｂ６　Ｇ１３		Ｐ	６１	１０．４　（ｓ，　１Ｈ），　１０．０　（ｓ，１Ｈ），　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｍ，２Ｈ），　３．８８　（ｍ，　３Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ），　２．１３　（ｓ，　３Ｈ）	５５５．２
８９	Ｂ５　Ｇ１５		Ｐ＆Ｒ	２６	９．９０　（ｓ、　１Ｈ）、　９．０７　（ｓ、１Ｈ）、　８．５１　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．９８　（ｍ、　２Ｈ）、　７．７１　（ｓ、　１Ｈ）、　７．３８　（ｄｄ、　Ｊ　＝　１．７および８．０　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．２０　（ｔ、　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ、　１Ｈ　）、　７．１３　（ｄ、　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　４．００　（ｓ、　３Ｈ）、　３．０９　（ｓ、　３Ｈ）、　２．９１　（ｄ、　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ、　３Ｈ）、　２．０７　（ｓ、　３Ｈ）。	５０１．０

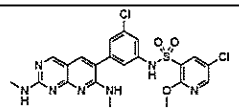
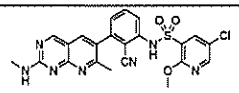
【表Ｉ－４２】

９０	Ｂ３６ Ｇ１６		Ｐ	６１	１０．５（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）．	４８８．２
９１	Ｄ２８ 		Ｑ	７８	１０．１（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝２．４ａｎｄ８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．	４５３．１

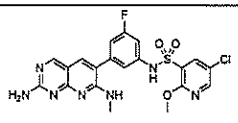
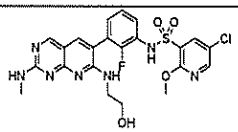
【表Ｉ－４３】

９２	Ｂ３７ Ｇ９		Ｐ	７	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８９（ｍ，２Ｈ），６．７（ｓ，２Ｈ），６．５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．	４７６．１
９３	Ｂ３９ Ｇ９		Ｐ	６	１０．８（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．	４９１．０

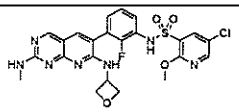
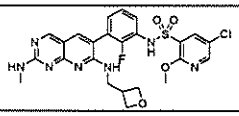
【表Ｉ－４４】

９４	Ｄ３１ Ｆ１		Ｑ	７	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）	５２０．１
９５	Ｄ９　Ｆ１		Ｑ ＆ Ｒ	２７	９．１１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，２Ｈ），６．６７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．	４９６．１

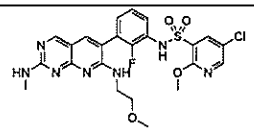
【表Ｉ－４５】

９６	Ｂ３８ Ｇ９		Ｐ	１２	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｂｒｓ，２Ｈ），６．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	４９０．０
９７	Ｂ１７ Ｇ１３		Ｐ	４６	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１９（ｍ，３Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	５３４．２

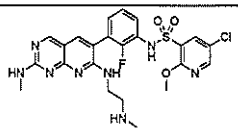
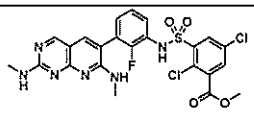
【表Ｉ－４６】

９８	Ｂ１８ Ｇ１３		Ｐ	２３	１０．０１（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）７．５９（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．１３（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｂｒｍ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、２Ｈ）、３．８５（ｍ、３Ｈ）、３．５０（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２（ｓ、１Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）－２つのＮＨ欠損：高温ＮＭＲ（７０ °Ｃ）。	５４６．２
９９	Ｂ１９ Ｇ１３		Ｐ	２６	アトロプ異性体のためＮＭＲが複雑化	５６０．２

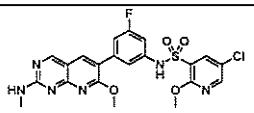
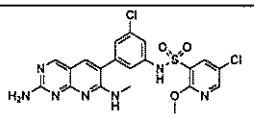
【表Ｉ－４７】

１００	Ｂ３５ Ｇ１３		Ｐ	２７	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．	５４８．２

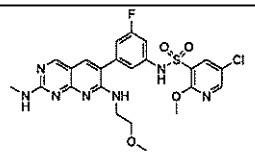
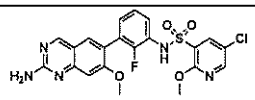
【表Ｉ－４８】

１０１	Ｂ２０ Ｇ１３		Ｐ	３６	８．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｂｒｍ，１Ｈ），６．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｂｒｍ，２Ｈ），３．０６（ｂｒｍ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）．　２つのＮＨ欠損	５４７．２
１０２	Ｄ３６ Ｆ１２		Ｑ	１８	１０．８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５６５．０

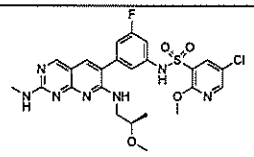
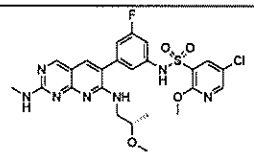
【表Ｉ－４９】

１０３	Ｂ３２ Ｇ９		Ｐ	２０	１０．８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ）２．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	５０４．９
１０４	Ｄ３７ Ｆ１		Ｑ	３１	１０．９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．７（ｓ，２Ｈ），６．６（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ）．	５０５．８

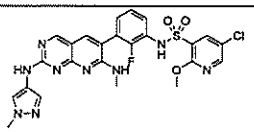
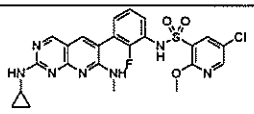
【表Ｉ－５０】

１０５	Ｄ３８ Ｆ１		Ｑ	３２	１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９５（ｍ，３Ｈ），６．５（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｂｒｓ，３Ｈ）．	５４８．０
１０６	Ｂ４１ Ｇ１３		Ｐ	１６	１０．３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．	４８９．９

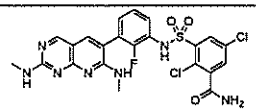
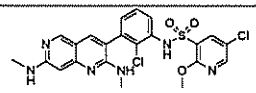
【表Ｉ－５１】

１０７	Ｄ３９ Ｆ１		Ｑ	２８	１１．０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４－６．０２（ｍ，３Ｈ），６．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５６１．９
１０８	Ｄ４０ Ｆ１		Ｑ	４６	１１．０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７（ｍ，３Ｈ），６．２６（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５６２．１

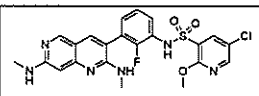
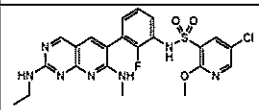
【表Ｉ－５２】

１１０	１０９Ａ 		Ｖ	５３	１０．３　（ｓ、１Ｈ）、９．４５　（ｓ、１Ｈ）、８．６６　（ｓ、１Ｈ）、８．４２　（ｄ、Ｊ＝２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３　（ｄ、Ｊ＝２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７　（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．４９　（ｂｒｓ　、１Ｈ）、７．４８　（ｓ、１Ｈ）、７．３２　（ｔｄ、Ｊ＝１．９および７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９　（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７１４　（ｍ、１Ｈ）、６．５１　（ｂｒｍ、１Ｈ）、３．８４　（ｓ、３Ｈ）、３．７７　（ｓ、３Ｈ）、２．７９　（ｄ、Ｊ＝４．５　Ｈｚ、３Ｈ）	５７０．２
１１１	１０９Ａ 		Ｖ	２４	１０．４　（ｓ、１Ｈ）、８．６２　（ｓ、１Ｈ）、８．４４　（ｓ、１Ｈ）、８．０８　（ｓ、１Ｈ）、７．４９　（ｍ、２Ｈ）、７．４１　（ｓ，１Ｈ），７．３４　（ｓ，１Ｈ），７．２４　（ｓ，１Ｈ），６．４３　（ｓ，１Ｈ），３．８９　（ｓ，３Ｈ），２．８３　（ｍ，４Ｈ），０．７１　（ｍ，２Ｈ），０．５０　（ｍ，２Ｈ）．	５３０．２

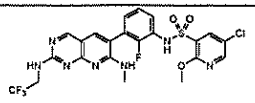
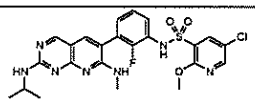
【表Ｉ－５３】

１１２	Ｂ１５ Ｇ２０		Ｐ ＆ Ｔ	３６	１０．８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｂｒｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｂｒｍ，１Ｈ），７．２１（ｂｒｍ，３Ｈ），６．４９（ｂｒｍ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５５０．０
１１３	Ｂ５１ Ｇ２１		Ｐ ＆ Ｔ	４７	１０．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４９（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｍ、３Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝１．９および７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．４２（ｍ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｂｒｍ、１Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、２．８０（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、６Ｈ）。	５１９．０

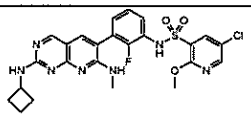
【表Ｉ－５４】

１１４	Ｂ５１ Ｇ１３		Ｐ ＆ Ｔ	６０	１０．４　（ｓ、　１Ｈ）、　８．４８　（ｄ、Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ、１Ｈ）、　８．４０　（ｓ、　１Ｈ）、　８．０９　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ　）、　７．４７　（ｓ、　１Ｈ）、　７．３６　（ｄｔ、　Ｊ　＝　１．９および７．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．２４　（ｔ、Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、　７．１９　（ｍ、　１Ｈ）、　６．４２　（ｍ、　１Ｈ）、６．２０　（ｓ、　１Ｈ）、　６．１２　（ｍ、１Ｈ）、　３．９１　（ｓ、　３Ｈ）、　２．７９　（ｄ、　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ、　６Ｈ）。	５０３．２
１１５	１０９Ａ ＥｔＮＨ２		Ｖ	３８	１０．３　（ｓ、　１Ｈ）、　８．５５　（ｓ、１Ｈ）、　８．４２　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、　８．０３　（ｄ、　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ、　１Ｈ）、７．４２　（ｓ、　１Ｈ）、　７．３１　（ｄｔ、　Ｊ　＝　１．９および７．７　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．２８　（ｓ、１Ｈ）、　７．１８　（ｔ、　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ、　１Ｈ）、　７．１２　（ｍ、　１Ｈ）、６．４６　（ｂｒｓ、　１Ｈ）、　３．８４　（ｓ、３Ｈ）、　３．３１　（ｍ、　２Ｈ）、　２．７５　（ｄ、　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ、　３Ｈ）、１．０９　（ｔ、　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ、　３Ｈ）。	５１８．２

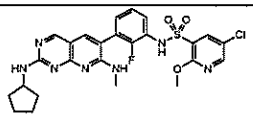
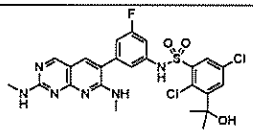
【表Ｉ－５５】

１１６	１０９Ａ 		Ｖ	１６	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．６４（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｔｄ、Ｊ＝１．７および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、４．１３～４．２０（ｍ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７５（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）。	５７２．２
１１７	１０９Ａ 		Ｖ	２５	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｔ、Ｊ＝１．８および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．３６（ｂｒｓ、１Ｈ）、４．１１（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７３（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．１１（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、６Ｈ）。	５３２．２

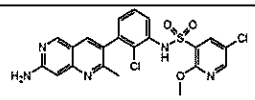
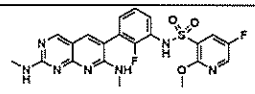
【表Ｉ－５６】

１１８	１０９Ａ 		Ｖ	２３	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｔ、Ｊ＝１．７および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、４．４５（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７４（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．２０（ｍ、２Ｈ）、１．９３（ｍ、２Ｈ）、１．５８（ｍ、２Ｈ）。	５４４．２

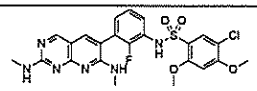
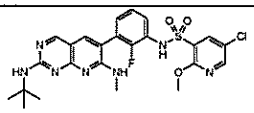
【表Ｉ－５７】

１１９	１０９Ａ 		Ｖ	３２	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｔ、Ｊ＝１．８および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３６（ｓ、１Ｈ）、４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７３（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４１～１．５０（ｍ、４Ｈ）	５５８．２
１２０	Ｄ４１ Ｆ１４		Ｑ	１０	１１．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｂｒｍ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｓ，６Ｈ）．	５６５．１

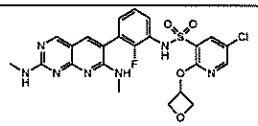
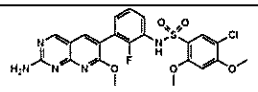
【表Ｉ－５８】

１２１	１２１Ｂ		Ｔ	２０	１０．３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．	４９０．０
１２２	Ｄ３６Ｆ４		Ｑ	５７	１０．４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．６０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４５（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｄｄ、Ｊ＝２．８および７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｔｄ、Ｊ＝１．６および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６～７．２５（ｍ、３Ｈ）、６．４３（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、２．８７（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）、２．８１（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	４８８．２

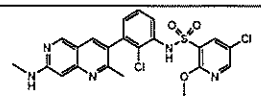
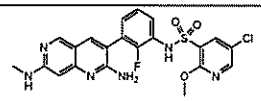
【表Ｉ－５９】

１２３	Ｄ３６ Ｆ１５		Ｑ	１６	９．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｂｒｍ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｂｒｍ，２Ｈ），６．４４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５１９．１
１２４	１０９Ａ 		Ｖ	２８	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．	５４６．２

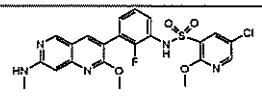
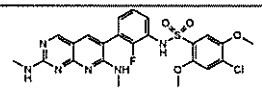
【表Ｉ－６０】

１２５	Ｄ３６ Ｆ５ 		Ｑ ＆ Ｖ	６	１０．５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２４（ｂｒｍ，３Ｈ），６．４７（ｂｒｍ，１Ｈ），５．５５（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５４６．１
１２６	Ｄ４２ Ｆ１５		Ｑ	２２	９．８９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｂｒｍ，１Ｈ），７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．注：１つのＮＨプロトンが観察されなかった。	５１９．９

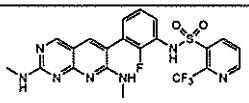
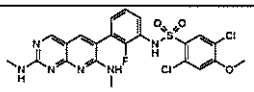
【表Ｉ－６１】

１２７	１２１Ａ NH_2		Ｖ	２８	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）．	５０４．０
１２８	Ｂ５２ Ｇ１３		Ｐ ＆ Ｔ	１１	１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｔｄ、Ｊ＝２．６および７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．２１（ｂｒｓ、２Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、２．７９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）。	４８９．２

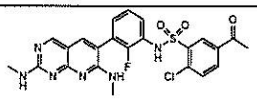
【表Ｉ－６２】

１２９	Ｂ５４ Ｇ１３		Ｐ	６３	１０．４（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｔｄ、Ｊ＝１．９および７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）。	５０４．０
１３０	Ｄ３６ Ｆ１５		Ｑ	２０	９．９９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ）７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）	５３３．０

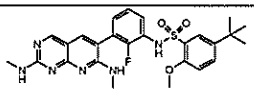
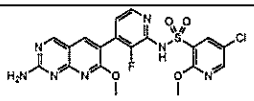
【表Ｉ－６３】

１３１	Ｄ３６ 		Ｑ	１０	１０．８（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，４Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５０８．２
１３２	Ｄ３６ 		Ｑ	１８	１０．６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５３７．２

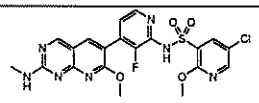
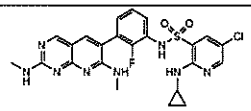
【表Ｉ－６４】

１３３	Ｄ３６ 		Ｑ	３２	１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｄｄ、Ｊ＝２．２および８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｔｄ、Ｊ＝１．８および７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｓ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．７９（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）。	５１５．２

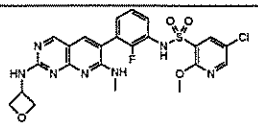
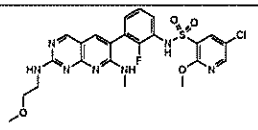
【表Ｉ－６５】

１３４	Ｄ３６ 		Ｑ	３２	９．９２（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．６および８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．３７（ｔｄ、Ｊ＝１．７および７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８３（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．２２（ｓ、９Ｈ）。	５２５．２
１３５	Ｃ６Ｈ６		Ｐ	１１	８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｂｒｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）．高温で。注：１つのＮＨプロトンが観察されなかった。	４９２．０

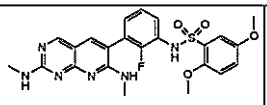
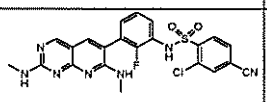
【表Ｉ－６６】

１３６	Ｃ７　Ｈ６		Ｐ	５	８．９８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｂｒｍ，　１Ｈ），　７．４６　（ｂｒｍ，　１Ｈ），　７．０７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　２．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．　高温で。注：１つのＮＨプロトンが観察されなかった。	５０６．０
１３７	Ｄ３６　Ｆ５		Ｑ　＆　Ｖ	３２	１０．３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．６０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｂｒｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｂｒｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｂｒｍ，　１Ｈ），　６．６８　（ｂｒｍ，　１Ｈ），　６．１６　（ｂｒｍ，　１Ｈ），　２．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　０．７２　（ｍ，　２Ｈ），　０．４４　（ｍ，　２Ｈ）．　高温で。	５２９．１

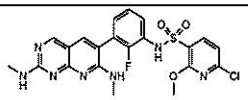
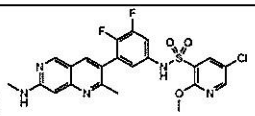
【表Ｉ－６７】

１３８	１０９Ａ 		Ｖ	３３	８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３９（ｂｒｓ，１Ｈ），５．００（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｍ，４Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５４６．２
１３９	１０９Ａ 		Ｖ	７３	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｂｒｍ，４Ｈ），３．２１（ｍ，３Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５４８．２

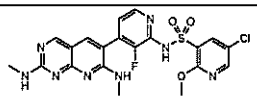
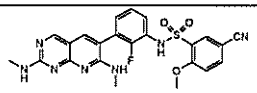
【表Ｉ－６８】

１４０	Ｄ３６ 		Ｑ	３９	９．９４（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｔｄ、Ｊ＝１．７および７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．２１～７．１２（ｍ、３Ｈ）、７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８２（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）。	４９９．２
１４１	Ｄ３６ 		Ｑ	１７	１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、Ｊ＝１．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄｄ、Ｊ＝１．６および８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．１５（ｍ、４Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．８２（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）。	４９８．０

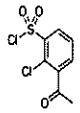
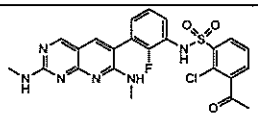
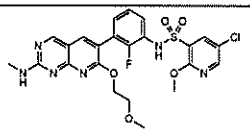
【表Ｉ－６９】

１４２	Ｄ３６ 		Ｑ	２９	１０．４　（ｓ、１Ｈ）、８．６０　（ｓ、１Ｈ）、８．０９　（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５　（ｓ、１Ｈ）、７．３５　（ｔｄ、Ｊ＝１．８および７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．２０　（ｍ、３Ｈ）、７．１６　（ｍ、１Ｈ）、６．４４　（ｓ、１Ｈ）、３．９１　（ｓ、３Ｈ）、２．８６　（ｄ、Ｊ＝４．８　Ｈｚ、３Ｈ）、２．８２　（ｄ、Ｊ＝４．５　Ｈｚ、３Ｈ）。	５０４．２
１４３	Ｂ２３ Ｇ２２ 		Ｐ ＆ Ｖ	９	１０．９　（ｓ，１Ｈ），８．８７　（ｓ，１Ｈ），８．５３　（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１　（ｄ，Ｊ＝２．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９　（ｓ，１Ｈ），７．２０　（ｍ，１Ｈ），６．９５　（ｍ，２Ｈ），６．５３　（ｓ，１Ｈ），３．９７　（ｓ，３Ｈ），２．８５　（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．２６　（ｓ，３Ｈ）．	５０６．２

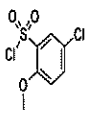
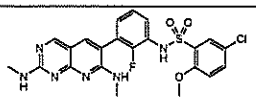
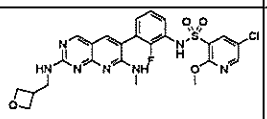
【表Ｉ－７０】

１４４	Ｃ５　Ｈ６		Ｐ	９	１１．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｂｒｍ，２Ｈ），６．５８（ｂｒｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．高温で。	５０５．２
１４５	Ｄ３６ 		Ｑ	２９	１０．２（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄｄ、Ｊ＝２．２および８．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、２．７９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．７３（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）。	４９４．２

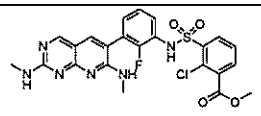
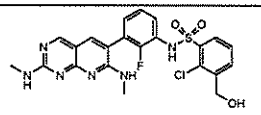
【表Ｉ－７１】

１４６	Ｄ３６ 		Ｑ	１０	１０．７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）．	５１５．０
１４７	Ｂ５６ Ｇ１３		Ｐ	１２	１０．１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．　高温で。	５４９．２

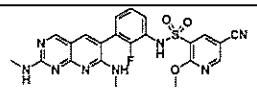
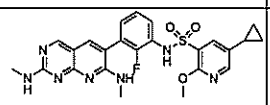
【表Ｉ－７２】

１４８	Ｄ３６ 		Ｑ	１０	１０．１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｂｒｍ，１Ｈ），６．４４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５０３．２
１４９	１０９Ａ 		Ｖ	６	８．８７（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｍ，１Ｈ），．７９（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．３１（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ）．	５６０．２

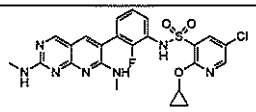
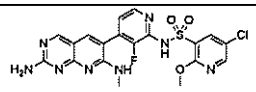
【表Ｉ－７３】

１５０	Ｄ３６ Ｆ６		Ｑ	６４	１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄｄ、Ｊ＝１．６および８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４６（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．８２（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）。	５３１．０
１５１	１５０		Ｓ	７	１０．５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）．	５０３．２

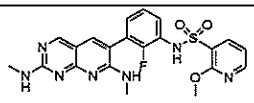
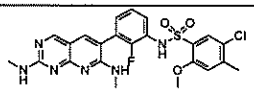
【表Ｉ－７４】

１５２	Ｄ３６ Ｆ８		Ｑ	１５	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｂｒｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．４２（ｂｒｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	４９５．３
１５３	Ｄ３６ Ｆ７		Ｑ	７	１０．２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｂｒｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｂｒｍ，１Ｈ），６．４１（ｂｒｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｍ，２Ｈ），０．６４（ｍ，２Ｈ）．	５１０．３

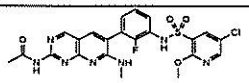
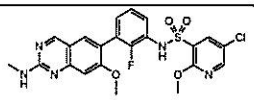
【表Ｉ－７５】

１５４	Ｄ３６ Ｆ５ 		Ｑ ＆ Ｖ	４	１０．３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｂｒｍ，１Ｈ），４．３３（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｍ，２Ｈ），０．６５（ｍ，２Ｈ）．	５３０．３
１５５	Ｃ８Ｈ６		Ｐ	３	８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｂｒｍ，１Ｈ），６．４２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．２つのＮＨプロトンが高温で観察されなかった。	４９１．２

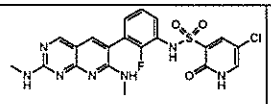
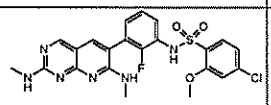
【表Ｉ－７６】

１５６	Ｄ３６ Ｆ９		Ｑ	１０	１０．２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｂｒｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｂｒｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．３７（ｂｒｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	４７０．３
１５７	Ｄ３６ 		Ｑ	１３	１０．０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｂｒｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．	５１７．２

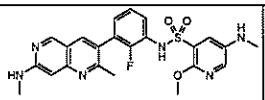
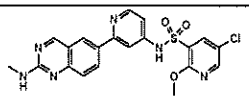
【表Ｉ－７７】

１５８	Ｂ４０ Ｇ１３		Ｐ	３９	１０．５（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｂｒｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．	５３２．３
１５９	Ｂ５８ Ｇ１３		Ｐ	５７	１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒｍ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．	５０４．３

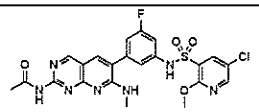
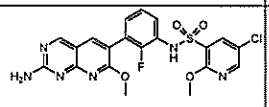
【表Ｉ－７８】

１６０	１６		ＢＢｒ３を用いたＤｅ－Ｍｅ	３６	１２．８０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．９２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．４１（ｂｒ ｍ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，３Ｈ）．	４９０．２
１６１	Ｄ３６ 		Ｑ	８	１０．０１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），６．３８（ｂｒ ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，３Ｈ）．	５０３．２

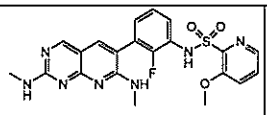
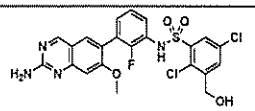
【表Ｉ－７９】

１６２	Ｂ２３ Ｇ１３ $\backslash NH_2$	 副生物	Ｐ ＆ Ｖ	１２	９．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，３Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．	４８３．２
１６３	Ｃ４　Ｈ７		Ｐ	２０	９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．７３（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．スルホンアミドＮＨは観察されなかった。	４５７．０

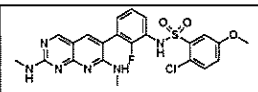
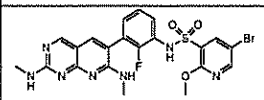
【表Ｉ－８０】

１６４	Ｂ４０ Ｇ９		Ｐ	４	１１．０（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），６．９０－７．００（ｍ，４Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．	５３２．３
１６５	Ｂ３９ Ｇ１３		Ｐ	１０	１０．４（ｓ、１Ｈ）、８．９６（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｔｄ、Ｊ＝２．０および８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１５（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）。	４９１．２

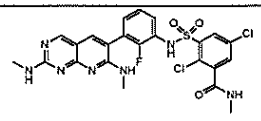
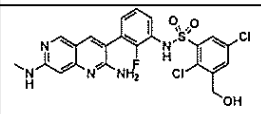
【表Ｉ－８１】

１６６	Ｂ１５ Ｇ２３		Ｐ	３４	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．６１（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄｄ、Ｊ＝１．２および４．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝４．５および８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｔｄ、Ｊ＝１．８および７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、７．１４（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、２．８７（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）。	４７０．２
１６７	Ｂ４１ Ｇ２４		Ｐ ＆ Ｘ	３０	１０．３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｂｒｓ，２Ｈ），５．４９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．高温で。	５２３．２

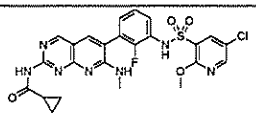
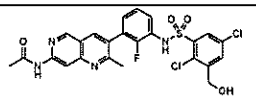
【表Ｉ－８２】

１６８	Ｄ３６ Ｆ１１		Ｑ	９	１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｂｒｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．２８（ｍ，４Ｈ），６．４５（ｂｒｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	５０３．３
１６９	Ｄ３６ Ｆ１０		Ｑ	２２	１０．４（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	５４８．３ ５５０．３

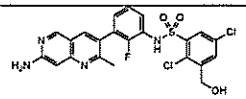
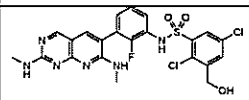
【表Ｉ－８３】

１７０	Ｄ３６ Ｆ１６		Ｑ	２	８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｂｒｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｂｒｍ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｍ，１Ｈ），６．１４（ｂｒｍ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＮＨプロトンは高温で観察されなかった。	５６４．３
１７１	Ｂ３１ Ｇ１７		Ｐ，Ｔ＆Ｓ	１５	１０．８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），６．５３（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｓ，２Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ）．	５２３．０

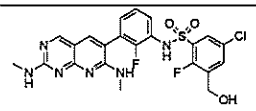
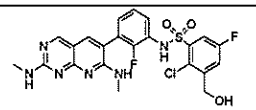
【表Ｉ－８４】

１７２	Ｂ５９ Ｇ１３		Ｐ	１	１０．８（ｓ、１Ｈ）、１０．４（ｓ、１Ｈ）、８．９３（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｍ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．４１（ｔｄ、Ｊ＝１．９および７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９～７．３０（ｍ、２Ｈ）、６．９０（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．１８～２．２７（ｍ、１Ｈ）、０．７９～０．８７（ｍ、４Ｈ）。	５５８．０
１７３	Ｅ１１ Ｆ１７		Ｑ ＆ Ｘ	６０	１０．５（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），５．５０（ｂｒｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）、高温で。	５４９．３

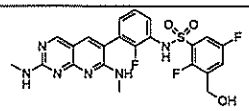
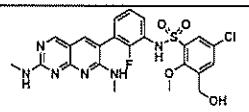
【表Ｉ－８５】

１７４	１７３		X（at ６０°C）	８２	１０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｂｒｍ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｂｒｓ，２Ｈ），５．４６（ｂｒｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．　高温で。	５０５．１
１７５	Ｂ１５Ｇ２４		P＆X	３１	１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｔｄ、Ｊ＝１．８および７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０～７．２７（ｍ、３Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．７４（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８３（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）。	５３７．０

【表Ｉ－８６】

１７６	Ｂ１５ Ｇ２５		Ｐ ＆ Ｘ	１９	１０．８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｍ，１Ｈ），７．６５（ｂｒｍ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｂｒｍ，３Ｈ），６．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），５．６０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．	５２１．４
１７７	Ｂ１５ Ｇ２６		Ｐ ＆ Ｘ	６０	１０．７（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．６０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝３．２および８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｂｒｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｂｒｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｂｒｍ、３Ｈ）、６．４４（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．７２（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８３（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	５２１．４

【表Ｉ－８７】

１７８	Ｂ１５ Ｇ２７		Ｐ ＆ Ｘ	７８	１０．７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒｍ，１Ｈ），７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｍ，３Ｈ），６．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），５．５９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）．	５０５．４
１７９	Ｂ１５ Ｇ２８		Ｐ ＆ Ｘ	２２	１０．３（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｔｄ、Ｊ＝１．６および８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｂｒｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６（ｂｒｍ、１Ｈ）、５．５２（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）。	５３３．１

【０３３１】

実施例１８０。ＧＣＮ２の生化学的アッセイ

ＧＣＮ２キナーゼの活性は、ＴＲ－ＦＲＥＴキナーゼ活性アッセイ（例えば、Ｒｉｄｄｌｅ他Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００６）３５６（１）１０８－１１６）を使用して決定した。アッセイは、２ｎＭ ＧＣＮ２（Ｃａｒｎａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）、１３０ｎＭ ＧＦＰ－ＥＩｆ２ａ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）、０．２ｍｇ／ｍＬのＥ．ｃｏｌｉ ｔＲＮＡ（ｓｉｇｍａ社）、およびキナーゼ緩衝液中の１ｍＭ ＡＴＰ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を使用して、３８４ウェルプレート（１３ｕＬのアッセイ体積）で実施された。ＧＣＮ２の阻害を、３時間のインキュベーション後に、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度０．５％ＤＭＳＯ）を加えることに

よって測定した。ＥＴＤＡを含有するキナーゼ緩衝液中（最終アッセイ濃度２０ｍＭ）のＴｂ－ｐｅＩＦ２ａ（ｐＳｅｒ５２）抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）（最終アッセイ濃度２ｎＭ）を加えた。室温で６０分のインキュベーション後、３４０ｎｍの励起波長および４９０ｎｍおよび５２０ｎｍの放射波長を使用して、ＴＲ－ＦＲＥＴをモニタリングした。化合物の各濃度での放射比（５２０／４９０）を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ社ソフトウェア）を使用して、四つのパラメータのシグモイド曲線をデータに適合させることによって、算出した。

【０３３２】

配列番号：１　－　ＧＣＮ２タンパク質配列（残基１～１６４９、Ｎ末端のＧＳＴタグを有するＧ５５６Ｅ）

ＭＡＰＩＬＧＹＷＫＩＫＧＬＶＱＰＴＲＬＬＥＹＬＥＥＫＹＥＥＨＬＹＥＲＤＥＧＤＫ
ＷＲＮＫＫＦＥＬＧＬＥＦＰＮＬＰＹＹＩＤＧＤＶＫＬＴＱＳＭＡＩＩＲＹＩＡＤＫＨＮ
ＭＬＧＧＣＰＫＥＲＡＥＩＳＭＬＥＧＡＶＬＤＩＲＹＧＶＳＲＩＡＹＳＫＤＦＥＴＬＫＶ
ＤＦＬＳＫＬＰＥＭＬＫＭＦＥＤＲＬＣＨＫＴＹＬＮＧＤＨＶＴＨＰＤＦＭＬＹＤＡＬＤ
ＶＶＬＹＭＤＰＭＣＬＤＡＦＰＫＬＶＣＦＫＫＲＩＥＡＩＰＱＩＤＫＹＬＫＳＳＫＹＩＡ
ＷＰＬＱＧＷＱＡＴＦＧＧＧＤＨＰＰＫＳＤＬＥＶＬＦＱＧＰＬＧＡＭＧＳＧＩＱＲＰＴ
ＳＴＳＳＬＶＭＡＧＧＲＧＡＰＧＲＧＲＤＥＰＰＥＳＹＰＱＲＱＤＨＥＬＱＡＬＥＡＩＹ
ＧＡＤＦＱＤＬＲＰＤＡＣＧＰＶＫＥＰＰＥＩＮＬＶＬＹＰＱＧＬＴＧＥＥＶＹＶＫＶＤ
ＬＲＶＫＣＰＰＴＹＰＤＶＶＰＥＩＥＬＫＮＡＫＧＬＳＮＥＳＶＮＬＬＫＳＲＬＥＥＬＡ
ＫＫＨＣＧＥＶＭＩＦＥＬＡＹＨＶＱＳＦＬＳＥＨＮＫＰＰＰＫＳＦＨＥＥＭＬＥＲＲＡ
ＱＥＥＱＱＲＬＬＥＡＫＲＫＥＥＱＥＱＲＥＩＬＨＥＩＱＲＲＫＥＥＩＫＥＥＫＫＲＫＥ
ＭＡＫＱＥＲＬＥＩＡＳＬＳＮＱＤＨＴＳＫＫＤＰＧＧＨＲＴＡＡＩＬＨＧＧＳＰＤＦＶ
ＧＮＧＫＨＲＡＮＳＳＧＲＳＲＲＥＲＱＹＳＶＣＮＳＥＤＳＰＧＳＣＥＩＬＹＦＮＭＧＳ
ＰＤＱＬＭＶＨＫＧＫＣＩＧＤＥＱＬＧＫＬＶＹＮＡＬＥＴＡＴＧＧＦＶＬＬＹＥＷＶＬ
ＱＷＱＫＫＭＧＰＦＬＴＳＱＥＫＥＫＩＤＫＣＫＫＱＩＱＧＴＥＴＥＦＮＳＬＶＫＬＳＨ
ＰＮＶＶＲＹＬＡＭＮＬＫＥＱＤＤＳＩＶＶＤＩＬＶＥＨＩＳＧＶＳＬＡＡＨＬＳＨＳＧ
ＰＩＰＶＨＱＬＲＲＹＴＡＱＬＬＳＧＬＤＹＬＨＳＮＳＶＶＨＫＶＬＳＡＳＮＶＬＶＤＡ
ＥＧＴＶＫＩＴＤＹＳＩＳＫＲＬＡＤＩＣＫＥＤＶＦＥＱＴＲＶＲＦＳＤＮＡＬＰＹＫＴ
ＧＫＫＧＤＶＷＲＬＧＬＬＬＬＳＬＳＱＧＱＥＣＧＥＹＰＶＴＩＰＳＤＬＰＡＤＦＱＤＦ
ＬＫＫＣＶＣＬＤＤＫＥＲＷＳＰＱＱＬＬＫＨＳＦＩＮＰＱＰＫＭＰＬＶＥＱＳＰＥＤＳ
ＧＧＱＤＹＶＥＴＶＩＰＳＮＲＬＰＳＡＡＦＦＳＥＴＱＲＱＦＳＲＹＦＩＥＦＥＥＬＱＬ
ＬＧＫＧＡＦＧＡＶＩＫＶＱＮＫＬＤＧＣＣＹＡＶＫＲＩＰＩＮＰＡＳＲＱＦＲＲＩＫＧ
ＥＶＴＬＬＳＲＬＨＨＥＮＩＶＲＹＹＮＡＷＩＥＲＨＥＲＰＡＧＰＧＴＰＰＰＤＳＧＰＬ
ＡＫＤＤＲＡＡＲＧＱＰＡＳＤＴＤＧＬＤＳＶＥＡＡＡＰＰＰＩＬＳＳＳＶＥＷＳＴＳＧ
ＥＲＳＡＳＡＲＦＰＡＴＧＰＧＳＳＤＤＥＤＤＤＥＤＥＨＧＧＶＦＳＱＳＦＬＰＡＳＤＳ
ＥＳＤＩＩＦＤＮＥＤＥＮＳＫＳＱＮＱＤＥＤＣＮＥＫＮＧＣＨＥＳＥＰＳＶＴＴＥＡＶ
ＨＹＬＹＩＱＭＥＹＣＥＫＳＴＬＲＤＴＩＤＱＧＬＹＲＤＴＶＲＬＷＲＬＦＲＥＩＬＤＧ
ＬＡＹＩＨＥＫＧＭＩＨＲＤＬＫＰＶＮＩＦＬＤＳＤＤＨＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＤＨＬＡ
ＦＳＡＤＳＫＱＤＤＱＴＧＤＬＩＫＳＤＰＳＧＨＬＴＧＭＶＧＴＡＬＹＶＳＰＥＶＱＧＳ
ＴＫＳＡＹＮＱＫＶＤＬＦＳＬＧＩＩＦＦＥＭＳＹＨＰＭＶＴＡＳＥＲＩＦＶＬＮＱＬＲ
ＤＰＴＳＰＫＦＰＥＤＦＤＤＧＥＨＡＫＱＫＳＶＩＳＷＬＬＮＨＤＰＡＫＲＰＴＡＴＥＬ
ＬＫＳＥＬＬＰＰＰＱＭＥＥＳＥＬＨＥＶＬＨＨＴＬＴＮＶＤＧＫＡＹＲＴＭＭＡＱＩＦ
ＳＱＲＩＳＰＡＩＤＹＴＹＤＳＤＩＬＫＧＮＦＳＩＲＴＡＫＭＱＱＨＶＣＥＴＩＩＲＩＦ
ＫＲＨＧＡＶＱＬＣＴＰＬＬＬＰＲＮＲＱＩＹＥＨＮＥＡＡＬＦＭＤＨＳＧＭＬＶＭＬＰ
ＦＤＬＲＩＰＦＡＲＹＶＡＲＮＮＩＬＮＬＫＲＹＣＩＥＲＶＦＲＰＲＫＬＤＲＦＨＰＫＥ
ＬＬＥＣＡＦＤＩＶＴＳＴＴＮＳＦＬＰＴＡＥＩＩＹＴＩＹＥＩＩＱＥＦＰＡＬＱＥＲＮ
ＹＳＩＹＬＮＨＴＭＬＬＫＡＩＬＬＨＣＧＩＰＥＤＫＬＳＱＶＹＩＩＬＹＤＡＶＴＥＫＬ
ＴＲＲＥＶＥＡＫＦＣＮＬＳＬＳＳＮＳＬＣＲＬＹＫＦＩＥＱＫＧＤＬＱＤＬＭＰＴＩＮ
ＳＬＩＫＱＫＴＧＩＡＱＬＶＫＹＧＬＫＤＬＥＥＶＶＧＬＬＫＫＬＧＩＫＬＱＶＬＩＮＬ

ＧＬＶＹＫＶＱＱＨＮＧＩＩＦＱＦＶＡＦＩＫＲＲＱＲＡＶＰＥＩＬＡＡＧＧＲＹＤＬＬ
ＩＰＱＦＲＧＰＱＡＬＧＰＶＰＴＡＩＧＶＳＩＡＩＤＫＩＳＡＡＶＬＮＭＥＥＳＶＴＩＳ
ＳＣＤＬＬＶＶＳＶＧＱＭＳＭＳＲＡＩＮＬＴＱＫＬＷＴＡＧＩＴＡＥＩＭＹＤＷＳＱＳ
ＱＥＥＬＱＥＹＣＲＨＨＥＩＴＹＶＡＬＶＳＤＫＥＧＳＨＶＫＶＫＳＦＥＫＥＲＱＴＥＫ
ＲＶＬＥＴＥＬＶＤＨＶＬＱＫＬＲＴＫＶＴＤＥＲＮＧＲＥＡＳＤＮＬＡＶＱＮＬＫＧＳ
ＦＳＮＡＳＧＬＦＥＩＨＧＡＴＶＶＰＩＶＳＶＬＡＰＥＫＬＳＡＳＴＲＲＲＹＥＴＱＶＱ
ＴＲＬＱＴＳＬＡＮＬＨＱＫＳＳＥＩＥＩＬＡＶＤＬＰＫＥＴＩＬＱＦＬＳＬＥＷＤＡＤ
ＥＱＡＦＮＴＴＶＫＱＬＬＳＲＬＰＫＱＲＹＬＫＬＶＣＤＥＩＹＮＩＫＶＥＫＫＶＳＶＬ
ＦＬＹＳＹＲＤＤＹＹＲＩＬＦ

【０３３３】

実施例１８１。ＰＥＲＫの生化学的アッセイ

ＰＥＲＫキナーゼの活性を、ＮＡＤＨのＡＴＰ加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイ（例えば、Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ 他Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００）２８９：１９３８－１９４２）を使用して、分光学的に決定した。アッセイを、３８４ウェルプレート（最終体積１００μＬ）において、アッセイ緩衝液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．５、１５ｍＭ $MgCl_2$、０．５ｍＭ ＤＴＴ、０．００４％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、および０．００４％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）中の１０ ｎＭ ＰＥＲＫ（Ｂｅｒｙｌｌｉｕｍ社）、０．２５ｍｇ／ｍＬのミエリン塩基性タンパク質、１．５単位のピルビン酸キナーゼ、２．１単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２８ｍＭのＮＡＤＨ、および１ｍＭのＡＴＰを使用して実施した。ＰＥＲＫの阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度１％ＤＭＳＯ）を加えることによって測定した。３４０ｎｍでの吸収の減少を、６時間、３０℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）上で連続的にモニターした。反応速度を、２～３時間の時間枠を使用して算出した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ社ソフトウェア）のソフトウェアルーチンを使用して算出した。

【０３３４】

配列番号：２ － ＰＥＲＫタンパク質配列（残基５６３～１１１５、配列ＩＤ：ＮＭ＿００４８３６）

ＭＳＰＩＬＧＹＷＫＩＫＧＬＶＱＰＴＲＬＬＥＹＬＥＥＫＹＥＥＨＬＹＥＲＤＥＧＤＫ
ＷＲＮＫＫＦＥＬＧＬＥＦＰＮＬＰＹＹＩＤＧＤＶＫＬＴＱＳＭＡＩＩＲＹＩＡＤＫＨＮ
ＭＬＧＧＣＰＫＥＲＡＥＩＳＭＬＥＧＡＶＬＤＩＲＹＧＶＳＲＩＡＹＳＫＤＦＥＴＬＫＶ
ＤＦＬＳＫＬＰＥＭＬＫＭＦＥＤＲＬＣＨＫＴＹＬＮＧＤＨＶＴＨＰＤＦＭＬＹＤＡＬＤ
ＶＶＬＹＭＤＰＭＣＬＤＡＦＰＫＬＶＣＦＫＫＲＩＥＡＩＰＱＩＤＫＹＬＫＳＳＫＹＩＡ
ＷＰＬＱＧＷＱＡＴＦＧＧＧＤＨＰＰＫＳＤＬＶＰＲＧＳＫＹＤＳＶＳＧＥＡＮＤＳＳＷ
ＮＤＩＫＮＳＧＹＩＳＲＹＬＴＤＦＥＰＩＱＣＬＧＲＧＧＦＧＶＶＦＥＡＫＮＫＶＤＤＣ
ＮＹＡＩＫＲＩＲＬＰＮＲＥＬＡＲＥＫＶＭＲＥＶＫＡＬＡＫＬＥＨＰＧＩＶＲＹＦＮＡ
ＷＬＥＡＰＰＥＫＷＱＥＫＭＤＥＩＷＬＫＤＥＳＴＤＷＰＬＳＳＰＳＰＭＤＡＰＳＶＫＩ
ＲＲＭＤＰＦＳＴＫＥＨＩＥＩＩＡＰＳＰＱＲＳＲＳＦＳＶＧＩＳＣＤＱＴＳＳＳＥＳＱ
ＦＳＰＬＥＦＳＧＭＤＨＥＤＩＳＥＳＶＤＡＡＹＮＬＱＤＳＣＬＴＤＣＤＶＥＤＧＴＭＤ
ＧＮＤＥＧＨＳＦＥＬＣＰＳＥＡＳＰＹＶＲＳＲＥＲＴＳＳＳＩＶＦＥＤＳＧＣＤＮＡＳ
ＳＫＥＥＰＫＴＮＲＬＨＩＧＮＨＣＡＮＫＬＴＡＦＫＰＴＳＳＫＳＳＳＥＡＴＬＳＩＳＰ
ＰＲＰＴＴＬＳＬＤＬＴＫＮＴＴＥＫＬＱＰＳＳＰＫＶＹＬＹＩＱＭＱＬＣＲＫＥＮＬＫ
ＤＷＭＮＧＲＣＴＩＥＥＲＥＲＳＶＣＬＨＩＦＬＱＩＡＥＡＶＥＦＬＨＳＫＧＬＭＨＲＤ
ＬＫＰＳＮＩＦＦＴＭＤＤＶＶＫＶＧＤＦＧＬＶＴＡＭＤＱＤＥＥＥＱＴＶＬＴＰＭＰＡ
ＹＡＲＨＴＧＱＶＧＴＫＬＹＭＳＰＥＱＩＨＧＮＳＹＳＨＫＶＤＩＦＳＬＧＬＩＬＦＥＬ
ＬＹＰＦＳＴＱＭＥＲＶＲＴＬＴＤＶＲＮＬＫＦＰＰＬＦＴＱＫＹＰＣＥＹＶＭＶＱＤＭ
ＬＳＰＳＰＭＥＲＰＥＡＩＮＩＩＥＮＡＶＦＥＤＬＤＦＰＧＫＴＶＬＲＱＲＳＲＳＬＳＳ
ＳＧＴＫＨＳＲＱＳＮＮＳＨＳＰＬＰＳＮ

【表１－１】

表１　例示的な化合物によるＧＣＮ２およびＰＥＲＫキナーゼの生化学的活性の阻害。

実施例番号	ＧＣＮ２ IC_{50}（ｎＭ）	ＰＥＲＫ IC_{50}（ｎＭ）
１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
３	＋	＋
４	＋	＋
５	＋＋	＋＋＋
６	＋＋	＋＋
７	＋＋＋	＋＋
８	＋	＋
９	＋	＋
１０	＋＋＋	＋＋＋＋
１１	＋	＋＋
１２	＋＋＋	＋＋＋＋
１３	＋＋＋	＋＋＋＋
１４	＋	＋＋
１５	＋	＋＋
１６	＋	＋＋
１７	＋＋＋	＋＋
１８	＋＋＋	＋＋＋＋
１９	＋	＋
２０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
２１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
２２	＋	＋
２３	＋	＋
２４	＋＋	＋＋
２５	＋	＋
２６	＋	＋
２７	＋	＋
２８	＋＋＋＋	＋＋
２９	＋＋	＋
３０	＋	＋＋
３１	＋	＋
３２	＋	＋
３３	＋	＋
３４	＋	＋＋
３５	＋	＋＋
３６	＋	＋
３７	＋＋＋＋	
３８	＋	＋＋

【表１－２】

３９	＋	＋＋
４２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
４３	＋＋＋＋	＋＋＋＋
４４	＋	＋
４５	＋	＋
４６	＋＋	＋＋＋＋
４７	＋	＋＋
４８	＋	＋＋
４９	＋	＋＋
５０	＋	＋
５１	＋	＋＋
５２	＋＋	＋＋
５３	＋	＋＋
５４	＋＋＋	＋＋
５５	＋＋＋	＋＋
５６	＋＋	＋
５７	＋	＋
５８	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５９	＋	＋＋
６０	＋＋	＋＋＋
６１	＋	＋
６２	＋	＋
６３	＋	＋
６４	＋	＋＋
６５	＋	＋＋
６６	＋	＋
６７	＋	＋
６８	＋	＋
６９	＋＋	＋
７０	＋＋＋＋	＋＋
７１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７２	＋＋	＋＋
７３	＋＋	＋＋
７４	＋＋	＋＋
７５	＋＋＋	＋＋
７６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７７	＋	＋
７８	＋	＋
７９	＋＋	＋＋
８０	＋＋＋	＋＋＋＋
８１	＋＋＋＋	＋＋＋＋

【表１－３】

８２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
８３	＋＋	＋
８４	＋	＋
８５	＋	＋
８６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
８７	＋	＋
８８	＋	＋
８９	＋＋	＋
９０	＋	＋
９１	＋＋＋＋	＋＋
９２	＋	＋
９３	＋	＋＋
９４	＋＋＋	＋＋＋＋
９５	＋	＋＋
９６	＋	＋＋
９７	＋	＋＋
９８	＋＋	＋＋＋
９９	＋＋	＋＋
１００	＋	＋＋
１０１	＋＋	＋＋＋＋
１０２	＋	＋＋
１０３	＋＋	＋＋
１０４	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１０５	＋＋	＋＋＋＋
１０６	＋	＋
１０７	＋＋＋	＋＋＋＋
１０８	＋＋＋	＋＋＋＋
１０９	＋	＋＋
１１０	＋	＋
１１１	＋	＋＋
１１２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１３	＋＋	＋＋
１１４	＋	＋
１１５	＋	＋
１１６	＋	＋＋
１１７	＋	＋＋
１１８	＋	＋＋
１１９	＋	＋＋
１２０	＋＋＋＋	
１２１	＋	＋
１２２	＋	＋＋

【表１－４】

１２３	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１２４	＋＋	
１２５	＋＋	＋＋＋
１２６	＋＋＋＋	＋＋＋
１２７	＋	＋
１２８	＋	＋
１２９	＋	＋
１３０	＋＋＋	
１３１	＋＋	
１３２	＋	＋
１３３	＋＋	＋＋
１３４	＋＋＋＋	
１３５	＋	＋＋
１３６	＋	＋＋
１３７	＋	＋＋
１３８	＋＋	
１３９	＋＋	
１４０	＋＋	
１４１	＋＋＋＋	
１４２	＋＋	＋＋
１４３	＋	＋
１４４	＋＋	＋＋
１４５	＋＋	＋＋＋
１４６	＋＋	
１４７	＋	＋＋
１４８	＋	＋
１４９	＋＋＋	
１５０	＋＋＋	
１５１	＋	＋＋
１５２	＋＋	
１５３	＋	＋＋
１５４	＋＋	＋＋
１５５	＋＋	＋＋
１５６	＋＋	＋＋＋
１５７	＋	
１５８	＋	＋＋
１５９	＋	＋
１６０	＋＋＋	＋＋＋＋
１６１	＋＋	＋＋
１６２	＋	＋＋
１６３	＋＋＋＋	＋＋＋＋

【表１－５】

１６４	＋	＋＋
１６５	＋	＋
１６６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１６７	＋	＋
１６８	＋	＋
１６９	＋	＋＋
１７０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１７１	＋	＋
１７２	＋＋	
１７３	＋	＋
１７４	＋	＋
１７５	＋	＋
１７６	＋	＋
１７７	＋	＋＋
１７８	＋	＋＋
１７９	＋	＋

【０３３５】

表１では、「＋」は、１００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋」は、１００ｎＭ超かつ５００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋」は、５００ｎＭ超かつ１０００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋＋」は、１０００ｎＭ超かつ１００００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指す。

【０３３６】

実施例１８２。ＧＣＮ２の細胞阻害のための表現型アッセイである、ＣＣＲＦ－ＣＥＭＡＳＮａｓｅ細胞増殖アッセイ。

ＣＣＲＦ－ＣＥＭ白血病細胞（カタログ番号ＣＣＬ－１１６）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、バージニア州マナッサス）から取得した。細胞を、３７ｏＣ、５％のＣＯ２および９５％の湿度で、１０％の熱不活化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社、カリフォルニア州カールスバッド）および１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＲＰＭＩ－１６４０培地中で増殖させた。細胞を、１ｍＬ当たり１００万細胞に達するまで増殖させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養または採取した。１０％の熱不活化ウシ胎児血清および１％のペニシリン／ストレプトマイシンで補充した２００μＬのＲＰＭＩ－１６４０のウェル当たり１万個の細胞を、９６ウェルの黒色の透明底部プレートに分注した。試験化合物および１ｍＵ／ｍＬのＡＳＮａｓｅの段階希釈を３回加え、プレートを３７ｏＣ、５％のＣＯ２、および９５％の湿度で７２時間インキュベートした。インキュベーション期間の最後に、ＰＢＳ中の４４０ｍＭレザズリン（Ｓｉｇｍａ社、ミズーリ州セントルイス）溶液４０μＬを、各ウェルのプレートに加え、３７℃、５％のＣＯ２、湿度９５％でさらに6時間プレートをインキュベートした。プレートは、５４０ｎｍの励起と６００ｎｍの放射を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２（Ｂｉｏｔｅｋ社、バーモント州ウィヌースキ）または同等のリーダーで読み取った。ＧｒａｐｈＰａｄ社のＰｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ社、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用してデータを分析して、ＩＣ５０値を算出した。

【０３３７】

実施例１８３。ＨＣＴ１１６　アミノ酸欠乏（－ＡＡ）リン酸化ＧＣＮ２およびＡＴＦ４アッセイ

ＨＣＴ１１６結腸直腸癌細胞（カタログ番号ＣＣＬ－２４７）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔ（ＡＴＴＣ、バージニア州マナサス）から取得した。簡潔に述べると、細胞を、３７ｏＣ、５％のＣＯ$_2$、および９５％の湿度で、１０

％の熱不活化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社、カリフォルニア州カールスバッド）および１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＲＰＭＩ１６４０中で増殖させた。細胞を、７０～９５％の密集度に達するまで拡大させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養または採取した。細胞を、１ｍＬの完全増殖培地中でウェル当たり５０万個の細胞で１２ウェル培養プレートに播種し、３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％の湿度で一晩インキュベートした。翌日、各ウェルを、１０％の透析ウシ胎児血清、５．５ｍＭのグルコース、１％のペニシリン／ストレプトマイシン、および１％のビタミン溶液（ｔｈｅｒｍｏ社カタログ番号１１１２００５２）で補充した１ｍＬのアール平衡塩溶液（ＥＢＳＳ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社、カリフォルニア州カールスバッド）で置換した。試験化合物の段階希釈をウェルに分注した。プレートを、３７℃、５％のCO_2、および９５％の湿度で４時間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、細胞を、１Ｘ　Ｈａｌｔプロテアーゼ阻害剤、１Ｘ　Ｈａｌｔホスファターゼ阻害剤、１Ｘ　Ｓｉｇｍａホスファターゼ阻害剤カクテル２および１Ｘ　ＥＤＴＡで補充したＰＢＳで洗浄し、次いで上述のように３Ｘの阻害剤混合物で補充したＭ－ＰＥＲ哺乳類タンパク質抽出試薬で溶解した。細胞溶解物を水浴ソニケーター（Ｑｓｏｎｉｃａ社、コネチカット州ニュータウン）で超音波処理し、上清をＳＤＳ緩衝液および還元剤で煮沸した。ウェスタンブロットを各溶解物に行い、リン酸化ＧＣＮ２（Ｔｈｒ８９９）、総ＧＣＮ２、　ＡＴＦ４、およびβアクチンを数値化した。膜を、ＬＩ－ＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘイメージングシステム（ＬＩ－ＣＯＲ社、リンカーンネブラスカ州リンカーン）を使用して撮像した。ＧｒａｐｈＰａｄ社のＰｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ社、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出した。

【０３３８】

実施例１８４。タプシガルギン（ＴＧ）によって事前に活性化されたＰＥＲＫの細胞阻害のための表現型アッセイである、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ　ＴＧ　ＡＴＦ４　ＥＬＩＳＡ　ＣＣＲＦ－ＣＥＭ白血病細胞（カタログ番号ＣＣＬ－１１６）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、バージニア州マナッサス）から取得した。簡潔に述べると、３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％の湿度で、１０％の熱不活化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社、カリフォルニア州カールスバッド）および１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＲＰＭＩ－１６４０培地で細胞を増殖させた。細胞を、１ｍＬ当たり１００万細胞に達するまで増殖させ、その時点で、アッセイ使用のために継代培養または採取した。１ｍＬの完全増殖培地中のウェル当たり１５０万個の細胞を１２ウェルプレートに分注し、一晩インキュベートした。試験化合物の段階希釈を加え、細胞を３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％で３時間インキュベートし、次いで１μＭのタプシガルギンを加え、細胞を３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％でさらに１時間インキュベートした。細胞を溶解し、その後、ＡＴＦ４レベルをＥＬＩＳＡアッセイ（Ｐｒｏｔｅｉｎｔｅｃｈ社、イリノイ州ローズモント）を使用して測定した。吸光度を、Ｓｙｎｅｒｇｙ２または同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ社、バーモント州ウィヌースキ）を使用して、４５０ｎＭおよび５４４ｎＭで測定した。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ社、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用してデータを分析して、IC_{50}値を算出した。

【表２－１】

表２　例示的な化合物によって、ＡＳＮａｓｅ処理したＣＣＲＦ－ＣＥＭ細胞、アミノ酸欠乏ＨＣＴ１１６におけるリン酸化ＧＣＮ２およびＡＴＦ４、ならびにタプシガルギンにおけるＡＴＦ４の増殖の阻害が、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ細胞を刺激する。

実施例番号	ＣＣＲＦ－ＣＥＭ　ＡＳＮａｓｅ細胞増殖	ＨＣＴ１１６　－ＡＡ　ｐＧＣＮ２ウェスタンブロット	ＨＣＴ１１６－ＡＡ　ＡＴＦ４ウェスタンブロット	ＣＣＲＦ－ＣＥＭタプシガルギンＡＴＦ４　ＥＬＩＳＡ
３	＋	＋	＋	
４	＋＋＋＋			＋
８	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
９	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
１１	＋＋	＋	＋	＋＋＋＋
１４	＋＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋
１５	＋＋	＋	＋＋	
１６	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１７	＋＋＋＋	＋＋	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１９	＋＋	＋	＋	＋＋＋＋
２２	＋	＋	＋	＋＋＋＋
２３	＋＋	＋	＋	＋＋＋＋
２５	＋	＋	＋	＋＋＋＋
２６	＋	＋	＋	＋＋＋＋
２７	＋	＋	＋	＋＋＋＋
３０	＋	＋	＋	＋＋＋＋
３１	＋	＋	＋	＋＋＋＋
３３	＋＋	＋	＋	＋＋＋＋
３５	＋	＋	＋	＋＋＋＋
３６	＋	＋	＋	＋＋＋＋
３８	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
３９	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
４４	＋	＋	＋	＋＋＋＋
４５	＋	＋	＋	＋＋
４８	＋＋	＋	＋	＋＋＋＋
４９	＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
５０	＋	＋	＋	＋＋＋＋
５１	＋	＋	＋	＋＋＋＋
５３	＋	＋	＋	＋＋＋＋
５６	＋	＋	＋	＋＋＋
５７	＋	＋	＋	＋＋＋＋
５９	＋	＋	＋	＋＋＋＋

【表２－２】

６１	＋	＋	＋	＋＋
６２	＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
６３	＋	＋	＋	＋＋＋＋
６４	＋	＋	＋	＋＋＋＋
６５	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
６６	＋	＋	＋	＋＋＋＋
６７	＋	＋	＋	＋＋＋＋
６８	＋	＋	＋	＋＋＋＋
７４	＋	＋	＋	＋＋＋＋
７７	＋	＋	＋	＋＋
７８	＋	＋	＋	＋＋＋
８４	＋	＋	＋	＋＋
８５	＋	＋	＋	＋＋＋＋
８７	＋	＋	＋	＋＋＋＋
８８	＋	＋	＋	＋＋
８９	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
９０	＋	＋	＋	＋＋＋＋
９２	＋	＋	＋	＋＋＋＋
９３	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
９５	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
９６	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
９７	＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
１００	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１０２	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１０６	＋	＋	＋	＋＋
１０９	＋	＋	＋	＋＋＋
１１０	＋	＋	＋	＋＋
１１１	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋＋
１１３	＋	＋	＋＋	＋＋＋
１１４	＋	＋	＋＋	＋＋＋＋
１１５	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１１７	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋＋
１２１	＋	＋	＋	＋＋
１２７	＋	＋	＋	＋＋＋
１２８	＋	＋	＋	＋
１２９	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１３２	＋	＋	＋	＋＋＋
１３５	＋＋＋	＋＋	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１３６	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋＋

【表２－３】

１３７	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１４３	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１４８	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１５１	＋	＋	＋	＋＋
１５８	＋	＋	＋	＋＋＋＋
１５９	＋			＋＋＋
１６２	＋			
１６４	＋＋			＋＋＋＋
１６５	＋			＋＋＋＋
１６７	＋			＋
１６８	＋＋			＋＋＋＋
１７１	＋			＋
１７３	＋			＋＋
１７４	＋			＋
１７５	＋			＋＋
１７６	＋			＋＋＋＋
１７７	＋			＋＋
１７８	＋			＋＋＋＋
１７９	＋			＋＋

【０３３９】

表２では、「＋」は、１００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋」は、１００ｎＭ超かつ５００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋」は、５００ｎＭ超かつ１０００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指し、「＋＋＋＋」は、１０００ｎＭ超かつ１００００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を指す。

【０３４０】

実施例１８５。Ｈ９２９　ＡＴＦ４　ＥＬＩＳＡアッセイ

Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（カタログ番号ＣＲＬ－９０６８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、バージニア州マナッサス）から取得した。簡潔に述べると、細胞を、３７ｏＣ、５％のＣＯ$_2$および９５％の湿度で、２０％の熱不活化ウシ胎児血清（カタログ番号Ａ３８４０００２、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社、マサチューセッツ州ウォルサム）、１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（カタログ番号１０３７８０１６、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社、マサチューセッツ州ウォルサム）、および０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノール（カタログ番号２１９８５－０２３、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社、マサチューセッツ州ウォルサム）で補充したＲＰＭＩ－１６４０培地中で増殖させた。細胞を、１ｍＬ当たり１５０万細胞に達するまで増殖され、その時点で、アッセイ使用のために継代培養または採取した。１ｍＬの完全増殖培地中のウェル当たり１５０万個の細胞を１２ウェルプレートに分注し、一晩インキュベートした。試験化合物の段階希釈を加え、細胞を３７ｏＣ、５％のＣＯ$_2$、および９５％で４時間インキュベートした。細胞を溶解し、その後、ＡＴＦ４レベルをＥＬＩＳＡアッセイ（Ｐｒｏｔｅｉｎｔｅｃｈ社、イリノイ州ローズモント）を使用して測定した。吸光度を、Ｓｙｎｅｒｇｙ２または同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ社、バーモント州ウィヌースキ）を使用して、４５０ｎＭおよび５４４ｎＭで測定する。ＰＲＩＳＭソフトウェア（Ｇｒａｐｈｐａｄ社、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用してデータを分析し、ビヒクル処置した対照に対する細胞ＡＴＦ４の刺激倍数を算出した。

【表３】

表３　例示的化合物によるＨ９２９多発性骨髄腫細胞におけるＡＴＦ４の刺激。

実施例番号	Ｈ９２９　ＮＳ　ＡＴＦ４　ＥＬＩＳＡ
１６	＋＋＋
２５	＋＋
３１	＋＋
４９	＋
７９	＋＋＋
８６	＋＋＋
１０９	＋＋＋
１１０	＋＋
１２８	＋＋＋
１５１	＋＋
１７４	＋＋＋
１７５	＋＋＋
１７９	＋＋＋

【０３４１】

表３では、「＋」は、５倍数以下のＡＴＦ４の刺激を指し、「＋＋」は、５倍数超かつ１０倍数以下のＡＴＦ４の刺激を指し、「＋＋＋」は、１０倍数超かつ２０倍数以下のＡＴＦ４の刺激を指す。

【０３４２】

化合物１６は、１２３ｎＭ～１０ｍＭの濃度範囲にわたって、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（タプシガルギンの非存在下）におけるＡＴＦ４の刺激を予想外に呈した。化合物１６によって誘発されたＨ９２９多発性骨髄腫細胞における細胞性ＡＴＦ４の刺激のグラフを図１に示す。

【０３４３】

実施例１８６。ＮａｎｏＢＲＥＴを使用したＰＥＲＫオリゴマー化の検出

ＢＲＥＴ用の構築物は、ＮａｎｏＢＲＥＴ^{TM} Ｆｌｅｘｉ$^{(R)}$ ＰＰＩ Ｓｔａｒｔｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａ社、ウィスコンシン州マディソン）を使用して構築された。全長ＰＥＲＫ ＯＲＦは、Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ社、ニュージャージー州）から取得した。ＨＥＫ－２９３細胞（カタログ番号 ＣＲＬ－１５７３）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、マナッサス、バージニア州）から取得した。細胞を、３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％の湿度で、１０％の熱不活化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社、カリフォルニア州カールスバッド）および１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンで補充したＭＥＭ培地中で増殖させた。ＢＲＥＴアッセイについては、６ウェルプレート中の培養培地中で、細胞を４０，０００細胞／ｍＬの密度で播種し、付着および回収させた。細胞を、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ＬＴＸ（Ｔｈｅｒｍｏ社、マサチューセッツ州ウォルサム）を使用して、Ｃ末端にタグ付けされたＰＥＲＫ－ＮＬｕｃおよびＣ末端にタグ付けされたＰＥＲＫ－Ｈａｌｏでトランスフェクトし、３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％の湿度で一晩タンパク質を発現させた。次いで、０．０５％のトリプシンＥＤＴＡを使用して培養ディッシュから細胞を切り離し、収集し、４％のＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ社）で補充されたＯｐｔｉ－ＭＥＭ$^{(R)}$Ｉ低血清培地からなるアッセイ培地中で２２，０００細胞／ｍＬまで希釈した。細胞を９６ウェル細胞培養プレートに分注し、ＨａｌｏＴａｇ$^{(R)}$ ＮａｎｏＢＲＥＴ^{TM} ６１８ Ｌｉｇａｎｄ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を１００ｎＭの最終濃度に加えた。化合物またはＤＭＳＯを細胞に加え、プレートを３７ｏＣ、５％のCO_2、および９５％の湿度で４～２４時間インキュベートした。ＮａｎｏＢＲＥＴ^{TM} Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ$^{(R)}$ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅを細胞に加え、細胞を３０秒間振とうした。

ドナー（４６０　ｎＭ）およびアクセプター（６１８）の放射を、Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｎｅｏ２マルチモードリーダー（ＢｉｏＴｅｋ社、バーモント州ウィヌースキ）上で、基質添加から１０分以内に測定した。データは、ＢＲＥＴ比（アクセプター／ドナー）として報告された。

【０３４４】

化合物１６は、２７０ｎＭのＥＣ$_{50}$を有し、予想外に、ＰＥＲＫオリゴマーの形成の刺激を示した。化合物１６によって誘導された刺激ＰＥＲＫオリゴマーのグラフが、図２に示される。

【０３４５】

実施例１８７．多発性骨髄腫のＵＰＲ／ＩＳＲシグナル伝達経路タンパク質ＡＴＦ４及びＣＨＯＰの刺激

Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（カタログ番号　ＣＲＬ－９０６８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＴＣ、マナサス、バージニア州）から入手し、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、２０％の熱不活性化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア州）、１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン、及び０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノールを補充した、ＲＰＭＩ　１６４０中で増殖させ、１００～２００万ｃｅｌｌｓ／ｍＬで維持した。細胞を、２ｍＬの完全成長培地中に、４００万ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌで６ウェルプレートに播種し、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、４時間、試験化合物の連続希釈で処理した。インキュベーションの終了時に、細胞を、１Ｘ　Ｈａｌｔプロテアーゼ阻害剤、１Ｘ　Ｈａｌｔホスファターゼ阻害剤、１Ｘ　Ｓｉｇｍａホスファターゼ阻害剤カクテル２、及び１Ｘ　ＥＤＴＡを補充したＰＢＳで洗浄し、次いで上述のように、３Ｘの阻害剤混合物を補充したＭ－ＰＥＲ哺乳類タンパク質抽出試薬で溶解させた。細胞溶解物を、水浴ソニケーター（Ｑｓｏｎｉｃａ、ニュータウン、コネチカット州）で超音波処理し、上清を、ＳＤＳ緩衝液及び還元剤とともに煮沸した。ウェスタンブロットを実施して、ＡＴＦ４、ＣＨＯＰ、及びベータアクチン（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ダンバース、マサチューセッツ州）を定量した。膜を、ＬＩ－ＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＬＩ－ＣＯＲ、リンカーン、ネブラスカ州）で撮像した。

【０３４６】

化合物１６は、予想外に、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞におけるＰＥＲＫ経路の刺激を示した。刺激ＰＥＲＫ下流シグナル伝達タンパク質ＡＴＦ４及びＣＨＯＰ（ローディングコントロールとしてのアクチン）の図を、図３に示す。ＡＴＦ４は、１２３ｎＭ～１０μＭの濃度範囲にわたって刺激される。ＣＨＯＰは、１．１～１０μＭの濃度範囲にわたって刺激される。

【０３４７】

実施例１８８．定量的ＲＴ－ＰＣＲを使用した、多発性骨髄腫のＵＰＲ／ＩＳＲ標的遺伝子の刺激

Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（カタログ番号ＣＲＬ－９０６８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＴＣ、マナサス、バージニア州）から入手した。細胞を、３７℃、５％のＣＯ$_2$、及び９５％の湿度で、２０％の熱不活化ウシ胎児血清（カタログ番号Ａ３８４０００２、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ州）、１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（カタログ番号１０３７８０１６、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ州）、及び０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノール（カタログ番号２１９８５－０２３、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ州）を補充した、ＲＰＭＩ－１６４０培地中で増殖させた。細胞を、７０～９５％のコンフルエントに達するまで増殖させ、その時点で、継代培養又はアッセイ使用のため回収した。細胞を、２ｍＬの完全増殖培地中に、３．０×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌで６ウェルの培養プレートに播種し、３７℃、５

％のCO_2、及び９５％の湿度で、４時間、又は２４時間、指定された濃度の化合物１６とともにインキュベートした。インキュベーションの終了時に、細胞をＰＢＳ（Ｓｉｇｍａ）で洗浄し、ＲＮｅａｓｙ（登録商標）Ｐｌｕｓキット（Ｑｉａｇｅｎ、ジャーマンタウン、メリーランド州）を使用してＲＮＡを抽出した。大容量ｃＤＮＡ逆転写キット（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ビバリーヒルズ、カリフォルニア州）を使用してｃＤＮＡを合成し、ＴａｑＭａｎアッセイ（表Ａ、Ｔｈｅｒｍｏ）及びＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ）を使用して、製造業者の仕様に従って、ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ ３（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）上で、定量的ＰＣＲを行った。

【表Ａ】

表Ａ： ＴａｑＭａｎプローブ

対象の遺伝子	アッセイＩＤ
ＡＴＦ４	Ｈｓ００９０９５６９＿ｇ１
ＤＤＩＴ３（CHOP）	Ｈｓ００３５８７９６＿ｇ１
ＧＰＴ２	Ｈｓ００３７０２８７＿ｍ１
ＧＵＳＢ（内因性対照）	Ｈｓ００９３９６２７＿ｍ１
ＰＰＰ１Ｒ１５Ａ（GADD３４）	Ｈｓ００１６９５８５＿ｍ１
ＶＥＧＦＡ	Ｈｓ００９０００５５＿ｍ１

【０３４８】

化合物１６は、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞において、予想外に、ＰＥＲＫ ＵＰＲ／ＩＳＲ標的遺伝子の発現を誘導した。ＡＴＦ４、ＣＨＯＰ、ＧＡＤＤ３４、ＧＰＴ２、及びＶＥＧＦＡの倍率の増加（ＤＭＳＯ対照と比較して）を示す図が、図４に示される。標的遺伝子は、１００ｎＭ～１０μＭの濃度範囲にわたって増加した。

【０３４９】

実施例１８９．多発性骨髄腫アポトーシスシグナル伝達経路の刺激

Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞（カタログ番号ＣＲＬ－９０６８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、マナサス、バージニア州）から入手し、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、２０％の熱不活性化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア州）、１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン、及び０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノールを補充した、ＲＰＭＩ １６４０中で増殖させ、１００～２００万ｃｅｌｌｓ／ｍＬで維持した。ＲＰＭＩ８２２６（カタログ番号ＣＣＬ－１５５）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、マナサス、バージニア州）から入手し、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、１０％の熱不活性化ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア州）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミンを補充した、ＲＰＭＩ １６４０中で増殖させ、０．１～１００万ｃｅｌｌｓ／ｍＬで維持した。細胞を、２ｍＬの完全成長培地中に、４００万ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌで６ウェルプレートに播種し、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、２４時間、１００ｎＭのデキサメサゾン（Ｓｅｌｌｅｃｋｃｈｅｍ、ヒューストン、テキサス州）又は同体積のＤＭＳＯのいずれかと組み合わせた、試験化合物の連続希釈で処理した。インキュベーションの終了時に、細胞を、１Ｘ Ｈａｌｔプロテアーゼ阻害剤、１Ｘ Ｈａｌｔホスファターゼ阻害剤、１Ｘ Ｓｉｇｍａホスファターゼ阻害剤カクテル２、及び１Ｘ ＥＤＴＡを補充したＰＢＳで洗浄し、次いで上述のように、３Ｘの阻害剤混合物を補充したＭ－ＰＥＲ哺乳類タンパク質抽出試薬で溶解させた。細胞溶解物を、水浴ソニケーター（Ｑｓｏｎｉｃａ、ニュータウン、コネチカット州）で超音波処理し、上清を、ＳＤＳ緩衝液及び還元剤とともに煮沸した。ウェスタンブロットを実施して、切断－カスパーゼ３、切断－カスパーゼ７、ＰＡＲＰ、及びベーター－アクチン（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ダンバース、マサチューセッツ州）を定量した。膜を、ＬＩ－ＣＯＲ Ｏｄｙｓｓｅｙ ＣＬｘ Ｉｍａｇｉｎｇ

Ｓｙｓｔｅｍ（ＬＩ－ＣＯＲ、リンカーン、ネブラスカ州）で撮像した。

【０３５０】

化合物１６は、Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞において、予想外に、アポトーシス促進性タンパク質の発現を誘導した。切断されたＰＡＲＰ、切断されたカスパーゼ７、及び切断されたカスパーゼ３を示す図を、図５に示す。アポトーシスタンパク質は、１２３ｎＭ～１０ｍＭの濃度範囲にわたって増加した。

【０３５１】

実施例１９０．多発性骨髄腫及びＢ細胞リンパ腫の細胞増殖の阻害

Ｈ９２９、ＲＰＭＩ８２２６、ＧＡ－１０、及びＤｏＨＨ－２細胞（カタログ番号ＣＲＬ－９０６８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＴＣ、マナサス、バージニア州）から入手した。Ｈ９２９細胞は、２０％の熱不活性化ウシ胎児血清（カタログ番号Ａ３８４０００２、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルトハム、マサチューセッツ州）、１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（カタログ番号１０３７８０１６、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルトハム、マサチューセッツ州）、及び０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノール（カタログ番号２１９８５－０２３、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルトハム、マサチューセッツ州）を補充した、ＲＰＭＩ－１６４０培地中で維持した。ＲＰＭＩ８２２６、ＧＡ－１０、ＤｏＨＨ－２は、１０％の熱不活性化ウシ胎児血清（カタログ番号Ａ３８４０００２、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルトハム、マサチューセッツ州）、及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン／Ｌ－グルタミン（カタログ番号１０３７８０１６、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルトハム、マサチューセッツ州）を補充した、ＲＰＭＩ－１６４０培地中で維持した。すべての細胞を、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で増殖させた。細胞を、１５０万ｃｅｌｌｓ／ｍＬに達するまで増殖し、その時点で、アッセイ使用のために継代培養又は採取した。

【０３５２】

細胞増殖アッセイについて、適切な数の細胞（Ｈ９２９については４万個の細胞；ＲＰＭＩ８２２６及びＧＡ－１０については２万個の細胞；ＤｏＨＨ－２については８千個の細胞）を、各培地中に、ウェルごとに２００μＬで播種し、９６ウェルの黒色透明底板に分注した。試験化合物の段階希釈を３回加え、プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、７２時間、又は１２０時間インキュベートした。多発性骨髄腫の治療に臨床的に使用された、いくつかの標準治療薬を、併用試験（レナリドミド（カタログ番号Ｓ１０２９、Ｓｅｌｌｅｃｋｃｈｅｍ、ヒューストン、テキサス州）、ボルテゾミブ（カタログ番号Ｓ１０１３、Ｓｅｌｌｅｃｋｃｈｅｍ、ヒューストン、テキサス州）、デキサメタゾン（カタログ番号Ｓ１３２２、Ｓｅｌｌｅｃｋｃｈｅｍ、ヒューストン、テキサス州）、イブルチニブ（Ｐｈａｒｍａｃｙｃｌｉｃｓ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、カリフォルニア州）に使用した。Ｈ９２９、ＲＰＭＩ８２２６、及びＧＡ－１０のインキュベーションの終了時に、ＰＢＳ中の４４０ｍＭレザズリン（Ｓｉｇｍａ、セントルイス、ミズーリ州）溶液４０μＬを、プレートの各ウェルに加え、プレートを、３７℃、５％のCO_2、及び９５％の湿度で、さらに７時間インキュベートした。プレートを、５４０ｎｍの励起と６００ｎｍの発光を使用して、Ｓｙｎｅｒｇｙ２又は同等のリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、ウィヌースキー、バーモント州）上で読み取った。ＤｏＨＨ－２のインキュベーションの終了時に、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ、マディソン、ウィスコンシン州）を使用して、細胞生存率を決定した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ ＭｕｌｔｉＬａｂｅｌ Ｒｅａｄｅｒ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、ウォルサム、マサチューセッツ州）を使用して、発光を測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、サンディエゴ、カリフォルニア州）を使用して、データを分析して、ＩＣ５０値を算出した。

【０３５３】

化合物１６は、多発性骨髄腫又はＢ細胞リンパ腫を治療する標準治療（ＳＯＣ）薬と組

み合わせて、細胞増殖の阻害に対する、追加効果または相乗効果を示す。代表的なグラフを、図６に示す。

【０３５４】

実施例１９１．ＣＣＲＦ－ＣＥＭ異種移植薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）モデル

ＣＣＲＦ－ＣＥＭ異種移植モデルは、米国国立衛生研究所（ＮＩＨ）のすべての法律、規制及びガイドラインに従い、並びにＬａｂｃｏｒｐの動物実験委員会（アナーバー、ミシガン州）の承認を得て、ＡＡＡＬＡＣ認証施設で実施された。食物及び水は、自由摂取で提供された。すべてのマウスは、少なくとも１日１回臨床徴候について観察した。雌のＥｎｖｉｇｏ　Ｃ．Ｂ－１７　ＳＣＩＤ（６～７週齢）は、２７ゲージの針及びシリンジを使用して、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水中の細胞１，０００万個を、右の上腋窩のすぐ下に皮下接種した。腫瘍量が２２日目に平均２００ｍｍ^{3}に達したとき、マウスは無作為に各群に割り当てられ、すべての群の平均腫瘍量が、試験母集団に対して全体の平均腫瘍量の１０％以内となるようにした。群は、２３～２４日目に以下のように処置された：２３日目に、ビヒクル対照（経口的に投与され、併用群を模倣するためにＩＰを投与された）（ｎ＝９）；ＡＳＮａｓｅ（Ａｂｃａｍ、ケンブリッジ、英国）、及びＩＰを１０００Ｕ／ｋｇ／日（ｎ＝９）で投与。２４日目、経口的に投与されたビヒクル対照（経口的に投与され、併用群を模倣するためにＩＰが投与された）（ｎ＝９）；試料採取の２時間前に、化合物１６を５０ｍｇ／ｋｇで経口投与（ｎ＝１０）、及びＩＰを１０００Ｕ／ｋｇで投与（ｎ＝９）；化合物１６を２５ｍｇ／ｋｇで経口投与（ｎ＝１０）、及び化合物１６の投与後、試料採取の２、６，１０時間前に、ＡＳＮａｓｅ（Ａｂｃａｍ、ケンブリッジ、英国）及びＩＰをを投与（ｎ＝９）。血液サンプルをＫ２ＥＤＴＡチューブに収集し、血漿に処理し、液体窒素中で急速凍結し、次いで－８０℃で保存した。血漿試料を、タンデム質量分析（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、アナーバー、ミシガン州）と組み合わせた液体クロマトグラフィーを使用した、薬物動態分析に供した。腫瘍及び膵組織を採取し、コバリスバッグ中で液体窒素上に粉末化し、－８０℃で保存した。約３０ｍｇの腫瘍又は膵組織を処理する、Ｆｒ組織サンプルを、３Ｘ　Ｈａｌｔプロテアーゼ阻害剤、３Ｘ　Ｈａｌｔホスファターゼ阻害剤、３Ｘ　Ｓｉｇｍａホスファターゼ阻害剤カクテル２、及び３Ｘ　ＥＤＴＡを補充した、ｍＰＥＲ溶解緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ州）中で氷上で溶解し、次いで、Ｂｅａｄ　Ｒｕｐｔｏｒ　９６（Ｏｍｎｉ、ケネソー、ジョージア州）を使用して、均質化した。次いで、試料を、２１，０００ｇで、４℃で、１０分間遠心分離した。次いで、清澄化された溶解物を、氷冷された円錐底９６ウェルプレートに移し、密封し、次いで－８０℃で保存した。翌日、試料を氷上で解凍し、その後、３７３９ｇで、４℃で、１０分間遠心分離した。次いで、清澄化した溶解物を、氷冷した丸底９６ウェルプレートに移した。タンパク質濃度は、ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ州）を使用して、決定した。溶解物は、４Ｘ　ＳＤＳ－サンプル緩衝液及び還元剤中で煮沸する前に、１０μｇ／μｌに正規化された。試料をＳＤＳ－ＰＡＧＥを使用して分離し、次いで、ウェスタンブロットを使用して分析して、ｐｈｏｓｐｈｏ－ＧＣＮ２（Ｔｈｒ８９９）（Ａｂｃａｍ、ケンブリッジ、英国）、総ＧＣＮ２、ＡＴＦ４、及びベーターアクチン（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ダンバース、マサチューセッツ州）を定量した。膜を、ＬＩ－ＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＬＩ－ＣＯＲ、リンカーン、ネブラスカ州）を使用して、撮像する。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、サンディエゴ、カリフォルニア州）を使用してデータを分析して、％阻害を算出した。

【０３５５】

化合物１６は、ＡＳＮａｓｅと組み合わせて、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ白血病異種移植モデルにおいて、ＧＣＮ２－媒介ＡＴＦ４レベルを阻害する。図７に示されるように、化合物１６は、５０ｍｇ／ｋｇの経口投与で、ビヒクル対照と比較して、ＡＴＦ４レベルを８１～９８％阻害し、２５ｍｇ／ｋｇの経口投与で、ビヒクル対照と比較して、ＡＴＦ４レベル

を６９～９２％阻害した。化合物１６の対応する血漿レベルを、投与後２、６、及び１０時間のＰＤ時点で決定した。

【０３５６】

実施例１９２．ＭＶ－４－１１異種移植有効性モデル

ＭＶ－４－１１急性多発性骨髄腫異種移植モデルは、米国国立衛生研究所（ＮＩＨ）のすべての法律、規制及びガイドラインに従い、並びにＣｒｏｗｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅの動物実験委員会（太倉、中国）の承認を得て、ＡＡＡＬＡＣ認証施設で実施された。食物及び水は、自由摂取で提供された。すべてのマウスは、少なくとも１日１回臨床徴候について観察した。雌のＮＯＤ／ＳＣＩＤ（６～９週齢；Ｖｉｔａｌ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｍｏｄｅｌｓ ａｎｄ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ（北京、中国））は、２７ゲージの針及びシリンジを使用して、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水：マトリゲル（１：１）中の細胞５００万個を、右前上腋窩のすぐ下に皮下接種した。腫瘍量が７日目に平均１５０ｍｍ^{3}に達したとき、マウスは無作為に各群に割り当てられ、すべての群の平均腫瘍量が、試験母集団に対して全体の平均腫瘍量の１０％以内となるようにした。群は、７～２１日目に以下のように処置された：ビヒクル対照（経口的に投与され、併用群を模倣するためにＩＰが投与された（ｎ＝１０）；化合物１６を２５ｍｇ／ｋｇ／日で経口投与（ｎ＝１０）；Ｌｅｕｎａｓｅ（共和キリン、日本）及びＩＰをを１０００Ｕ／ｋｇ／日で投与（ｎ＝１０）、及び化合物１６を２５Ｕ／ｋｇ／日経口投与（ｎ＝１０）。腫瘍体積及び体重を、週に３回測定した。腫瘍量（ｍｇ）を、式によってキャリパー測定値から推定した：腫瘍量（ｍｇ＝ｍｍ^3）＝（長さ×幅２）／２。

【０３５７】

化合物１６は、ＡＳＮａｓｅと組み合わせて、経口投与された場合に、ＭＶ－４－１１腫瘍増殖を阻害する。図８に示されるように、化合物１６は、２５ｍｇ／ｋｇ／日で１４日間、１０００Ｕ／ｋｇで投与されたルナーゼと組み合わせて投与された場合に、腫瘍退縮を誘発した。

【０３５８】

均等物

具体的な実施形態について論じてきたが、上記の明細書は例示であり、限定するものではない。実施形態の多くの変形が、本明細書の検討によって当業者に明らかになるであろう。開示されるものの全範囲は、特許請求の範囲、均等物の全範囲、及び明細書、ならびにかかる変形を参照することによって決定されるべきである。

【０３５９】

別段の指示が無い限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数は、全ての場合で用語「約」によって変更されるものとして理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値 パラメータは、取得されることが求められている所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【図面】

【図１】

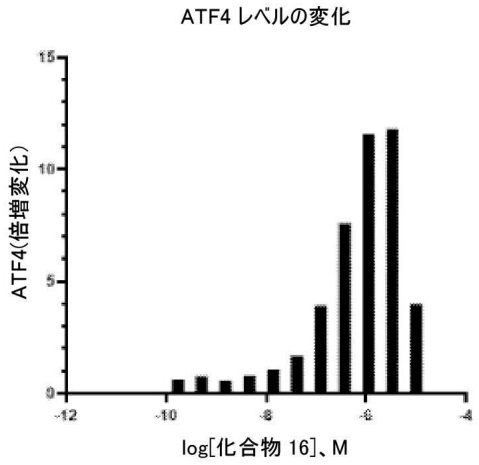


図 1

【図２】

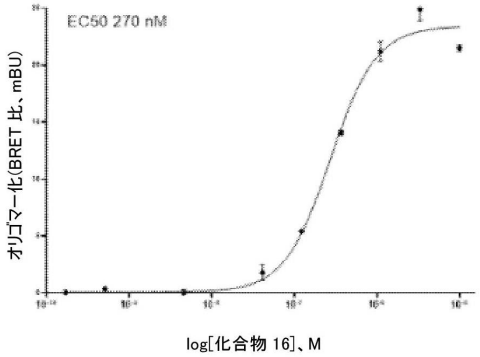


図 2

【図３】

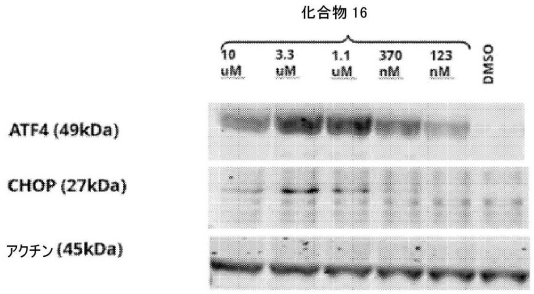


図 3

【図４】

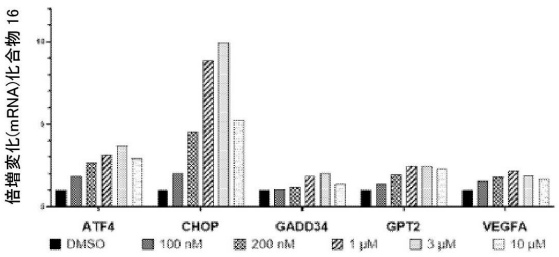


図 4

【図５】

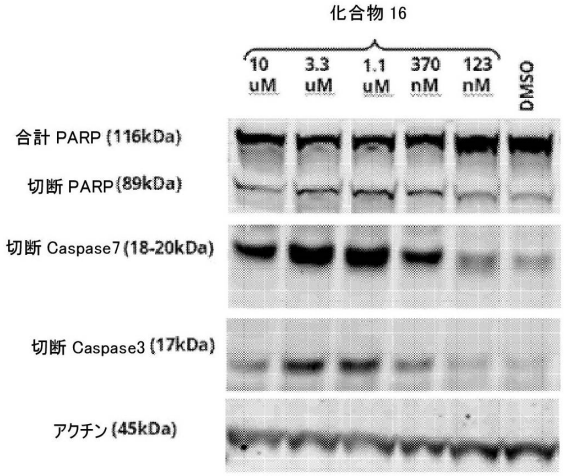
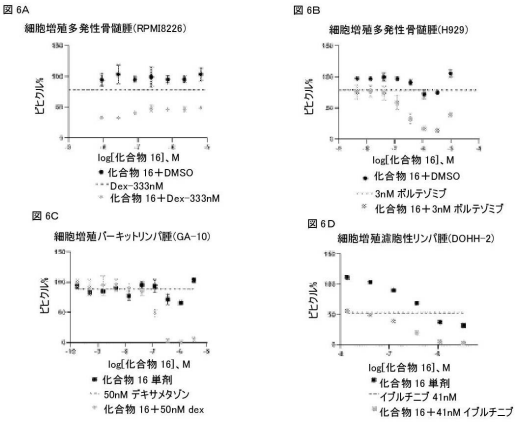


図 5

【図６】



【図７】

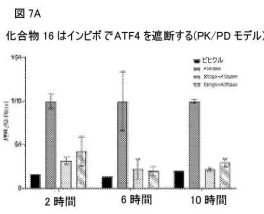


図 7B

用量 (mg/kg)	時点（時間）	化合物 16 血漿レベル(ng/mL)	ATF4 の阻害%
50	2	170573	81
50	6	158460	90
50	10	148626	98
25	2	138922	69
25	6	130077	92
25	10	90146	88

【図８】

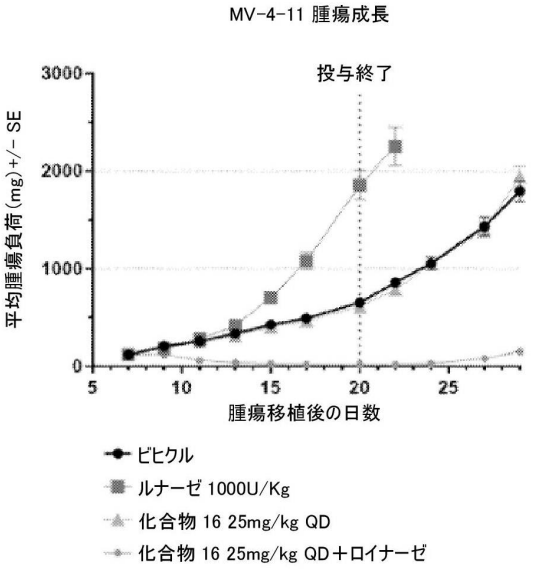


図 8

【配列表】
20235495400000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/059678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/84 C07D401/12 C07D471/04 A61P35/00 A61K31/519
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/220477 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]) 28 December 2017 (2017-12-28) page 3, line 8 - line 13	1-225
A	WO 2020/210828 A1 (HIBERCELL INC [US]; LYCERA CORP [US]) 15 October 2020 (2020-10-15) claims 1, 96	1-225
A	WO 2006/039718 A2 (AMGEN INC [US]) 13 April 2006 (2006-04-13) cited in the application example 533	1-225
X,P	WO 2021/165346 A1 (BLACK BELT TX LTD [GB]) 26 August 2021 (2021-08-26) claims 9, 10, 12, 26	1-225

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 March 2022	15/03/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bakboord, Joan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/059678

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/059678

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017220477 A1	28-12-2017	AU 2017279878 A1	31-01-2019
		CA 3029097 A1	28-12-2017
		CN 109311894 A	05-02-2019
		EP 3472165 A1	24-04-2019
		JP 6867417 B2	28-04-2021
		JP 2019521996 A	08-08-2019
		KR 20190020104 A	27-02-2019
		RU 2019101002 A	21-07-2020
		US 2019201406 A1	04-07-2019
		US 2020121686 A1	23-04-2020
		US 2021128563 A1	06-05-2021
		WO 2017220477 A1	28-12-2017
WO 2020210828 A1	15-10-2020	NONE	
WO 2006039718 A2	13-04-2006	AU 2005292152 A1	13-04-2006
		CA 2582029 A1	13-04-2006
		EP 1836174 A2	26-09-2007
		ES 2405783 T3	03-06-2013
		JP 5134368 B2	30-01-2013
		JP 2008515812 A	15-05-2008
		US 2007054916 A1	08-03-2007
		WO 2006039718 A2	13-04-2006
WO 2021165346 A1	26-08-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/4725(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/517	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4725	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１	
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ｃ０７Ｄ 401/14　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ　31/519(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
	Ｃ０７Ｄ	401/14	
	Ａ６１Ｋ	31/519	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

３．ＴＲＩＴＯＮ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　カーニー，パトリック

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　ツヴィッカー，ジェフリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　アルーアニ，ガダ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　ジェーブド，サリム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　アン，ユ・ミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　ストルツ，クリステン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

(72)発明者　ル・ブルドネック，ベルトラン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，スミス・ストリート ２００

Ｆターム（参考）　4C063　AA01 AA03 BB02 BB09 CC15 CC31 DD12 EE01

4C065　AA04 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH02 JJ01 JJ07 KK01 LL07

4C086　AA01 AA02 AA03 BC45 CB09 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC19 ZC20 ZC75