(19)日本国特許庁(JP)

# (12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7643874号
(P7643874)

(45)発行日　令和7年3月11日(2025.3.11)

(24)登録日　令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類

| | | | |
|---|---|---|---|
| *C07D 401/12 (2006.01)* | C07D | 401/12 | CSP |
| *C07D 401/14 (2006.01)* | C07D | 401/14 | |
| *C07D 403/12 (2006.01)* | C07D | 403/12 | |
| *C07D 405/12 (2006.01)* | C07D | 405/12 | |
| *C07D 413/12 (2006.01)* | C07D | 413/12 | |

請求項の数　37　（全481頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-563498(P2020-563498)
(86)(22)出願日　令和1年5月3日(2019.5.3)
(65)公表番号　特表2021-523168(P2021-523168A)
(43)公表日　令和3年9月2日(2021.9.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/030664
(87)国際公開番号　WO2019/213570
(87)国際公開日　令和1年11月7日(2019.11.7)
審査請求日　令和4年5月6日(2022.5.6)
(31)優先権主張番号　62/667,412
(32)優先日　平成30年5月4日(2018.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/815,251
(32)優先日　平成31年3月7日(2019.3.7)
最終頁に続く

(73)特許権者　520431535
リメディー プラン，インコーポレーテッド
ＲＥＭＥＤＹ ＰＬＡＮ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８７８、ゲイザースバーグ、クインス オーチャード ロード ７０４、スイート ２２０
７０４ Ｑｕｉｎｃｅ Ｏｒｃｈａｒｄ Ｒｏａｄ， Ｓｕｉｔｅ ２２０， Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ， Ｍａｒｙｌａｎｄ ２０８７８， Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和 清司
(72)発明者　クリミンス，グレゴリー，トーマス
最終頁に続く

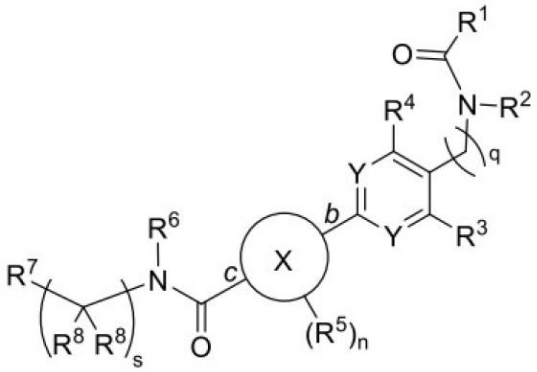
(54)【発明の名称】　がん幹細胞を標的化するがん治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

化合物：

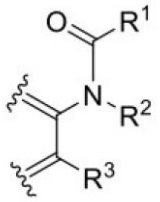
【化１】



またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体。

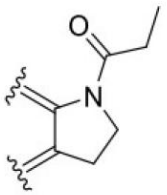
（式中、

【化２】



は

【化３】



であり、
Ｒ$^{a}$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
ｑは０であり、
Ｙの各事例はＣＲ$^{4}$であり、
Ｒ$^{4}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮであり、

【化４】

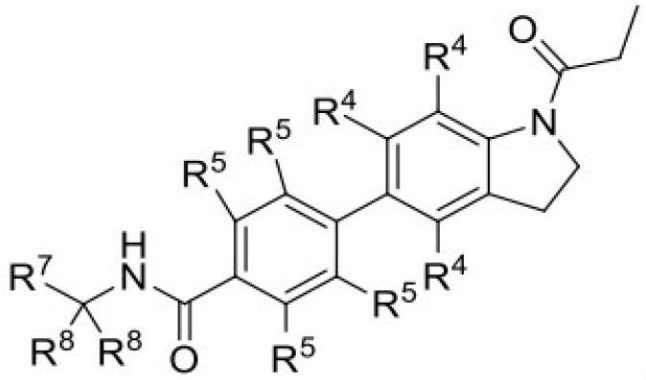


は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニル、
であり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
Ｒ$^{5}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、Ｒ$^{5}$が窒素原子に結合する事例はなく、
各Ｒ$^{6}$は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
ｓは１であり、
Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換のピリジニル、置換もしくは非置換のピリミジニル、または置換もしくは非置換のピリダジニルであり、
Ｒ$^{8}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮであり、
窒素保護基は各々独立して、ベンジル(Bn)、ｔ－ブチルカルバメート(Boc)、ベンジルカルバメート(Cbz)、９－フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチルおよびトシラート (Ts)から選択され、および
酸素保護基は各々独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）、t-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、トリエチルシリル（TES）、トリメチルシリル（TMS）、メトキシルメチル（MOM）、テトラヒドロピラニル（THP）、tert-ブチル、ベンジル（Bn）、アリル、アセチル、ピバロイル、およびベンゾイルから選択される）。

【請求項２】

前記化合物が式

【化５】

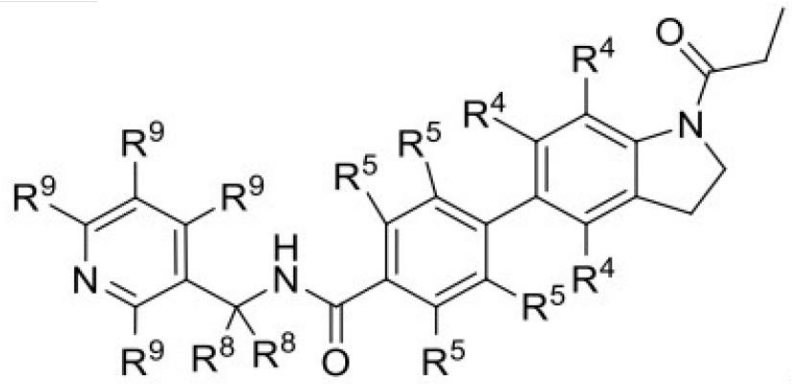


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

前記化合物が式

【化６】

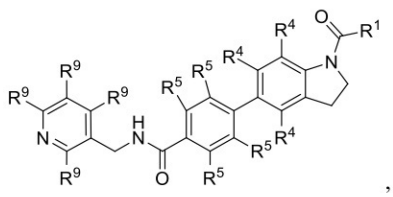


（式中、$R^9$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、または$-CN$である）である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

前記化合物が式

【化７】



（式中、$R^9$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、$-ORa$、$-N(R^a)_2$、または$-CN$である）である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

$R^4$の各事例が水素である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物または

【請求項６】

$R^4$の少なくとも１つの事例が、ハロゲンまたは置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

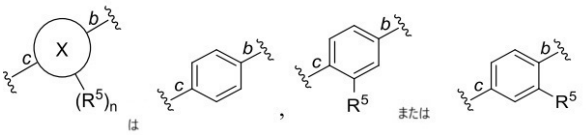
【化８】



がフェニルである、請求項１および５～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
【化９】

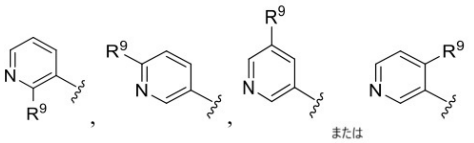


が、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである、請求項１、５、および６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
結合ｂ及び結合ｃが互いにパラである、請求項１および５～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
結合ｂ及び結合ｃが互いにメタである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
【化１０】

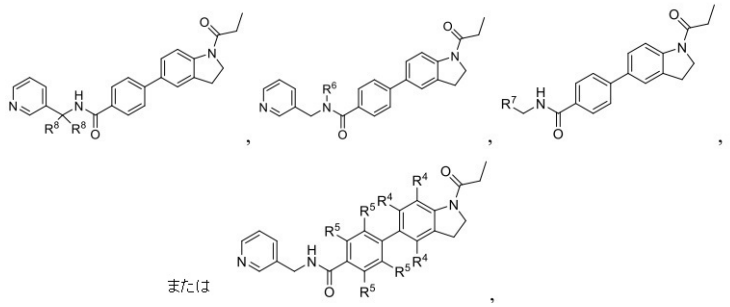


である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
$R^5$の各事例が水素である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
$R^5$の少なくとも１つの事例が、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または－$OR^a$である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
$R^6$が水素である、請求項１および４～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
$R^6$が、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルである、請求項１および５～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
$R^7$が、置換もしくは非置換ピリダジニルである、請求項１～２および５～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
$R^7$が、置換もしくは非置換ピリミジニルである、請求項１～２および５～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
$R^7$が、置換もしくは非置換ピリジニルである、請求項１～２および５～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
$R^7$が置換もしくは非置換３－ピリジニルである、請求項１～２および５～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
$R^7$が非置換３－ピリジニルである、請求項１～２および５～１５のいずれか一項に記

載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ$^{7}$が、
【化１１】

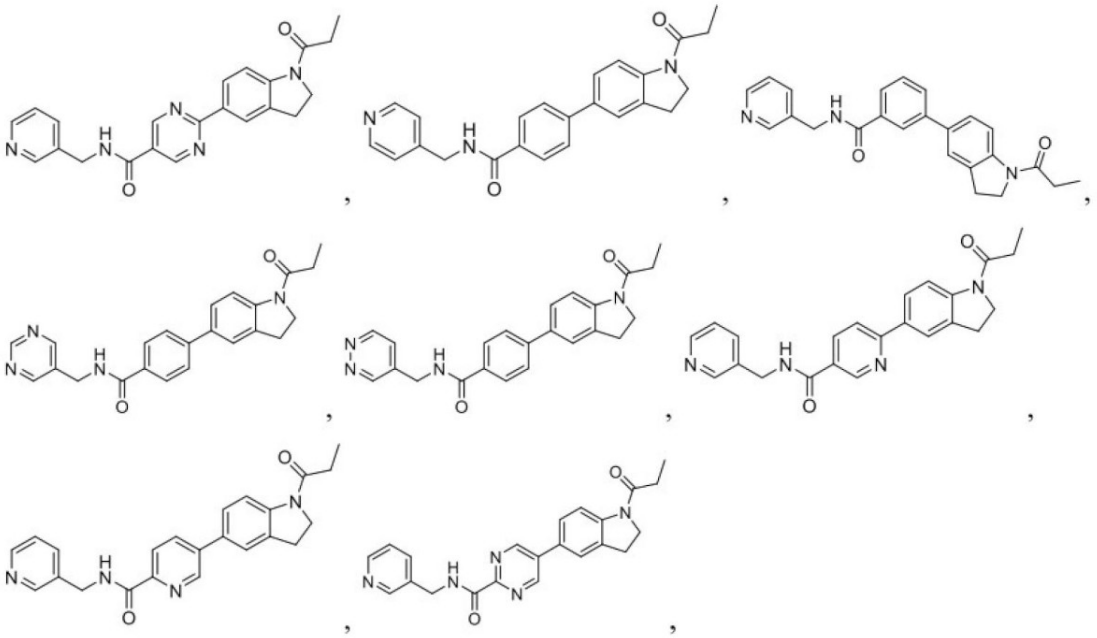


であり、Ｒ$^{9}$が、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ$^{8}$の各事例が水素である、請求項１～３および５～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ$^{8}$の少なくとも１つの事例が、ハロゲンまたは置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルである、請求項１～３および５～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ$^{9}$の各事例が水素である、請求項３～４および２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例が、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、または－ＯＲ$^{a}$である、請求項３～４および２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
前記化合物が、以下の式の化合物：
【化１２】

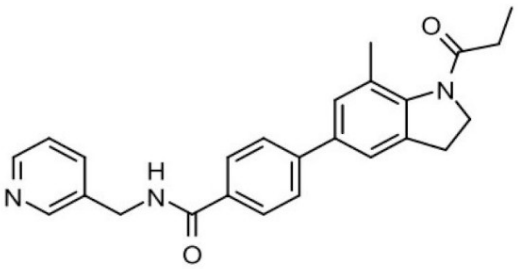


またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２７】
前記化合物が、以下の式の化合物：

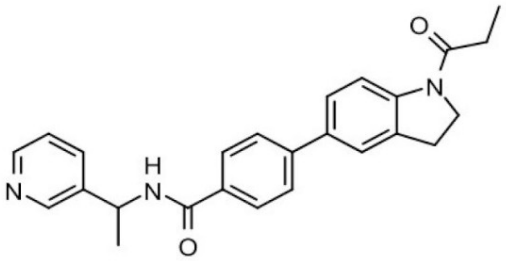
【化１３】



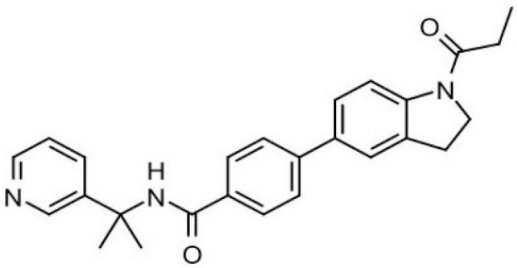
【化１４】



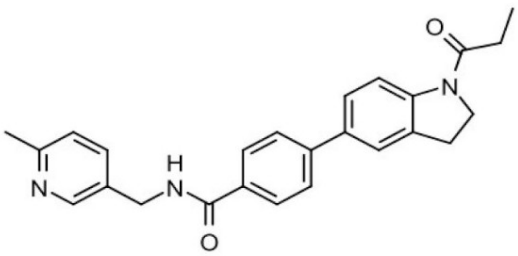
I-17 ,



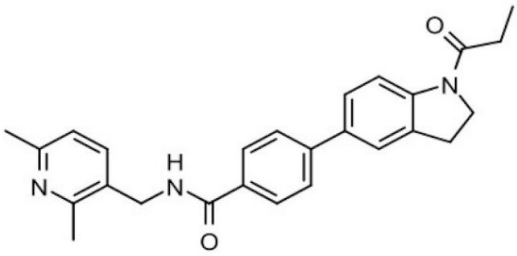
I-57 ,



I-58 ,

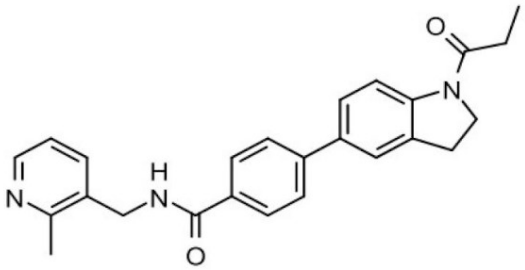


I-59 ,

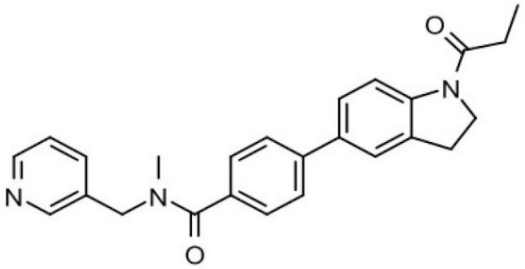


I-60 ,

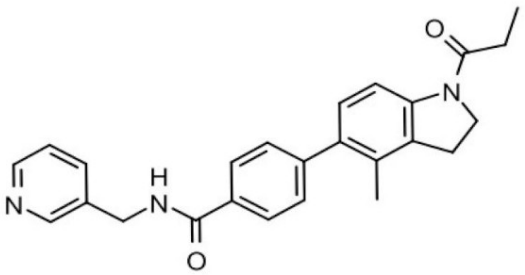
【化１５】



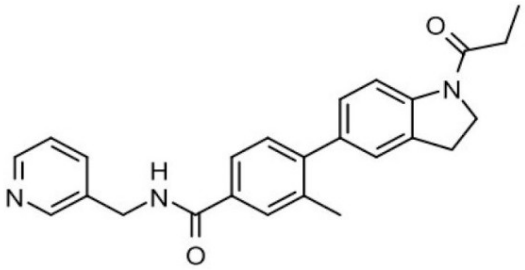
I-61 ,



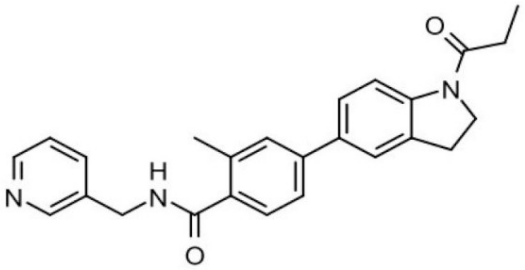
I-62 ,



I-80 ,

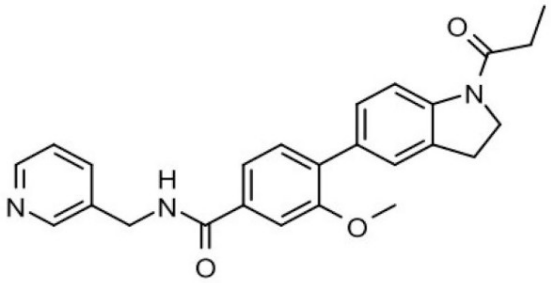


I-91 ,

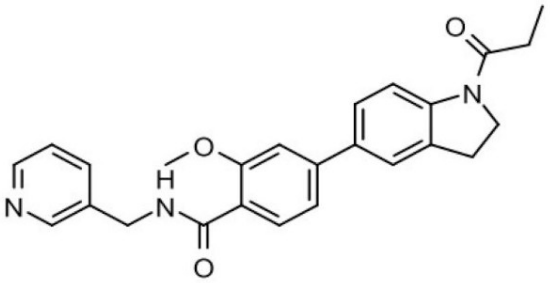


I-93 ,

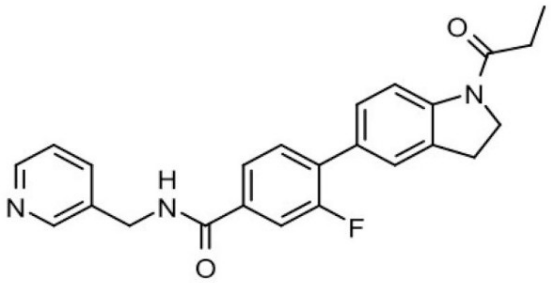
【化１６】



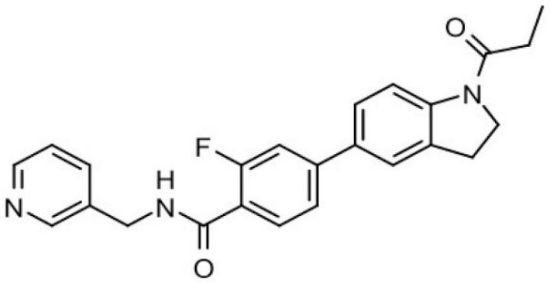
I-94 ,



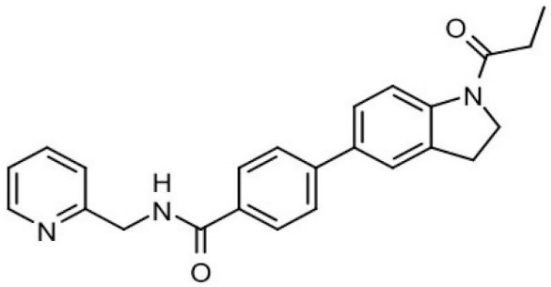
I-96 ,



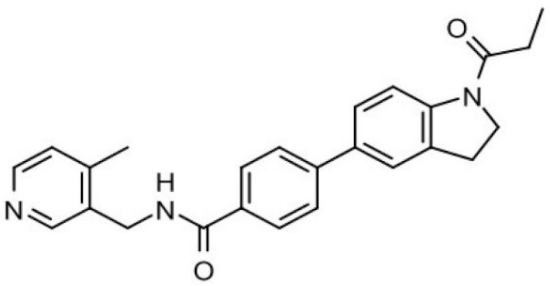
I-97 ,



I-98 ,

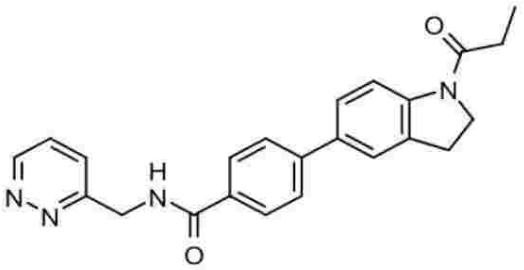


I-185 ,

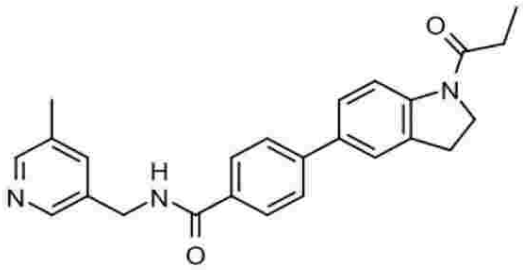


I-188 ,

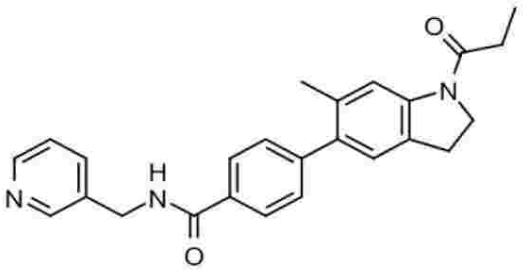
【化１７】



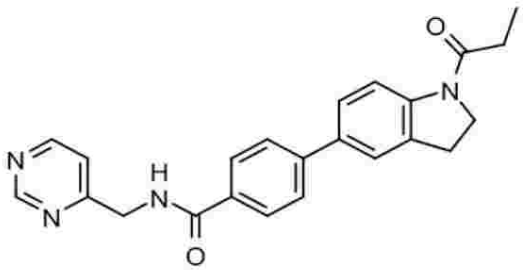
I-197 ,



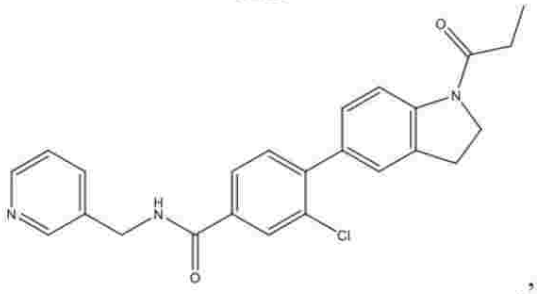
I-198 ,



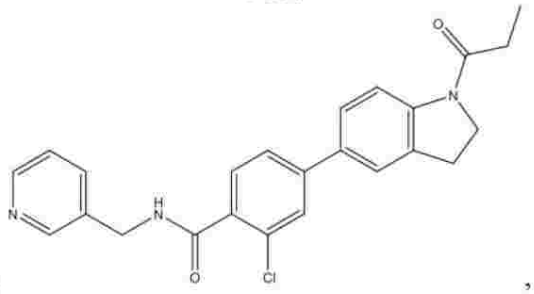
I-203 ,



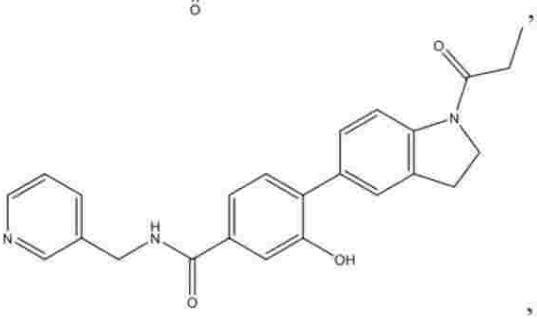
I-204 ,



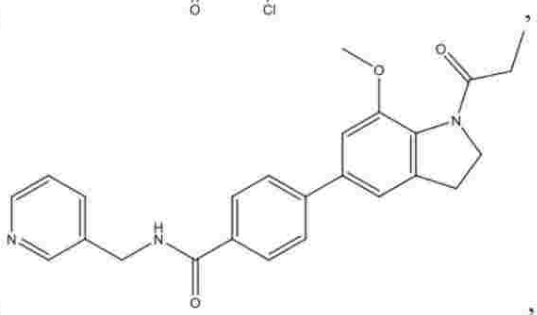
,



,

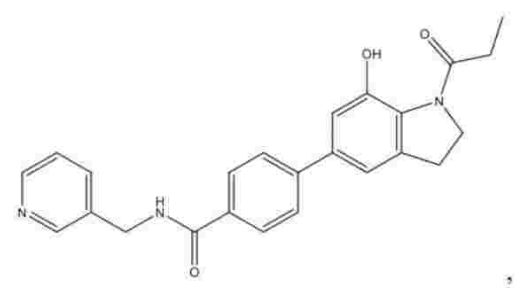
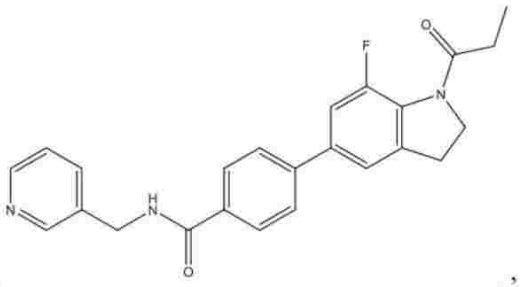
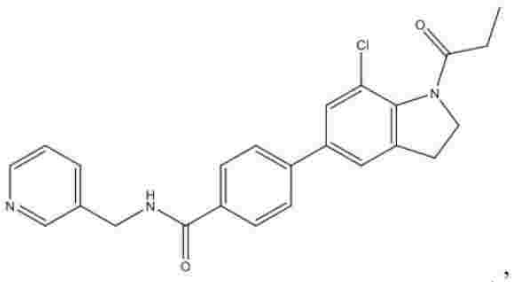


,

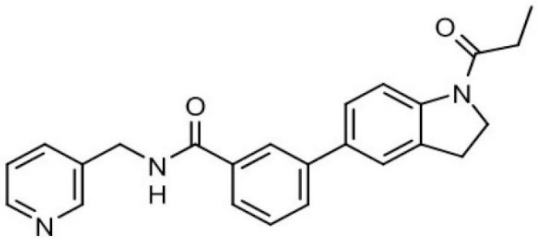


,

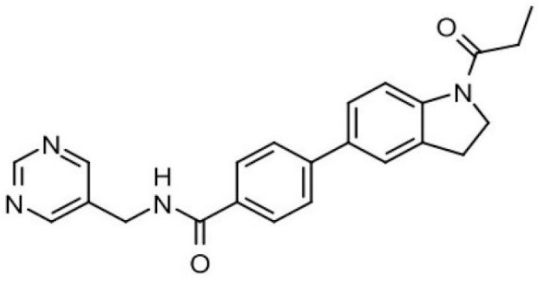
【化１８】

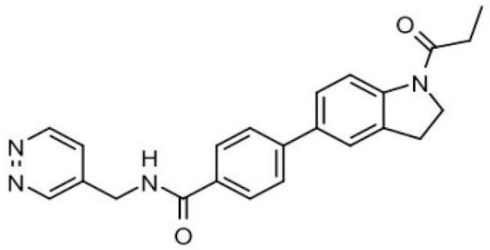

,

,

,

【化１９】



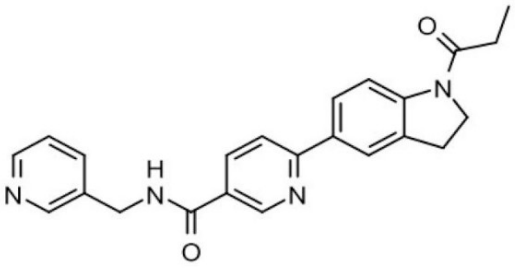
,

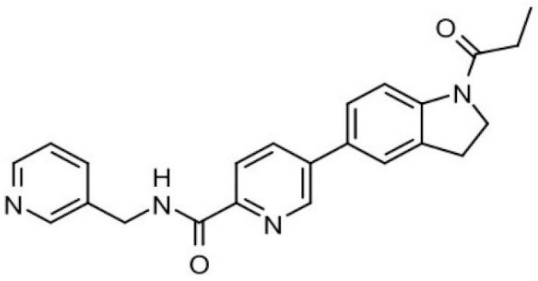




,

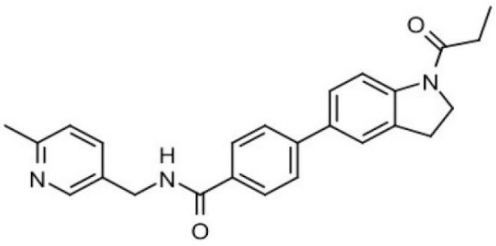
,

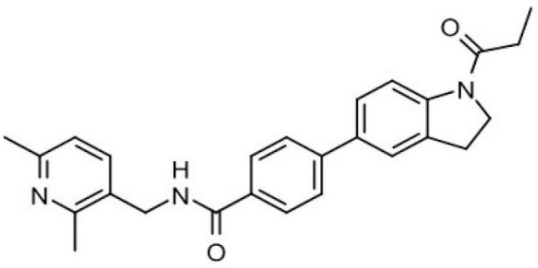




,

,

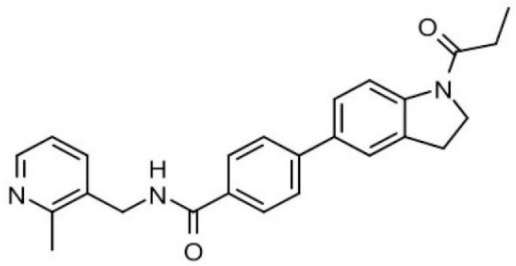
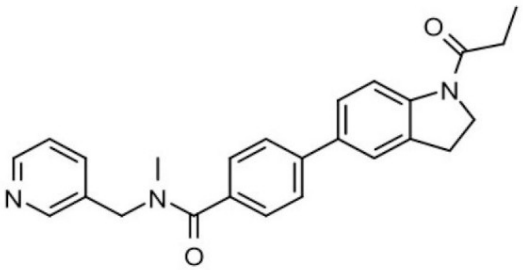
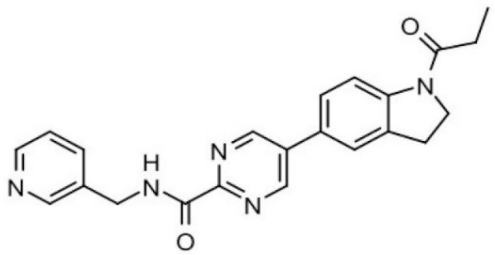
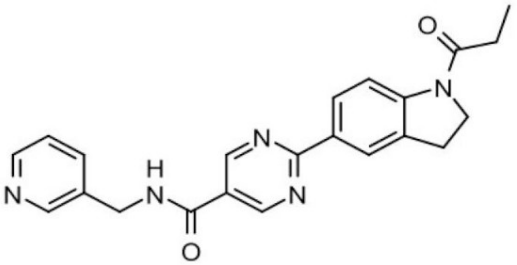
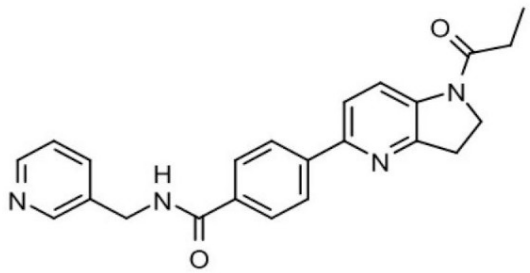
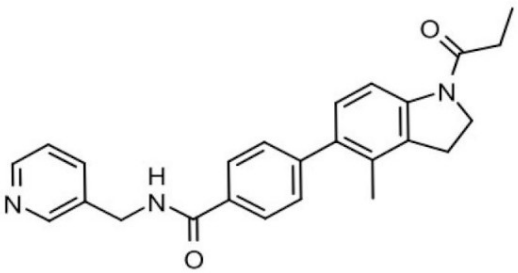
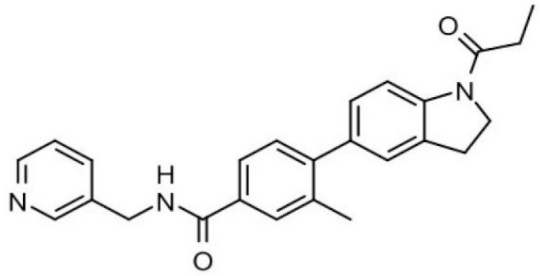




,

,

【化２０】


,

,

,

,

,

,

,

10

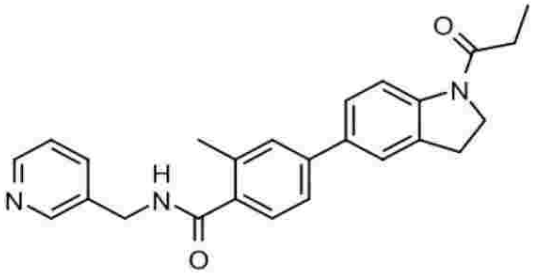
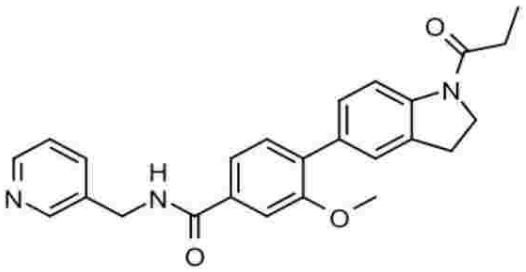
20

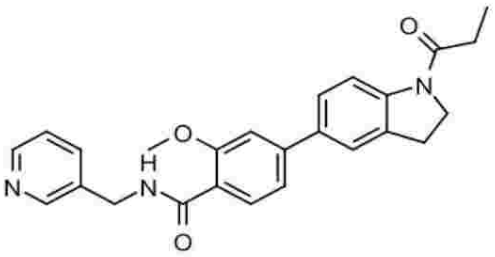
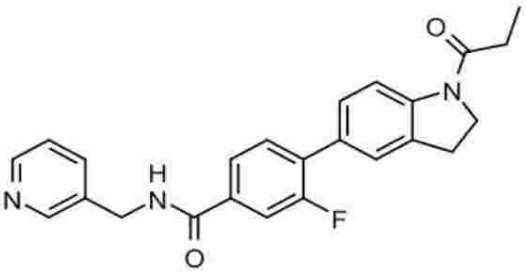
30

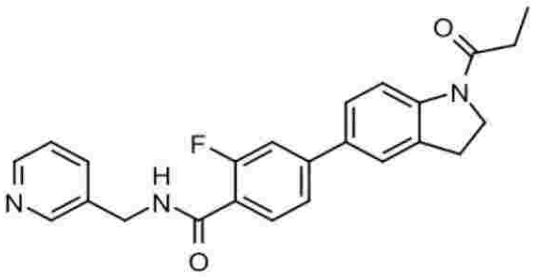
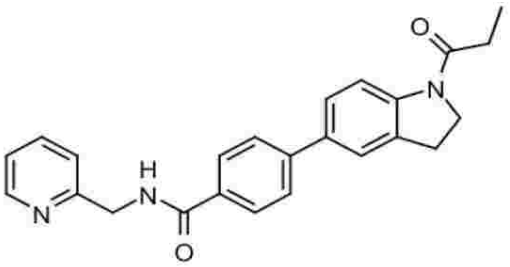
40

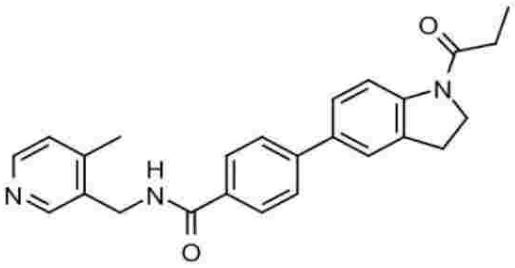
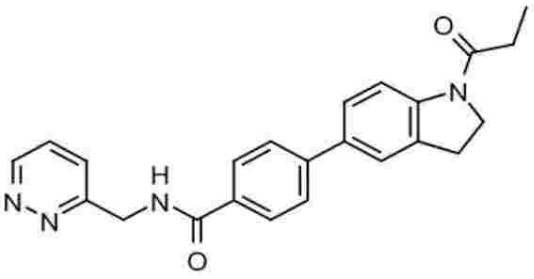
50

【化２１】

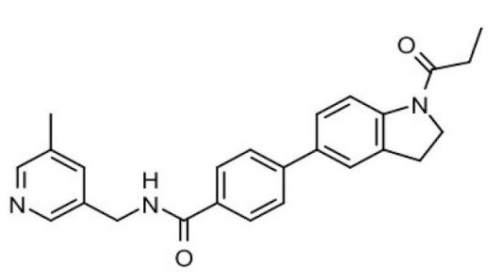
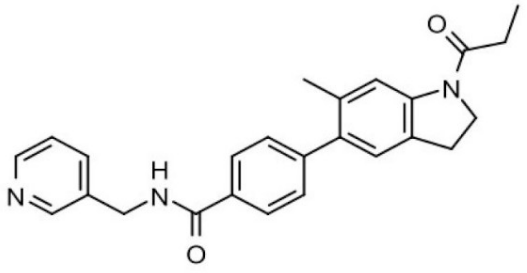
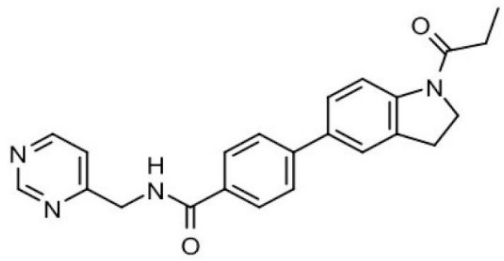
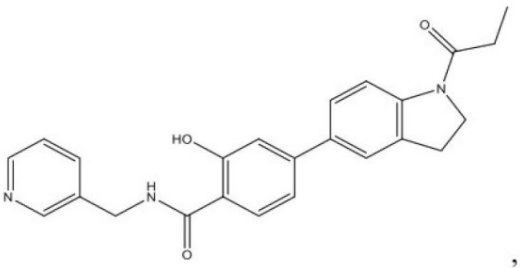
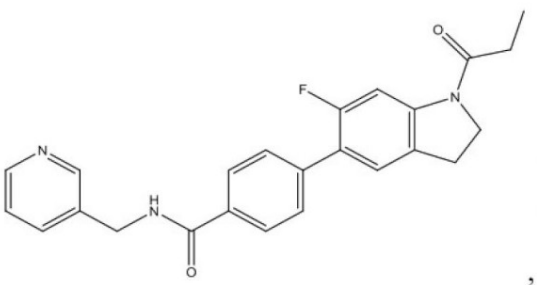
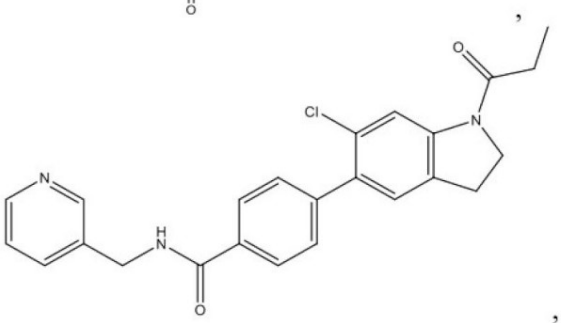
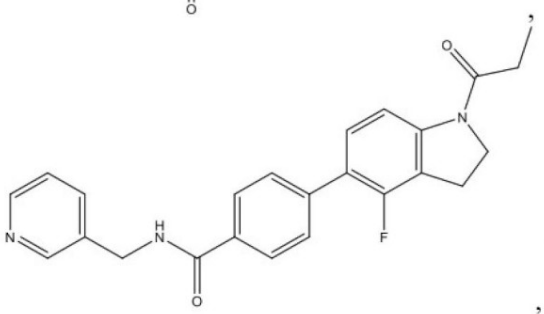
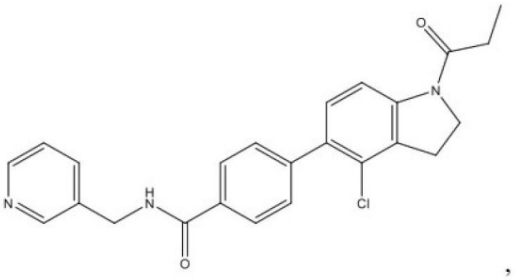

,

,


,

,

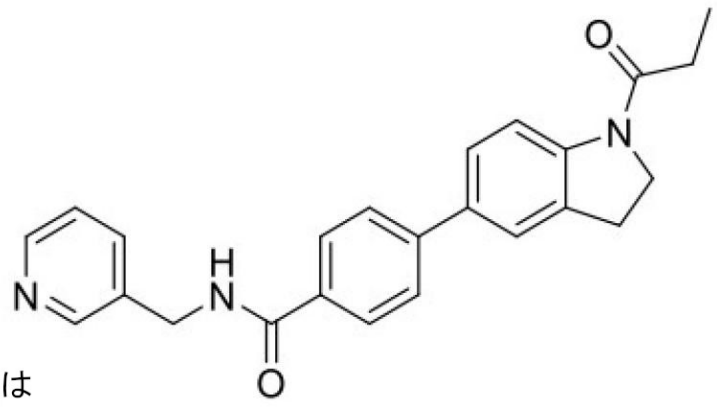

,

,


,

,

【化２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化２３】

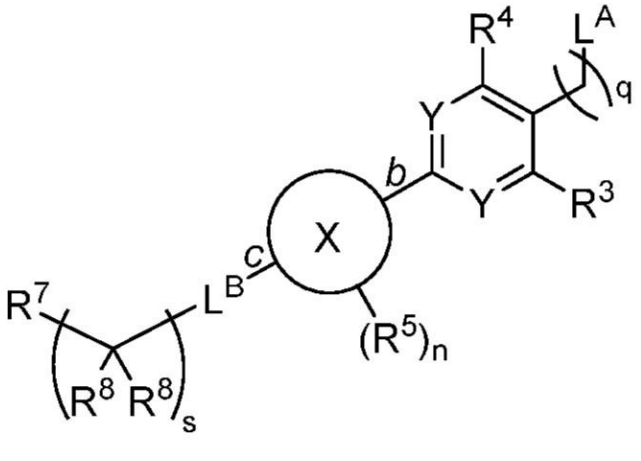

または

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体で

ある、請求項１に記載の化合物。
【請求項２８】
請求項１～２７のいずれか一項で定義されている化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体、
を含む、医薬組成物。
【請求項２９】
医薬的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
追加の医薬薬剤をさらに含む、請求項２８または２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
追加の医薬薬剤が化学療法剤である、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
組成物が、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、がんを処置するための医薬組成物。
【請求項３３】
（ａ）がんはがん幹細胞を含む、および／または、
（ｂ）がんは
（ｉ）胃癌である
（ｉｉ）胃癌サブタイプＧＳまたは胃癌サブタイプＣＩＮ
（ｉｉｉ）結腸直腸癌
（ｉｖ）結腸直腸癌サブタイプＣＭＳ２または結腸直腸癌サブタイプＣＭＳ４
（ｖ）精巣癌
（ｖｉ）肝臓癌
（ｖｉｉ）子宮癌
（ｖｉｉｉ）リンパ腫
（ｉｘ）非ホジキンリンパ腫
（ｘ）Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、または大細胞免疫芽球性リンパ腫
（ｘｉ）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫
（ｘｉｉ）バーキットＢ細胞リンパ腫
（ｘｉｉｉ）白血病
（ｘｉｖ）急性単球性白血病、急性リンパ性白血病、またはＢ細胞急性リンパ性白血病
（ｘｖ）慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）または慢性リンパ性白血病
（ｘｖｉ）急性リンパ芽球性白血病
（ｘｖｉｉ）Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病またはＴ細胞急性リンパ芽球性白血病
（ｘｖｉｉｉ）多発性骨髄腫、または
（ｘｉｘ）Ｂ細胞骨髄腫
（ｘｘ）子宮内膜がん、
（ｘｘｉ）胃腸管間質腫瘍、
（ｘｘｉｉ）卵巣癌、
（ｘｘｉｉｉ）肺癌、
（ｘｘｉｖ）乳癌、
（ｘｘｖ）膵臓癌、または
（ｘｘｖｉ）前立腺癌
である、請求項３２に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体の治療的有効量を含む、細胞を接触させるため医薬組成物。
【請求項３５】
（ａ）細胞が、１つ以上の胚性特性または多能性特性によって特徴付けられる、

（ｂ）細胞が、がん幹細胞、胚性幹細胞、誘導多能性幹細胞、神経幹細胞、または成体幹細胞である、
（ｃ）接触させることが、細胞の１つ以上の胚性特性を低減する、
（ｄ）接触させることが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで行われる、
（ｅ）接触させることが、細胞生存率を低減する、および／または
（ｆ）接触させることが、細胞が殺滅する、
請求項３４に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体の治療的有効量を含む、細胞を殺滅させるため医薬組成物。
【請求項３７】
（ａ）細胞が、１つ以上の胚性特性または多能性特性によって特徴付けられる、
（ｂ）細胞が、がん幹細胞、胚性幹細胞、誘導多能性幹細胞、神経幹細胞、または成体幹細胞である、
（ｃ）接触させることが、細胞の１つ以上の胚性特性を低減する、
（ｄ）接触させることが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで行われる、
請求項３６に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、米国特許仮出願第Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｎ．６２／６６７，４１２号（２０１８年５月４日出願）及び第Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｎ．６２／８１５，２５１号（２０１９年３月７日出願）の米国特許法第１１９条（ｅ）項に基づく優先権の恩典を主張し、各々の内容全体は参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
がんは至る所に存在し、医学の進歩にもかかわらず、依然として全世界における主要な死因である。２０１７年には、推定１７０万例が新たにがんと診断され、６０万人がこの疾患で死亡した。[1]がんは、全世界で２番目に多い死因であり、ほぼ６人に１人の死因ががんである。新規症例数は、今後２０年間で約７０％増加すると予想されている。がんの経済的影響は重大であり、かつその影響は増大している。２０１０年におけるがんの年間総経済コストは、約１．１６兆米ドルと推定された。[2]
【０００３】
がんは、体のあらゆる部分に影響を及ぼし得る大きな疾患群に対する総称である。その他に、悪性腫瘍や新生物という用語が使用されている。がんは、正常細胞から腫瘍細胞への多段階プロセスでの形質転換から生じるものであり、概して、これが前がん病変から悪性腫瘍に進行する。がんの定義的特徴の１つは、異常細胞の急速な創出であり、この異常細胞は、通常の境界を超えて成長し、また身体の隣接部位に浸潤し他の臓器に広がり得る。後者のプロセスは転移と呼ばれる。転移は、がんによる死亡の主原因である。がんによる死亡の最も一般的な原因は、肺、肝臓、結腸直腸、胃、及び乳房のがんである。
【０００４】
がんタイプのサブセットの治療ではいくらかの進歩が認められるが、平均がん死亡率は依然として極めて高く、進行中のがんクライシスにおける全体的改善はほとんど見られない。化学療法、標的療法、免疫療法を含めた現代のほぼ全てのがん治療は、腫瘍の減量に焦点を合わせており、腫瘍内で最も危険な細胞であるがん幹細胞を標的化していない。がん幹細胞は、がん細胞の全身への拡散、腫瘍の成長、化学療法に対するがんの耐性、及び治療または外科的除去後の腫瘍の再発の原因となる。[3]、[4]現在の治療法はがん幹細胞集団を標的化していないため、耐性腫瘍の増加や継続的ながんの拡散につながることが多い。

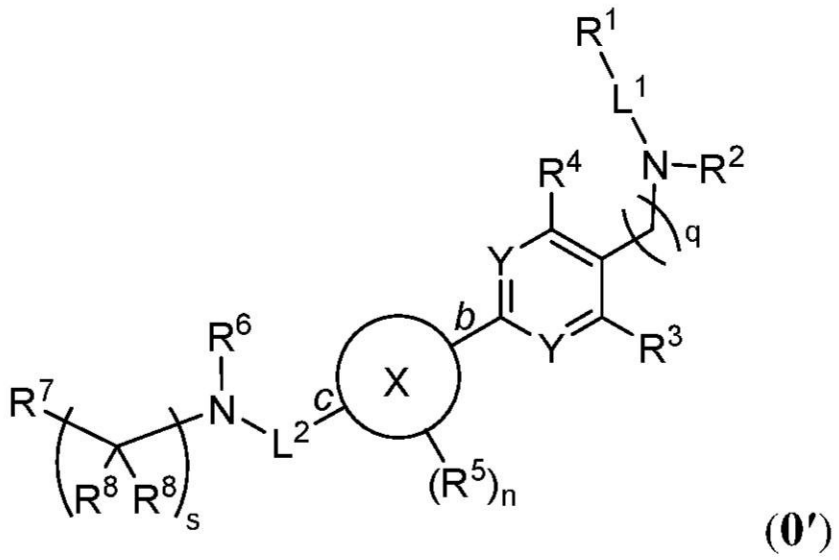
【発明の概要】
【０００５】
がん幹細胞の発見により、オンコロジー及び胚性幹細胞生物学の分野を統合する機会がもたらされる。[5、6]有効かつ無毒性である療法の開発は、がんを非常に危険にする要因、すなわち、がんの成長、拡散、及び耐性の基礎を形成するがん幹細胞の胚性特性を標的化することにより、がん封じ込め療法（ｃａｎｃｅｒ　ｃｏｎｔａｉｎｍｅｎｔ　ｔｈｅｒａｐｙ）と呼ばれる戦略を介して達成することができる。腫瘍を減量すると共にがん幹細胞を破壊することができる療法は、がん治療に革命をもたらすであろう。[7]
【０００６】
本明細書で説明されているのは、がん幹細胞の分化を強制し、転移に必要とされるシグナル伝達経路（分化及び発達中の胚性幹細胞が使用する経路と同じ経路）を阻害する化合物である。[8、9]これらの特性は、胚性幹細胞でのみ生じ、健康な成体組織では生じないため、安全に標的化することができる。
【０００７】
これらの化合物は、腫瘍成長を減少させ、寿命を延ばし、転移及び再発を防止することにおいて、従来のがん治療よりも有効である。また、胚性特性の再活性化は、多くの種類の腫瘍に共通する特性であるため、がん封じ込め療法は、結腸、胃、前立腺、睾丸、及び乳房のがんを含めた多くの異なるタイプのがんに有効であることが予想される。
【０００８】
増殖性疾患、良性新生物、及びがんの治療が可能である化合物、方法、組成物、使用、及びキットが本明細書で開示される。
【０００９】
１つの態様において、本開示の化合物は、式（０）の化合物：
【化１】




(0)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである（式（０）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。別の態様において、本開示は、がんを治療するための方法であって、式（０）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、方法を提供する（式（０）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。
【００１０】
１つの態様において、本開示の化合物は、式（０’）の化合物：

【化２】



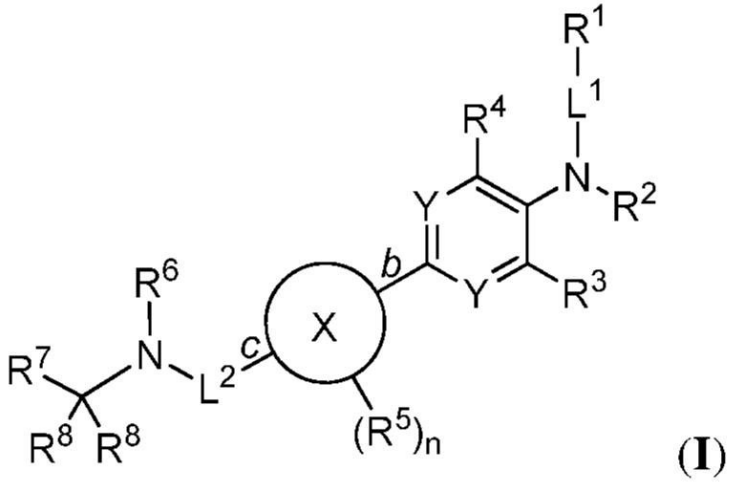
(0′)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである（式（０’）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。別の態様において、本開示は、がんを治療するための方法であって、式（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、方法を提供する（式（０’）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。

【００１１】

１つの態様において、本開示の化合物は、式（Ｉ）の化合物：

【化３】



(I)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである（式（Ｉ）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。別の態様において、本開示は、がんを治療するための方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、方法を提供する（式（Ｉ）に記載された変数は、本明細書で説明されている通りである）。

【００１２】

ある特定の実施形態において、がんはがん幹細胞を含む。ある特定の実施形態において、がんは、がん幹細胞を含む、またはそれに関連する。ある特定の実施形態において、がんは、結腸直腸癌、胃癌、胃腸管間質腫瘍、卵巣癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、精巣癌、または前立腺癌である。ある特定の実施形態において、がんは、肝臓癌または子宮内膜癌である。ある特定の実施形態において、がんは白血病である。ある特定の実施形態において、がんはリンパ腫である。ある特定の実施形態において、がんは多発性骨髄腫である。ある特定の実施形態において、対象は、再生医療または療法を必要としている。

【００１３】

また別の態様において、本開示は、細胞を、式（０）または（０’）、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの有効量に接触させることを含む、方法を提供する。

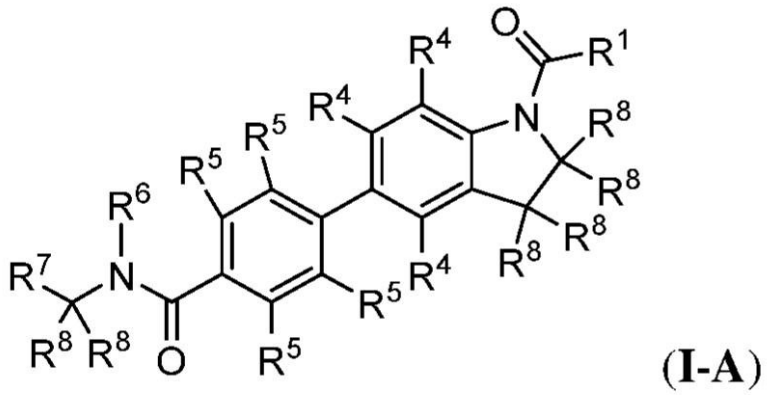
【００１４】

また別の態様において、本開示は、細胞を、式（Ｉ）、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの有効量に接触させることを含む、方法及び使用を提供する。

【００１５】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（Ｉ－Ａ）の化合物：

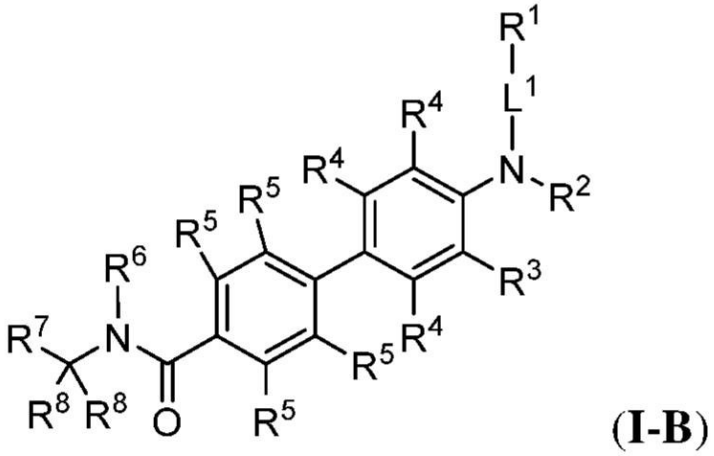
【化４】



(I-A)

（Ｉ－Ａ）である。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｂ）の化合物：

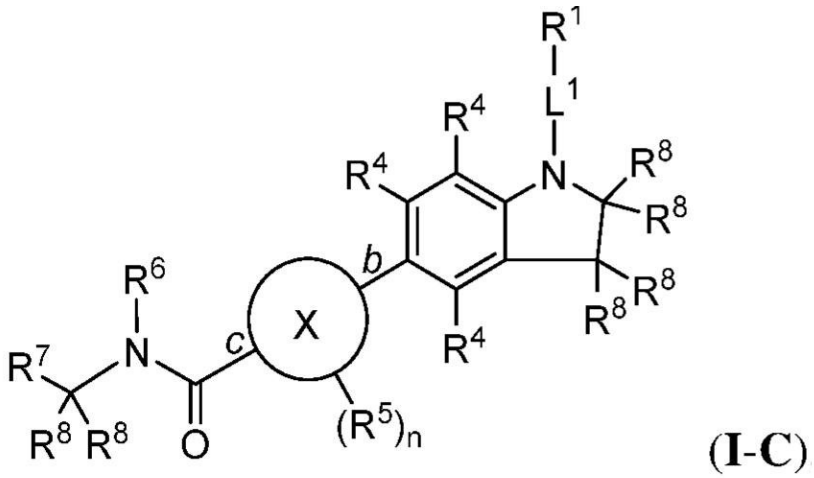
【化５】



(I-B)

（Ｉ－Ｂ）であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）の化合物：

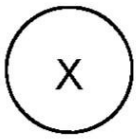
【化６】




(I-C)

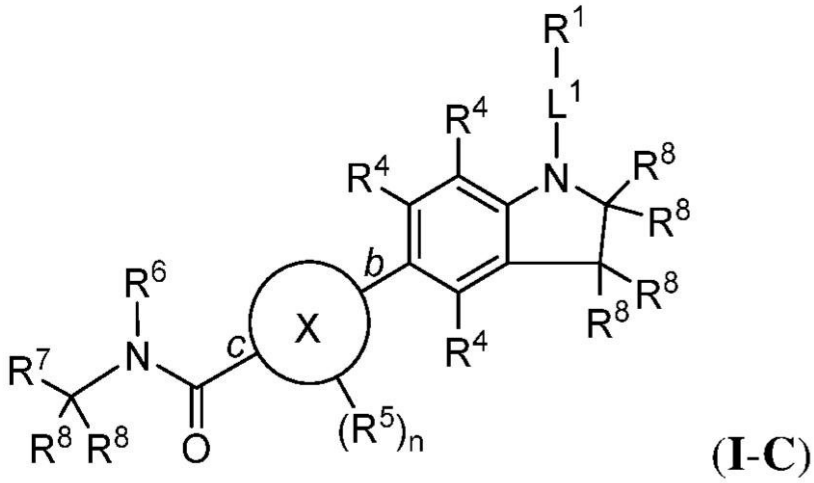
であり、式中、

【化７】




は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）の化合物：

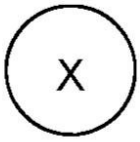
【化８】




(I-C)

であり、式中、

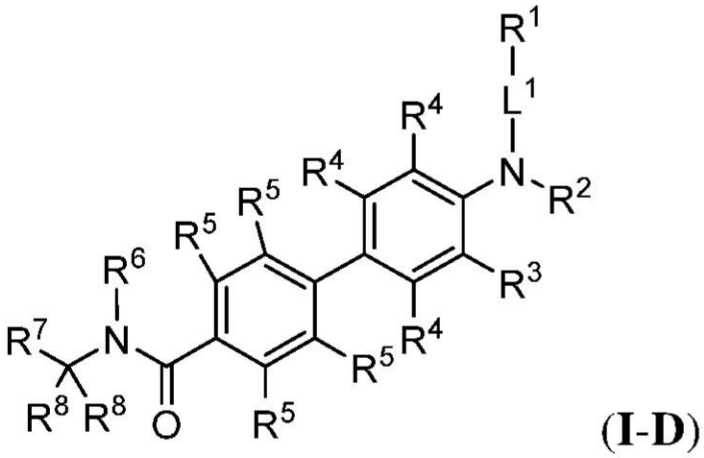
【化９】




は、イミダゾリル、オキサゾリル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化１０】



である。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｄ）の化合物：
【化１１】




(I-D)

であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールである。
【００１６】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（０）もしくは（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグと、任意選択で医薬的に許容される賦形剤とを含む、組成物を提供する。ある特定の実施形態において、組成物は、医薬組成物である。ある特定の実施形態において、組成物はさらに、追加の医薬薬剤を含む。
【００１７】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグと、任意選択で医薬的に許容される賦形剤とを含む、組成物を提供する。ある特定の実施形態において、組成物は、医薬組成物である。ある特定の実施形態において、組成物はさらに、追加の医薬薬剤を含む。
【００１８】
ある特定の実施形態において、本開示は、式（０）もしくは（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいは本明細書で説明されている組成物と、当該化合物、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ、または医薬組成物を使用するための

説明書とを含む、キットを提供する。
【００１９】
さらなる実施形態において、本開示は、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいは本明細書で説明されている組成物と、当該化合物、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ、または医薬組成物を使用するための説明書とを含む、キットを提供する。
【００２０】
本発明のある特定の実施形態の詳細は、以下で説明される、発明を実施するための形態に記載されている。本発明におけるその他の特性、目的、及び利点は、定義、図面、実施例、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】化合物Ｉ－１が、胃癌における胚様胃細胞の集団を枯渇させたことを示している。
【図２】化合物Ｉ－１が、胃癌細胞におけるｏｃｔ４発現を減少させたことを示している。
【図３】化合物Ｉ－１が、胃癌細胞におけるｎａｎｏｇ発現を減少させたことを示している。
【図４】化合物Ｉ－１が、健康な肝細胞に対し毒性を示さなかったことを示している。
【図５】化合物Ｉ－１が、胃癌細胞の成長を阻害したことを示している。
【図６】化合物Ｉ－１のｉｎ　ｖｉｔｒｏ特性（例えば、溶解性、ミクロソーム安定性、及び血漿安定性）を示している。
【図７】マウスにおける化合物Ｉ－１の薬物動態を示している。
【図８】化合物Ｉ－１のマウス忍容性の結果を示している。
【００２２】
定義
便宜のため、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で用いられるある特定の用語をここにまとめる。
【００２３】
文脈による別段の要求がない限り、単数形の用語は複数形も含むものとし、複数形の用語は単数形も含むものとする。
【００２４】
「いくつかの実施形態において」という文言及び「ある特定の実施形態において」という文言は、互換的に使用される。
【００２５】
以下の定義は、本出願全体で使用されるより一般的な用語である。
【００２６】
文脈による別段の明確な指示がない限り、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という単数形用語には複数の指示対象が含まれる。同様に、「または」という語は、文脈による別段の明確な指示がない限り、「及び」を含むように意図されている。
【００２７】
実施例以外、または別段の指示がある場合以外において、本明細書で使用される成分または反応条件の量を表現する全ての数字は、全ての場合において「約」という用語で修飾されるものとして理解されたい。「約」及び「およそ」は、概して、測定の性質または精度を考慮して、測定された量に許容される誤差の程度を意味するものとする。例示的な誤差の程度は、所与の値また値の範囲の２０パーセント（％）以内、典型的には１０％以内、より典型的には５％、４％、３％、２％、または１％以内である。
【００２８】
特定の官能基及び化学用語の定義は、下記でさらに詳細に説明される。化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ　Ｔａｂｌｅ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ　ｖｅｒｓｉｏｎ

，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈ Ｅｄ．（表紙裏）に従って同定され、特定の官能基は、概して、当該文献に記載されている通りに定義されている。さらに、有機化学の一般的原理や、特定の機能部分及び反応性については、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７で説明されている。

【００２９】

本明細書で説明される化合物は、１つ以上の不斉中心を含むことができ、したがって、様々な立体異性体形態、例えば、鏡像異性体及び／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書で説明される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態をとることができ、または立体異性体の混合物（ラセミ混合物及び１つ以上の立体異性体に富む混合物を含む）の形態をとることができる。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含めた、当業者に知られている方法によって混合物から単離することができ、または好ましい異性体を不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照。本開示はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、または様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

【００３０】

式において、

【化５８５】



は、直接結合している部分の立体化学が指定されていない単結合であり、

【化５８６】



は、存在しないかまたは単結合であり、

【化５８７】



は、単結合または二重結合である。

【００３１】

別段の定めがない限り、本明細書に示される式には、同位体に富む原子を含まない化合物が含まれ、また、同位体に富む原子を含む化合物も含まれる。同位体に富む原子を含む化合物は、例えば、分析ツールとして、及び／または生物学的アッセイのプローブとして、有用であり得る。

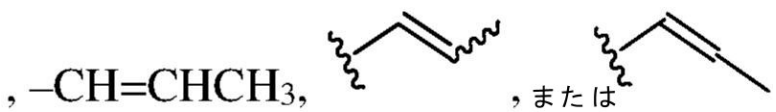
【００３２】
「脂肪族」という用語は、飽和及び不飽和両方、非芳香族、直鎖（すなわち、非分岐）、分岐、非環式、及び環式（すなわち、炭素環式）の炭化水素を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、任意選択で、１つ以上の官能基（例えば、フッ素などのハロ）で置換されている。当業者が理解するであろうように、「脂肪族」は、本明細書では、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を含むように意図されている。
【００３３】
値の範囲（「範囲」）が列挙されている場合、これは範囲内の各値及び部分範囲を包含するように意図されている。範囲は、別段に示されない限り、その範囲の両端にある値を含む。例えば、「１から４の間の整数」とは、１、２、３、及び４を意味し、例えば、「$C_{1-6}$アルキル」は、$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_{1-6}$、$C_{1-5}$、$C_{1-4}$、$C_{1-3}$、$C_{1-2}$、$C_{2-6}$、$C_{2-5}$、$C_{2-4}$、$C_{2-3}$、$C_{3-6}$、$C_{3-5}$、$C_{3-4}$、$C_{4-6}$、$C_{4-5}$、及び$C_{5-6}$アルキルを包含するように意図されている。
【００３４】
「アルキル」とは、１～２０個の炭素原子を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基のラジカル（「$C_{1-20}$アルキル」）を意味する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「$C_{1-12}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「$C_{1-10}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「$C_{1-9}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1-8}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「$C_{1-7}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1-6}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「$C_{1-5}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1-4}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1-3}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1-2}$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（「$C_1$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2-6}$アルキル」）。$C_{1-6}$アルキル基の例としては、メチル（$C_1$）、エチル（$C_2$）、ｎ－プロピル（$C_3$）、イソプロピル（$C_3$）、ｎ－ブチル（$C_4$）、ｔｅｒｔ－ブチル（$C_4$）、ｓｅｃ－ブチル（$C_4$）、イソ－ブチル（$C_4$）、ｎ－ペンチル（$C_5$）、３－ペンタニル（$C_5$）、アミル（$C_5$）、ネオペンチル（$C_5$）、３－メチル－２－ブタニル（$C_5$）、３級アミル（$C_5$）、及びｎ－ヘキシル（$C_6$）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、ｎ－ヘプチル（$C_7$）、ｎ－オクチル（$C_8$）などが挙げられる。別段の指定がない限り、アルキル基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換アルキル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換$C_{1-12}$アルキル（例えば、－ＣＨ$_3$（Ｍｅ）、非置換エチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ）、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換Ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－Ｂｕまたはｔ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕまたはｓ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換$C_{1-12}$アルキル（例えば、置換$C_{1-6}$アルキル、例えば、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはベンジル（Ｂｎ））である。アルキルの結合点は、単結合（例えば、－ＣＨ$_3$のように）、二重結合（例えば、＝ＣＨ$_2$のように）、または三重結合（例えば、≡ＣＨのように）であり得る。＝ＣＨ$_2$及び≡ＣＨといった部分もアルキルである。
【００３５】

いくつかの実施形態において、アルキル基は、１つ以上のハロゲンで置換されている。「パーハロアルキル」とは、全ての水素原子が独立的に、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置換されている、本明細書で定義される置換アルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1-8}$パーハロアルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1-6}$パーハロアルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1-4}$パーハロアルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1-3}$パーハロアルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1-2}$パーハロアルキル」）。いくつかの実施形態において、全ての水素原子は、フルオロで置換される。いくつかの実施形態において、全ての水素原子は、クロロで置換される。パーハロアルキル基の例としては、－$CF_3$、－$CF_2CF_3$、－$CF_2CF_2CF_3$、－$CCl_3$、－$CFCl_2$、－$CF_2Cl$などが挙げられる。

【００３６】

「アルケニル」とは、２～２０個の炭素原子と、１つ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つ、３つ、または４つ）の炭素間二重結合とを有し、三重結合を有しない直鎖または分枝状炭化水素基のラジカル（「$C_{2-20}$アルケニル」）を意味する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「$C_{2-10}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「$C_{2-9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「$C_{2-8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「$C_{2-7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2-6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「$C_{2-5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「$C_{2-4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「$C_{2-3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、２個の炭素原子を有する（「$C_2$アルケニル」）。１つ以上の炭素間二重結合は、内部（例えば、２－ブテニル）であっても末端（例えば、１－ブテニル）であってもよい。$C_{2-4}$アルケニル基の例としては、エテニル（$C_2$）、１－プロペニル（$C_3$）、２－プロペニル（$C_3$）、１－ブテニル（$C_4$）、２－ブテニル（$C_4$）、ブタジエニル（$C_4$）などが挙げられる。$C_{2-6}$アルケニル基の例としては、前述の$C_{2-4}$アルケニル基に加えて、ペンテニル（$C_5$）、ペンタジエニル（$C_5$）、ヘキセニル（$C_6$）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（$C_7$）、オクテニル（$C_8$）、オクタトリエニル（$C_8$）などが挙げられる。別段の指定がない限り、アルケニル基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換アルケニル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換$C_{2-10}$アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換$C_{2-10}$アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が指定されていないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、

【化１２】




）は、（Ｅ）配置または（Ｚ）配置であり得る。

【００３７】

「アルキニル」とは、２～２０個の炭素原子と、１つ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つ、３つ、または４つ）の炭素間三重結合とを有し、任意選択で１つ以上の二重

結合を有する直鎖または分枝状炭化水素基のラジカル（「Ｃ$_{2-20}$アルキニル」）を意味する。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-10}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-9}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-8}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-7}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-5}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-4}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-3}$アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、２個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2}$アルキニル」）。１つ以上の炭素間三重結合は、内部（例えば、２－ブチニル）であっても末端（例えば、１－ブチニル）であってもよい。Ｃ$_{2-4}$アルキニル基の例としては、エチニル（Ｃ$_{2}$）、１－プロピニル（Ｃ$_{3}$）、２－プロピニル（Ｃ$_{3}$）、１－ブチニル（Ｃ$_{4}$）、２－ブチニル（Ｃ$_{4}$）などが挙げられる。Ｃ$_{2-6}$アルキニル（ａｌｋｅｎｙｌ）基の例としては、前述のＣ$_{2-4}$アルキニル基に加えて、ペンチニル（Ｃ$_{5}$）、ヘキシニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル（Ｃ$_{7}$）、オクチニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。別段の指定がない限り、アルキニル基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換アルキニル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換Ｃ$_{2-10}$アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換Ｃ$_{2-10}$アルキニルである。

【００３８】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香族環式炭化水素基のラジカルであって、３～１３個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-13}$カルボシクリル」）を有し、非芳香族環系内にヘテロ原子を有しない、ラジカルを意味する。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、３～７個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-7}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{5-10}$カルボシクリル」）。例示的なＣ$_{3-6}$カルボシクリル基としては、シクロプロピル（Ｃ$_{3}$）、シクロプロペニル（Ｃ$_{3}$）、シクロブチル（Ｃ$_{4}$）、シクロブテニル（Ｃ$_{4}$）、シクロペンチル（Ｃ$_{5}$）、シクロペンテニル（Ｃ$_{5}$）、シクロヘキシル（Ｃ$_{6}$）、シクロヘキセニル（Ｃ$_{6}$）、シクロヘキサジエニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。例示的なＣ$_{3-8}$カルボシクリル基としては、前述のＣ$_{3-6}$カルボシクリル基に加えて、シクロヘプチル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプテニル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプタジエニル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ$_{7}$）、シクロオクチル（Ｃ$_{8}$）、シクロオクテニル（Ｃ$_{8}$）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（Ｃ$_{7}$）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。例示的なＣ$_{3-10}$カルボシクリル基としては、前述のＣ$_{3-8}$カルボシクリル基に加えて、シクロノニル（Ｃ$_{9}$）、シクロノネニル（Ｃ$_{9}$）、シクロデシル（Ｃ$_{10}$）、シクロデセニル（Ｃ$_{10}$）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（Ｃ$_{9}$）、デカヒドロナフタレニル（Ｃ$_{10}$）、スピロ［４．５］デカニル（Ｃ$_{10}$）などが挙げられる。前述の例が示すように、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」））を含む。カルボシクリルは飽和していてもよく、飽和カルボシクリルは「シクロアルキル」と称される。いくつかの実施形態において、カルボシクリルは、３～１０個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基（「Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル」

）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5-10}$シクロアルキル」）。$C_{5-6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（$C_5$）及びシクロヘキシル（$C_5$）が挙げられる。$C_{3-6}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{5-6}$アルキル基に加えて、シクロプロピル（$C_3$）及びシクロブチル（$C_4$）が挙げられる。$C_{3-8}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{3-6}$シクロアルキル基に加えて、シクロヘプチル（$C_7$）及びシクロオクチル（$C_8$）が挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基の各事例は独立的に、非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換$C_{3-10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換$C_{3-10}$シクロアルキルである。カルボシクリルは、部分的に不飽和であってもよい。カルボシクリルは、芳香族でも複素環式芳香族でもない炭素環式環系の全ての環内に、ゼロ、１つ、またはそれ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つ、３つ、または４つ）のＣ＝Ｃ二重結合を含むことができる。炭素環式環内に１つ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つまたは３つ）のＣ＝Ｃ二重結合を含むカルボシクリルは、「シクロアルケニル」と称される。炭素環式環内に１つ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つまたは３つ）のＣ≡Ｃ三重結合を含むカルボシクリルは、「シクロアルキニル」と称される。カルボシクリルにはアリールが含まれる。また、「カルボシクリル」には、上記で定義されたカルボシクリル環が、カルボシクリル環上に結合点がある１つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と融合している環系も含まれ、このような事例では、炭素数は、引き続き炭素環式環系内の炭素数を示す。別段の指定がない限り、カルボシクリル基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換カルボシクリル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換$C_{3-10}$カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換$C_{3-10}$カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリルは、置換または非置換、３～７員、かつ単環式である。ある特定の実施形態において、カルボシクリルは、置換または非置換、５～１３員、かつ二環式である。

【００３９】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」とは、３～１０個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基（「$C_{3-10}$シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「$C_{3-8}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5-10}$シクロアルキル」）。$C_{5-6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（$C_5$）及びシクロヘキシル（$C_5$）が挙げられる。$C_{3-6}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{5-6}$アルキル基に加えて、シクロプロピル（$C_3$）及びシクロブチル（$C_4$）が挙げられる。$C_{3-8}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{3-6}$シクロアルキル基に加えて、シクロヘプチル（$C_7$）及びシクロオクチル（$C_8$）が挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基の各事例は独立的に、非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換$C_{3-10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換$C_{3-10}$シクロアルキルである。

【００４０】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１３員非芳香族環系のラジカルを意味し、このとき、各ヘテロ原子は独立的

に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「３～１０員ヘテロシクリル」）。１つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基の場合、結合点は、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子とすることができる。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であるか、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」））のいずれかとすることができる。複素環式基は、飽和していても部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリルは、芳香族でも複素環式芳香族でもない複素環式環系の全ての環内に、ゼロ、１つ、またはそれ以上（例えば、原子価が許容する限り、２つ、３つ、または４つ）の二重結合を含むことができる。部分的不飽和ヘテロシクリル基には、ヘテロアリールが含まれる。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。また、「ヘテロシクリル」には、上記で定義されたヘテロシクリル環が、カルボシクリル環上もしくはヘテロシクリル環上のいずれかに結合点がある１つ以上のカルボシクリル基と融合している環系、または上記で定義されたヘテロシクリル環が、ヘテロシクリル環上に結合点がある１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と融合している環系も含まれ、このような事例では、環員数は、引き続きヘテロシクリル環系内の環員数を示す。別段の指定がない限り、ヘテロシクリルの各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換ヘテロシクリル」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換３～１０員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換３～１０員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、置換または非置換、３～７員、かつ単環式である。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、置換または非置換、５～１３員、かつ二環式である。

【００４１】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員非芳香族環系であり、このとき、各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員非芳香族環系であり、このとき、各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、硫黄から選択される（「５～８員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり、このとき、各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、硫黄から選択される（「５～６員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【００４２】

１個のヘテロ原子を含む例示的な３員ヘテロシクリル基としては、アジリジニル、オキシラニル、またはチイラニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な４員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、ジオキソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン－２－オンが挙げられる。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示

的な６員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な８員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニル、及びチオカニルが挙げられる。$C_6$アリール環（本明細書では５，６－二環式複素環とも称される）と融合した例示的な５員ヘテロシクリル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられる。アリール環（本明細書では６，６－二環式複素環とも称される）と融合した例示的な６員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられる。

【００４３】

「アリール」とは、芳香族環系で提供される６～１４個の環炭素原子及び０個のヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有された６、１０、または１４個のπ電子を有する環系）のラジカル（「$C_{6-14}$アリール」）を意味する。いくつかの実施形態において、アリール基は、６個の環炭素原子を有する（「$C_6$アリール」、例えば、フェニル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「$C_{10}$アリール」、例えば、ナフチル（例えば、１－ナフチル及び２－ナフチル））。いくつかの実施形態において、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「$C_{14}$アリール」、例えば、アントラシル）。また、「アリール」には、上記で定義されたアリール環が、アリール環上にラジカルまたは結合点がある１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と融合している環系も含まれ、このような事例では、炭素原子数は、引き続きアリール環系内の炭素原子数を示す。別段の指定がない限り、アリール基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換アリール」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換$C_{6-14}$アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換$C_{6-14}$アリールである。

【００４４】

「ヘテロアリール」とは、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される）を有する５～１０員単環式または二環式４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有された６または１０個のπ電子を有する環系）のラジカル（「５～１０員ヘテロアリール」）を意味する。１個以上の窒素原子を含むヘテロアリール基の場合、結合点は、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子とすることができる。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」には、上記で定義されたヘテロアリール環が、ヘテロアリール環上に結合点がある１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と融合している環系が含まれ、このような事例では、環員数は、引き続きヘテロアリール環系内の環員数を示す。また、「ヘテロアリール」には、上記で定義されたヘテロアリール環が、アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかに結合点がある１つ以上のアリール基と融合している環系も含まれ、このような事例では、環員数は、引き続き融合（アリール／ヘテロアリール）環系内の環員数を示す。一方の環がヘテロ原子（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）を含まない二環式ヘテロアリール基の結合点は、いずれかの環上にあり、例えば、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル））上またはヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）上にある。

【００４５】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員芳香族環系であり、このとき、各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員芳香族環系であり、このとき、各ヘ

テロ原子は独立的に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員芳香族環系であり、このとき、各ヘテロ原子は独立的に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定がない限り、ヘテロアリール基の各事例は、独立的に任意選択で置換され、例えば、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。

【００４６】

１個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。４個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられる。３個または４個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられる。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが含まれる。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが含まれる。

【００４７】

「部分的に不飽和」とは、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む基を意味する。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含するように意図されているが、本明細書で定義される芳香族基（例えば、アリールまたはヘテロアリール基）を含むようには意図されていない。同様に、「飽和」とは、二重結合も三重結合を含まない、すなわち、全ての単結合を含む基を意味する。

【００４８】

いくつかの実施形態において、本明細書で定義される脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換されている（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。概して、「置換（された）」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも１個の水素が、許容される置換基、例えば、置換したときに安定した化合物（例えば、転位、環化、脱離、

またはその他の反応によって自発的に変換に供されない化合物）をもたらす置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換」された基は、基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の複数の位置が置換される場合、各位置の置換基は同じであるか、または異なる。別段の定めがない限り、多環式環上の置換基は、多環式環におけるいずれか１つの単環式環の任意の置換可能な位置にあってもよい。「置換（された）」という用語は、全ての許容される有機化合物の置換基による置換や、安定した化合物の形成をもたらす、本明細書で説明されるいずれかの置換基による置換を含むように企図されている。本開示は、安定した化合物に到達するためのあらゆるこのような組合せを企図している。本開示の目的において、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／または、ヘテロ原子の原子価を満たし安定した部分の形成をもたらす、本明細書で説明される任意の好適な置換基を有し得る。

【００４９】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ$^{aa}$、－ＯＮ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_3^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ$^{cc}$）Ｒ$^{bb}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{aa}$、－ＳＳＲ$^{cc}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨＯ、－Ｃ（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－ＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＮＲ$^{bb}$ＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）ＯＲ$^{aa}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｒ$^{aa}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{bb}$）ＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－ＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{bb}$ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＮＲ$^{bb}$ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$^{aa}$、－ＯＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－Ｓｉ（Ｒ$^{aa}$）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ$^{aa}$）$_3$ －Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{aa}$、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ$^{aa}$、－ＳＣ（＝Ｏ）ＳＲ$^{aa}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ$^{aa}$、－ＳＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{aa}$、－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$）$_2$、－ＮＲ$^{bb}$Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－ＮＲ$^{bb}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－ＮＲ$^{bb}$Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$）$_2$、－Ｐ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（Ｒ$^{cc}$）$_3^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ$^{cc}$）$_3^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（Ｒ$^{cc}$）$_4$、－Ｐ（ＯＲ$^{cc}$）$_4$、－ＯＰ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＯＰ（Ｒ$^{cc}$）$_3^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ$^{cc}$）$_3^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（Ｒ$^{cc}$）$_4$、－ＯＰ（ＯＲ$^{cc}$）$_4$、－Ｂ（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－Ｂ（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－ＢＲ$^{aa}$（ＯＲ$^{cc}$）、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{dd}$基で置換され、Ｘ$^-$は対イオンである）が挙げられ、

または、炭素原子上の２個のジェミナル水素は、基＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{aa}$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{aa}$、＝ＮＲ$^{bb}$、もしくは＝ＮＯＲ$^{cc}$で置き換えられ、

Ｒ$^{aa}$の各事例は独立的に、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択され、または２個のＲ$^{aa}$基は連結して、３～１４員ヘテロシクリルまたは５～１４員ヘテロアリール環（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０

、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{dd}$基で置換される）を形成し、
Ｒ$^{bb}$の各事例は独立的に、水素、－ＯＨ、－ＯＲ$^{aa}$、－Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{cc}$）ＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{cc}$）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{cc}$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$^{cc}$、－ＳＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{cc}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{cc}$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$）$_2$、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択され、または２個のＲ$^{bb}$基は連結して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{dd}$基で置換され、Ｘ$^-$は対イオンである）を形成し、
Ｒ$^{cc}$の各事例は独立的に、水素、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択され、または２つのＲ$^{cc}$基は連結して、３～１４員ヘテロシクリルまたは５～１４員ヘテロアリール環（式中、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{dd}$基で置換される）を形成し、
Ｒ$^{dd}$の各事例は独立的に、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ee}$、－ＯＮ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ$^{ee}$）Ｒ$^{ff}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{ee}$、－ＳＳＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＮＲ$^{ff}$ＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）ＯＲ$^{ee}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｒ$^{ee}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）ＯＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$ＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$^{ee}$、－ＯＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－Ｓｉ（Ｒ$^{ee}$）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ$^{ee}$）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ee}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ee}$）$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{gg}$基で置換され、または２個のジェミナルＲ$^{dd}$置換基は連結して＝Ｏもしくは＝Ｓを形成し、Ｘ$^-$は対イオンである）から選択され、
Ｒ$^{ee}$の各事例は独立的に、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$パーハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリール（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{gg}$基で置換される）から選択され、

$R^{ff}$の各事例は独立的に、水素、$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$パーハロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-6}$アルキル、ヘテロ$C_{2-6}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-6}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_{6-10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールから選択され、または２つの$R^{ff}$基は連結して、３～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリール環（式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立的に、０、１、２、３、４、または５個の$R^{gg}$基で置換される）を形成し、

$R^{gg}$の各事例は独立的に、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－$N_3$、－$SO_2H$、－$SO_3H$、－ＯＨ、－$OC_{1-6}$アルキル、－ＯＮ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_3$$^+X^-$、－ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$$^+X^-$、－$NH_2$（$C_{1-6}$アルキル）$^+X^-$、－$NH_3$$^+X^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（$C_{1-6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－$SC_{1-6}$アルキル、－ＳＳ（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）、－$CO_2H$、－$CO_2$（$C_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）、－$OCO_2$（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）、－$NHCO_2$（$C_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$NH_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（$C_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（$C_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）$NH_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）$NH_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－$NHSO_2$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2NH_2$、－$SO_2C_{1-6}$アルキル、－$SO_2OC_{1-6}$アルキル、－$OSO_2C_{1-6}$アルキル、－$SOC_{1-6}$アルキル、－Ｓｉ（$C_{1-6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（$C_{1-6}$アルキル）$_3$ －Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）、Ｃ（＝Ｓ）$NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（$C_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）$SC_{1-6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）$SC_{1-6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$パーハロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-6}$アルキル、ヘテロ$C_{2-6}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-6}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、$C_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであり、または２つのジェミナル$R^{gg}$置換基は、連結して＝Ｏもしくは＝Ｓを形成してもよい（式中、$X^-$は対イオンである）。

【００５０】

ある特定の実施形態において、炭素原子置換基は独立的に、ハロゲン、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^{aa}$、－$SR^{aa}$、－Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－ＣＮ、－ＳＣＮ、－$NO_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$OCO_2R^{aa}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－$NR^{bb}C$（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、または－$NR^{bb}C$（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$である。ある特定の実施形態において、炭素原子置換基は独立的に、ハロゲン、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^{aa}$、－$SR^{aa}$、－Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－ＣＮ、－ＳＣＮ、－$NO_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$OCO_2R^{aa}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－$NR^{bb}C$（＝Ｏ）$R^{aa}$、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、または－$NR^{bb}C$（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$であり、式中、$R^{aa}$は、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキ

ル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基（例えば、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル、もしくはトリフェニルメチル）であり、各$R^{bb}$は独立的に、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、炭素原子置換基は独立的に、ハロゲン、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^{aa}$、－$SR^{aa}$、－$N(R^{bb})_2$、－ＣＮ、－ＳＣＮ、または－$NO_2$である。ある特定の実施形態において、炭素原子置換基は独立的に、ハロゲン、置換（例えば、１つ以上のハロゲン部分で置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^{aa}$、－$SR^{aa}$、－$N(R^{bb})_2$、－ＣＮ、－ＳＣＮ、または－$NO_2$であり、式中、$R^{aa}$は、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基（例えば、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル、もしくはトリフェニルメチル）であり、各$R^{bb}$は独立的に、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。

【００５１】

本明細書で使用する場合、「対イオン」または「アニオン性対イオン」とは、電気的中性を維持するために、正に帯電した基と会合する負に帯電した基である。アニオン性対イオンは一価（すなわち、１つの形式的負電荷を含めて）であってもよい。また、アニオン性対イオンは、多価（すなわち、複数の形式的負電荷を含めて）、例えば、二価または三価であってもよい。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、$F^-$、$Cl^-$、$Br^-$、$I^-$）、$NO_3^-$、$ClO_4^-$、$OH^-$、$H_2PO_4^-$、$HCO_3^-$、$HSO_4^-$、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、１０－カンファースルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホン酸、エタン－１－スルホン酸－２－スルホン酸イオンなど）、カルボン酸イオン（例えば、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グルコン酸イオンなど）、$BF_4^-$、$PF_4^-$、$PF_6^-$、$AsF_6^-$、$SbF_6^-$、$B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$、$B(C_6F_5)_4^-$、$BPh_4^-$、$Al(OC(CF_3)_3)_4^-$、及びカルボランアニオン（例えば、$CB_{11}H_{12}^-$または$(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$）が挙げられる。多価であり得る例示的な対イオンとしては、$CO_3^{2-}$、$HPO_4^{2-}$、$PO_4^{3-}$、$B_4O_7^{2-}$、$SO_4^{2-}$、$S_2O_3^{2-}$、カルボン酸アニオン（例えば、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸塩、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸イオンなど）、及びカルボランが挙げられる。

【００５２】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）、またはヨウ素（ヨード、－Ｉ）を意味する。

【００５３】

窒素原子は、原子価が許容する限り置換であっても非置換であってもよく、１級、２級、３級、及び４級窒素原子が含まれる。例示的な窒素原子置換基としては、水素、－ＯＨ、－$OR^{aa}$、－$N(R^{cc})_2$、－ＣＮ、－$C(=O)R^{aa}$、－$C(=O)N(R^{cc})_2$、－$CO_2R^{aa}$、－$SO_2R^{aa}$、－$C(=NR^{bb})R^{aa}$、－$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、－$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、－$SO_2N(R^{cc})_2$、－$SO_2R^{cc}$、－$SO_2OR^{cc}$、－$SOR^{aa}$、－$C(=S)N(R^{cc})_2$、－$C(=O)SR^{cc}$、－$C(=S)SR^{cc}$、－$P(=O)(OR^{cc})_2$、－$P(=O)(R^{aa})_2$、－$P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、$C_{1-10}$アルキル、$C_{1-10}$パーハロアルキル、$C_{2-10}$アルケニル、$C_{2-10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-10}$アルキル、ヘテロ$C_{2-10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、

$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられ、またはN原子に結合している２つの$R^{cc}$基は連結して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、このとき、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立的に、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、$R^{aa}$、$R^{bb}$、$R^{cc}$、及び$R^{dd}$は、上記で定義された通りである。

【００５４】

ある特定の実施形態において、窒素原子置換基は、独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換）または非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、窒素原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、または窒素保護基であり、式中、$R^{aa}$は、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または酸素原子に結合している場合は酸素保護基であり、各$R^{bb}$は独立的に、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、窒素原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基である。

【００５５】

ある特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（アミノ保護基とも称される）。窒素保護基としては、－ＯＨ、$-OR^{aa}$、－Ｎ（$R^{cc}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{cc}$）$_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｎ$R^{cc}$）$R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｎ$R^{cc}$）$OR^{aa}$、－Ｃ（＝Ｎ$R^{cc}$）Ｎ（$R^{cc}$）$_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（$R^{cc}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$SR^{cc}$、－Ｃ（＝Ｓ）$SR^{cc}$、$C_{1-10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアルキル）、$C_{2-10}$アルケニル、$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられ、このとき、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立的に、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、$R^{aa}$、$R^{bb}$、$R^{cc}$、及び$R^{dd}$は、本明細書で定義される通りである。窒素保護基は当技術分野で周知されており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に説明されているものが含まれる（当該文献は、参照により本明細書に援用される）。

【００５６】

アミド窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$）としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセタミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン、ｏ－ニトロベンズアミド、及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられる。

【００５７】

カルバメート窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^{aa}$）としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（

２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

【００５８】

スルホンアミド窒素保護基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{aa}$）としては、ｐ－トルエンス

ルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【００５９】

その他の窒素保護基としては、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、４級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロム－またはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられる。

【００６０】

ある特定の実施形態において、窒素保護基は、Ｂｎ、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、Ｆｍｏｃ、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはＴｓである。

【００６１】

ある特定の実施形態において、酸素原子置換基は、独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換）または非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$

、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$、または酸素保護基である。ある特定の実施形態において、酸素原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａａ}$、－ＣＯ$_{2}$Ｒ$^{ａａ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$、または酸素保護基であり、式中、Ｒ$^{ａａ}$は、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、または酸素原子に結合している場合は酸素保護基であり、各Ｒ$^{ｂｂ}$は独立的に、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、酸素原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは酸素保護基である。

【００６２】

ある特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも称される）。酸素保護基としては、－Ｒ$^{ａａ}$、－Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{ａａ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａａ}$、－ＣＯ$_{2}$Ｒ$^{ａａ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ｂｂ}$）Ｒ$^{ａａ}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ｂｂ}$）ＯＲ$^{ａａ}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ｂｂ}$）Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａａ}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{ａａ}$、－Ｓｉ（Ｒ$^{ａａ}$）$_{3}$、－Ｐ（Ｒ$^{ｃｃ}$）$_{2}$、－Ｐ（Ｒ$^{ｃｃ}$）$_{3}$$^{+}$Ｘ$^{-}$、－Ｐ（ＯＲ$^{ｃｃ}$）$_{2}$、－Ｐ（ＯＲ$^{ｃｃ}$）$_{3}$$^{+}$Ｘ$^{-}$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ａａ}$）$_{2}$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ｃｃ}$）$_{2}$、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{ｂｂ}$）$_{2}$）$_{2}$が挙げられ、式中、Ｘ$^{-}$、Ｒ$^{ａａ}$、Ｒ$^{ｂｂ}$、及びＲ$^{ｃｃ}$は、本明細書で定義される通りである。酸素保護基は当技術分野で周知されており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３$^{ｒｄ}$ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に説明されているものが含まれる（当該文献は、参照により本明細書に援用される）。

【００６３】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４"－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチ

ル、４，４’，４"－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４"－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４"－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジスルフラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、アルキルメチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、アルキルエチルカーボネート、アルキル２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスフィノ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネート、アルキルアリルカーボネート、アルキルｐ－ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルｐ－メトキシベンジルカーボネート、アルキル３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルｏ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルｐ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルＳ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルサルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が挙げられる。

【００６４】

ある特定の実施形態において、酸素保護基は、シリル、ＴＢＤＰＳ、ＴＢＤＭＳ、ＴＩＰＳ、ＴＥＳ、ＴＭＳ、ＭＯＭ、ＴＨＰ、ｔ－Ｂｕ、Ｂｎ、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである。

【００６５】

ある特定の実施形態において、硫黄原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、または硫黄保護基である。ある特定の実施形態において、硫黄原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、または硫黄保護基であり、式中、$R^{aa}$は、水素、置換（例えば、１つ以上の

ハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または酸素原子に結合している場合は酸素保護基であり、各$R^{bb}$は独立的に、水素、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、硫黄原子置換基は独立的に、置換（例えば、１つ以上のハロゲンで置換された）もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは硫黄保護基である。

【００６６】

ある特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基である（「チオール保護基」とも称される）。硫黄保護基としては、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$が挙げられ、式中、$R^{aa}$、$R^{bb}$、及び$R^{cc}$は、本明細書で定義される通りである。硫黄保護基は当技術分野で周知されており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に説明されている（当該文献は、参照により本明細書に援用される）ものが挙げられる。ある特定の実施形態において、硫黄保護基は、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル、またはトリフェニルメチルである。

【００６７】

－Ｒ（－Ｒは、任意の一価部分である）の「分子量」は、分子Ｒ－Ｈの分子量から水素原子の原子量を差し引くことによって計算される。－Ｌ－（－Ｌ－は任意の二価部分）の「分子量」は、分子Ｈ－Ｌ－Ｈの分子量から２つの水素原子の合わせた原子量を差し引くことによって計算される。

【００６８】

ある特定の実施形態において、置換基の分子量は、２００ｇ／ｍｏｌ未満、１５０ｇ／ｍｏｌ未満、１００ｇ／ｍｏｌ未満、５０ｇ／ｍｏｌ未満、または２５ｇ／ｍｏｌ未満である。ある特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、及び／またはケイ素原子からなる。ある特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、及び／またはヨウ素原子からなる。ある特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、及び／またはフッ素原子からなる。ある特定の実施形態において、置換基は、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の水素結合供与体を含まない。ある特定の実施形態において、置換基は、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の水素結合受容体を含まない。

【００６９】

基に接尾辞「エン（ｅｎｅ）」を付す場合、その基が多価（例えば、二価、三価、四価、または五価）部分であることを示す。ある特定の実施形態において、基に接尾辞「エン」を付す場合、その基が二価部分であることを示す。

【００７０】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を意味する。

【００７１】

「チオール」または「チオ」という用語は、－ＳＨ基を意味する。

【００７２】

「アミン」または「アミノ」という用語は、－ＮＨ－基または$-NH_2$を意味する。

【００７３】

「アシル」という用語は、一般式$-C(=O)R^{X1}$、$-C(=O)OR^{X1}$、$-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$、$-C(=O)SR^{X1}$、$-C(=O)N(R^{X1})_2$、$-C(=S)R^{X1}$、$-C(=S)N(R^{X1})_2$、及び$-C(=S)S(R^{X1})$、$-C(=NR^{X1})R^{X1}$、$-C(=NR^{X1})OR^{X1}$、$-C(=NR^{X1})SR^{X1}$、及び$-C($

＝ＮＲ$^{Ｘ１}$）Ｎ（Ｒ$^{Ｘ１}$）$_{２}$を有する基を意味し、式中、Ｒ$^{Ｘ１}$は、水素、ハロゲン；置換もしくは非置換ヒドロキシル；置換もしくは非置換チオール；置換もしくは非置換アミノ；置換または非置換アシル；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝状もしくは非分枝状の脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝状もしくは非分枝状のヘテロ脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝状もしくは非分枝状のアルキル；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝状もしくは非分枝状のアルケニル；置換もしくは非置換アルキニル；置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノもしくはジ脂肪族アミノ、モノもしくはジヘテロ脂肪族アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジヘテロアルキルアミノ、モノもしくはジアリールアミノ、またはモノもしくはジヘテロアリールアミノであり、あるいは、２つのＲ$^{Ｘ１}$基が一緒になって、５～６員複素環式環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド（－ＣＨＯ）、カルボン酸（－ＣＯ$_{２}$Ｈ）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート、及びウレアが挙げられる。アシル置換基としては、限定されるものではないが、安定した部分（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど（これらの各々は、さらに置換されても置換されなくてもよい））の形成をもたらす、本明細書で説明されるいずれかの置換基が挙げられる。

【００７４】

「塩」という用語は、酸及び塩基の中和反応から生じるイオン性化合物を意味する。塩は、１つ以上のカチオン（正に帯電したイオン）及び１つ以上のアニオン（負イオン）から構成されているため、塩は電気的に中性である（実効電荷を有しない）。本開示の化合物の塩には、無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸）、または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸）、またはイオン交換などの当技術分野で知られている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。その他の塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びＮ$^{＋}$（Ｃ$_{１－４}$アルキル）$_{４}$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる塩としては、対イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級ア

ルキルスルホン酸、及びアリールスルホン酸イオン）を用いて形成されるアンモニウム、４級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【００７５】

「医薬的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトやより下等の動物の組織と接触させての使用に適しており、かつ合理的なベネフィット／リスク比に見合った塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知されている。例えば、Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９（参照により本明細書に援用される）で医薬的に許容される塩について詳細に説明している。本開示の化合物の医薬的に許容される塩には、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。医薬的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸）、または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸）、またはイオン交換などの当技術分野で知られている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。その他の医薬的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び$N^+$（$C_{1-4}$アルキル）$_4^-$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる医薬的に許容される塩としては、適切な場合は、対イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、及びアリールスルホン酸イオン）を用いて形成される無毒性のアンモニウム、４級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【００７６】

「溶媒」という用語は、１つ以上の溶質を溶解して溶液をもたらす物質を意味する。溶媒は、本明細書で説明される任意の反応または変換のための媒体として機能し得る。溶媒は、１つ以上の反応物または試薬を反応混合物に溶解することができる。溶媒は、反応混合物中の１つ以上の試薬または反応物の混合を容易にすることができる。また、溶媒は、異なる溶媒中での反応と比較して反応速度を増加または減少させるように機能し得る。溶媒は、極性または非極性、プロトン性または非プロトン性であり得る。本明細書で説明される方法において有用である一般的な溶媒としては、限定されるものではないが、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、ベンゾニトリル、１－ブタノール、２－ブタノン、酢酸ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、二硫化炭素、四塩化炭素、クロロベンゼン、１－クロロブタン、クロロホルム、シクロヘキサン、シクロペンタン、１，２－ジクロロベンゼン、１，２－ジクロロエタン、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジノン（ＤＭＰＵ）、１，４－ジオキサン、１，３－ジオキサン、ジエチルエーテル、２－エトキシエチルエーテル、酢酸エチル、エチルアルコール、エチレングリコール、ジメチルエーテル、ヘプタン、ｎ－ヘキサン、ヘキサン、ヘキサメチルホスホロアミド（ＨＭＰＡ）、２－メトキシエタノール、２－メトキシエチルアセテート、メチルアルコール、２－メチルブタン、４－メチル－２－ペンタノン、２－メ

チル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール、１－メチル－２－ピロリジノン、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ニトロメタン、１－オクタノール、ペンタン、３－ペンタノン、１－プロパノール、２－プロパノール、ピリジン、テトラクロロエチレン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン、トルエン、トリクロロベンゼン、１，１，２－トリクロロトリフルオロエタン、２，２，４－トリメチルペンタン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、水、ｏ－キシレン、及びｐ－キシレンが挙げられる。

【００７７】

「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒と会合する化合物またはその塩の形態を意味する。この物理的会合には、水素結合が含まれ得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書で説明される化合物は、例えば結晶形態で調製することができ、また溶媒和させることができる。好適な溶媒和物としては、医薬的に許容される溶媒和物が挙げられ、さらに、定比溶媒和物及び不定比溶媒和物の両方が挙げられる。ある場合において、溶媒和物は、例えば、１つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に単離可能となる。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレート、及びメタノレートが挙げられる。

【００７８】

「水和物」という用語は、水と会合する化合物を意味する。典型的には、化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対する一定の比率をとる。そのため、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘＨ$_2$Ｏによって表すことができ、式中、Ｒは化合物であり、ｘは０より大きい数である。所与の化合物は、複数のタイプの水和物を形成することができ、例えば、一水和物（ｘは１）、低水和物（ｘは０より大きく１より小さい数、例えば、半水和物（Ｒ・０．５Ｈ$_2$Ｏ））、ならびに多水和物（ｘは１より大きい数、例えば、二水和物（Ｒ・２Ｈ$_2$Ｏ）及び六水和物（Ｒ・６Ｈ$_2$Ｏ））がこれに含まれる。

【００７９】

「多形体」という用語は、化合物（またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物）の結晶形態を意味する。全ての多形体は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、ならびに溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、及びその他の因子によって、１つの結晶形態が優勢になる場合がある。化合物の様々な多形体は、異なる条件下での結晶化により、調製することができる。

【００８０】

「共結晶」という用語は、少なくとも２つの異なる構成成分（例えば、式（Ｉ）の化合物及び酸）を含む結晶構造を意味し、このとき、各構成成分は独立的に、原子、イオン、または分子である。ある特定の実施形態において、いずれの構成成分も溶媒ではない。ある特定の実施形態において、構成成分の少なくとも１つは溶媒である。式（Ｉ）の化合物及び酸の共結晶は、式（Ｉ）の化合物及び酸から形成される塩とは異なる。共結晶は、式（Ｉ）の化合物の特性（例えば、溶解性、安定性、及び製剤化の容易さ）を改善する上で有用であり得る。

【００８１】

さらに、「共結晶」という用語は、少なくとも２つの異なる構成成分（例えば、式（０）の化合物及び酸）を含む結晶構造を意味し、このとき、各構成成分は独立的に、原子、イオン、または分子である。ある特定の実施形態において、いずれの構成成分も溶媒ではない。ある特定の実施形態において、構成成分の少なくとも１つは溶媒である。式（０）または（０’）の化合物及び酸の共結晶は、式（０）または（０’）の化合物及び酸から形成される塩とは異なる。共結晶は、式（０）または（０’）の化合物の特性（例えば、溶解性、安定性、及び製剤化の容易さ）を改善する上で有用であり得る。

【００８２】
「互変異性体」または「互変異性」という用語は、水素原子の少なくとも１つのホルマール移動及び原子価の少なくとも１つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはその逆）から生じる２つ以上の相互転換可能な化合物を意味する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びｐＨを含めたいくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性対をもたらす反応）は、酸または塩基によって触媒することができる。例示的な互変異性化としては、ケトからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、及びエナミンから（異なるエナミン）への互変異性化が挙げられる。
【００８３】
また、同じ分子式を有するが、原子の性質もしくは結合順序、または原子の空間配置が異なる化合物が「異性体」と称されることも理解されたい。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。ある特定の実施形態において、フェニル基が２つの置換基を含み、これらが隣接する炭素に各々結合している場合、この化合物はオルト異性体と呼ぶことができる。ある特定の実施形態において、フェニル基が２つの置換基を含み、これらが１つの環炭素によって分離された炭素に各々結合している場合、この化合物はメタ異性体と呼ぶことができる。ある特定の実施形態において、フェニル基が２つの置換基を含み、これらが２つの環炭素によって分離された炭素に各々結合している場合、この化合物はパラ異性体と呼ぶことができる。
【００８４】
互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」と称される。例えば、化合物が不斉中心を有し、例えば、４つの異なる基に結合している場合、１対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－順位則によって、または分子が偏光面を回転させる方式によって説明され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（＋）または（－）異性体）と呼ばれる。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。
【００８５】
本明細書で使用する場合、「薬剤」という用語は、診断、治療、予防医療、または獣医学の目的で生物に投与される分子、分子の群、複合体、または物質を意味する。ある特定の実施形態において、薬剤は、医薬薬剤（例えば、治療薬剤、診断薬剤、または予防薬剤）である。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される組成物は、薬剤（複数可）、例えば、第１の治療薬剤（例えば、少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つを含む））を含む。いくつかの実施形態において、組成物はさらに、本明細書で説明される第２の治療薬剤、標的化部分、診断部分を含むことができる。
【００８６】
本明細書で使用する場合、「治療薬剤」という用語は、それが適用される生体系において局所的または全身的な生物学的、生理学的、または治療的効果をもたらすことが可能な薬剤を含む。例えば、治療薬剤は、他の機能の中でもとりわけ、腫瘍増殖を制御し、感染または炎症を制御し、鎮痛剤として作用し、抗細胞接着を促進し、骨成長を増強するように作用することができる。他の好適な治療薬剤としては、抗ウイルス剤、ホルモン、抗体、または治療用タンパク質を挙げることができる。その他の治療薬剤としては、プロドラッグが挙げられ、これは、投与時には生物学的に活性でないが、対象に投与すると、代謝または他の何らかの機序によって生物学的に活性の薬剤に転換される薬剤である。
【００８７】
薬剤（例えば、治療薬剤）としては、多種多様な異なる化合物が挙げられ、これには、化学化合物及び化学化合物の混合物（例えば、有機または無機の小分子）、例えば、薬物化合物（例えば、連邦規則集（ＣＦＲ）の定めにおいて米国食品医薬品局によりヒトまたは獣医学的使用が承認された化合物）などの化合物；標的化薬剤；同位体標識化学化合物

；バイオプロセシングに有用な薬剤；炭水化物；サッカリン；単糖；オリゴ糖；多糖；生体高分子（例えば、ペプチド、タンパク質、ならびにペプチド類似体及び誘導体）；ペプチドミメティック；抗体及びその抗原結合フラグメント；核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ）；ヌクレオチド；ヌクレオシド；オリゴヌクレオチド；アンチセンスオリゴヌクレオチド；ポリヌクレオチド；核酸類似体及び誘導体；核タンパク質；ムコタンパク質；リポタンパク質；合成ポリペプチドまたはタンパク質；タンパク質に結合した小分子；糖タンパク質；ステロイド；脂質；ホルモン；ビタミン；ワクチン；免疫薬剤；細菌、植物、真菌、動物細胞などの生物学的材料から作製した抽出物；動物組織；天然または合成の組成物；ならびにこれらの任意の組合せが含まれる。

【００８８】

いくつかの実施形態において、薬剤は、プロドラッグの形態をとる。「プロドラッグ」という用語は、例えば、加溶媒分解、還元、酸化により、または生理学的条件下で、活性となって、例えばｉｎ　ｖｉｖｏで、医薬的に活性の化合物をもたらす化合物を意味する。プロドラッグは、医薬的に活性の化合物の誘導体を含んで、例えば、プロドラッグ部分の酸、もしくは酸無水物、もしくは混合無水物部分と医薬的に活性の化合物のヒドロキシル部分との反応によってエステルを形成することができ、または、プロドラッグ部分の酸、もしくは酸無水物、もしくは混合無水物部分と、医薬的に活性の化合物の置換もしくは非置換アミンとによって調製されるアミドを形成することができる。酸性基に由来する単純な脂肪族または芳香族エステル、アミド、及び無水物は、プロドラッグを含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書で説明される組成物は、１つの治療薬剤またはそのプロドラッグを組み込む。いくつかの実施形態において、本明細書で説明される組成物は、２つ以上の治療薬剤またはプロドラッグを組み込む。

【００８９】

いくつかの実施形態において、薬剤（例えば、治療薬剤）は小分子である。本明細書で使用する場合、「小分子」という用語は、「天然物様」である化合物を意味し得る。ただし、「小分子」という用語は、「天然物様」化合物に限定されない。むしろ、小分子は、典型的には、いくつかの炭素間結合を含むことを特徴とし、分子量は５０００ダルトン（５ｋＤａ）未満、好ましくは３ｋＤａ未満、さらにより好ましくは２ｋＤａ未満、最も好ましくは１ｋＤａ未満である。場合によっては、小分子の分子量は７００ダルトン以下であることが好ましい。

【００９０】

組成物中の例示的な薬剤（例えば、治療薬剤）としては、限定されるものではないが、Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｉｎｔｅｒｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１３ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅｄｓ．Ｔ．Ｒ．Ｈａｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ　Ｎ．Ｙ．，ＮＹ；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，５０ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９７，Ｏｒａｄｅｌｌ　Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ，Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ　Ｃｏ．；Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ，１９９０；Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ，Ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，ＵＳＰ　ＸＩＩ　ＮＦ　ＸＶＩＩ，１９９０；Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｏｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓの最新版；及びＴｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘの最新版に記載された薬剤が挙げられ、これら全ての文献の全内容は、参照により本明細書に援用される。

【００９１】

いくつかの実施形態において、組成物中の例示的な治療薬剤としては、限定されるものではないが、米国特許第９，３８１，２５３号（参照により本明細書に援用される）の段落［０１４８］に列挙された薬剤のうちの１つ以上が挙げられる。

【００９２】

他の実施形態において、組成物中の例示的な治療薬剤としては、限定されるものではな

いが、ＷＯ２０１３／１６９７３９（参照により本明細書に援用される）に列挙された治療薬剤のうちの１つ以上が挙げられ、これには、降圧剤及び／またはコラーゲン修飾剤（「ＡＨＣＭ」）（例えば、段落４０～４９、２８３、２８６～２９５で開示）、ミクロ環境モジュレーター（例えば、ＷＯ２０１３／１６９７３９の段落１１３～１２１で開示）が含まれる。いくつかの実施形態において、ＡＨＣＭ及び／またはミクロ環境モジュレーターを含む組成物は、対象において、以下の１つ以上を引き起こす：固体ストレスの低減（例えば、成長が誘導する腫瘍の固体ストレス）；腫瘍の線維化の減少；間質性高血圧または間質液圧（ＩＦＰ）の低減；間質性腫瘍輸送の増加；腫瘍または血管灌流の増加；血管直径の増加及び／または圧迫もしくは虚脱した血管の拡張；がん細胞または間質細胞（例えば、腫瘍関連線維芽細胞もしくは免疫細胞）のうちの１つ以上の低減または枯渇；細胞外マトリックス構成成分、例えば、繊維（例えば、コラーゲン、プロコラーゲン）及び／または多糖（例えば、ヒアルロナンもしくはヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン）のレベルまたは産生の減少；コラーゲンまたはプロコラーゲンのレベルまたは産生の減少；ヒアルロン酸のレベルまたは産生の減少；腫瘍酸素化の増加；腫瘍低酸素の減少；腫瘍アシドーシスの減少；免疫細胞浸潤の可能化；免疫抑制の減少；抗腫瘍免疫の増加；がん幹細胞（本明細書では腫瘍始原細胞とも称される）の産生の減少；あるいは療法、例えば、腫瘍または腫瘍脈管構造におけるがん療法（例えば、放射線照射、光線力学的療法、化学療法、及び免疫療法）の有効性（例えば、侵入または拡散）の増強。

【００９３】

薬剤、例えば治療薬剤には、本明細書で開示されるカテゴリー及び特定の例が含まれる。このカテゴリーが特定の例によって制限されることは意図されていない。当業者は、このカテゴリーの範囲に入り、かつ本開示に従って有用である、他の多数の化合物も認識するであろう。

【００９４】

治療薬剤の例としては、限定されるものではないが、抗微生物剤、鎮痛剤、抗炎症剤、反対刺激剤、凝固修飾剤、利尿剤、交感神経刺激剤、食欲抑制剤、制酸剤及びその他の胃腸薬剤、駆虫剤、抗うつ剤、降圧剤、抗コリン剤、刺激剤、抗ホルモン剤、中枢及び呼吸刺激剤、薬物拮抗剤、脂質調節剤、尿酸排泄剤、心臓グリコシド、電解質、麦角及びその誘導体、去痰剤、睡眠剤及び鎮静剤、抗糖尿病剤、ドーパミン作動剤、制吐剤、筋弛緩剤、副交感神経刺激剤、抗けいれん剤、抗ヒスタミン剤、ベータブロッカー、下剤、抗不整脈剤、造影剤、放射性医薬品、抗アレルギー剤、トランキライザー、血管拡張剤、抗ウイルス剤、及び抗新生物剤もしくは細胞増殖抑制剤もしくはその他の抗がん特性を有する薬剤、またはこれらの組合せが挙げられる。その他の好適な治療薬剤としては、避妊剤及びビタミン、さらに微量栄養素及び主要栄養素が挙げられる。さらに他の例としては、抗感染剤、例えば、抗生物質及び抗ウイルス剤；鎮痛薬及び鎮痛薬の組合せ；食欲抑制剤；駆虫剤（ａｎｔｉｈｅｉｍｉｎｔｉｃｓ）；抗関節炎剤；抗喘息剤；抗けいれん剤；抗うつ剤；抗利尿剤；止痢剤；抗ヒスタミン剤；抗炎症剤；抗片頭痛調合剤；制吐剤；抗新生物剤；抗パーキンソン病薬；鎮痒剤；抗精神病剤；解熱剤、鎮痙剤；抗コリン剤；交感神経刺激剤；キサンチン誘導体；心血管調合剤（カルシウムチャネルブロッカーならびにベータブロッカー（例えば、ピンドロール及び抗不整脈剤）を含む）；降圧剤；利尿剤；血管拡張剤（全般的な冠状動脈、末梢血管、及び脳血管を含む）；中枢神経系刺激剤；咳及び風邪の調合剤（うっ血除去剤を含む）；ホルモン、例えば、エストラジオールやその他のステロイド（コルチコステロイドを含む）；睡眠剤；免疫抑制剤；筋弛緩剤；副交感神経遮断剤；精神刺激剤；鎮静剤；及び精神安定剤；ならびに天然由来のまたは遺伝子操作されたタンパク質、多糖類、糖タンパク質、またはリポタンパク質が挙げられる。

【００９５】

「組成物」及び「製剤」は、互換的に使用される。

【００９６】

投与が企図されている「対象」は、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、乳幼児、児童、もしくは青年）、または成人対象（例えば、

若年成人、中年成人、もしくは高齢成人））、あるいは非ヒト動物を意味する。ある特定の実施形態において、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、霊長類（例えば、カニクイザルもしくはアカゲザル））、商業的に重要な哺乳類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、もしくはイヌ）、または鳥である。非ヒト動物は、いかなる発達段階のオスであってもメスであってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物であっても遺伝子操作動物であってもよい。

【００９７】

「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、本明細書で説明される化合物またはその組成物を、対象内または対象上に移植、吸収、摂取、注射、吸入、または他の方法で導入することを意味する。

【００９８】

「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書で説明される疾患の回復、軽減、発症の遅延、または進行の阻害を行うことを意味する。いくつかの実施形態において、治療は、疾患の１つ以上の徴候または症状が生じたまたは観察された後に投与することができる。他の実施形態において、治療は、疾患の徴候または症状の不在下で投与することができる。例えば、治療は、（例えば、症状の治療歴を踏まえて）症状が発症する前に、感受性を有する対象に投与することができる。また、治療は、疾患または障害の再発を遅らせる及び／または防止するために、症状が消散した後も継続することができる。

【００９９】

「予防する」、「予防すること」、または「予防」という用語は、疾患に現在かかっておらず過去にもかかっていないが、疾患を発症するリスクがある対象、または疾患に過去にかかっており現在はかかっていないが、疾患が後戻りするリスクがある対象に対する予防的治療を意味する。ある特定の実施形態において、対象は、対象の集団の平均的な健康なメンバーよりも、疾患を発症するまたは疾患が後戻りするリスクが高い。

【０１００】

「状態」、「疾患」、及び「障害」という用語は、互換的に使用される。

【０１０１】

「増殖性疾患」とは、細胞の増殖による異常な成長または拡大が原因で生じる疾患を意味する（Ｗａｌｋｅｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ：Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ，１９９０）。増殖性疾患は、１）通常は休止している細胞の病的な増殖；正常な位置からの細胞の病的な移動（例えば、新生物細胞の転移）；３）マトリックスメタロプロテイナーゼ（例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、及びエラスターゼ）などのタンパク質分解酵素の病的な発現；または４）増殖性網膜症及び腫瘍転移のような病的な血管新生と関連し得る。例示的な増殖性疾患としては、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、及び自己免疫疾患が挙げられる。

【０１０２】

「新生物」及び「腫瘍」という用語は、本明細書では互換的に使用され、成長が正常組織の成長を上回り、正常組織の成長と調和しない組織の異常な塊を意味する。新生物または腫瘍は、以下の特徴：細胞分化の程度（形態及び機能を含む）、成長速度、局所浸潤、ならびに転移に応じて、「良性」である場合も「悪性」である場合もある。「良性新生物」は、概して十分に分化し、悪性新生物よりも特徴的に成長が遅く、起点部位に局在化したまま保たれる。加えて、良性腫瘍は、離れた部位に浸潤、侵入、または転移する能力を有しない。例示的な良性新生物としては、限定されるものではないが、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、及び皮脂腺過形成が挙げられる。場合によっては、ある特定の「良性」腫瘍が後に悪性新生物を生じることがある。これは、腫瘍の新生物細胞の亜集団における追加の遺伝子変化から生じ得、このような腫瘍は「前悪性新生物」と称される。例示的な前悪性新生物としては、奇形腫がある。これに対し、「悪性新生物」は、概して低分化（退形成）で、特徴的に成長が迅速であり、進

行性の侵入、浸潤、及び周囲組織の破壊を伴う。さらに悪性新生物は、概して、離れた部位に転移する能力を有する。「転移」、「転移性」、または「転移する」という用語は、がん細胞が原発腫瘍または元の腫瘍から別の臓器または組織に拡散または移動することを意味し、典型的には、二次（転移）腫瘍がある臓器または組織ではなく、原発腫瘍または元の腫瘍の組織タイプの「二次腫瘍」または「二次細胞塊」の存在によって識別可能である。例えば、骨に移動した前立腺癌は、転移した前立腺癌であるとされ、骨組織内で成長するがん性の前立腺癌細胞がこれに含まれる。

【０１０３】

「がん」という用語は、制御不能に増殖し、正常な身体組織に侵入及び破壊する能力を有する異常な細胞の発生によって特徴づけられる、疾患のクラスを意味する。例えば、Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，２５ｔｈ ｅｄ．；Ｈｅｎｓｙｌ ｅｄ．；Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９０を参照。例示的ながんとしては、限定されるものではないが、聴神経腫瘍；腺癌；副腎癌；肛門癌；血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）；虫垂癌；良性モノクローナルガンマグロブリン血症；胆道癌（例えば、胆管腺癌）；膀胱癌；乳癌（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳癌、乳房の髄様癌）；脳癌（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星細胞腫、乏突起膠腫）、髄芽腫）；気管支癌；カルチノイド腫瘍；子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）；結合組織癌；上皮癌；上衣細胞腫；内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）；食道癌（例えば、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼球癌（例えば、眼球内黒色腫、網膜芽腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢癌；胃癌（例えば、胃腺癌）；胃腸管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）；肺細胞癌；頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉癌（例えば、咽頭（ｌａｒｙｎｇｅａｌ）癌、咽頭（ｐｈａｒｙｎｇｅａｌ）癌、上咽頭癌、中咽頭癌））；造血器系癌（例えば、白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）、及び慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ））；リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫ｌ（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）、ならびに非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＮＨＬ、例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（ＤＬＣＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ性白血病（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫、脾辺縁帯Ｂ細胞性リンパ腫）、原発性縦隔Ｂ細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、及び原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；ならびにＴ細胞ＮＨＬ、例えば、前駆Ｔ細胞リンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚性Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸疾患型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、及び未分化大細胞リンパ腫）；上記の１つ以上の白血病／リンパ腫の混合；ならびに多発性骨髄腫（ＭＭ））、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭癌；炎症性筋繊維芽細胞性腫瘍；免疫細胞性アミロイドーシス；腎臓癌（例えば、腎芽腫（別名ウィルムス腫瘍）、腎細胞癌）；肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、悪性ヘパトーマ）；肺癌（例えば、気管支原性肺癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌）；平滑筋肉腫（ＬＭＳ）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉癌；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；中皮腫；骨髄増殖障害（ＭＰＤ）（例えば、真性多血症（ＰＶ）、本態性血小板増加症（ＥＴ）、特発性骨髄線維症（ＡＭＭ）（別名骨髄線維症（ＭＦ））、慢性特発性骨

髄線維症、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、好酸球増加症候群（ＨＥＳ））；神経芽腫；神経線維腫（例えば、１型または２型神経線維腫症（ＮＦ）、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例えば、胃腸膵内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫（例えば、骨癌）；卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭状腺癌；膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性新生物（ＩＰＭＮ）、膵島細胞腫瘍）；陰茎癌（例えば、陰茎及び陰嚢のページェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＴ）；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）；直腸癌；横紋筋肉腫；唾液腺癌；皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（ＳＣＣ）、ケラトアカントーマ（ＫＡ）、黒色腫、基底細胞癌（ＢＣＣ））；小腸癌（例えば、虫垂癌）；軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；皮脂腺癌；小腸癌；汗腺癌；滑膜腫；精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）；甲状腺癌（例えば、甲状腺の乳頭状癌、甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）、髄様甲状腺癌）；尿道癌；膣癌；ならびに外陰癌（例えば、外陰のページェット病）が挙げられる。

【０１０４】

がん細胞は、胚性幹細胞の特性と同様の特性を示す。本明細書で使用する場合、がん幹細胞（ＣＳＣ）とは、１つ以上の胚性特徴を有する胚様がん細胞である。ＣＳＣは、体内の他の部位に転移し腫瘍を形成する能力があるため、概して、問題のあるがん細胞とみなされている。本明細書で使用する場合、「胚性特徴」とは、遺伝子及び／またはｍｉＲＮＡ発現及び／または胚性細胞と同様の生物学的特性を意味する。胚性特性を有する未分化のがん細胞は、転移能力を有し、化学療法及び放射線療法に耐性があり、手術及び／または追加のがん療法的治療を行って腫瘍の大部分が除去されるかまたは減らされた後に、腫瘍を再成長させる能力を有する。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、がん幹細胞は、胚性状態に関連する遺伝子及び／またはｍｉＲＮＡの発現によって特徴づけられる。いくつかの実施形態において、がん幹細胞は、胚性状態に関連する１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上）の遺伝子またはｍｉＲＮＡを発現する。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、がん幹細胞は、１つ以上の胚性特徴によって特徴づけられる。胚性特徴の例としては、限定されるものではないが、細胞自己再生特性、過剰増殖活性、多分化能、多能性、胚マーカーの発現、分化マーカーの欠如、化学療法への耐性、運動性、及び異なる細胞系統を生じる能力が挙げられる。

【０１０７】

本明細書で使用する場合、「再生医療」または「再生療法」という用語は、細胞、組織、及び／または臓器の再生能力を促進することを意味する。再生医療は、細胞、組織、及び／または臓器を置換え、操作、または再生するための細胞及び／または組織の操作、及び／または、機能不全もしくは異常である細胞、組織、及び／または臓器の１つ以上の生物学的機能を修復または改善すること、ならびに組織の操作及び臓器の再生を包含する。本明細書で使用する場合、「再生能力」とは、幹細胞などの細胞を、分裂前駆細胞や分化した組織特異的細胞に転換することを意味する。再生能力は、追加的または代替的に、細胞、組織、及び／または臓器の複製、増殖、機能回復、及び／または再生の能力を意味し得る。

【０１０８】

本明細書で説明される組成物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を意味する。本明細書で説明される組成物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、組成物の薬物動態、治療対象となる状態、投与様式、ならびに対象の年齢及び健康状態などの因子に応じて変動し得る。ある特定の実施形態において、有効量とは治療有効量である。ある特定の実施形態において、有効量とは予防有効量である。ある特定の実施形態において、有効量とは、本明細書で説明される組成物または医薬組成物の単回投与に

おける量である。ある特定の実施形態において、有効量とは、本明細書で説明される組成物または医薬組成物の複数回投与における合計量である。

【０１０９】

本明細書で説明される組成物の「治療有効量」とは、状態の治療において治療利益をもたらすか、またはその状態に関連する１つ以上の症状を遅らせるもしくは最小限に抑えるのに十分な量である。組成物の治療有効量とは、状態の治療において治療利益をもたらす、単独でのまたは他の療法と合わせた治療薬剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善する、症状、徴候、もしくは状態を低減もしくは回避する、及び／または別の治療薬剤の治療有効性を増強する量を包含することができる。

【０１１０】

本明細書で説明される化合物の「予防有効量」とは、状態、もしくはその状態に関連する１つ以上の症状を防止する、またはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量とは、状態の防止において予防利益をもたらす、単独でのまたは他の薬剤と合わせた治療薬剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防法を改善する、または別の予防薬剤の予防有効性を増強する量を包含することができる。

【０１１１】

「遺伝子」という用語は、遺伝子産物の産生に使用され得る鋳型をもたらす核酸フラグメントを意味する。ある特定の実施形態において、核酸フラグメントは、コード配列の前後にある調節配列を含む。「ネイティブ遺伝子」とは、それ自身の調節配列を伴って自然界で見られる遺伝子を意味する。「キメラ遺伝子」または「キメラコンストラクト」とは、自然界では一緒に見られることがない調節配列及びコード配列を含む、天然遺伝子ではない任意の遺伝子またはコンストラクトを意味する。したがって、キメラ遺伝子またはキメラコンストラクトは、異なる供給源に由来する調節配列及びコード配列、または同じ供給源に由来するが自然界で見られるものとは異なる方式で配置された調節配列及びコード配列を含むことができる。「内在遺伝子」とは、生物のゲノム内の天然の位置にあるネイティブ遺伝子を意味する。「外来」遺伝子とは、通常は宿主生物内で見られないが、遺伝子移入によって宿主生物に導入される遺伝子を意味する。外来遺伝子は、非ネイティブ生物に挿入されたネイティブ遺伝子、またはキメラ遺伝子を含むことができる。「導入遺伝子」とは、形質転換手順によってゲノムに導入された遺伝子である。

【０１１２】

「核酸」、または「核酸配列」、「核酸分子」、「核酸フラグメント」、もしくは「ポリヌクレオチド」という用語は、互換的に使用される。ポリヌクレオチド分子は、鎖内で共有結合したヌクレオチドモノマーから構成されるバイオポリマーである。ＤＮＡ（デオキシリボ核酸）及びＲＮＡ（リボ核酸）は、異なる生物学的機能を有するポリヌクレオチドの例である。ＤＮＡはポリヌクレオチドの２つの鎖からなり、各鎖はらせんの形態をとる。ＲＮＡは、それ自体に折りたたまれた１本鎖として、より頻繁に自然界で見られる。例示的なＲＮＡタイプとしては、２本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、短鎖ヘアピン（ｓｈＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、アンチセンスＲＮＡ、転移ＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、核内低分子ＲＮＡ（ｓｎＲＮＡ）、及びリボソームＲＮＡ（ｒＲＮＡ）が挙げられる。

【０１１３】

本開示は、いかなる方式においても、上記の例示的な置換基のリストによって限定されるようには意図されていない。本開示の他のセクションで追加の用語が定義される可能性がある。

【発明を実施するための形態】

【０１１４】

本開示のシステム、化合物、組成物、方法、使用、及びキットについてより詳細に説明する前に、本明細書で説明される態様は、特定の実施形態、方法、装置、または構成に限定されず、そのため、当然ながら様々なものであり得ることを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は、特定の態様を説明するためのものに過ぎず、本明細書で具体的に

定義されない限り、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。

【０１１５】

本開示の化合物、ならびにその組成物及びキットは、がん治療及び増殖性疾患の治療に有用である。化合物は、胚様がん幹細胞を分化させ、それらの増殖を妨害し、及び／または新たな腫瘍を形成する能力を阻害することができる。胚遺伝子発現パターンを含めた胚様特性は、様々な異なるタイプのがん全体において再活性化される。ある特定の実施形態において、がんは、結腸直腸癌、胃癌、胃腸管間質腫瘍、卵巣癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、精巣癌、またはリンパ腫である。例えば、胚様特性は、固形腫瘍（例えば、結腸直腸癌、胃癌、卵巣癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、及び前立腺癌）からのがん幹細胞に見出されている。[10]また、胚様特性は、造血器系癌（例えば、白血病及びリンパ腫）からのがん幹細胞にも見出されている。[14]

【０１１６】

化合物

ある特定の態様において、本開示は、式（０）及び（０’）の化合物を提供する。

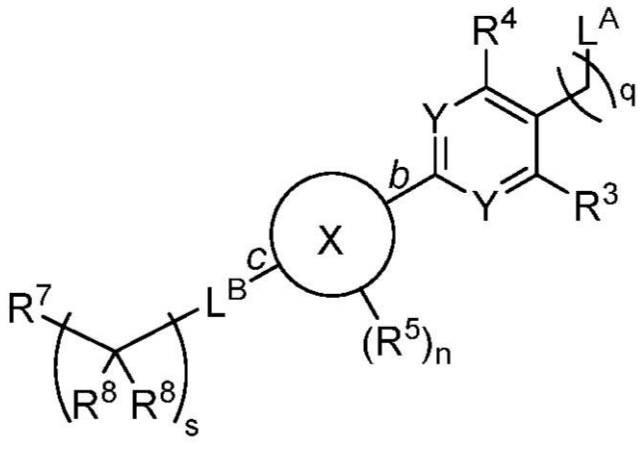
【０１１７】

本開示は、本明細書で説明される式（Ｉ）の化合物について説明する。

【０１１８】

ある特定の実施形態において、化合物は、式（０）の化合物：

【化１３】



(0)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、

$L^A$は、－Ｎ（$R^2$）（$L^1R^1$）または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^1R^2$であり、

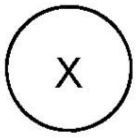
$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、置換$C_{1-6}$アルキル（置換基は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む）、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケ

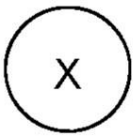
ニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
ｑは０または１であり、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
【化１４】




は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化１５】

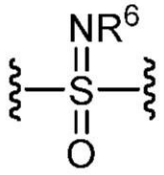


であり、
結合ｂ及び結合ｃは、
【化１６】

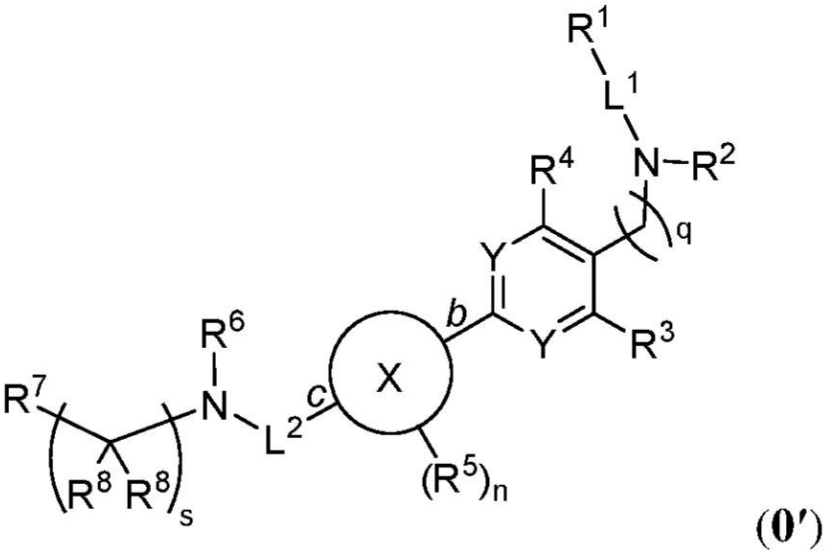



がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルの場合は互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^B$は、－Ｎ（$R^6$）$L^2$－または－$L^2$Ｎ（$R^6$）－であり、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－、

【化１７】



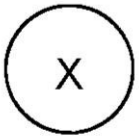
、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
各Ｒ$^6$は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
ｓは０または１であり、
Ｒ$^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
Ｒ$^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。
【０１１９】
ある特定の実施形態において、式（０’）の化合物は、以下の式の化合物：
【化１８】



(0′)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、
Ｌ$^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｌ$^1$が単結合の場合、Ｒ$^1$は、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
Ｌ$^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ$^1$は、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（置換基は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む）、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$ア

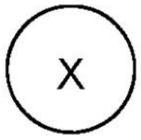
ルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
ｑは０または１であり、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
【化１９】




は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化２０】

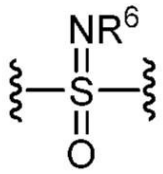


であり、
結合ｂ及び結合ｃは、
【化２１】

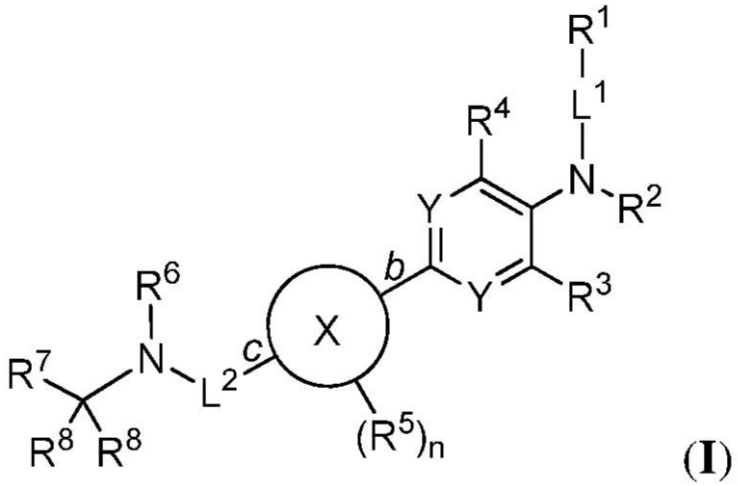



がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルの場合は互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－、

【化２２】



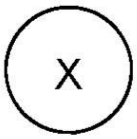
または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
各Ｒ$^6$は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
ｓは０または１であり、
Ｒ$^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
Ｒ$^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。
【０１２０】
ある特定の実施形態において、化合物は、式（Ｉ）の化合物：
【化２３】



(I)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、
Ｌ$^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｌ$^1$が単結合の場合、Ｒ$^1$は、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
Ｌ$^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ$^1$は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル

、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
$R^3$は、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
【化２４】

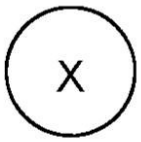



は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化２５】



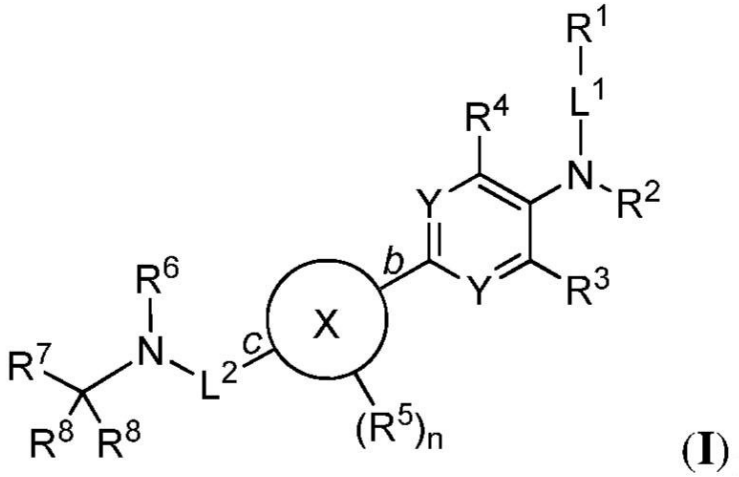
であり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
$R^6$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
$R^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮである。
【０１２１】
ある特定の実施形態において、
$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
$R^3$は、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
【化２６】




は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
Ｒ$^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
$R^6$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
Ｒ$^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。
【０１２２】
ある特定の実施形態において、化合物は、式（Ｉ）の化合物：

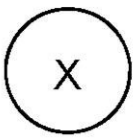
【化２７】



(I)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、
$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
$R^3$は、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、

【化２８】



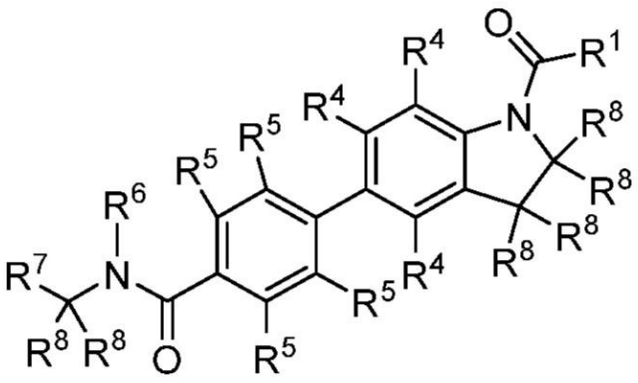
は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ

ａ、－Ｎ（Ｒａ）２、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、Ｒ５が窒素原子に結合する事例はなく、
Ｌ２は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）２－であり、
Ｒ６は、水素、置換もしくは非置換Ｃ１－６アルキル、置換もしくは非置換Ｃ２－６アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ２－６アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
Ｒ７は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
Ｒ８の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ１－６アルキル、－ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）２、または－ＣＮである。

【０１２３】

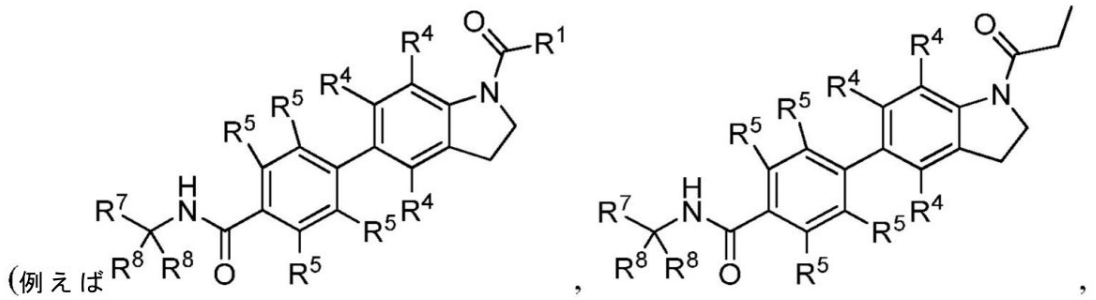
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－Ａ）：

【化２９】



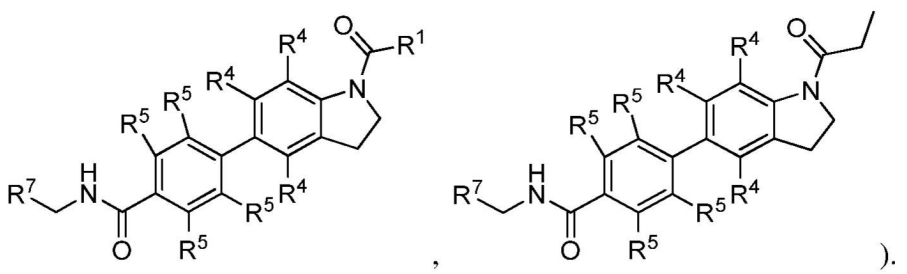
(I-A)

【化３０】



（例えば , , ）

【化３１】



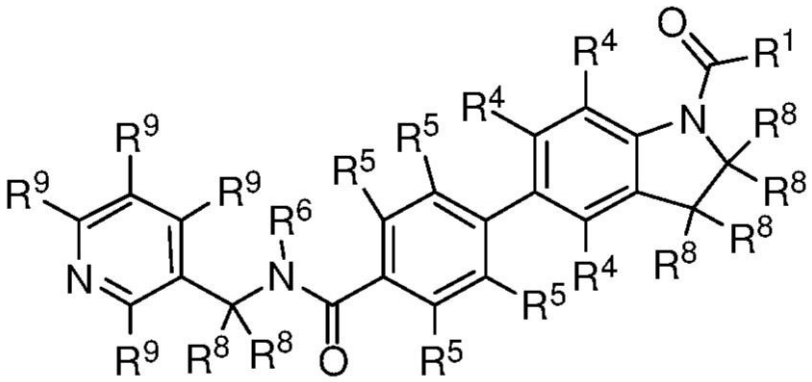
, ).

である。

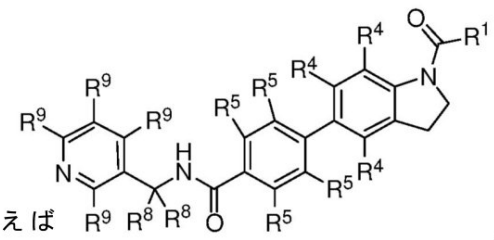
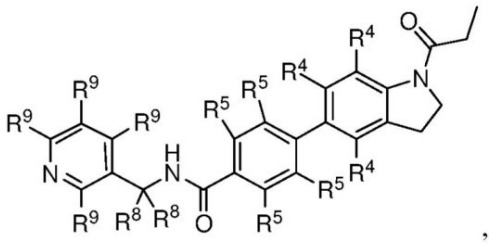
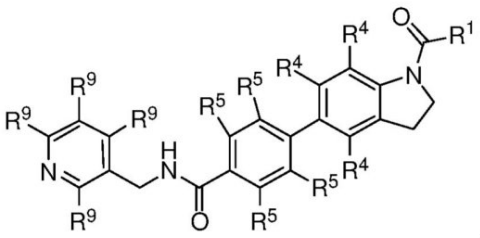
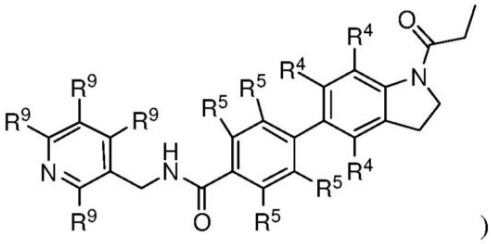
【０１２４】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

【化３２】



【化３３】

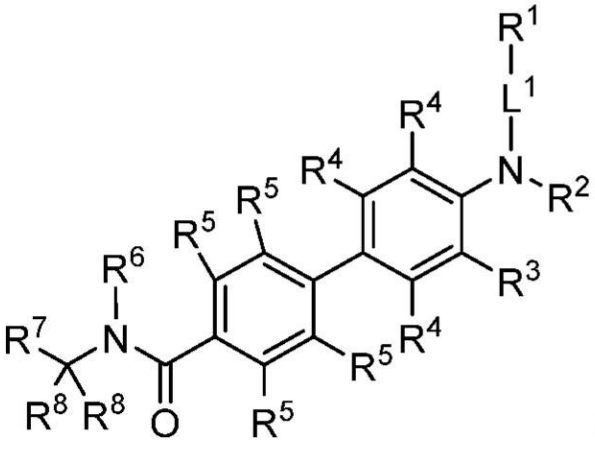
（例えば  ,  ,  ,  ）

である。

【０１２５】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－Ｂ）：

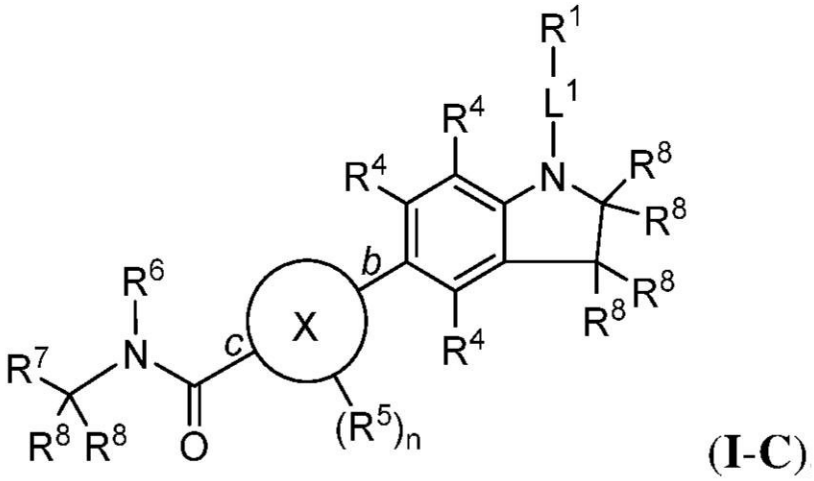
【化３４】



(I-B)

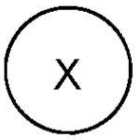
であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３－ピリジニルである。

【０１２６】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－Ｃ）：
【化３５】

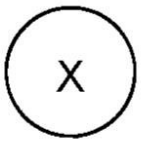



(I-C)

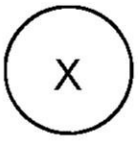
であり、
式中、
【化３６】




は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、
【化３７】

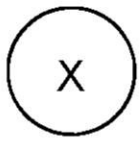



は、イミダゾリルまたはオキサゾリルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、
【化３８】



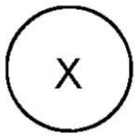

はアゼチジニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、

【化３９】




は－Ｃ≡Ｃ－である。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、

【化４０】




は

【化４１】

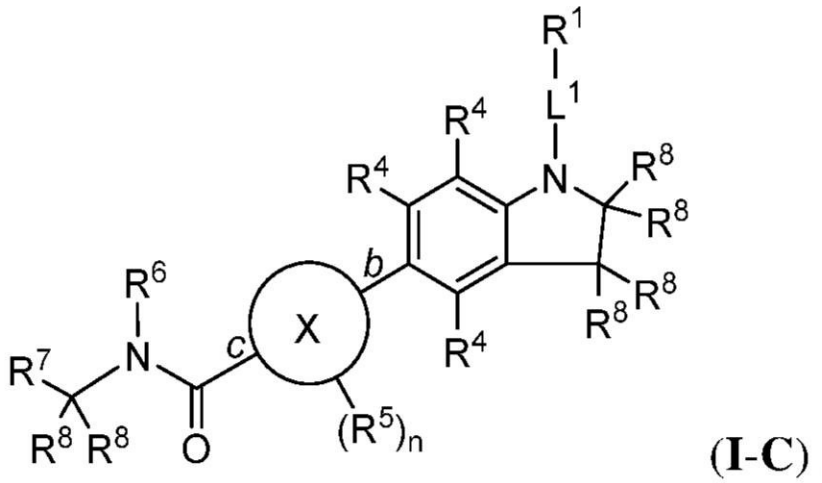


である。

【０１２７】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｃ）の化合物：

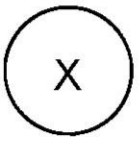
【化４２】




であり、

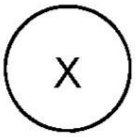
式中、

【化４３】



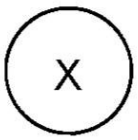
は、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチオモルホリニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、

【化４４】



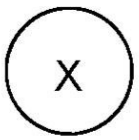
はチアゾリルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、

【化４５】



は、ピペリジニル、ピペラジニル、モリホルニル、またはチオモルホリニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－Ｃ）であり、式中、

【化４６】

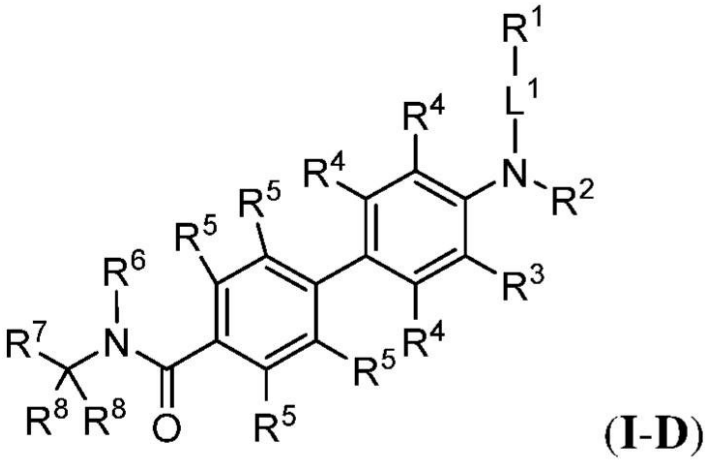


はピペラジニルである。

【０１２８】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－Ｄ）：

【化４７】



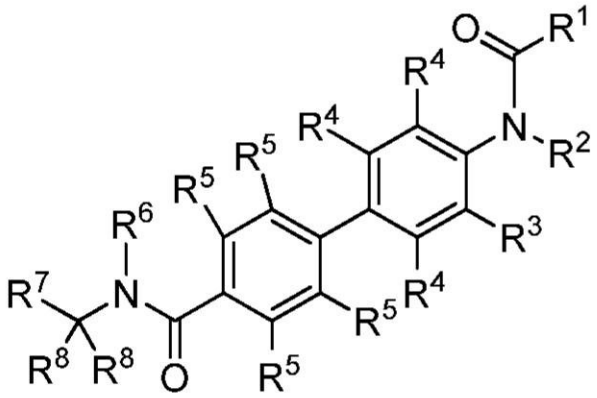

(I-D)

であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールである。

【０１２９】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

【化４８】

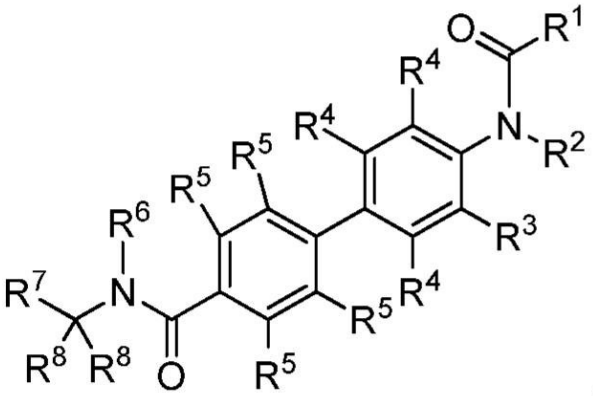


であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、置換または非置換３－ピリジニル）である。

【０１３０】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

【化４９】



であり、式中、

Ｒ$^{1}$は、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり、

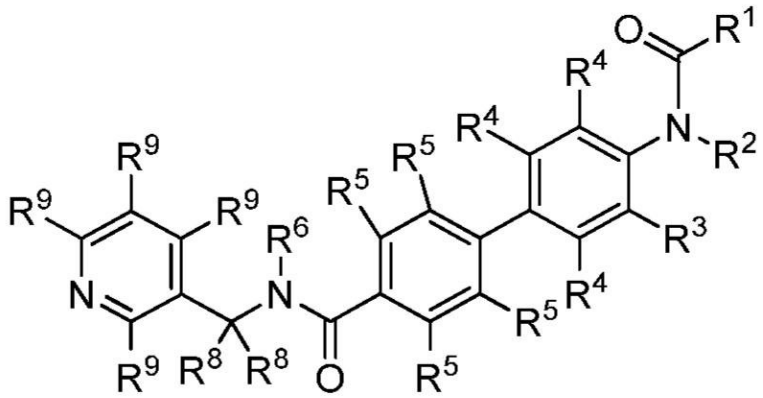
Ｒ$^{2}$は、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル）であり、

Ｒ$^{7}$は、置換または非置換ピリジニル（例えば、置換または非置換３－ピリジニル）である。

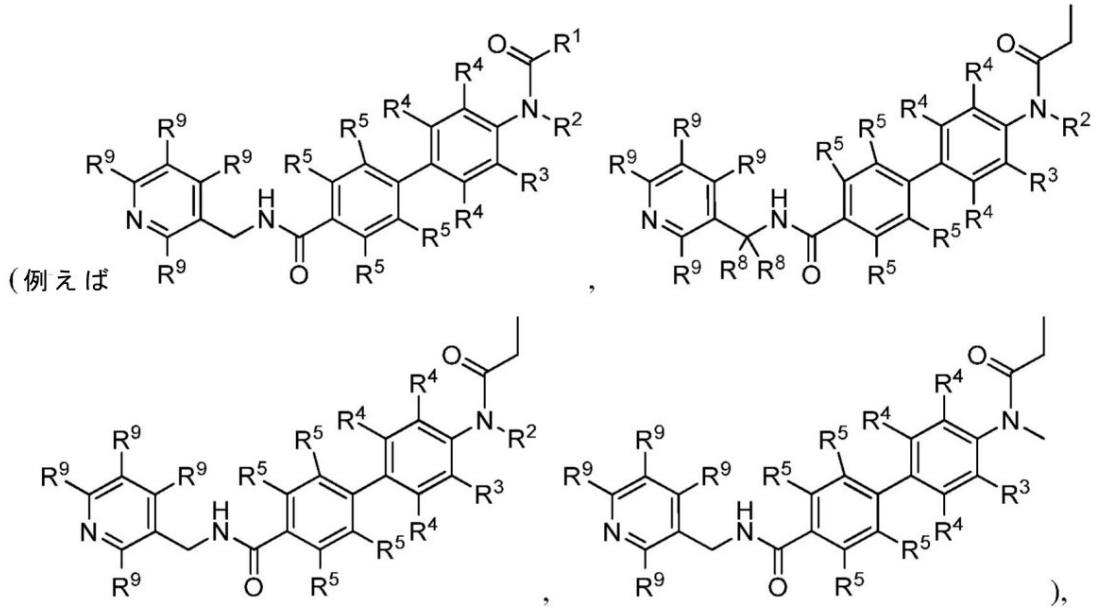
【０１３１】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

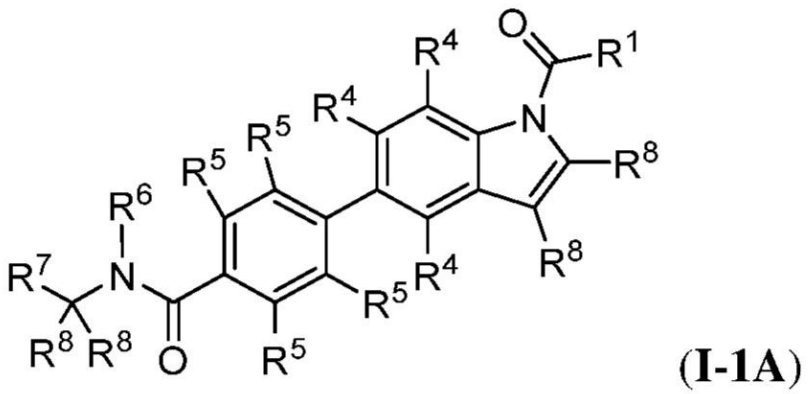
【化５０】



【化５１】



であり、
式中、Ｒ２は、置換または非置換Ｃ１－６アルキル（例えば、Ｍｅ）である。
【０１３２】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－１Ａ）：
【化５２】

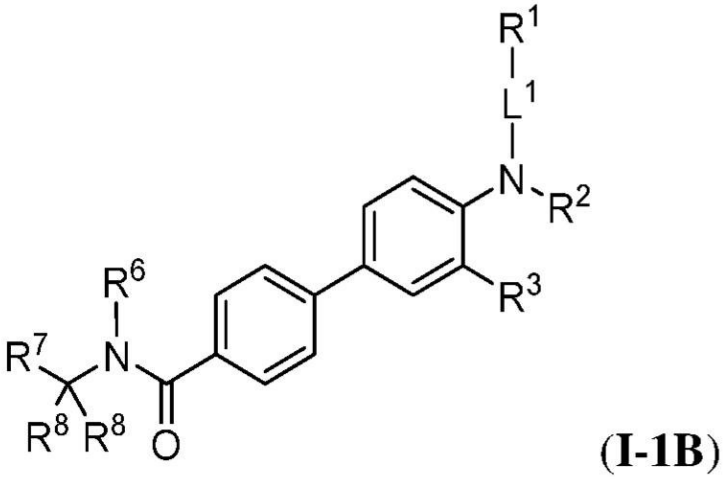


である。

【０１３３】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－１Ｂ）：

【化５３】



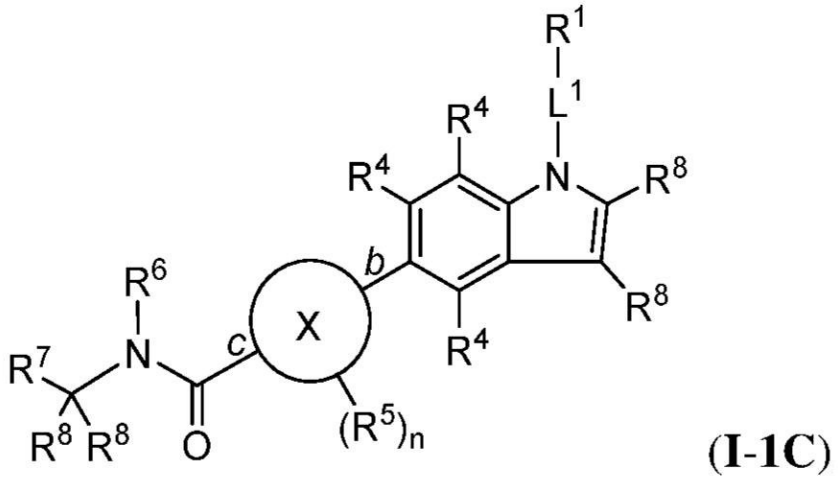
(I-1B)

であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３－ピリジニルである。

【０１３４】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－１Ｃ）：

【化５４】

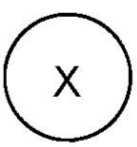


(I-1C)

であり、

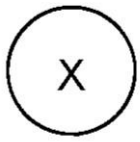
式中、

【化５５】



は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は式（Ｉ－１Ｃ）であり、

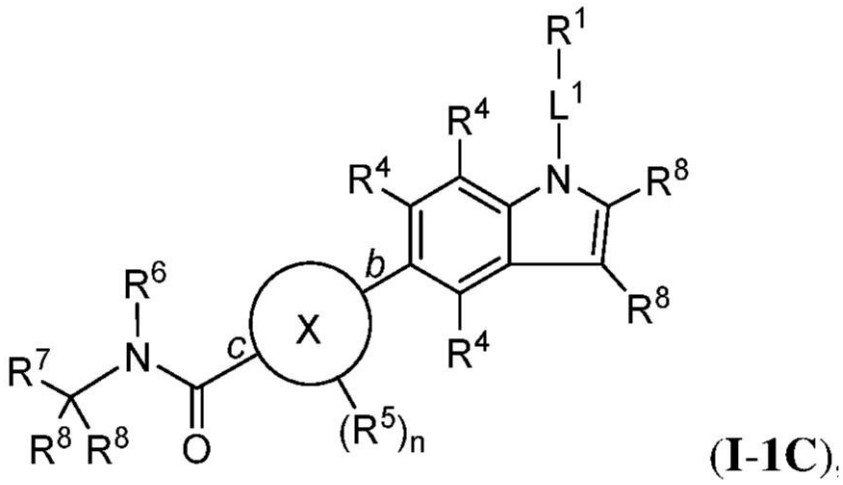
式中、
【化５６】



は、イミダゾリル、オキサゾリル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化５７】

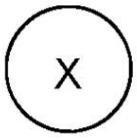


である。
【０１３５】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－１Ｃ）：
【化５８】



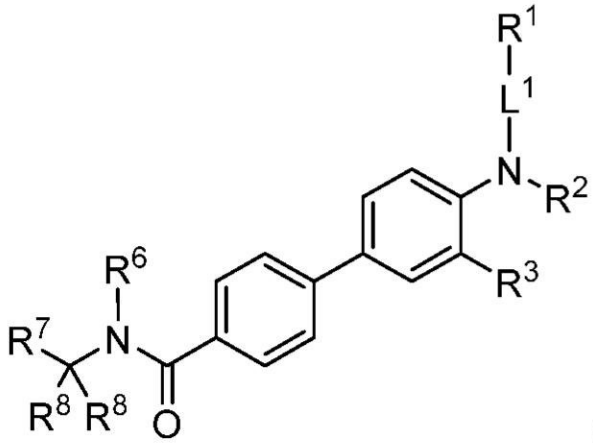
(I-1C),

であり、
式中、
【化５９】



は、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチオモルホリニルである。
【０１３６】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式（Ｉ－１Ｄ）：

【化６０】



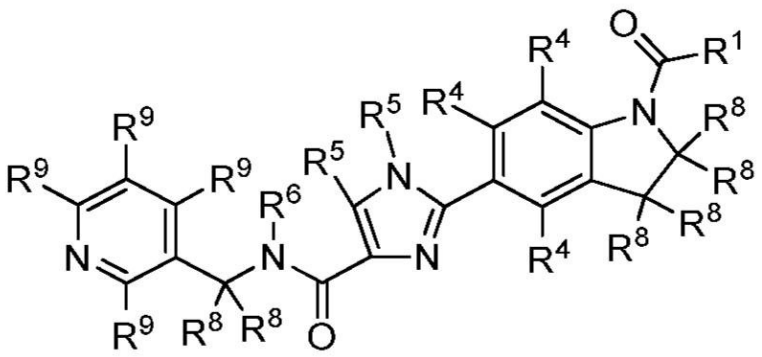
(I-1D)

であり、式中、Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールである。

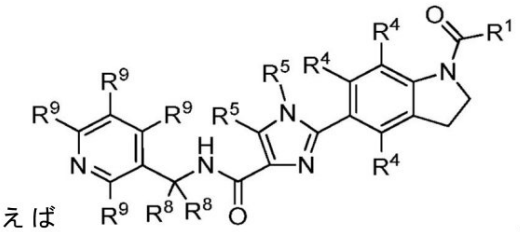
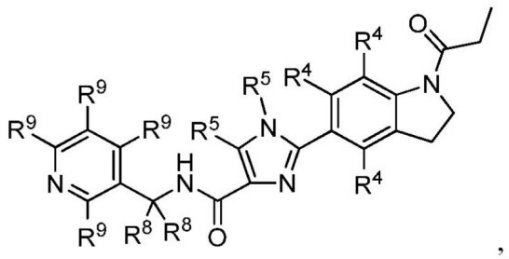
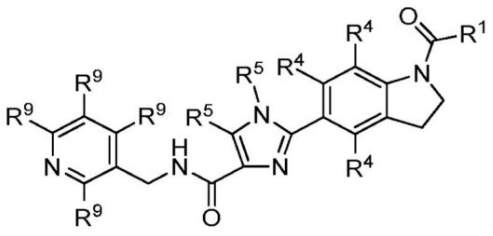
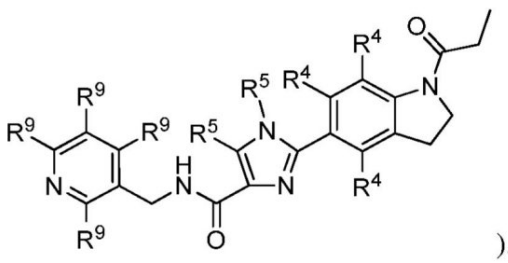
【０１３７】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

【化６１】

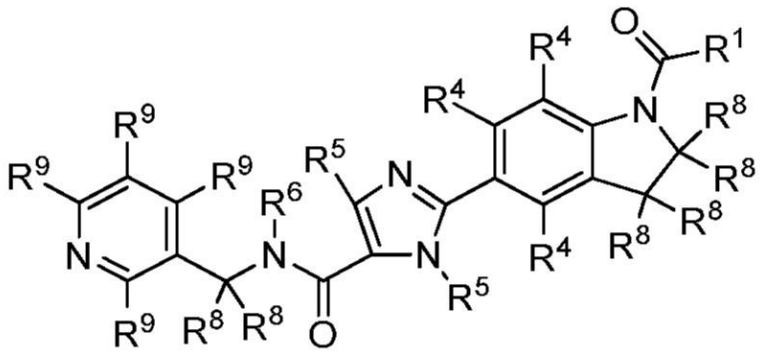


【化６２】

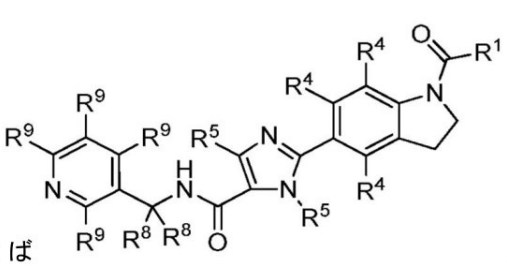
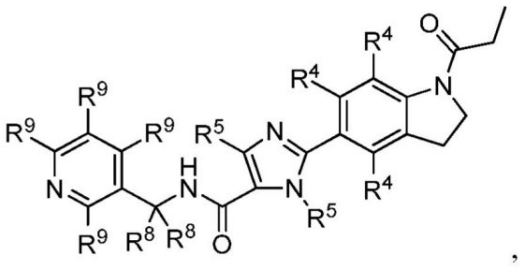
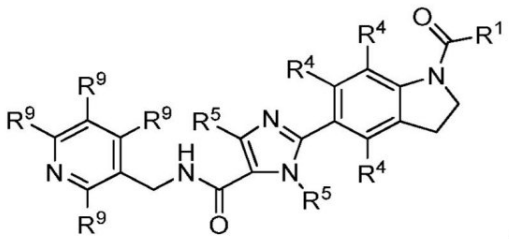
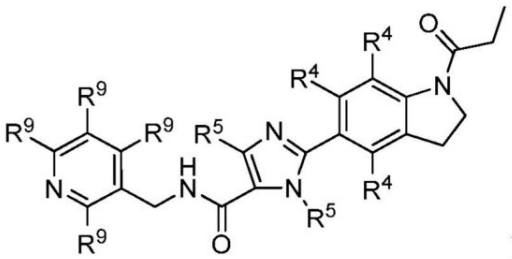
(例えば  ,  ,  ,  ).

である。

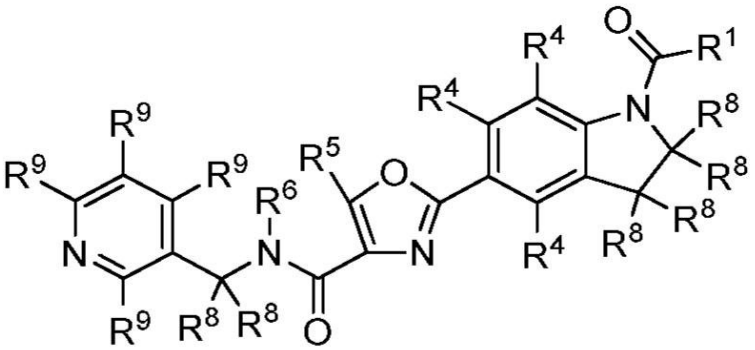
【０１３８】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：
【化６３】



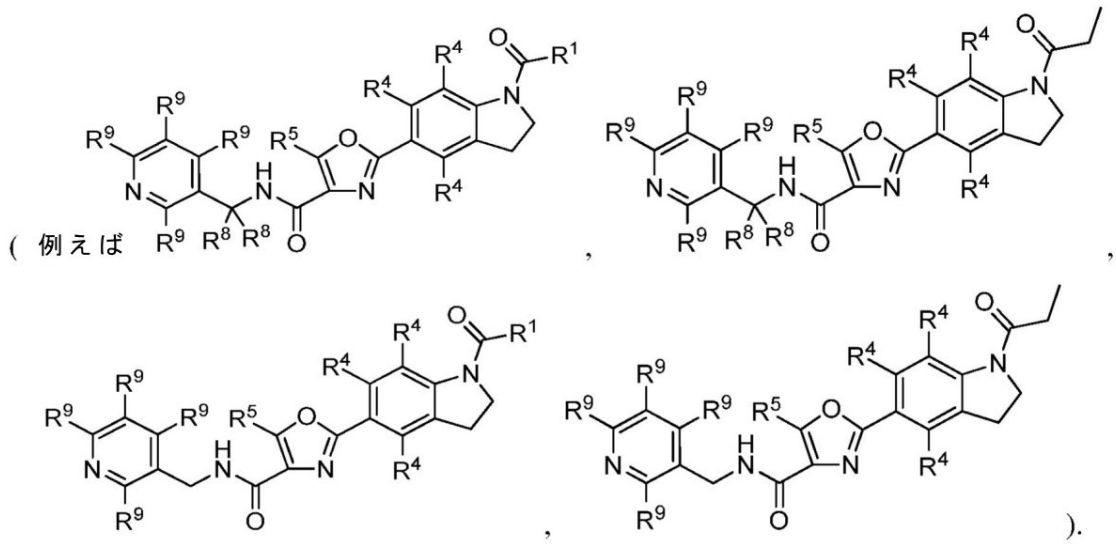
【化６４】

（例えば  ,  ,  ,  ）.

である。
【０１３９】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：
【化６５】



【化６６】

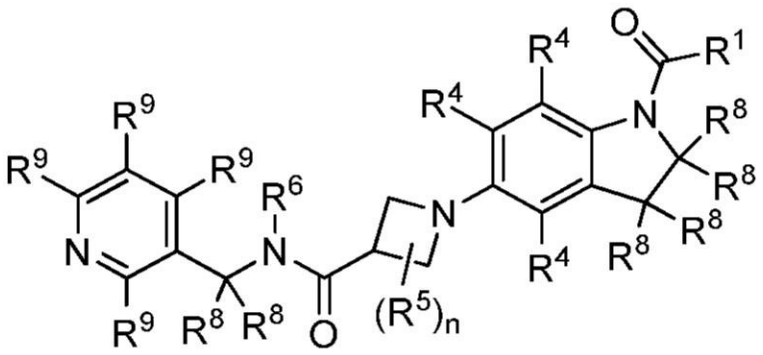


である。

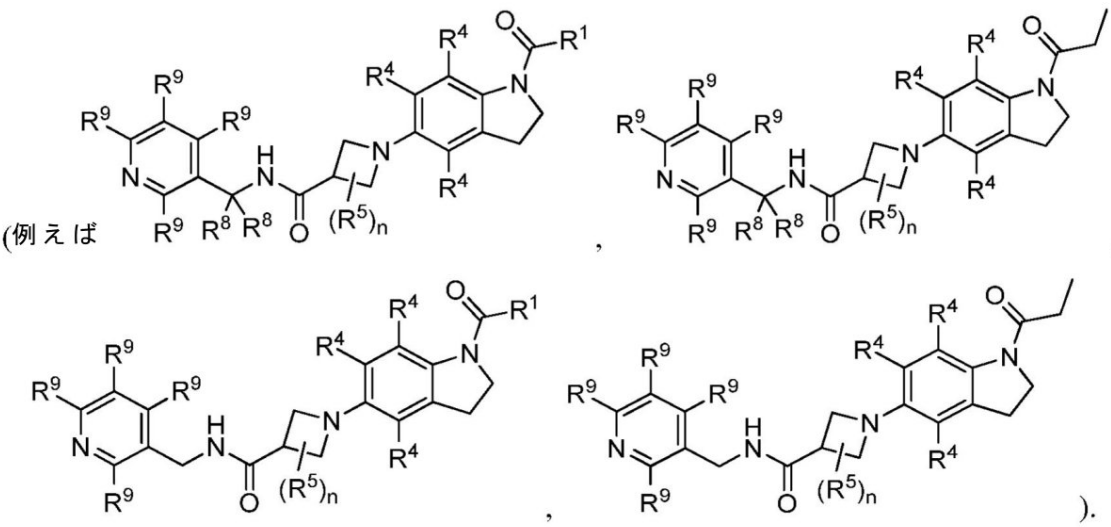
【０１４０】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：

【化６７】

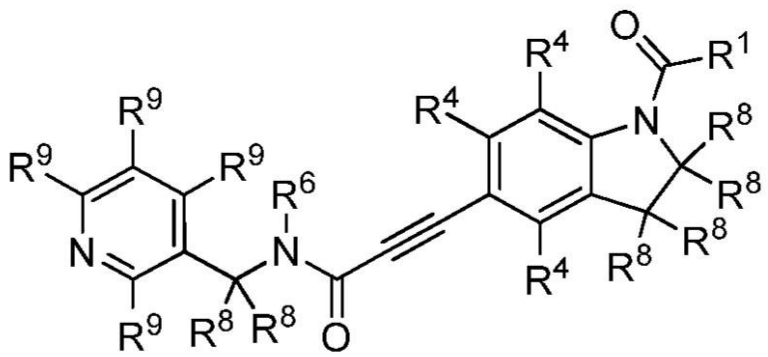


【化６８】

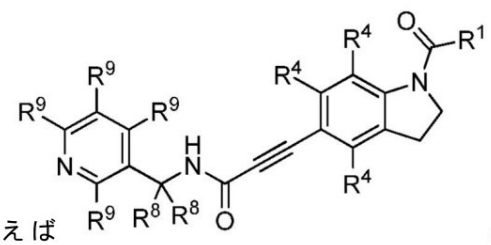
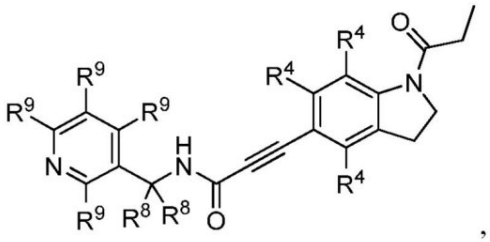
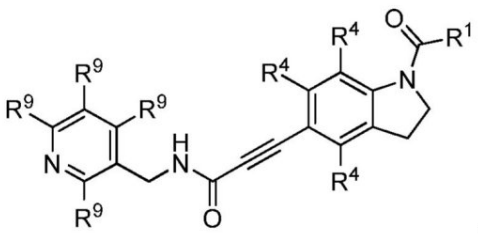
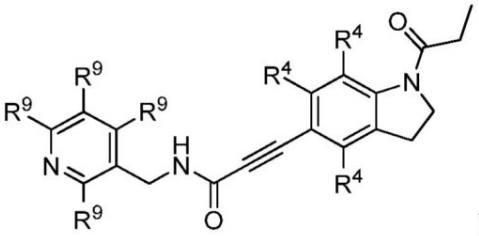


である。

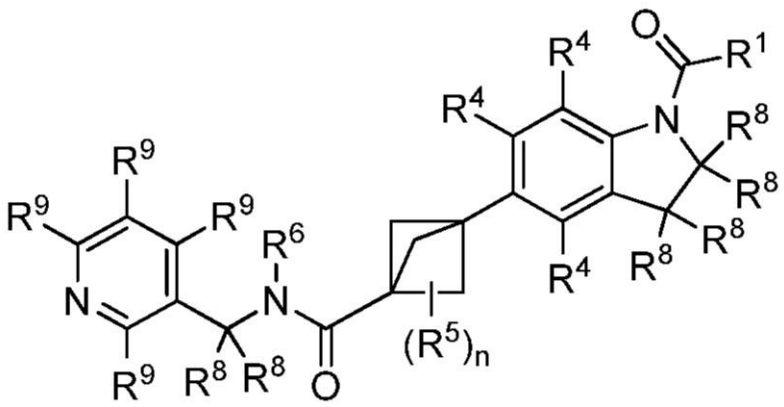
【０１４１】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：
【化６９】



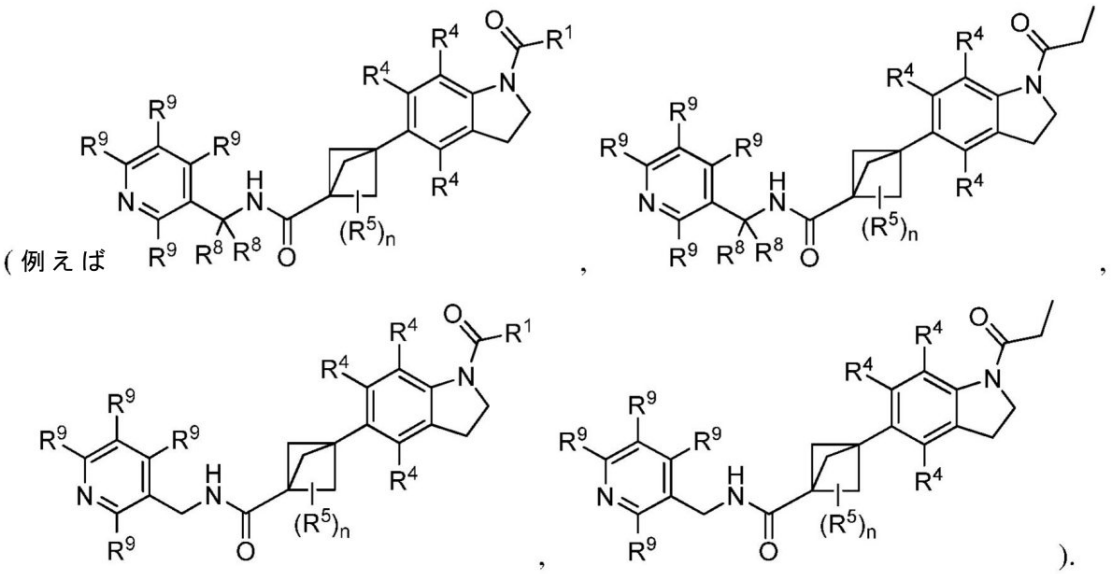
【化７０】

（例えば  ,  ,  ,  ）.

である。
【０１４２】
ある特定の実施形態において、式（Ｉ）は、式：
【化７１】



【化７２】



である。

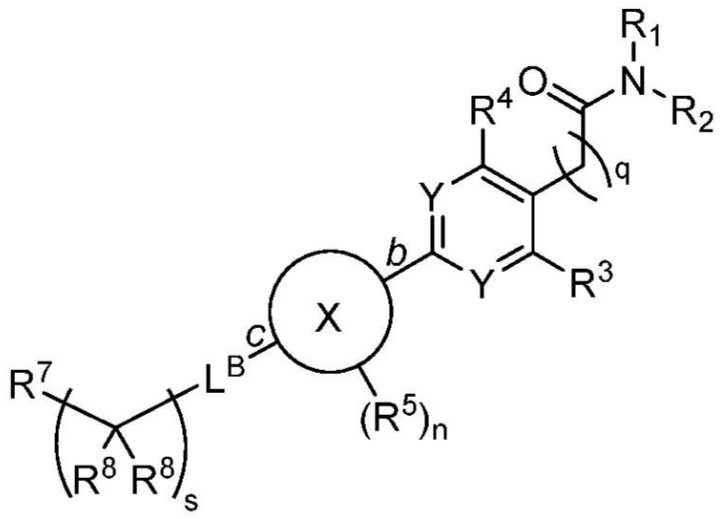
【０１４３】

ある特定の実施形態において、ｑは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｑは１である。ある特定の実施形態において、ｑは０である。

【０１４４】

ある特定の実施形態において、$L^A$は、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^1R^2$である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化７３】

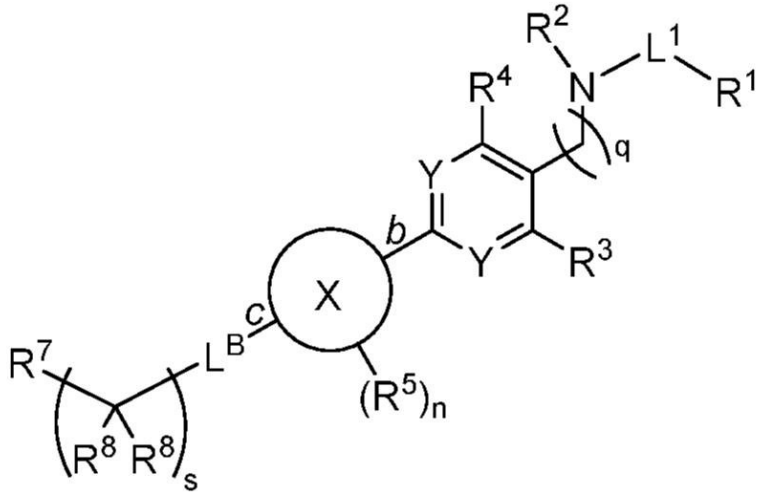


の化合物である。ある特定の実施形態において、ｑは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｑは１である。ある特定の実施形態において、ｑは０である。

【０１４５】

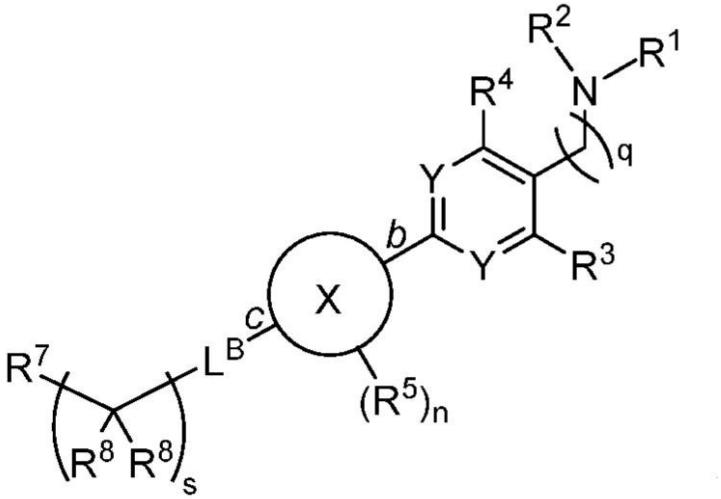
いくつかの実施形態において、$L^A$は、－Ｎ（$R^2$）（$L^1R^1$）である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化７４】



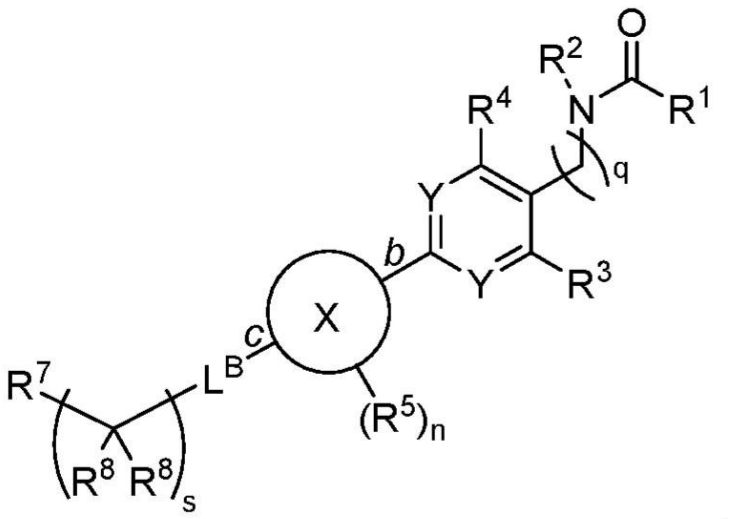
の化合物である。ある特定の実施形態において、ｑは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｑは１である。ある特定の実施形態において、ｑは０である。ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$は単結合である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化７５】



の化合物である。ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$は－Ｃ（＝Ｏ）－である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化７６】



の化合物である。

【０１４６】

ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$は単結合である。ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$はＣ（＝Ｏ）である。

【０１４７】

ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$が単結合であり、Ｒ$^{1}$は、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{1}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{2}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{3}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{4}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{5}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、非置換Ｃ$_{6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{1}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{2}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{3}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{4}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{5}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換Ｃ$_{6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、フッ素化Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、－ＣＦ$_{3}$）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換３～１３員単環式または二環式カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換３～１３員単環式または二環式ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{1}$は、置換または非置換５～１１員単環式または二環式ヘテロアリールである。

【０１４８】

ある特定の実施形態において、Ｌ$^{1}$はＣ（＝Ｏ）であり、Ｒ$^{1}$は、少なくとも１つの二重結合、三重結合、もしくはヘテロ原子を含む置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３

～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、$R^1$は、少なくとも１個のヘテロ原子を含む置換$C_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、$R^1$は、少なくとも１つの二重結合を含む置換$C_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、$R^1$は、少なくとも１つの三重結合を含む置換$C_{1-6}$アルキルである。

【０１４９】

ある特定の実施形態において、$R^2$は水素である。ある特定の実施形態において、$R^2$は水素ではない。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換$C_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、非置換$C_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、$R^2$はＭｅである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、フッ素化$C_{1-6}$アルキル（例えば、－$CF_3$などのフッ素化メチル）である。ある特定の実施形態において、$R^2$は窒素保護基である。

【０１５０】

ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換３～７員単環式カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換３～５員単環式カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換３～７員単環式ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換３～５員単環式ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換フェニルである。ある特定の実施形態において、$R^2$は、置換または非置換５～６員単環式ヘテロアリールである。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－ＣＮである。いくつかの実施形態において、$R^3$は水素である。

【０１５２】

ある特定の実施形態において、$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、$N(R^a)_2$、または－ＣＮである。ある特定の実施形態において、$R^3$は、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または－$OR^a$である。ある特定の実施形態において、$R^3$は、－$N(R^a)_2$または－ＣＮである。ある特定の実施形態において、$R^3$はハロゲンである。ある特定の実施形態において、$R^3$はＦである。ある特定の実施形態において、$R^3$はＣｌである。ある特定の実施形態において、$R^3$は、置換または非置換$C_{1-6}$アルキル（例えば、非置換$C_{1-6}$アルキル）である。ある特定の実施形態において、$R^3$はＭｅである。ある特定の実施形態において、$R^3$は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、$R^3$は、フッ素化$C_{1-6}$アルキル（例えば、フッ素化メチル、例えば、－$CF_3$）である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－$OR^a$である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－ＯＨである。ある特定の実施形態において、$R^3$は－Ｏ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）（例えば、－ＯＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－$N(R^a)_2$である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－$NH_2$である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－$NHR^a$（例えば、－ＮＨ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）、例えば、－ＮＨＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－Ｎ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）$_2$、例えば、－Ｎ（Ｍｅ）$_2$）である。ある特定の実施形態において、$R^3$は－ＣＮである。

【０１５３】

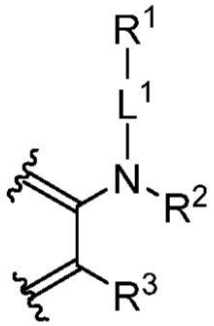
ある特定の実施形態において、$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、$R^a$の各事例は水素である。ある特定の実施形態において、$R^a$が水素である事例はない。ある特定の実施形態におい

て、$R^a$の少なくとも１つの事例は、置換または非置換$C_{1-6}$アルキル（例えば、非置換$C_{1-6}$アルキル）である。ある特定の実施形態において、$R^a$の少なくとも１つの事例はＭｅである。ある特定の実施形態において、$R^a$の少なくとも１つの事例は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、$R^a$の少なくとも１つの事例は、フッ素化$C_{1-6}$アルキル（例えば、フッ素化メチル、例えば、－$CF_3$）である。

【０１５４】

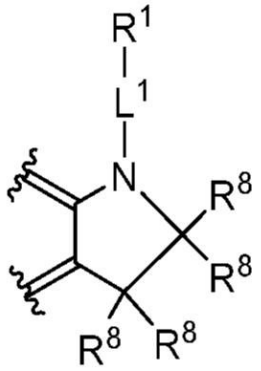
ある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。ある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、非置換５員単環式ヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換５員単環式ヘテロアリールを形成する。ある特定の実施形態において、

【化７７】



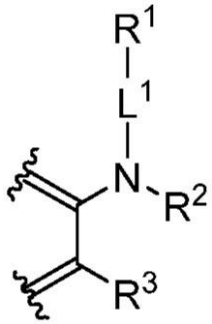
は

【化７８】



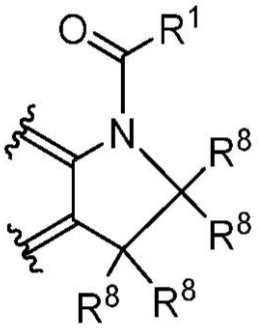
である。ある特定の実施形態において、

【化７９】



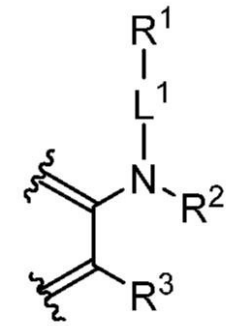
は

【化８０】



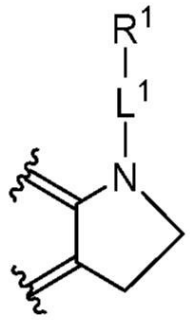
である。ある特定の実施形態において、

【化８１】

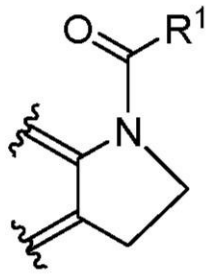


は

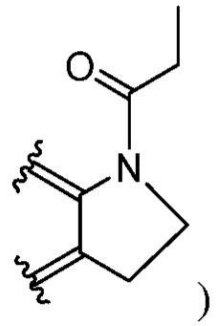
【化８２】



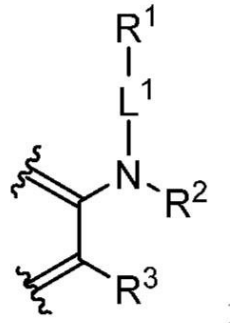
（例えば、
【化８３】



、例えば、
【化８４】

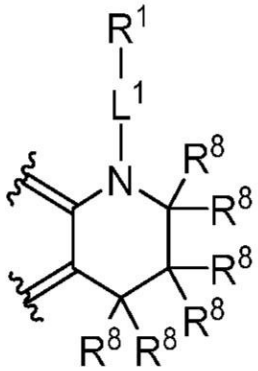


）である。ある特定の実施形態において、
【化８５】



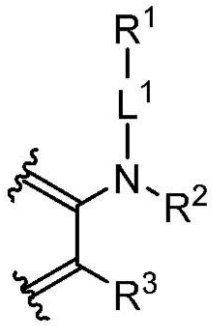
は

【化８６】



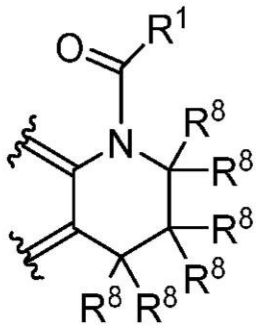
である。ある特定の実施形態において、

【化８７】



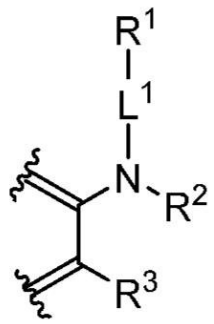
は

【化８８】



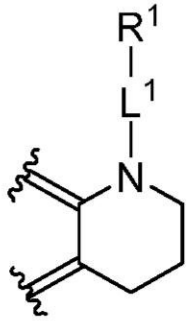
である。ある特定の実施形態において、

【化８９】



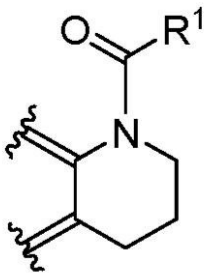
は

【化９０】



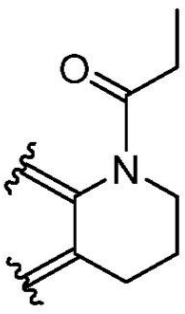
（例えば、

【化９１】



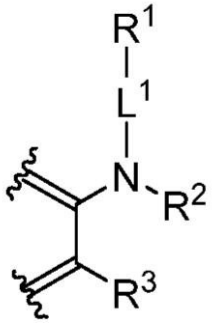
、例えば、

【化９２】



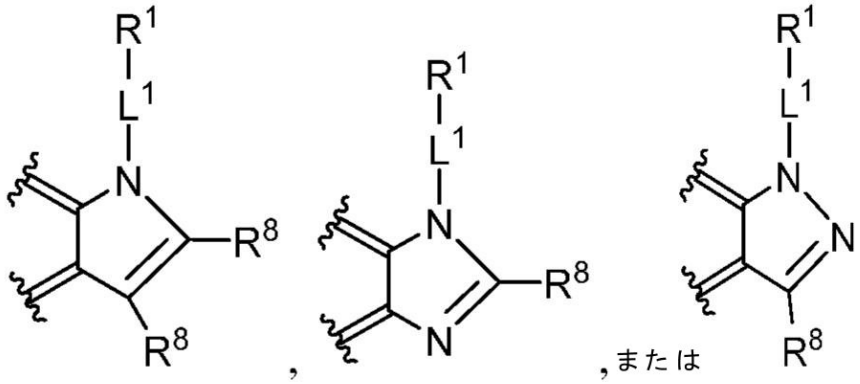
）である。ある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換５員単環式ヘテロアリールを形成する。ある特定の実施形態において、

【化９３】



は、

【化９４】



である。

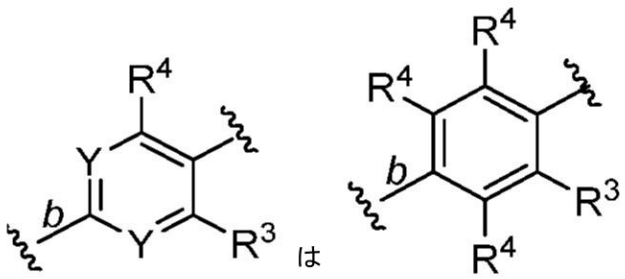
【０１５５】

ある特定の実施形態において、Ｙの少なくとも１つの事例は$CR^4$である。ある特定の実施形態において、Ｙの各事例は$CR^4$である。ある特定の実施形態において、Ｙの少なくとも１つの事例はＮである。ある特定の実施形態において、Ｙの各事例はＮである。

【０１５６】

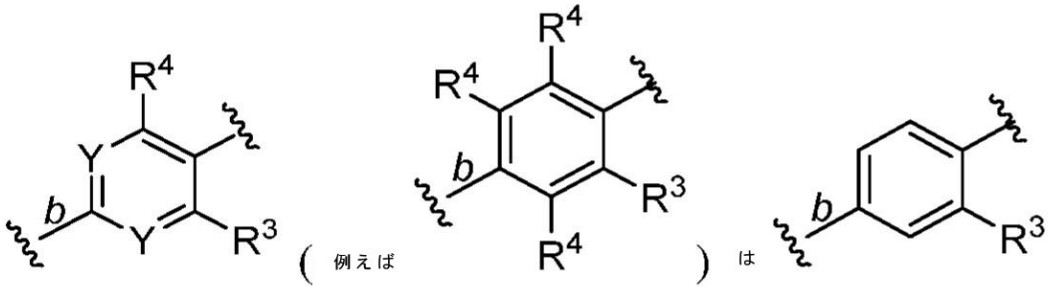
ある特定の実施形態において、

【化９５】



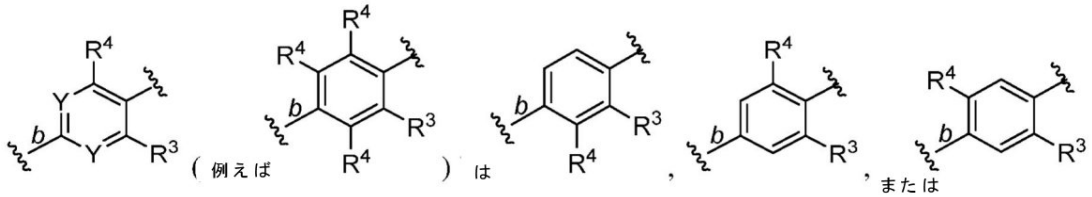
である。ある特定の実施形態において、

【化９６】



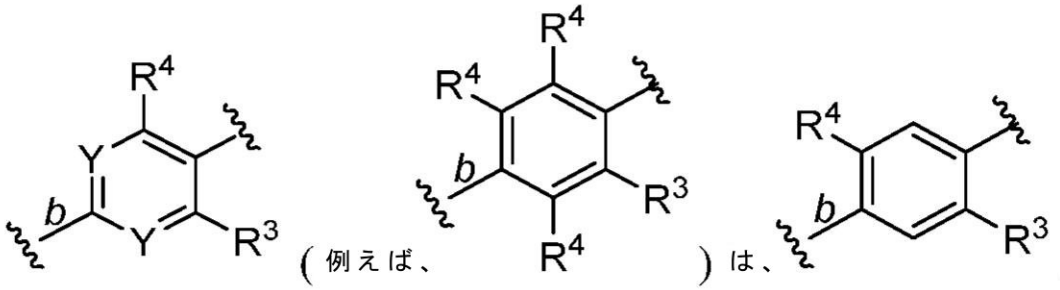

である。ある特定の実施形態において、

【化９７】



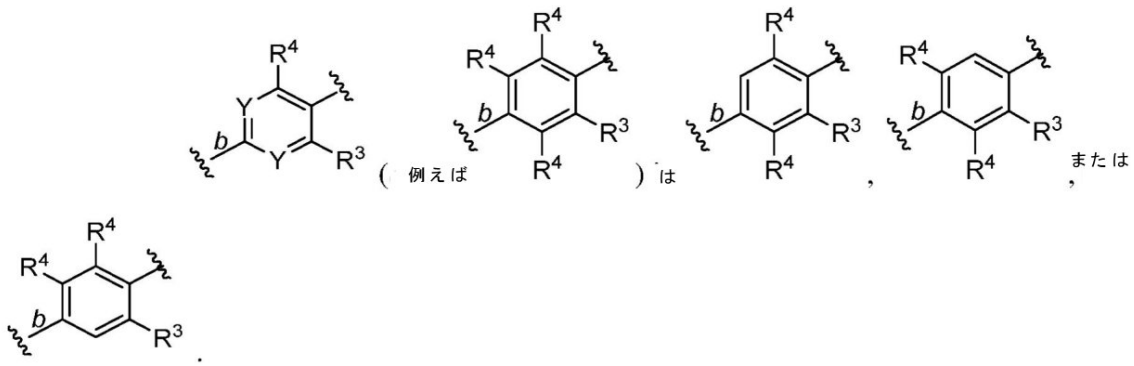

である。ある特定の実施形態において、

【化９８】




である。ある特定の実施形態において、

【化９９】




である。

【０１５７】

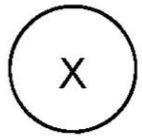
ある特定の実施形態において、Ｒ$^{4}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮである。ある特定の

実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は水素である。ある特定の実施形態において、$R^4$の各事例は水素である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は水素ではない。ある特定の実施形態において、$R^4$が水素である事例はない。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、ハロゲンまたは置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例はハロゲンである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例はＦである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例はＣｌである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、置換または非置換$C_{1-6}$アルキル（例えば、非置換$C_{1-6}$アルキル）である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例はＭｅである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、フッ素化$C_{1-6}$アルキル（例えば、フッ素化メチル、例えば、－$CF_3$）である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は－$OR^a$である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は－ＯＨである。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、－Ｏ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）（例えば、－ＯＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は－Ｎ（$R^a$）$_2$である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は－$NH_2$である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、－ＮＨ$R^a$（例えば、－ＮＨ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）、例えば、－ＮＨＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は、－Ｎ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）$_2$、例えば、－Ｎ（Ｍｅ）$_2$）である。ある特定の実施形態において、$R^4$の少なくとも１つの事例は－ＣＮである。

【０１５８】

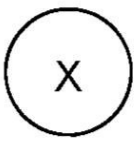
ある特定の実施形態において、

【化１００】



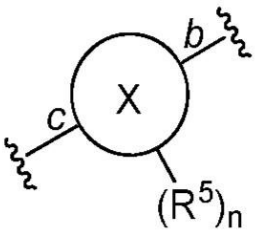

は、６員単環式アリールまたはヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、

【化１０１】



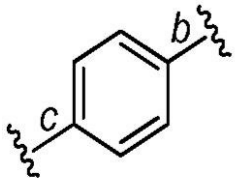

はフェニルである。ある特定の実施形態において、

【化１０２】



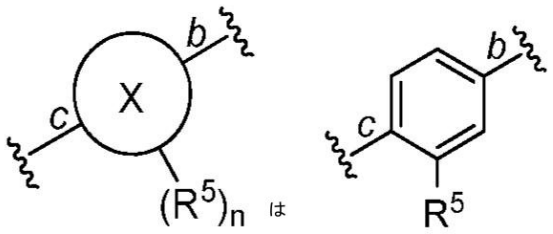

は

【化１０３】



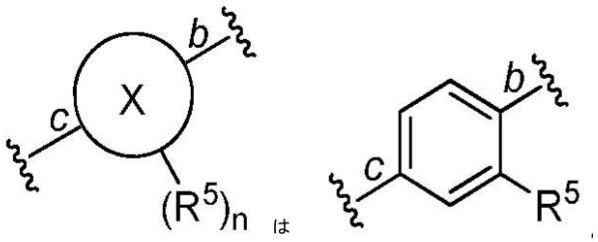
である。ある特定の実施形態において、

【化１０４】



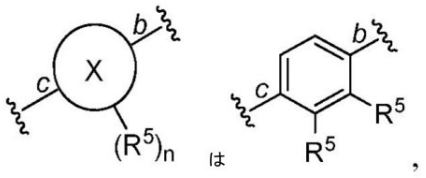
である。ある特定の実施形態において、

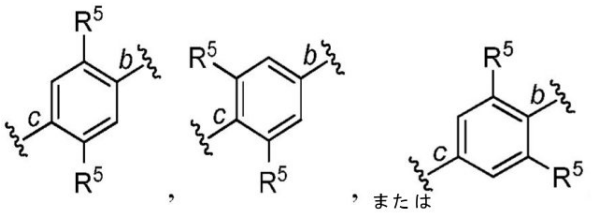
【化１０５】



である。ある特定の実施形態において、

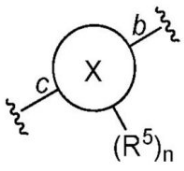
【化１０６】



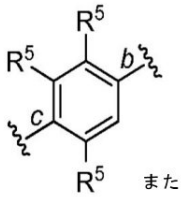


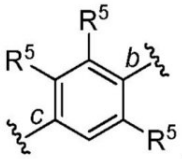
である。ある特定の実施形態において、

【化１０７】



は

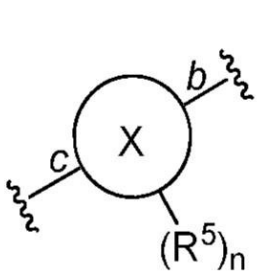


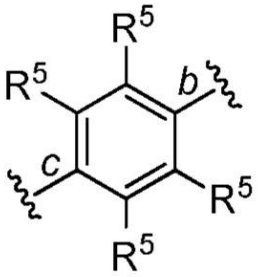
または


.

である。ある特定の実施形態において、

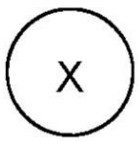
【化１０８】



は


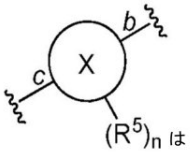

である。ある特定の実施形態において、

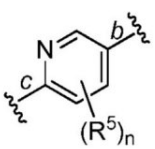
【化１０９】

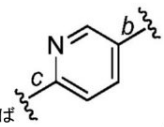


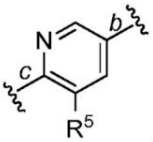

は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。ある特定の実施形態において、

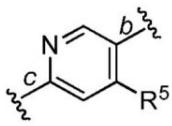
【化１１０】

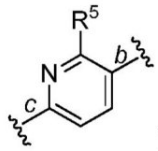


は


（例えば


,


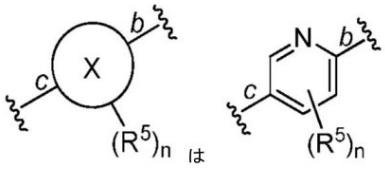
,


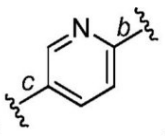
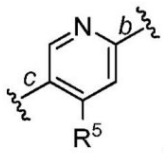
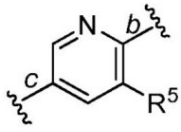
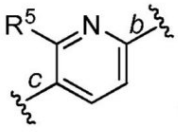
,


）.

である。ある特定の実施形態において、

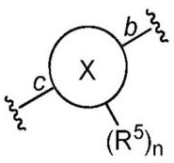
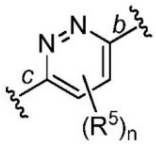
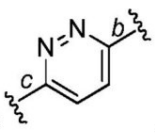
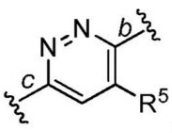
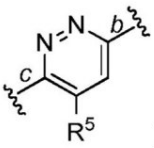
【化１１１】


は

（例えば

,

,

,

）

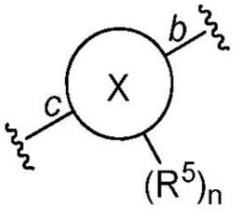
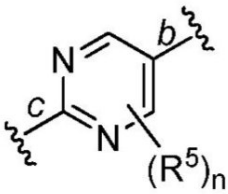
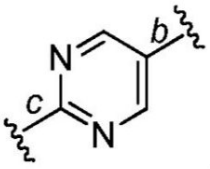
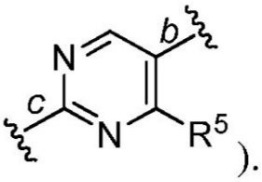
である。ある特定の実施形態において、

【化１１２】


は、

（例えば

,

,

）

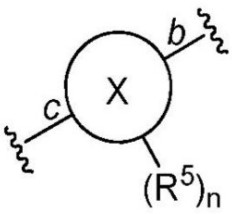
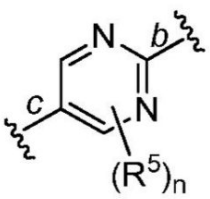
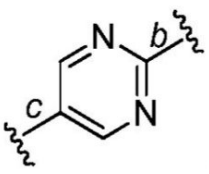
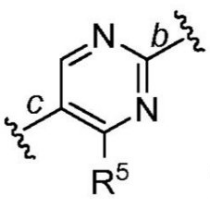
である。ある特定の実施形態において、

【化１１３】


は、

（例えば

,

）.

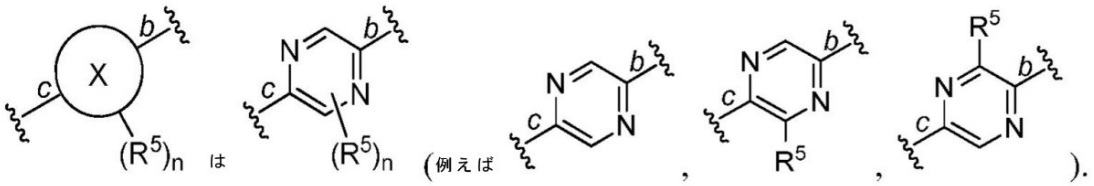
である。ある特定の実施形態において、

【化１１４】


は

（例えば

,

）.

である。ある特定の実施形態において、

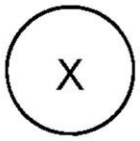
【化１１５】



である。

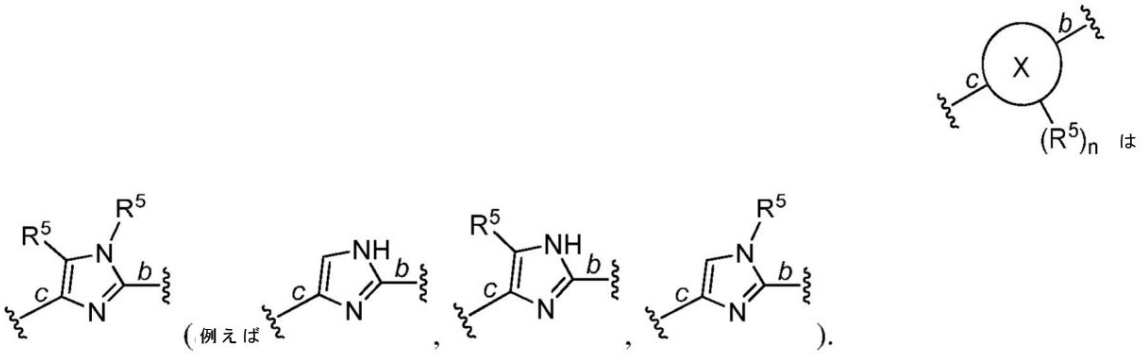
ある特定の実施形態において、

【化１１６】



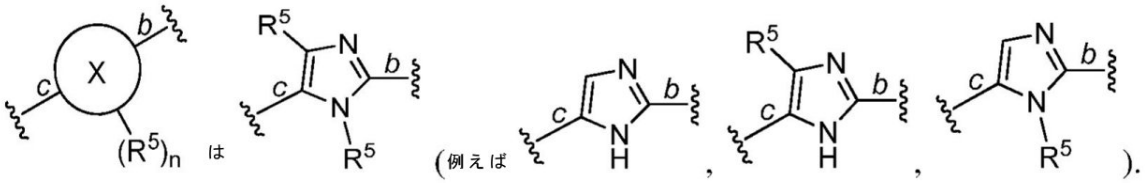
はイミダゾリルである。ある特定の実施形態において、

【化１１７】



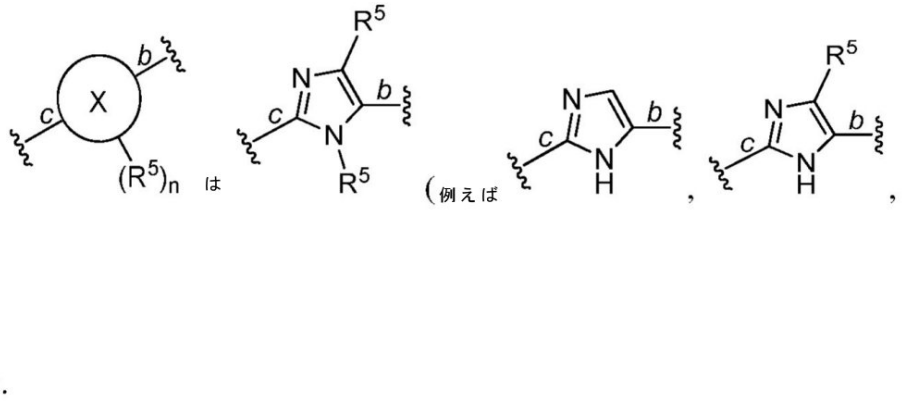
である。ある特定の実施形態において、

【化１１８】



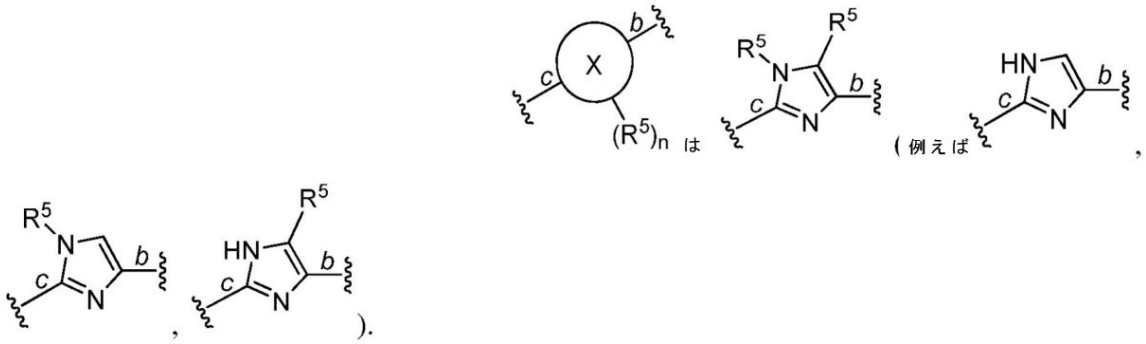
である。ある特定の実施形態において、

【化１１９】



である。ある特定の実施形態において、

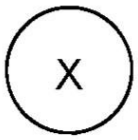
【化１２０】



である。

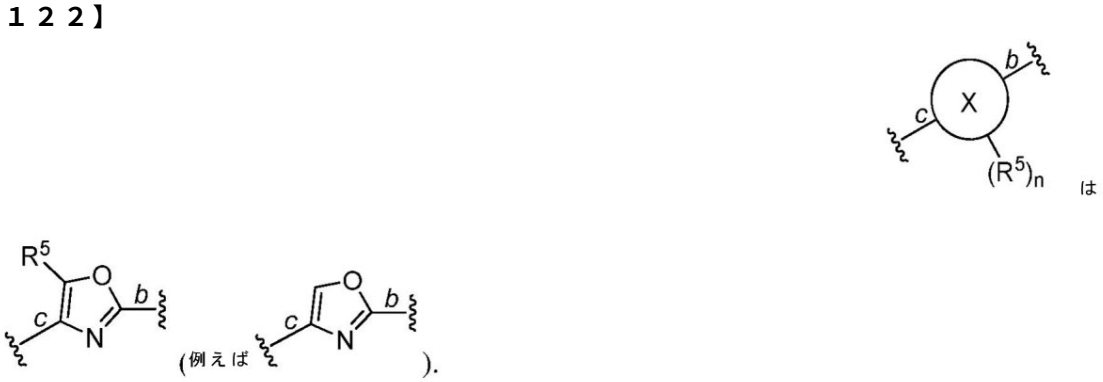
ある特定の実施形態において、

【化１２１】



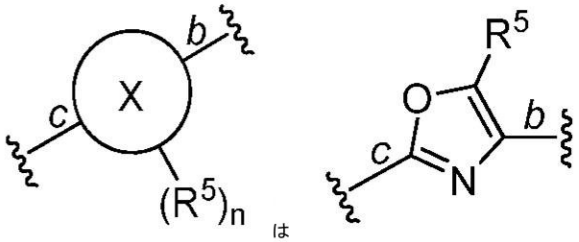
はオキサゾリルである。ある特定の実施形態において、

【化１２２】



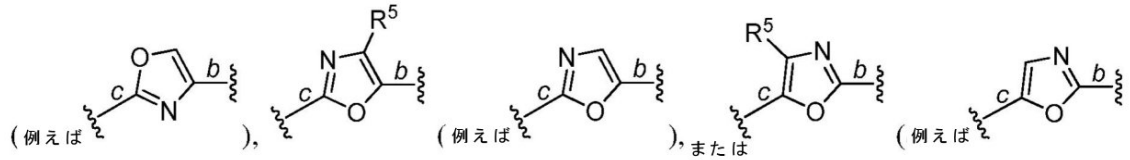
である。ある特定の実施形態において、

【化１２３－１】




は

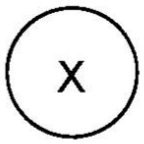
【化１２３－２】




（例えば ）、 （例えば ）、または （例えば ）

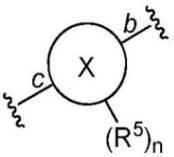
である。ある特定の実施形態において、

【化１２４】

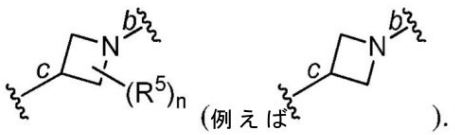



は、アゼチジニルである。ある特定の実施形態において、

【化１２５】



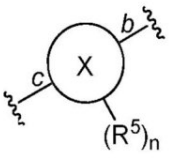

は

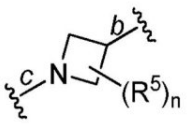


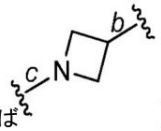

（例えば ）。

である。ある特定の実施形態において、

【化１２６】



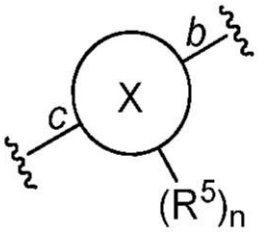
は


(例えば ).

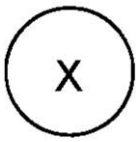
である。ある特定の実施形態において、

【化１２７】




は、－Ｃ≡Ｃ－である。ある特定の実施形態において、

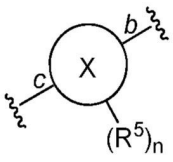
【化１２８】

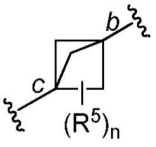


は

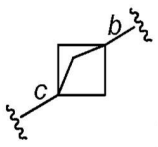

である。ある特定の実施形態において、

【化１２９】



は、


(例えば、



).

である。

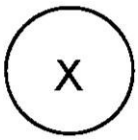
【０１５９】

ある特定の実施形態において、結合ｂ及び結合ｃは互いにパラである。ある特定の実施形態において、結合ｂ及び結合ｃは互いにメタである。

【０１６０】

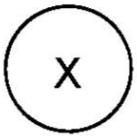
ある特定の実施形態において、

【化１３０】



が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである場合、結合ｂ及び結合ｃは互いにパラである。ある特定の実施形態において、

【化１３１】

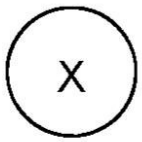


が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルである場合、結合ｂ及び結合ｃは互いにメタである。

【０１６１】

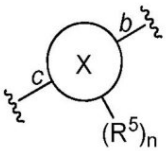
ある特定の実施形態において、

【化１３２】

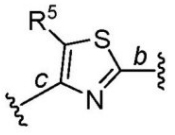


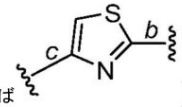
はチアゾリルである。ある特定の実施形態において、

【化１３３】




は、

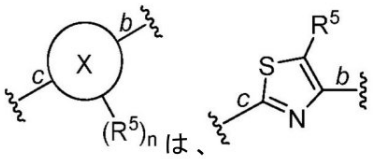



（例えば 

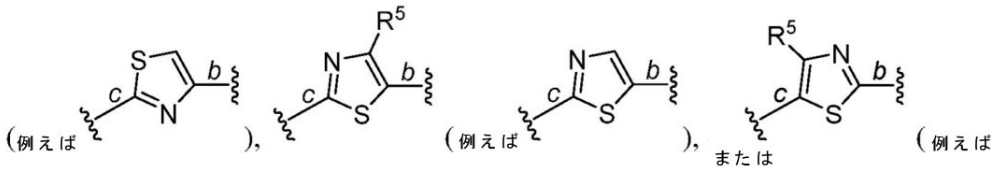
）。

である。ある特定の実施形態において、

【化１３４】




は、



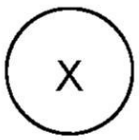

（例えば ）、 （例えば ）、または （例えば ）。

である。

【０１６２】

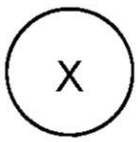
ある特定の実施形態において、

【化１３５】



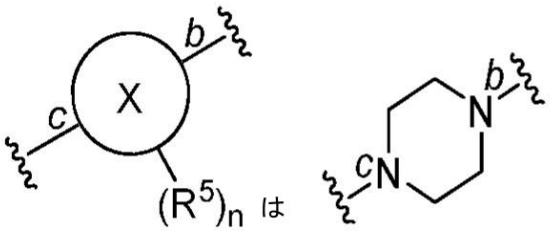

は、６員単環式カルボシクリルまたはヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、

【化１３６】



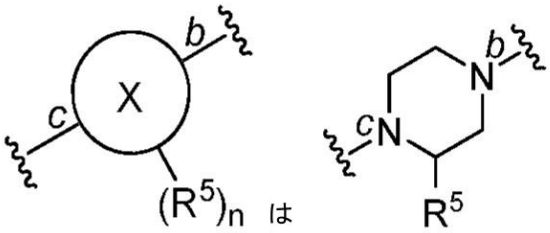

はピペラジニルである。ある特定の実施形態において、

【化１３７】



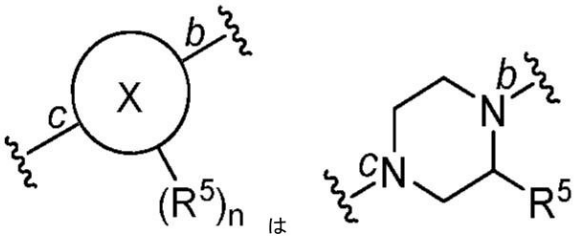

である。ある特定の実施形態において、

【化１３８】



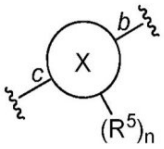
である。ある特定の実施形態において、

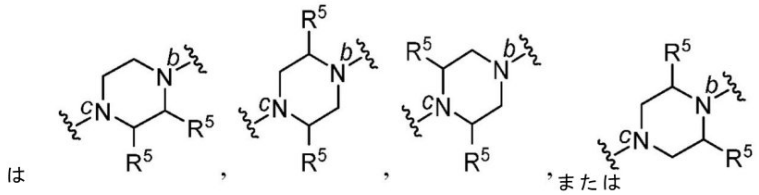
【化１３９】



である。ある特定の実施形態において、

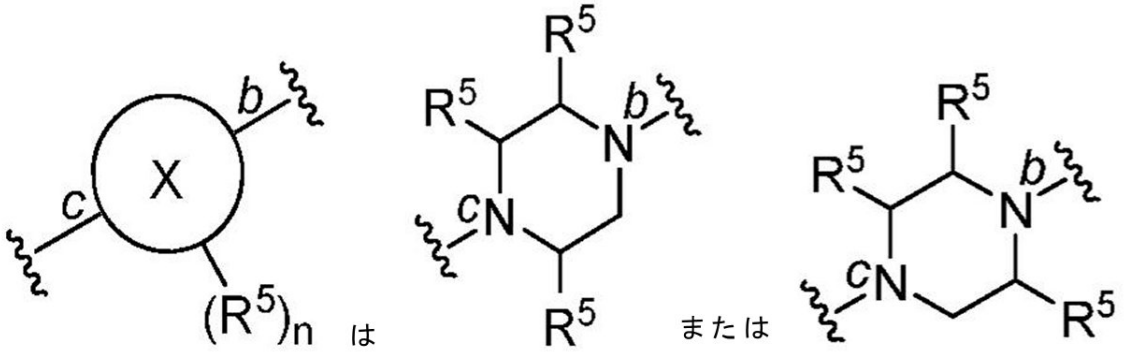
【化１４０】





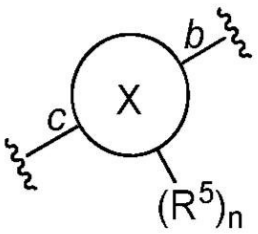
である。ある特定の実施形態において、

【化１４１】

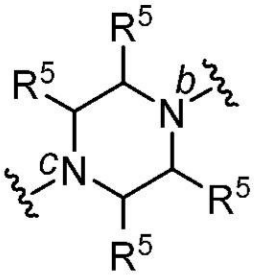


である。ある特定の実施形態において、

【化１４２－１】

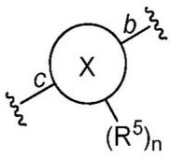
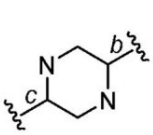
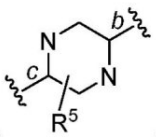
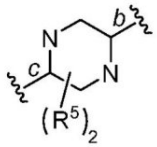


【化１４２－２】



である。ある特定の実施形態において、

【化１４３】

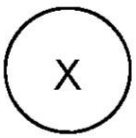

は

、

、または


である。

【０１６３】

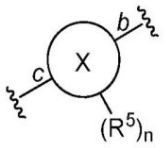
ある特定の実施形態において、

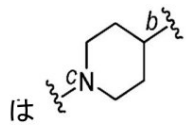
【化１４４】



はピペリジニルである。ある特定の実施形態において、

【化１４５】

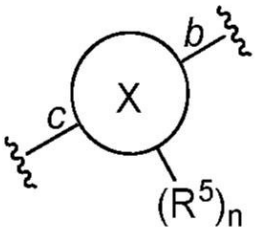




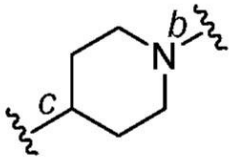
は

である。ある特定の実施形態において、

【化１４６】

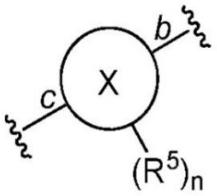


は

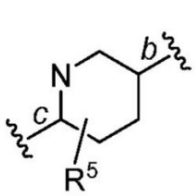


である。ある特定の実施形態において、

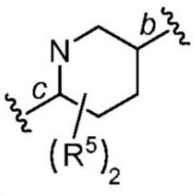
【化１４７】



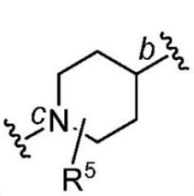
は



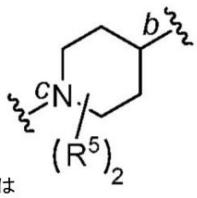
,



,

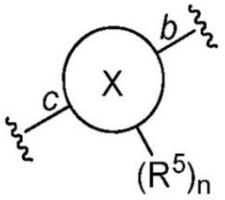


,または

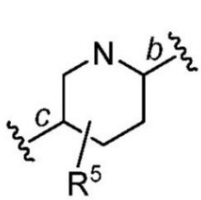


である。ある特定の実施形態において、

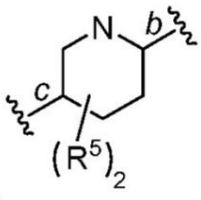
【化１４８】



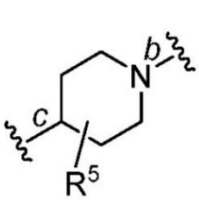
は



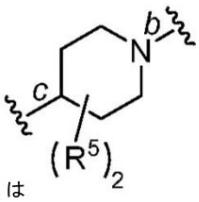
,



,



,



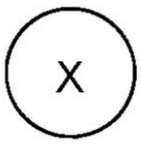
または

である。

【０１６４】

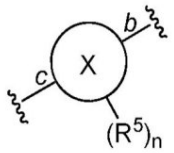
いくつかの実施形態において、

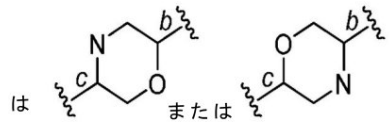
【化１４９】



はモリホルニルである。ある特定の実施形態において、

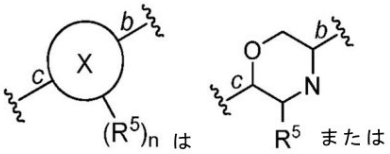
【化１５０】

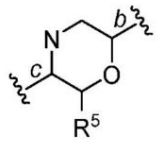




である。ある特定の実施形態において、

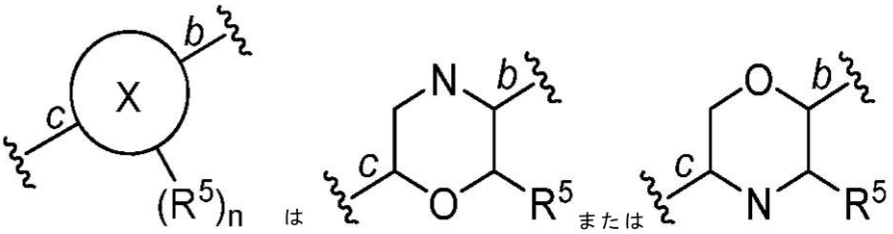
【化１５１】





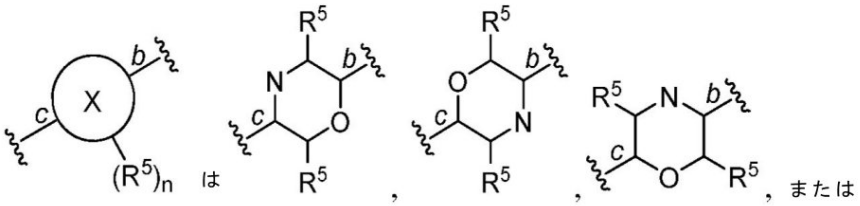
である。ある特定の実施形態において、

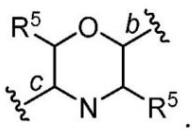
【化１５２】



である。ある特定の実施形態において、

【化１５３】



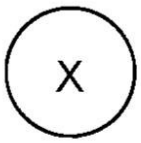


である。

【０１６５】

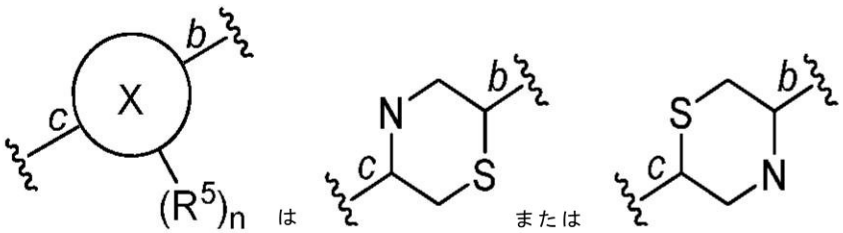
いくつかの実施形態において、

【化１５４】



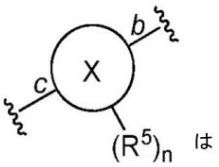
はチオモルホリニルである。ある特定の実施形態において、

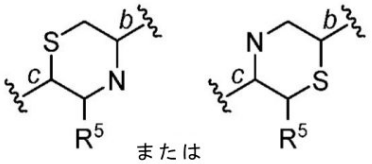
【化１５５】



である。ある特定の実施形態において、

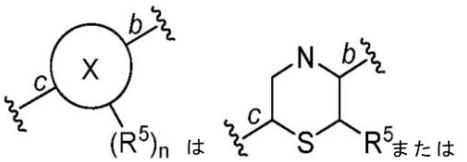
【化１５６】

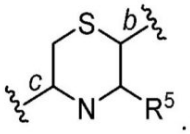




である。ある特定の実施形態において、

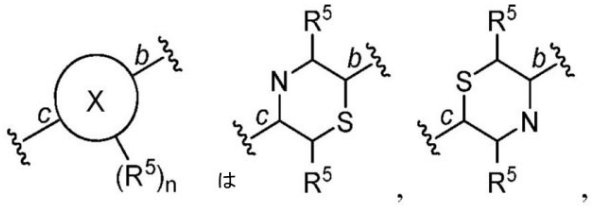
【化１５７】

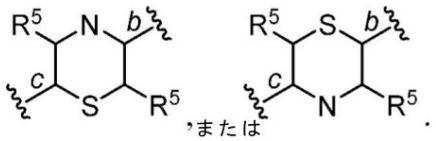




である。ある特定の実施形態において、

【化１５８】




である。

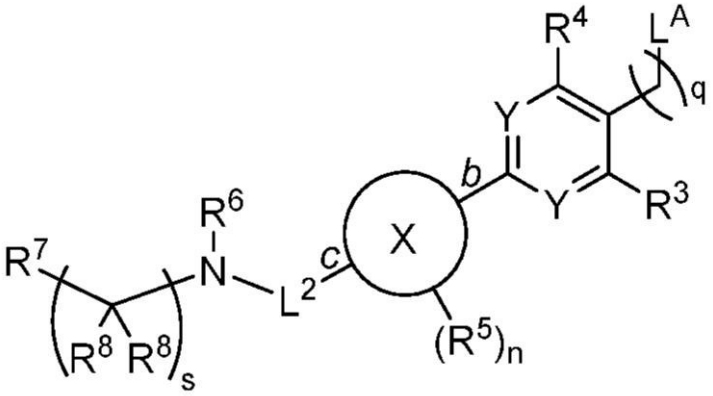
【０１６６】

ある特定の実施形態において、$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は水素である。ある特定の実施形態において、$R^5$の各事例は水素である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は水素ではない。ある特定の実施形態において、$R^5$が水素である事例はない。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例はハロゲンである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例はＦである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例はＣｌである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、置換または非置換$C_{1-6}$アルキル（例えば、非置換$C_{1-6}$アルキル）である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例はＭｅである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、フッ素化$C_{1-6}$アルキル（例えば、フッ素化メチル、例えば、－$CF_3$）である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は－ＯＲ$^a$である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は－ＯＨである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、－Ｏ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）（例えば、－ＯＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は－$NH_2$である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、－ＮＨＲ$^a$（例えば、－ＮＨ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）、例えば、－ＮＨＭｅ）である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、－Ｎ（置換または非置換$C_{1-6}$アルキル）$_2$、例えば、－Ｎ（Ｍｅ）$_2$である。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は－ＣＮである。ある特定の実施形態において、$R^5$の少なくとも１つの事例は、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、または－ＯＲ$^a$である。

【０１６７】

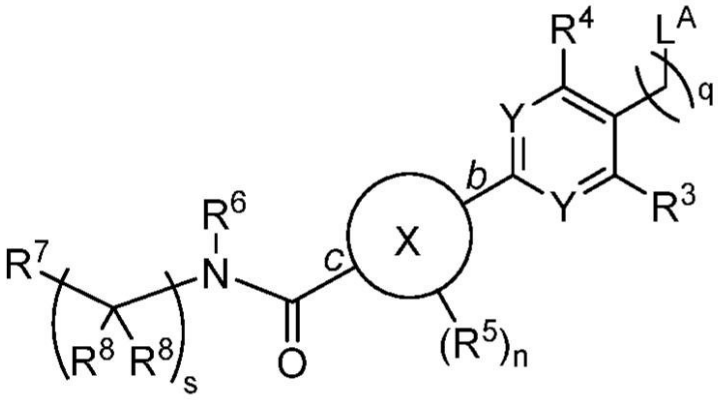
いくつかの実施形態において、$L^B$は－Ｎ（Ｒ$^6$）$L^2$－である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１５９】



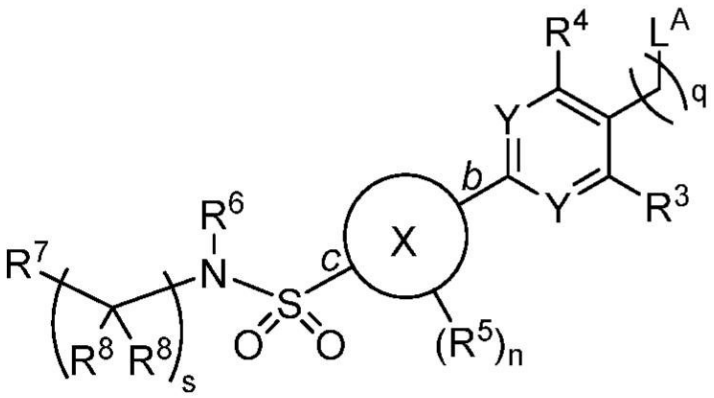
の化合物である。いくつかの実施形態において、Ｌ$^{2}$はＣ＝Ｏである。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６０】



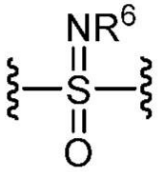
の化合物である。いくつかの実施形態において、Ｌ$^{2}$はＳ（＝Ｏ）$_{2}$である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６１】



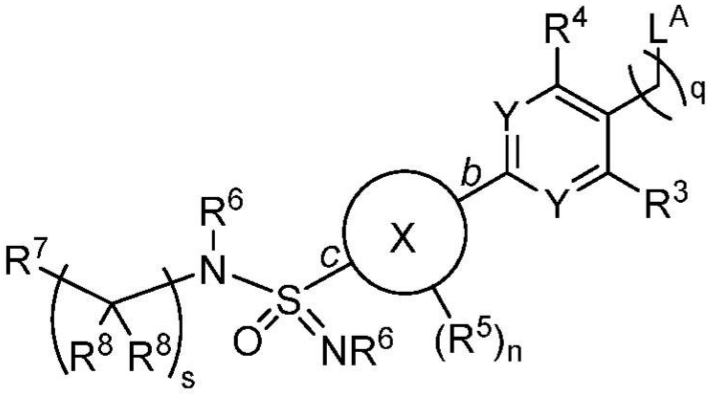
の化合物である。ある特定の態様において、Ｌ$^{2}$は

【化１６２】



である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６３】

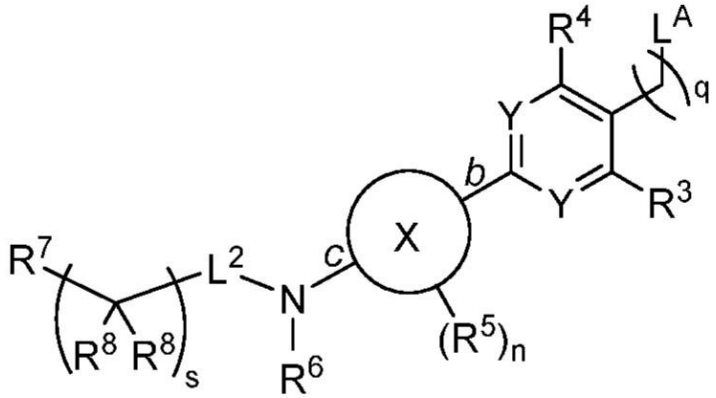


の化合物である。ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は独立的に水素である。いくつかの実施形態において、１つのＲ$^{6}$はメチルであり、１つのＲ$^{6}$は水素である。

【０１６８】

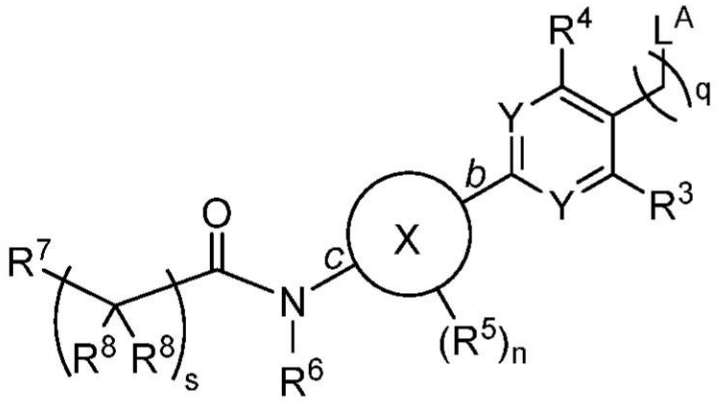
ある特定の実施形態において、Ｌ$^{B}$は－Ｌ$^{2}$Ｎ（Ｒ$^{6}$）－である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６４】



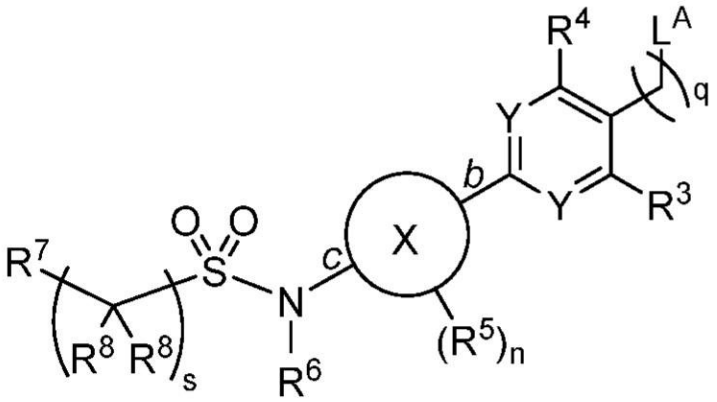
の化合物である。いくつかの実施形態において、Ｌ$^{2}$はＣ＝Ｏである。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６５】



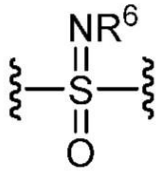
の化合物である。いくつかの実施形態において、$L^2$はS（＝O）$_2$である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６６】



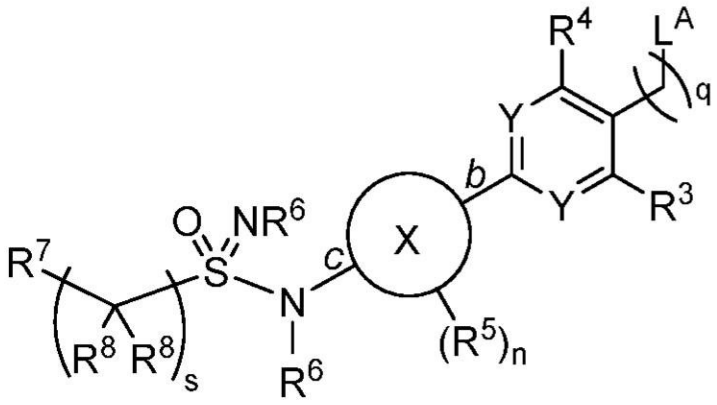
の化合物である。ある特定の態様において、$L^2$は

【化１６７】



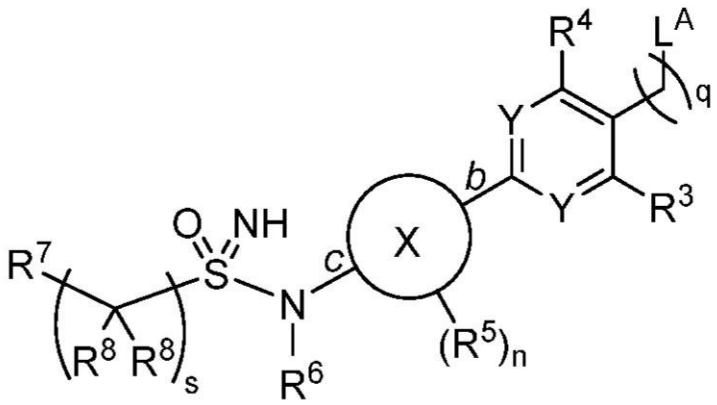
である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６８】



の化合物である。ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は水素である。いくつかの実施形態において、１つのＲ$^{6}$はメチルであり、１つのＲ$^{6}$は水素である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１６９】

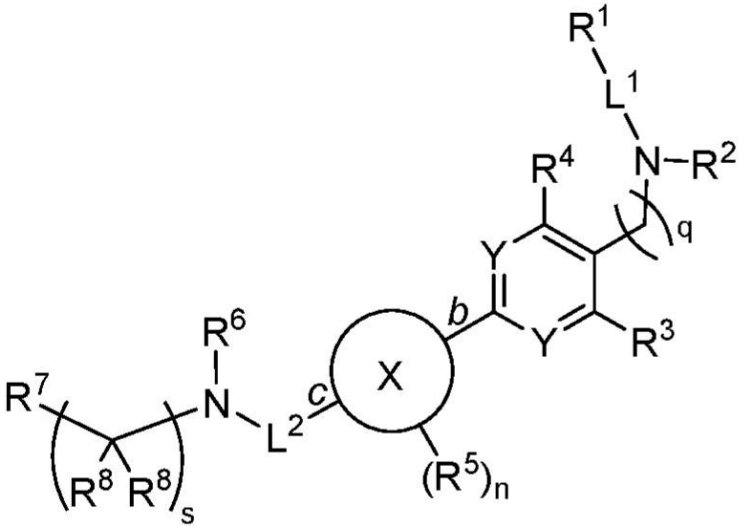


の化合物である。

【０１６９】

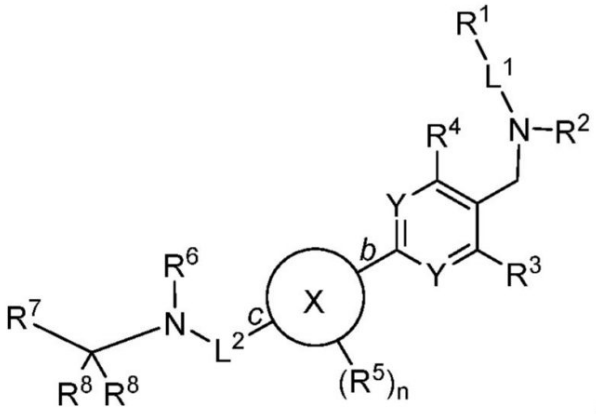
ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式（０’）：

【化１７０】

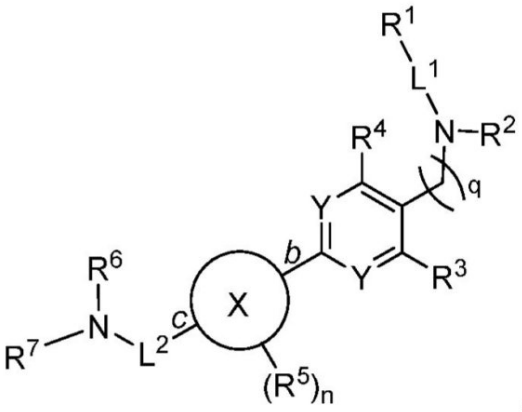


の化合物である。ある特定の実施形態において、式（０’）の化合物は、式：

【化１７１】

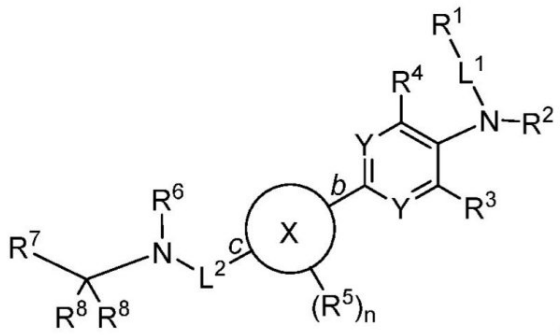
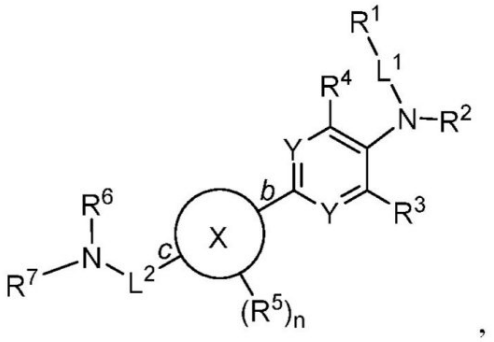
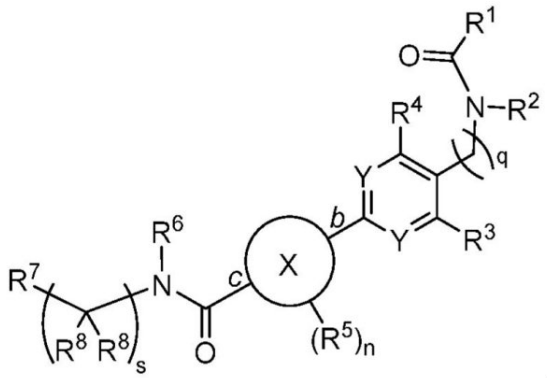
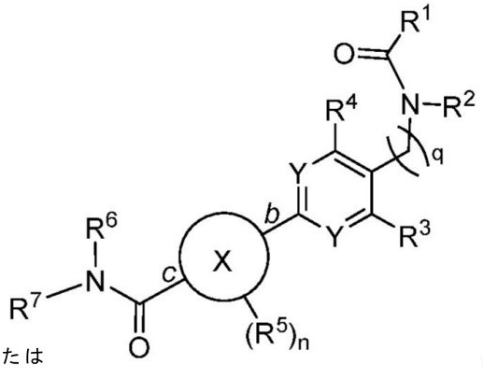


,



,

【化１７２】


,

,

，または

.

の化合物である。

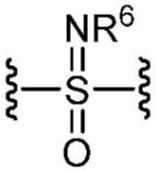
【０１７０】

ある特定の実施形態において、Ｌ$^{2}$はＣ（＝Ｏ）である。ある特定の実施形態において、Ｌ$^{2}$はＳ（＝Ｏ）$_{2}$である。

【０１７１】

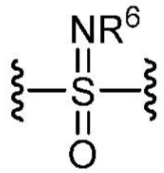
ある特定の実施形態において、Ｌ$^{2}$は

【化１７３】



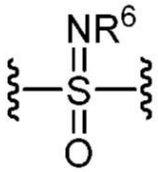
である。いくつかの実施形態において、Ｌ$^{2}$は

【化１７４】



であり、Ｒ$^{6}$は水素である。いくつかの実施形態において、Ｌ$^{2}$は

【化１７５】



であり、Ｒ$^{6}$はメチルである。

【０１７２】

ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は独立的に、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は独立的に水素である。ある特定の実施形態において、各Ｒ$^{6}$は独立的に、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、Ｍｅ）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{6}$の各事例は同じである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{6}$の各事例は異なる。

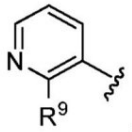
【０１７３】

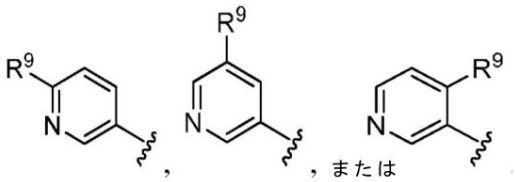
ある特定の実施形態において、Ｒ$^{6}$は、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{6}$は、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{6}$は水素である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{6}$は、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、Ｍｅ）である。

【０１７４】

ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３～７員単環式カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３～７員単環式ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換フェニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換５～６員単環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換ピリジニル、置換もしくは非置換ピリミジニル、または置換もしくは非置換ピリダジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換３－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は非置換３－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

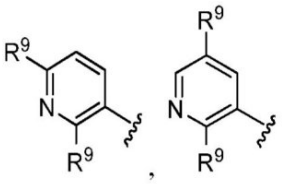
【化１７６】

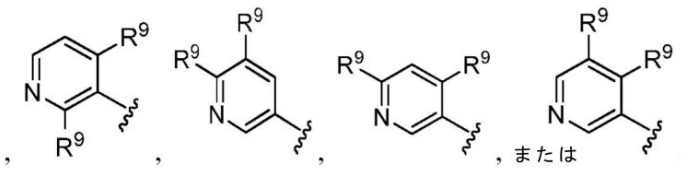

,


, , , または

である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

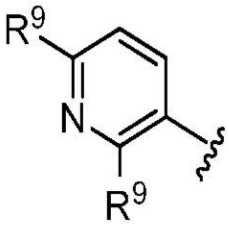
【化１７７】


,


, , , , または

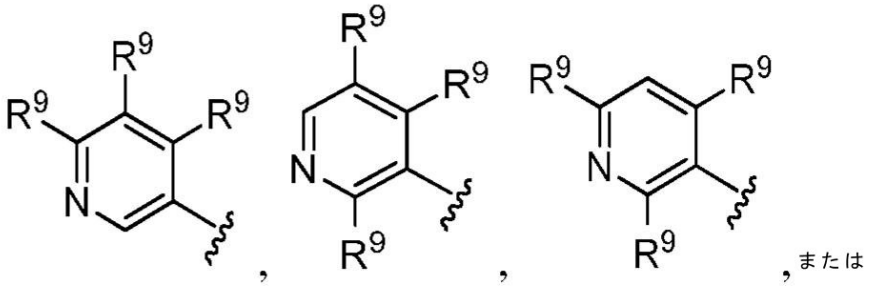
である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は

【化１７８】

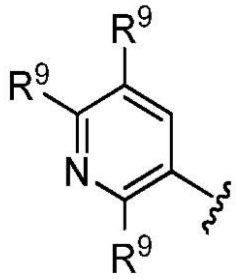


である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

【化１７９－１】

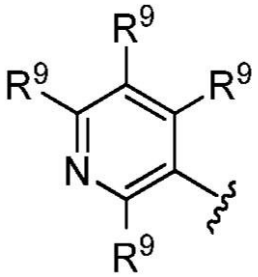

, , , または

【化１７９－２】



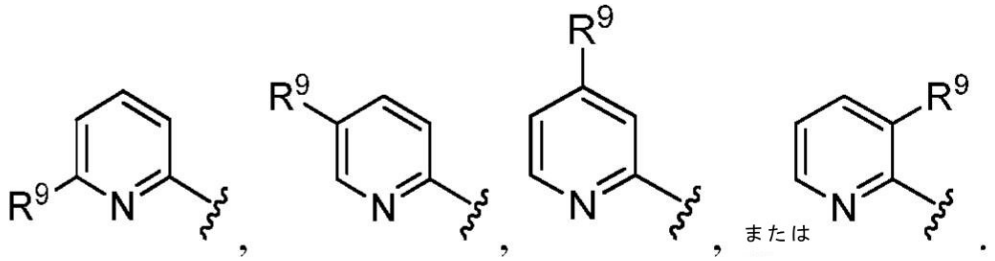
である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は

【化１８０】



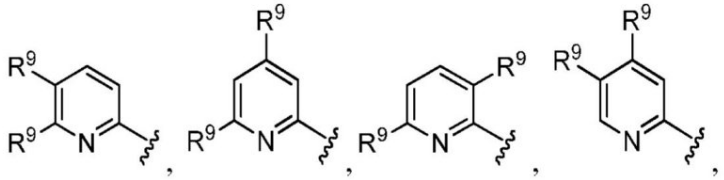
である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換２－ピリジニルまたは４－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、置換または非置換２－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は非置換２－ピリジニルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

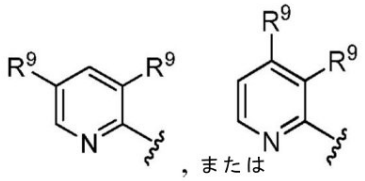
【化１８１】




である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

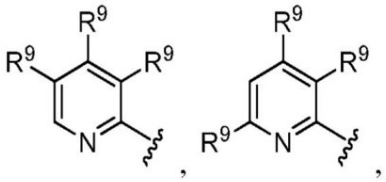
【化１８２】

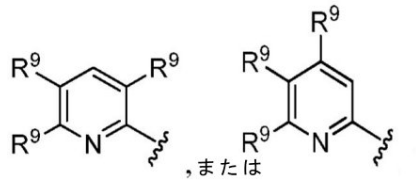





である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は、

【化１８３】

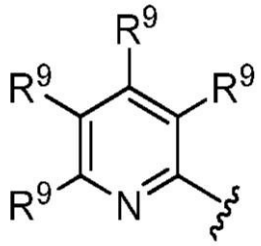




,または

である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{7}$は

【化１８４】



である。

【０１７５】

ある特定の実施形態において、Ｒ$^{8}$の各事例は独立的に、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{8}$の各事例は水素である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{8}$の少なくとも１つの事例は、ハロゲンまたは置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{8}$の少なくとも１つの事例は、非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、Ｍｅ）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{8}$の少なくとも１つの事例は、ハロゲンの少なくとも１つの事例（例えば、Ｆ）で置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。

【０１７６】

Ｒ$^{9}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は水素である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の各事例は水素である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は水素ではない。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$が水素である事例はない。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例はハロゲンである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例はＦである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例はＣｌである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例はＭｅである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、Ｅｔ、Ｐｒ、またはＢｕである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、フッ素化Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、フッ素化メチル、例えば、－ＣＦ$_{3}$）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は－ＯＲ$^{a}$である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は－ＯＨである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、－Ｏ（置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）（例えば、－ＯＭｅ）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は－ＮＨ$_{2}$である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少

なくとも１つの事例は、－ＮＨＲ$^{a}$（例えば、－ＮＨ（置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）、例えば、－ＮＨＭｅ）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、－Ｎ（置換または非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$、例えば、－Ｎ（Ｍｅ）$_{2}$）である。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は－ＣＮである。ある特定の実施形態において、Ｒ$^{9}$の少なくとも１つの事例は、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、または－ＯＲ$^{a}$である。

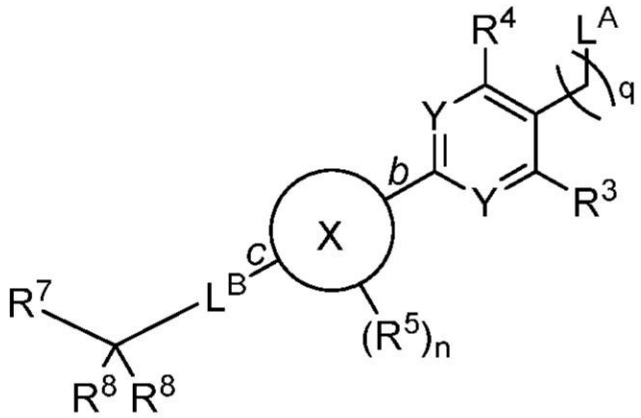
【０１７７】

いくつかの実施形態において、ｓは１である。ある特定の実施形態において、ｓは０である。

【０１７８】

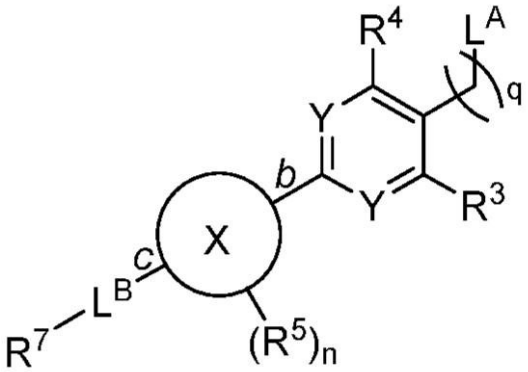
ある特定の実施形態において、ｓは１である。いくつかの実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１８５】



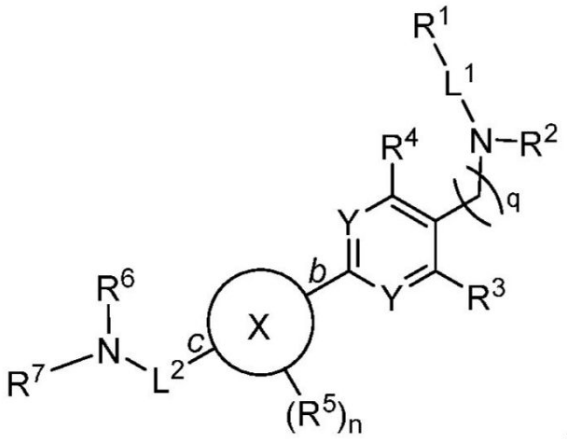
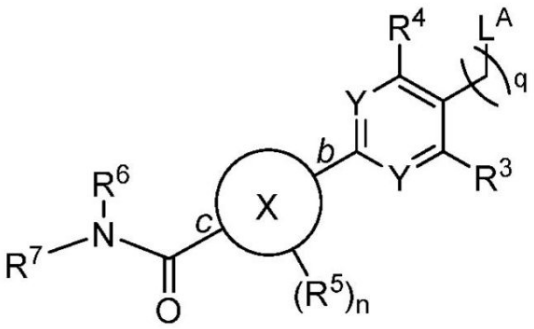

の化合物である。いくつかの実施形態において、ｓは０である。ある特定の実施形態において、式（０）の化合物は、式：

【化１８６】

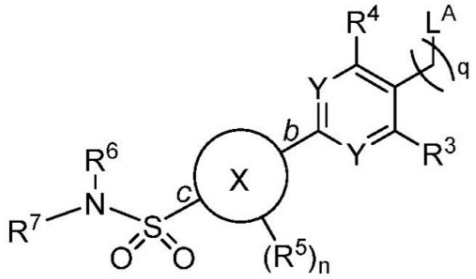
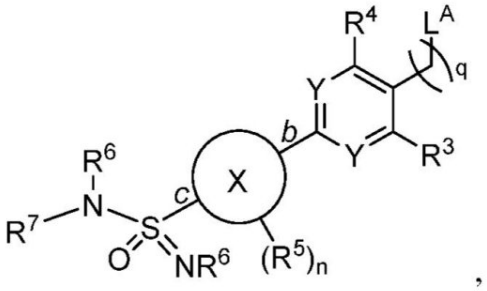
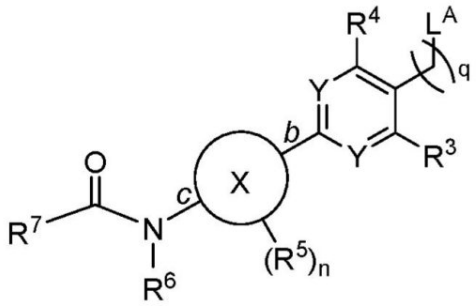
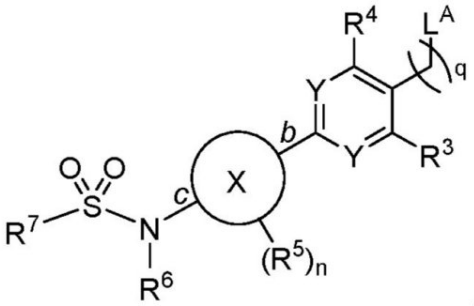
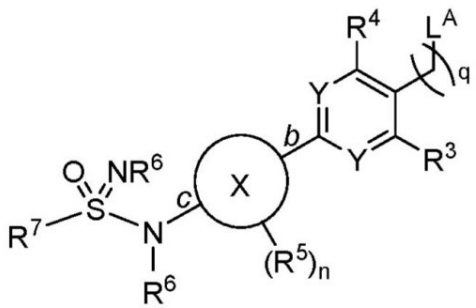



の化合物である。いくつかの実施形態において、ｓは０であり、式（０）の化合物は、

【化１８７】


,


【化１８８】

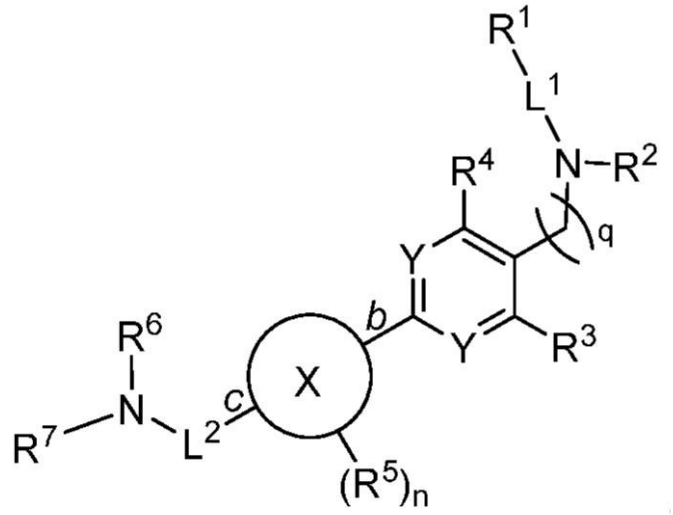

,

,

,

，及び

.

からなる式の群より選択される。

【０１７９】

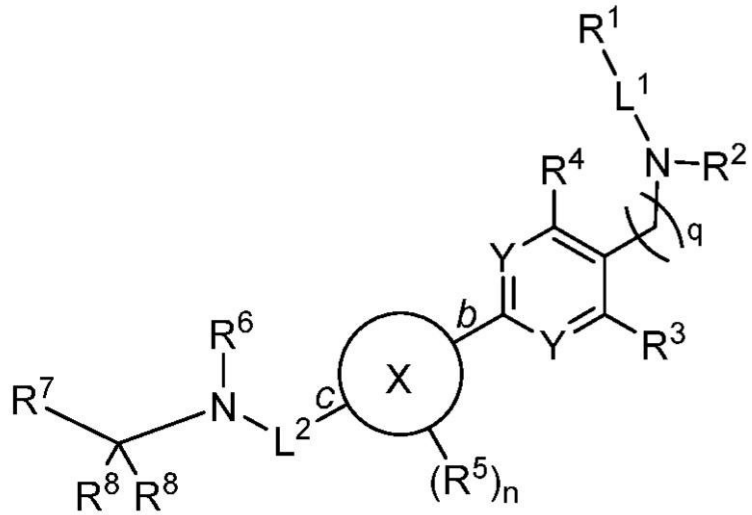
ある特定の実施形態において、ｓは１である。いくつかの実施形態において、式（０’）の化合物は、式：

【化１８９】



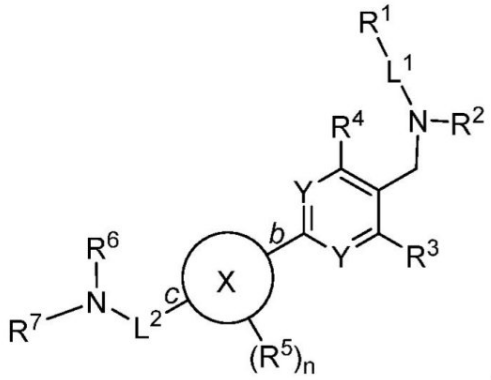
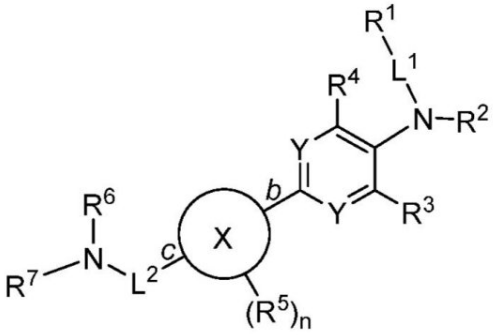
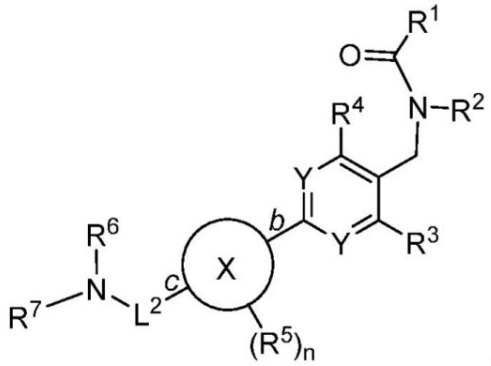
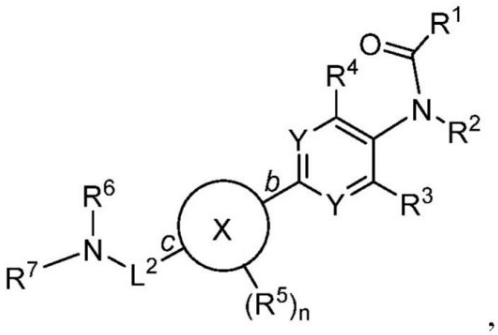
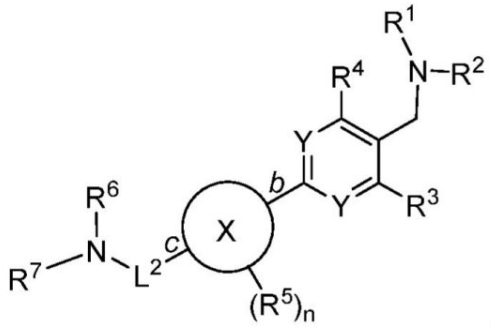
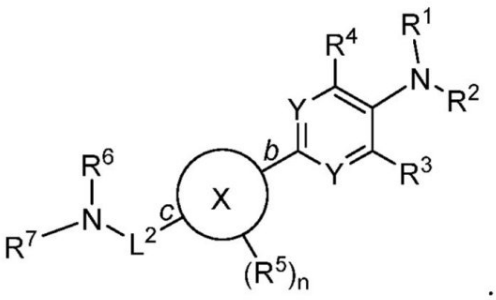
の化合物である。いくつかの実施形態において、ｓは０である。ある特定の実施形態において、式（０’）の化合物は、式：

【化１９０】



の化合物である。いくつかの実施形態において、ｓは０であり、式（０’）の化合物は、

【化１９１】

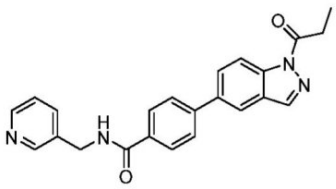
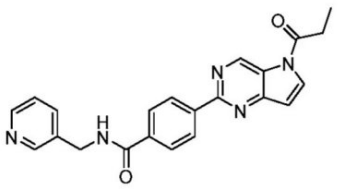
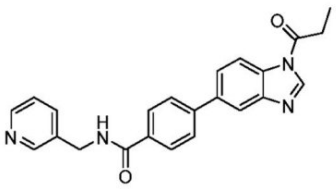
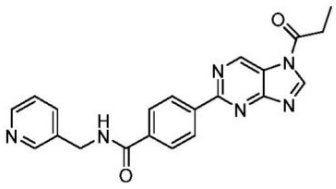
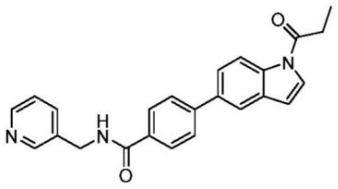

,

,

,

,

, 及び

.

からなる式の群より選択される。

【０１８０】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９２】

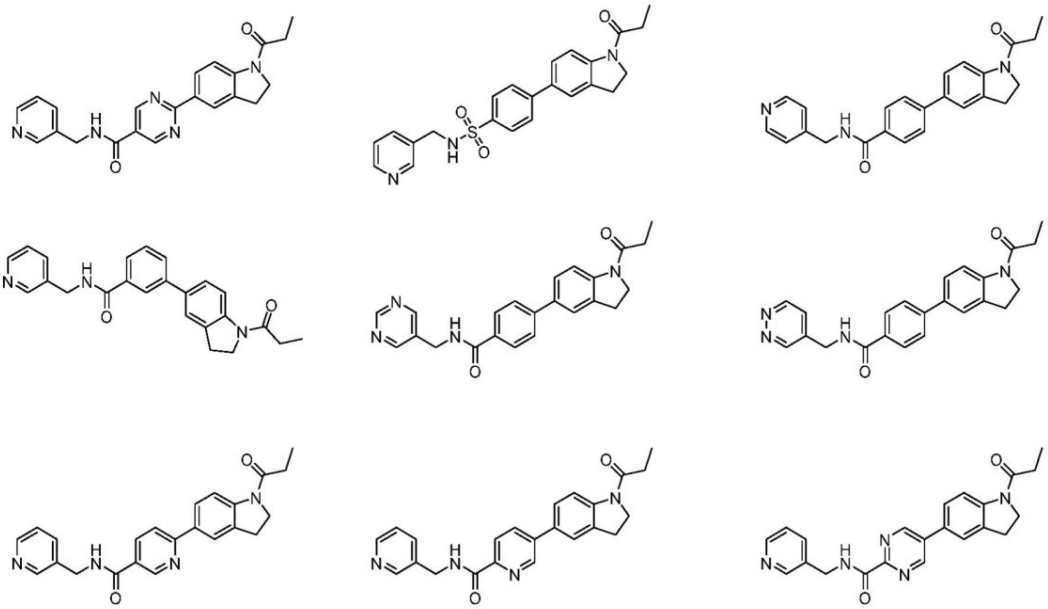






またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８１】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９３】

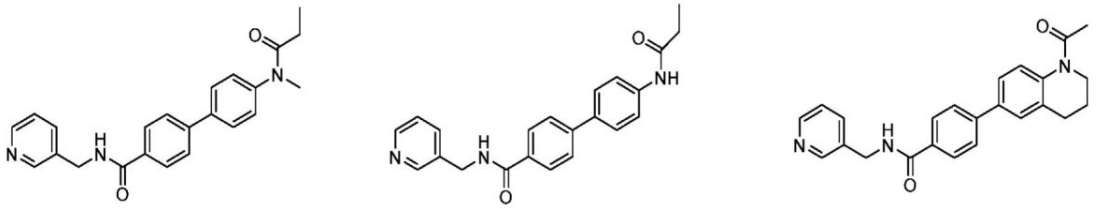


またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８２】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９４】

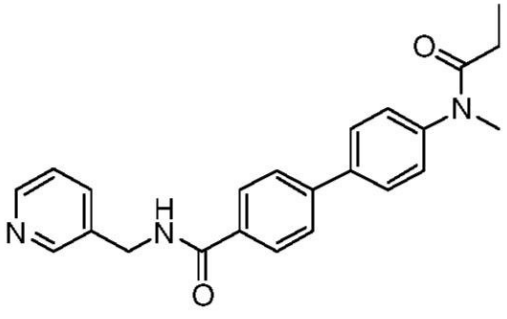


またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８３】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９５】



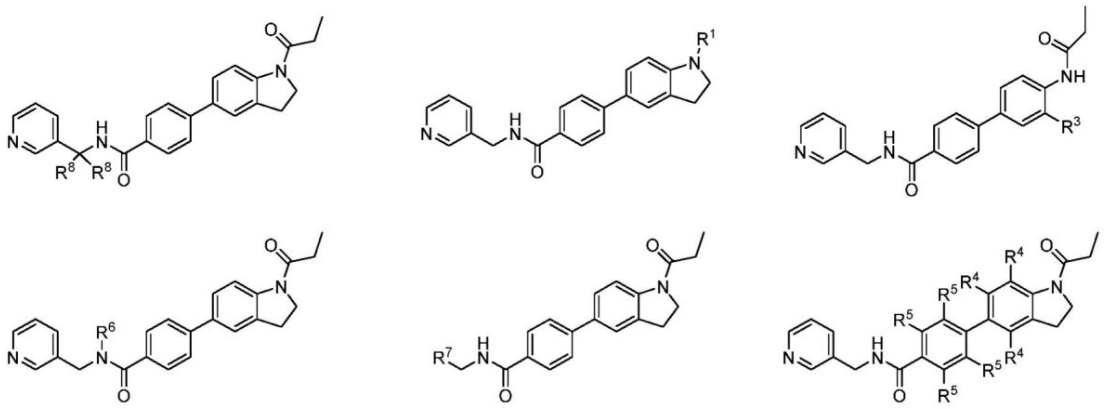
またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立

体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８４】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９６】

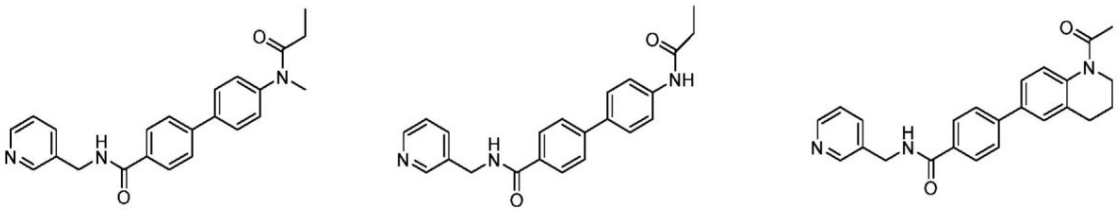


またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８５】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９７】

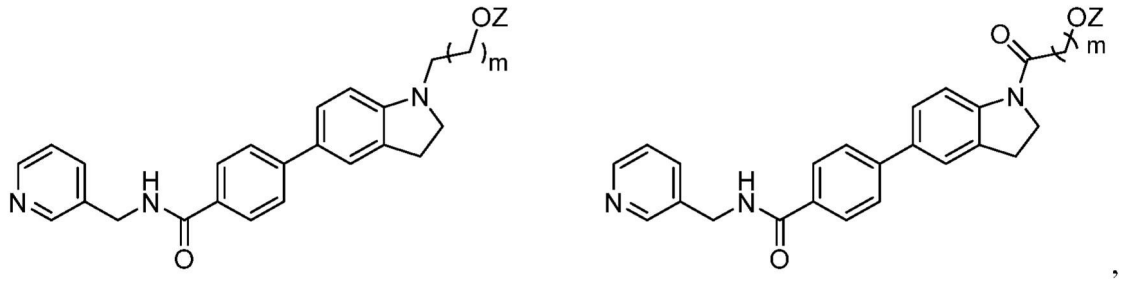


またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８６】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化１９８】



，

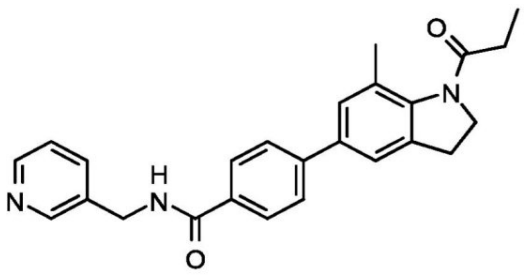
またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグであり、式中、Ｚは、水素または置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

ｍは、１、２、３、４、５、または６である。

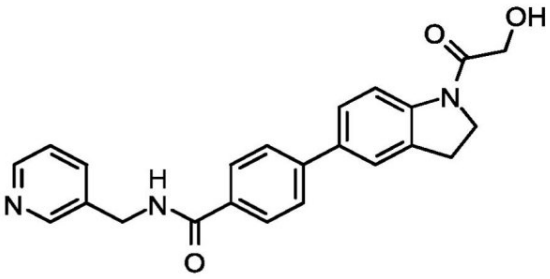
【０１８７】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

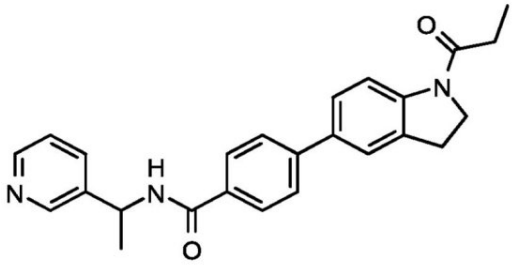
【化１９９】



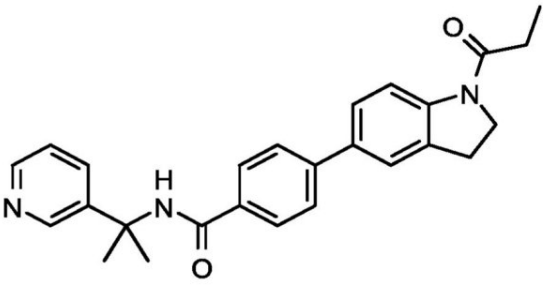
I-17,



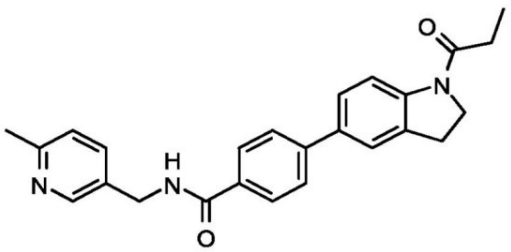
I-47,



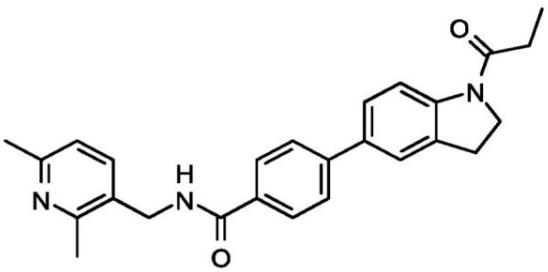
I-57,



I-58,

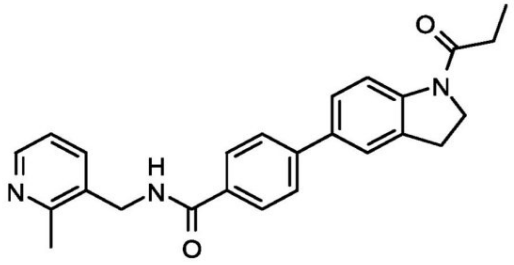


I-59,



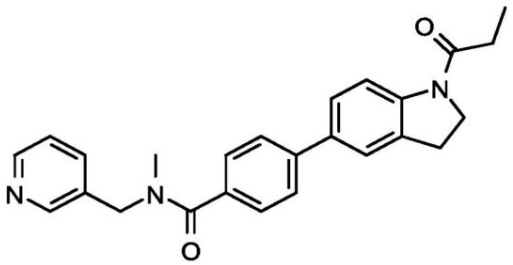
I-60,

【化２００】



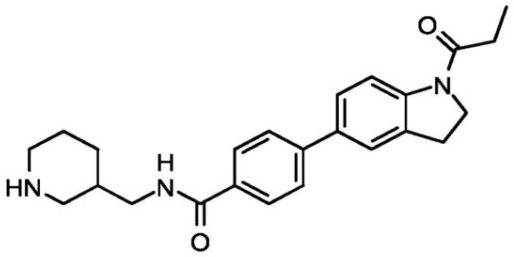
,

**I-61**



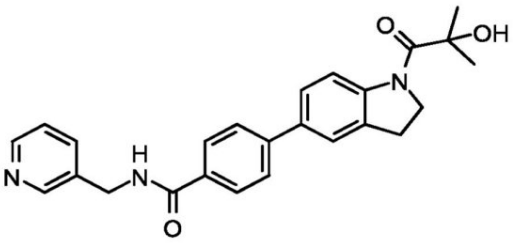
,

**I-62**



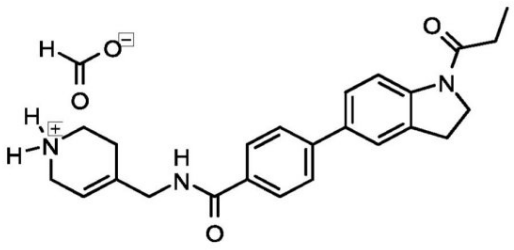
,

**I-63**

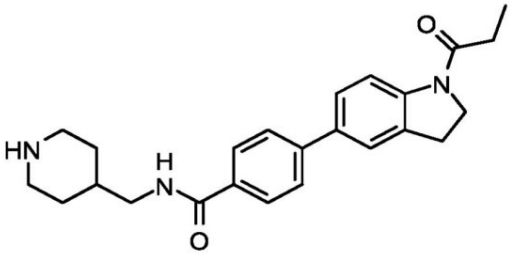


,

**I-68**



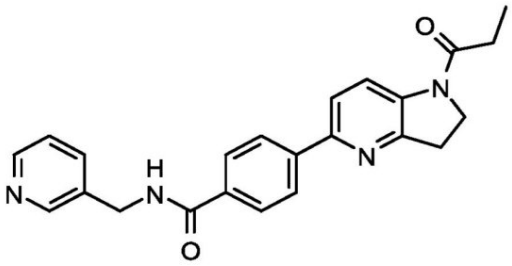
**I-69** のモノホルメート塩、



,

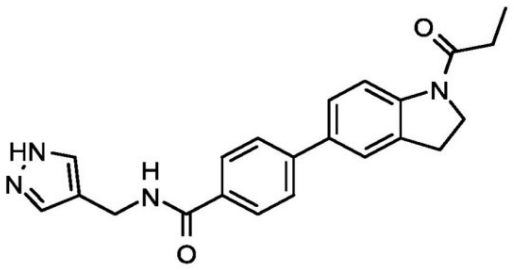
**I-70**

【化２０１】



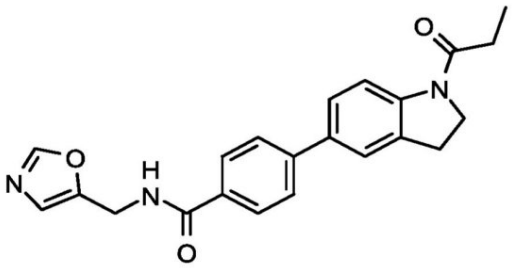
,

I-71



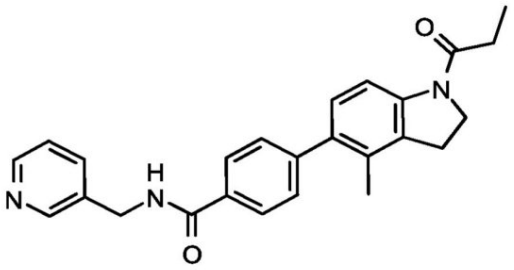
,

I-72



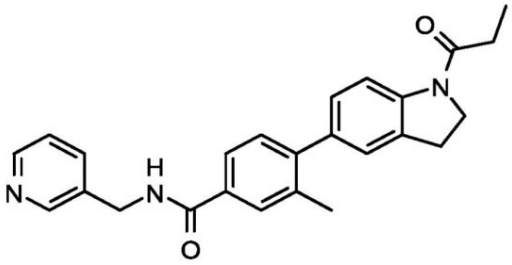
,

I-73



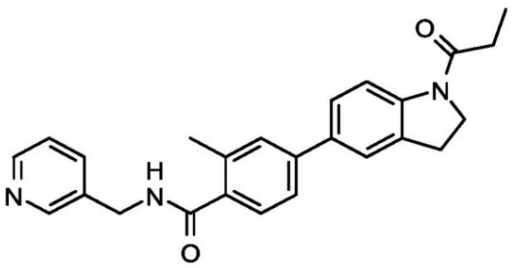
,

I-80



,

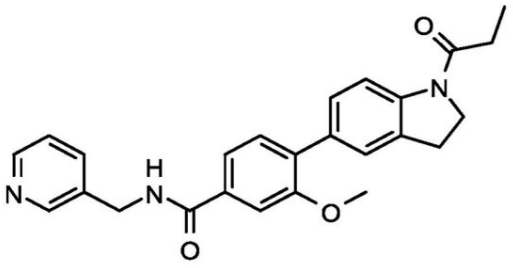
I-91



,

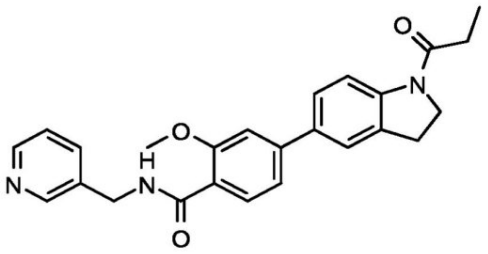
I-93

【化２０２】



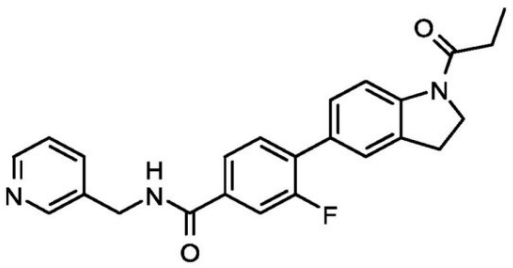
,

I-94



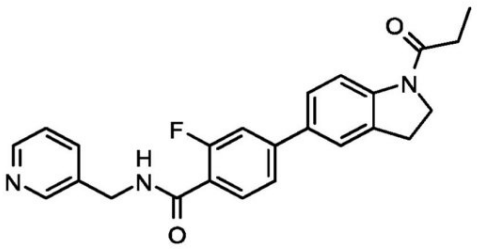
,

I-96



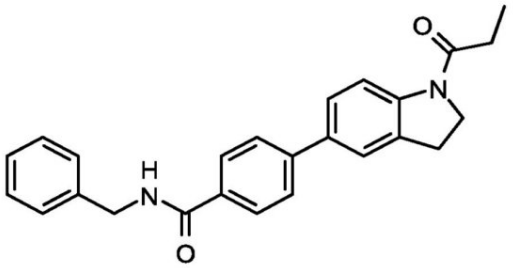
,

I-97



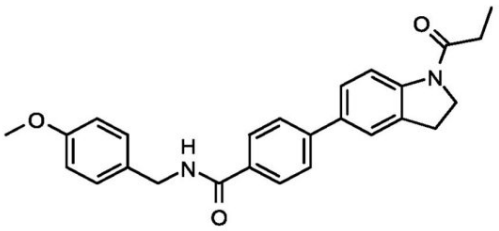
,

I-98



,

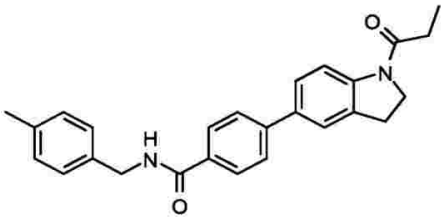
I-152



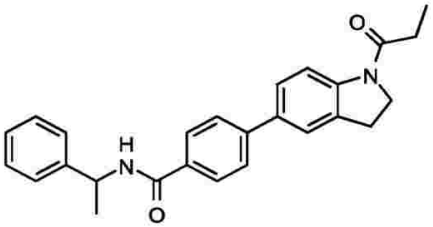
,

I-156

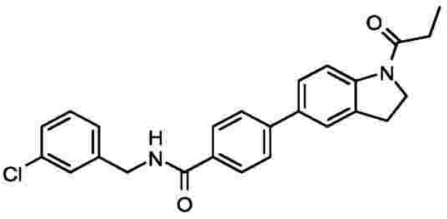
【化２０３】



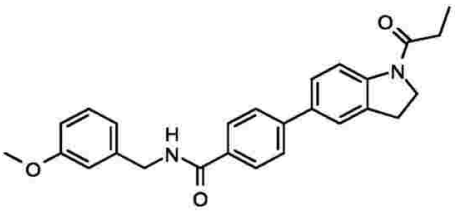
I-157



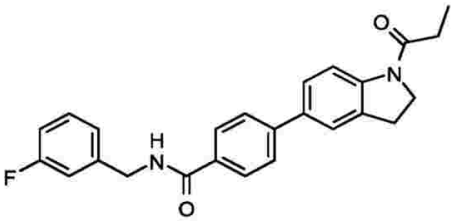
I-160



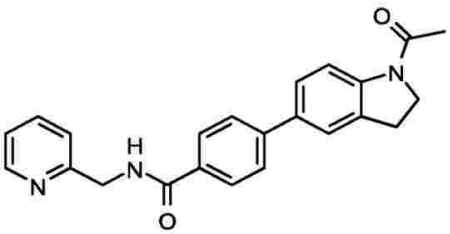
I-168



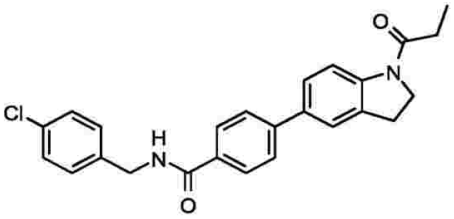
I-171



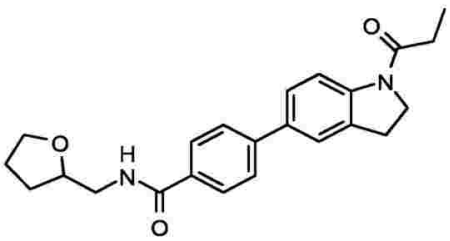
I-174



I-175

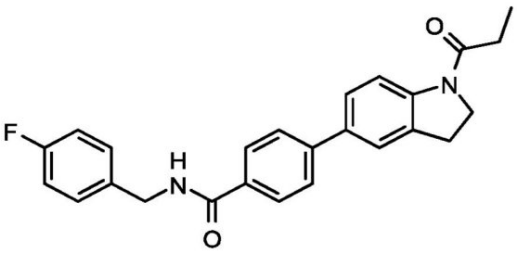


I-176



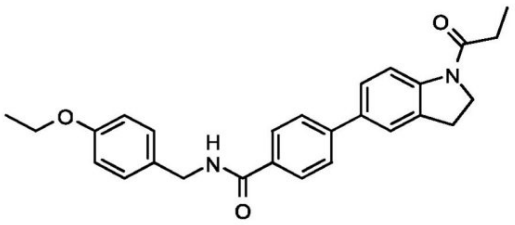
I-178

【化２０４】



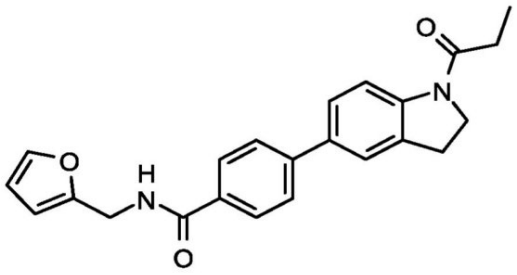
,

**I-179**



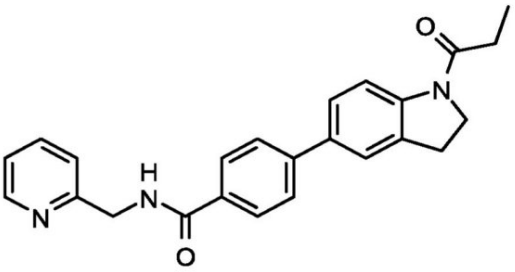
,

**I-180**



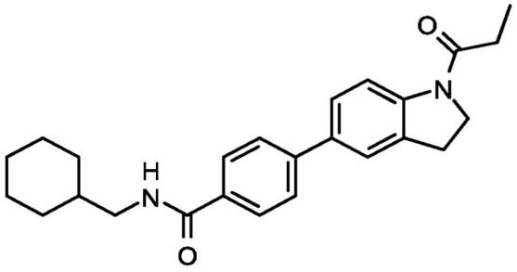
,

**I-181**



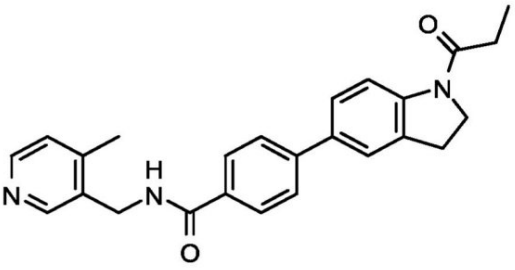
,

**I-185**



,

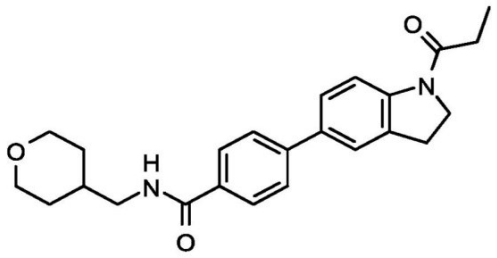
**I-186**



,

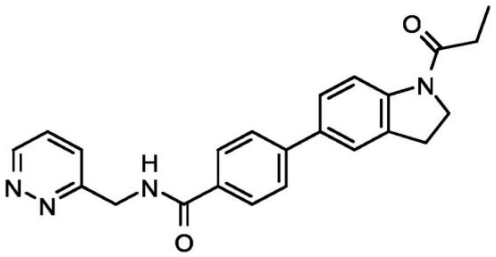
**I-188**

【化２０５】



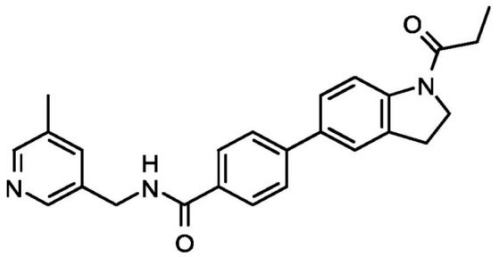
,

I-191



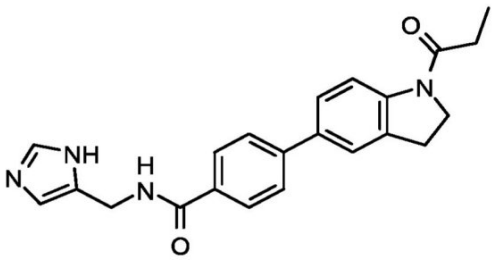
,

I-197



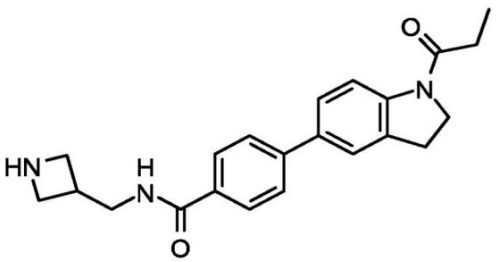
,

I-198



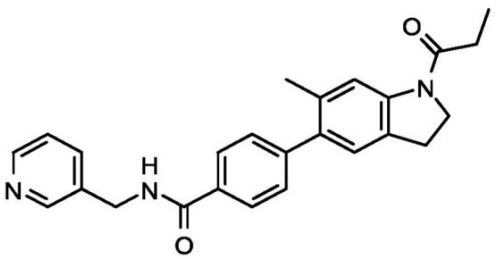
,

I-199



,

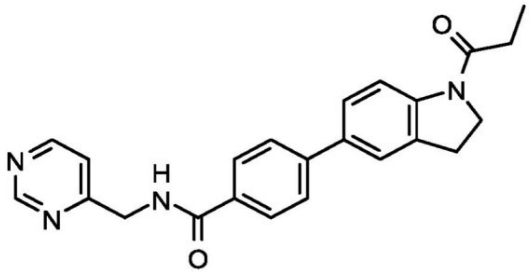
I-200



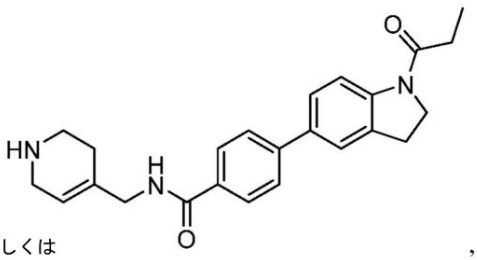
,

I-203

【化２０６】



，もしくは



，

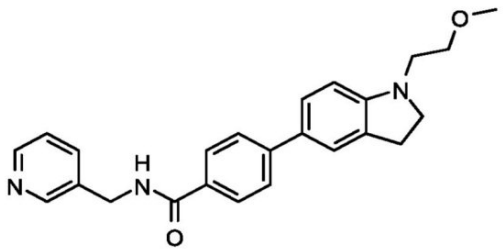
I-204　　I-69

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

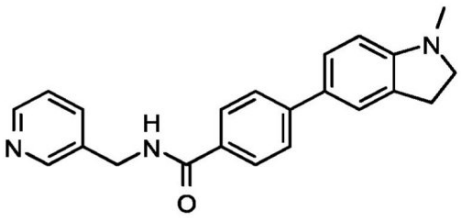
【０１８８】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化２０７】



もしくは



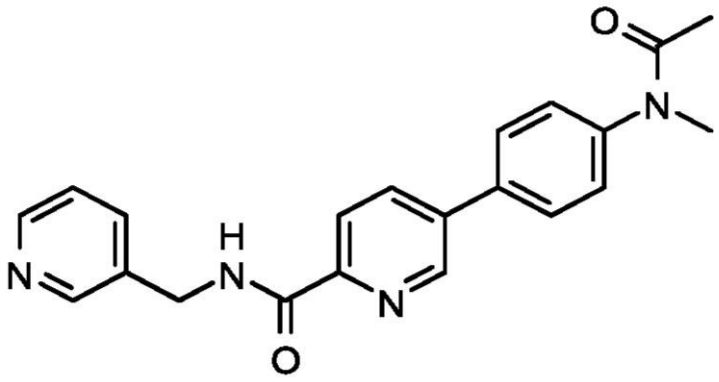
I-53　　I-75

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１８９】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化２０８】



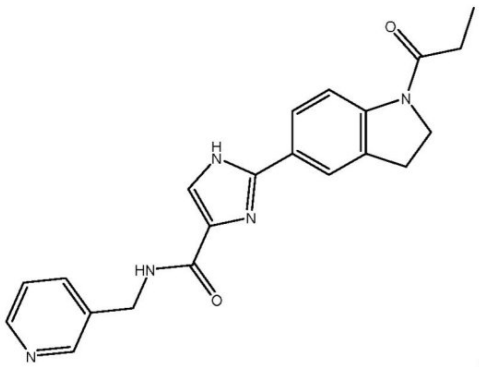
I-202

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１９０】

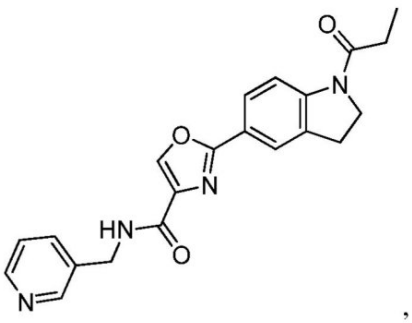
ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化２０９】



I-208

、もしくは



I-187

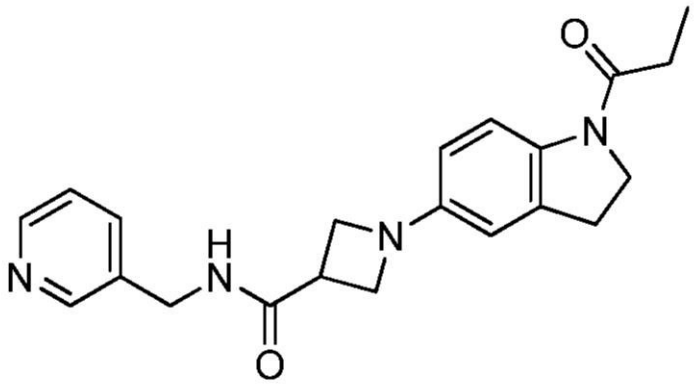
、

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１９１】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化２１０】



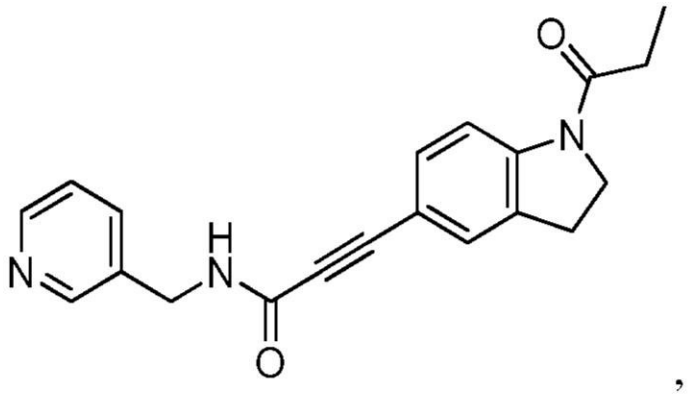
I-209

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１９２】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の式の化合物：

【化２１１】



I-201

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０１９３】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物（本明細書で説明される化合物）は、式（０）もしくは（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、式（０）もしくは（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、式（０）もしくは（０’）の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【０１９４】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物（本明細書で説明される化合物）は、式（（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容

される塩、互変異性体、もしくは立体異性体である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【０１９５】

本開示の化合物は、安全なｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬理学的プロファイルを有し得る。本開示の化合物は、ある特定の類似する既知の化合物と比較して、より安全な（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも５０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも５００％、または少なくとも１，０００％、より安全な）ｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬理学的プロファイルを有し得る。

【０１９６】

本開示の化合物は、高い水溶性を有し得る。本開示の化合物は、ある特定の類似する既知の化合物と比較して、より高い（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも５０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも５００％、または少なくとも１，０００％、より高い）水溶性を有し得る。

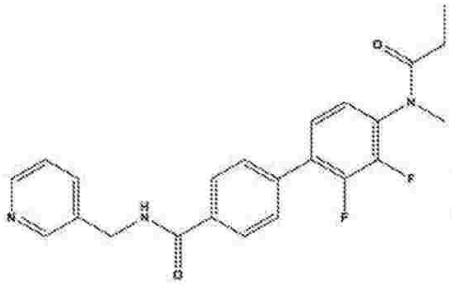
【０１９７】

本開示の化合物は、高いミクロソーム安定性を有し得る。本開示の化合物は、ある特定の類似する既知の化合物と比較して、より高い（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも５０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも５００％、または少なくとも１，０００％、より高い）ミクロソーム安定性を有し得る。

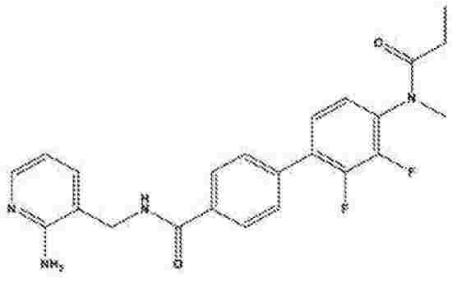
【０１９８】

本開示の例示的な化合物としては、表Ａ、表５の化合物、及び以下の化合物が挙げられる。

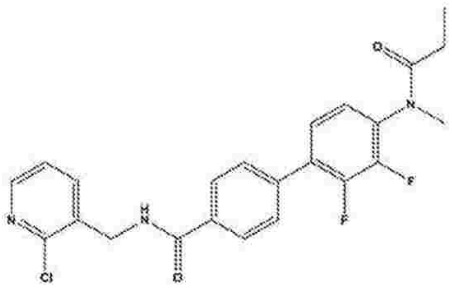
【化２１２】



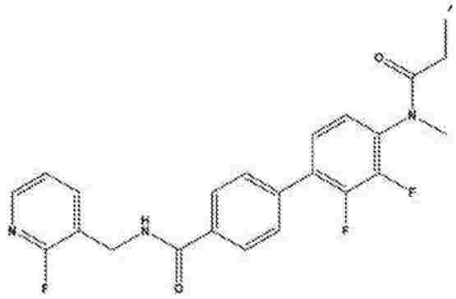
I-T 460



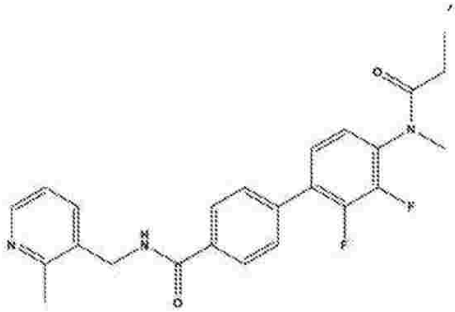
I-T 461



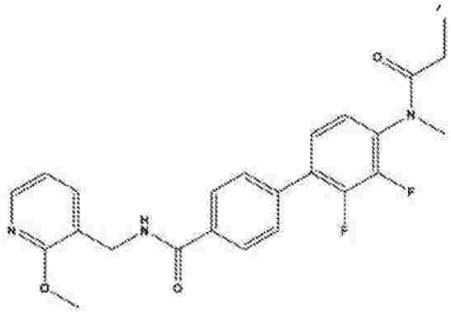
I-T 462



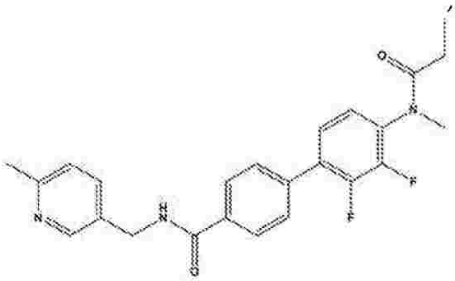
I-T 463



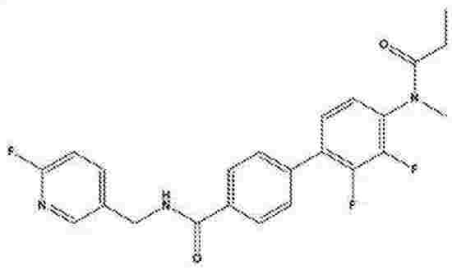
I-T 464



I-T 465

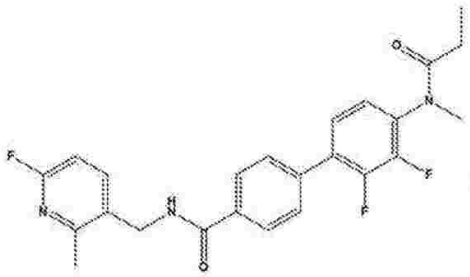


I-T 466

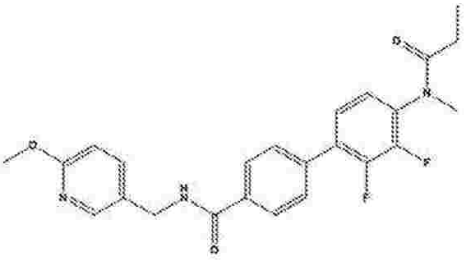


I-T 467

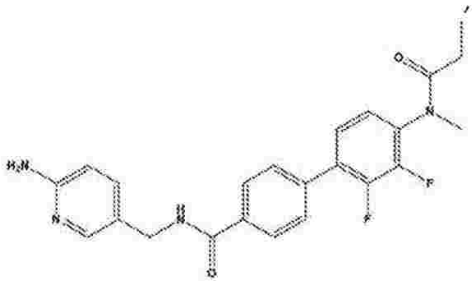
【化２１３】



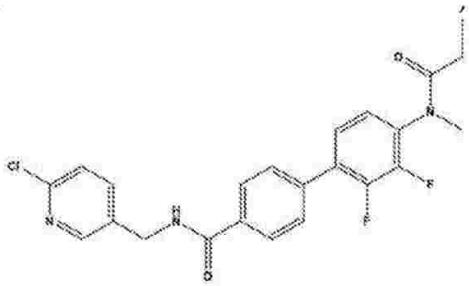
I-T 468



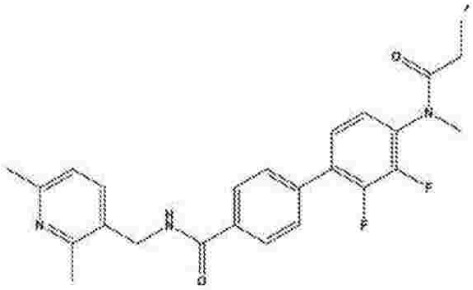
I-T 469



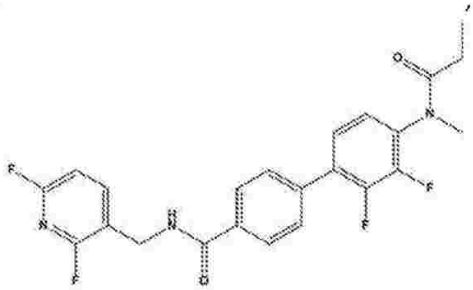
I-T 470



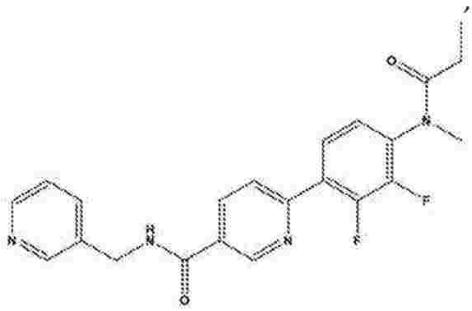
I-T 471



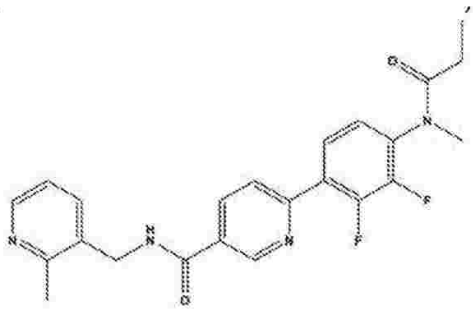
I-T 472



I-T 473

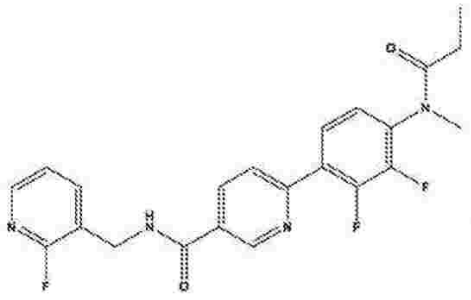


I-T 474

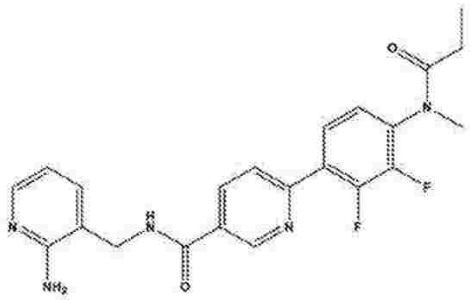


I-T 475

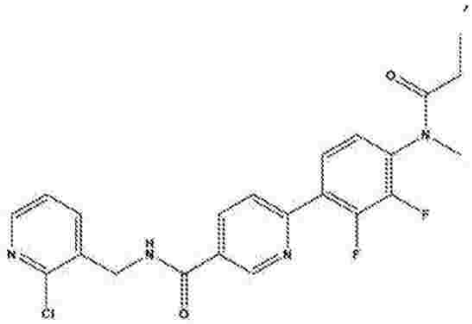
【化２１４】



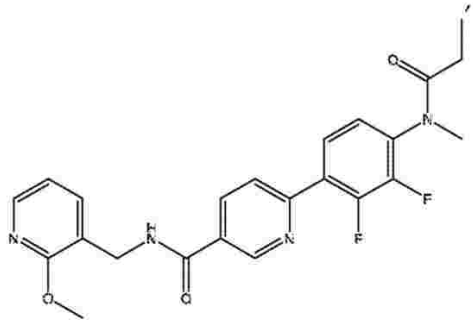
I-T 476



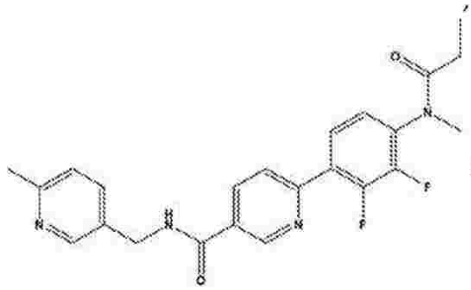
I-T 477



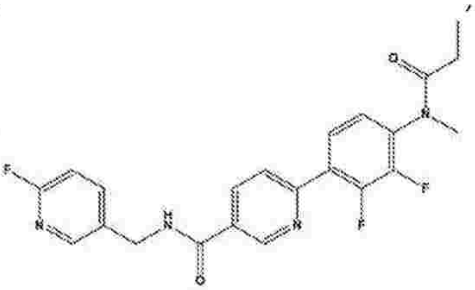
I-T 478



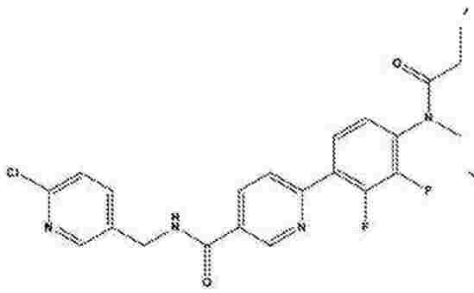
I-T 479



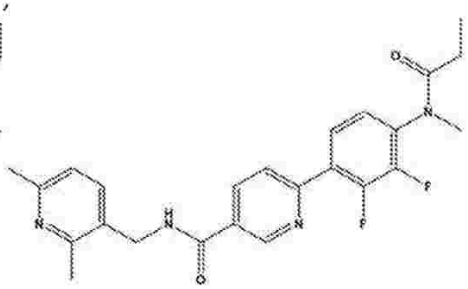
I-T 480



I-T 481

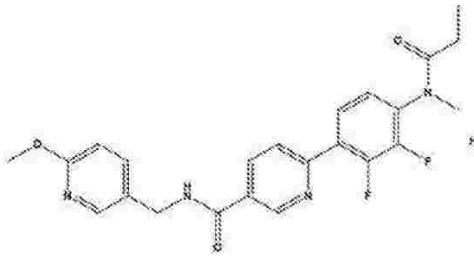


I-T 482

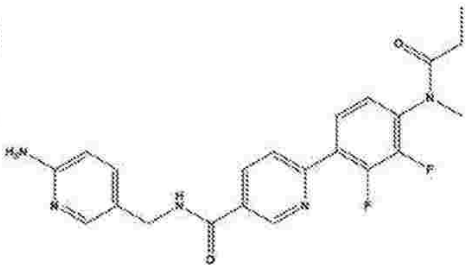


I-T 483

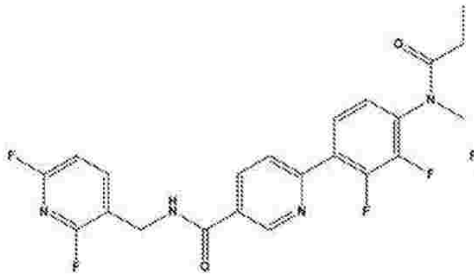
【化２１５】



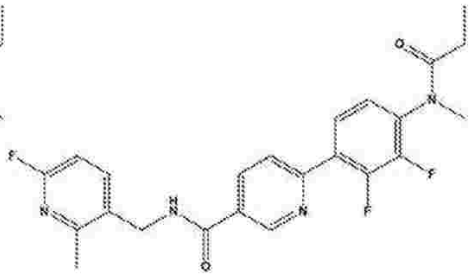
I-T 484



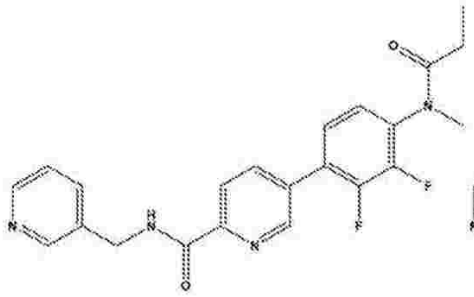
I-T 485



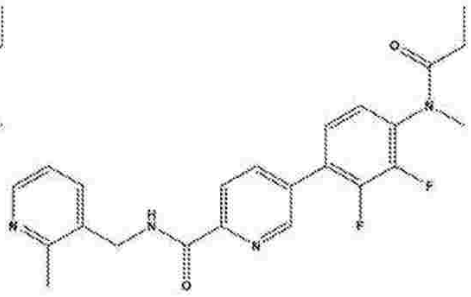
I-T 486



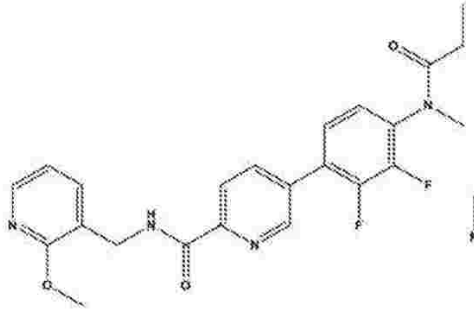
I-T 487



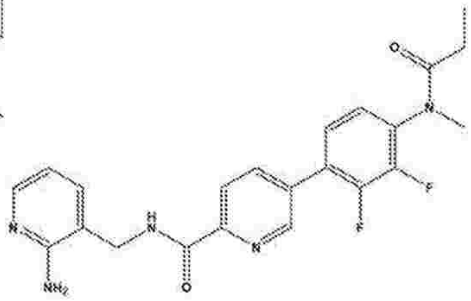
I-T 488



I-T 489

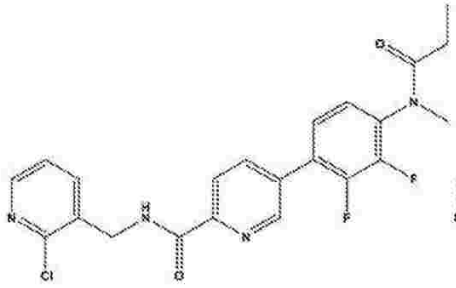


I-T 490

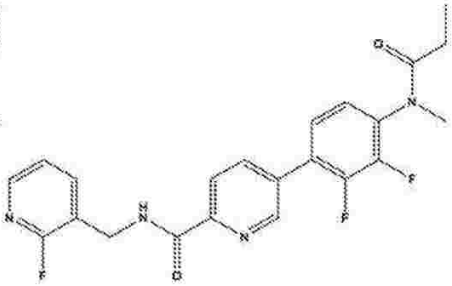


I-T 491

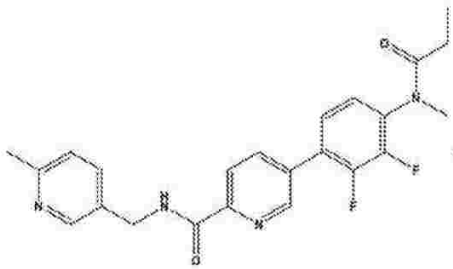
【化２１６】



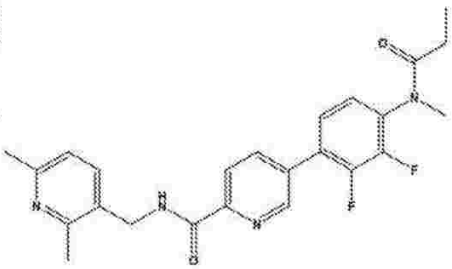
I-T 492



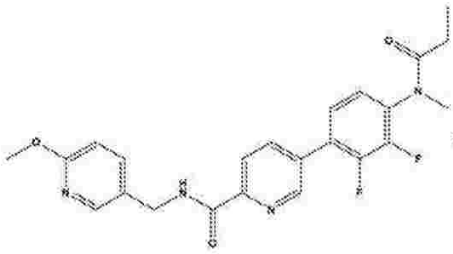
I-T 493



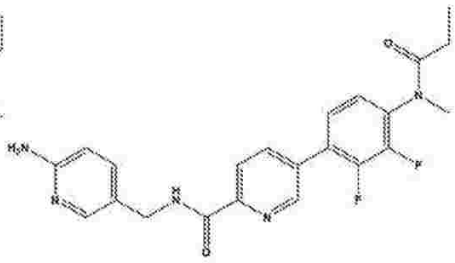
I-T 494



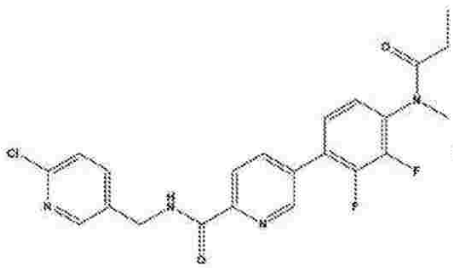
I-T 495



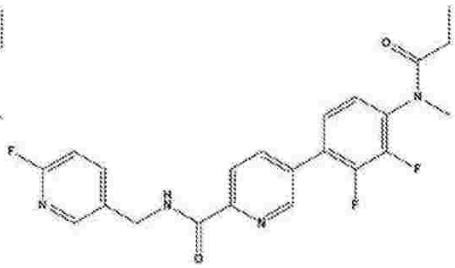
I-T 496



I-T 497

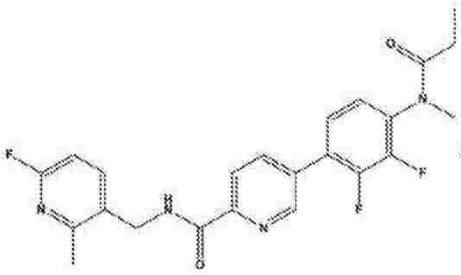


I-T 498

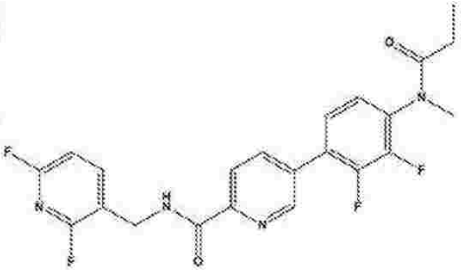


I-T 499

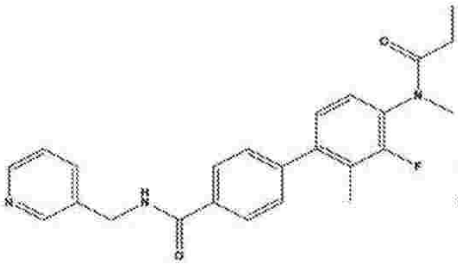
【化２１７】



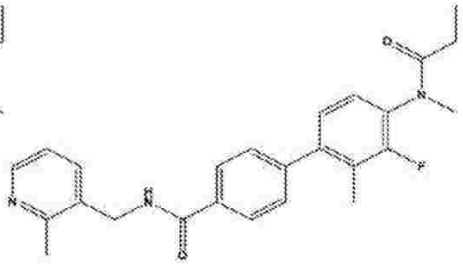
I-T 500



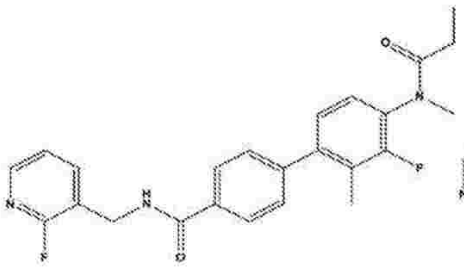
I-T 501



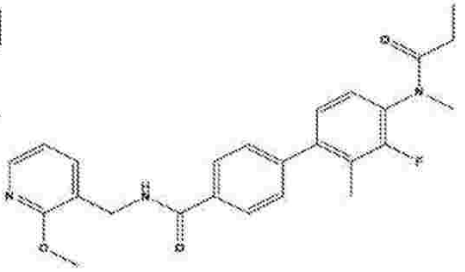
I-T 502



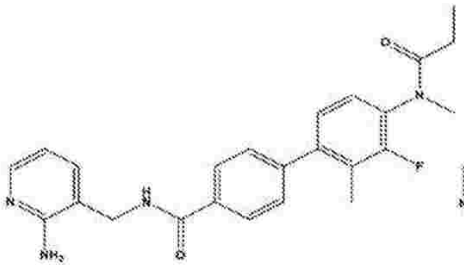
I-T 503



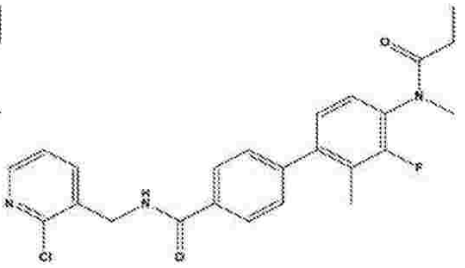
I-T 504



I-T 505

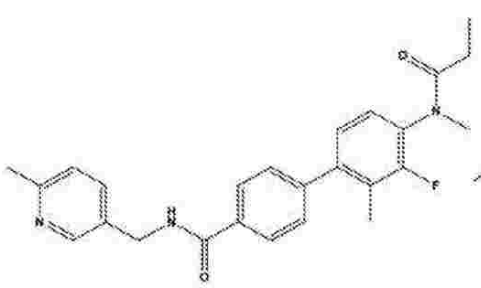


I-T 506

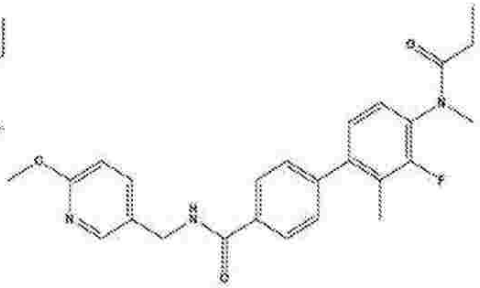


I-T 507

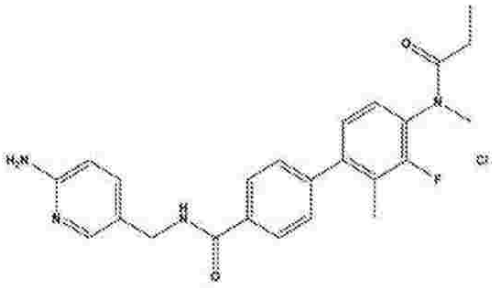
【化２１８】



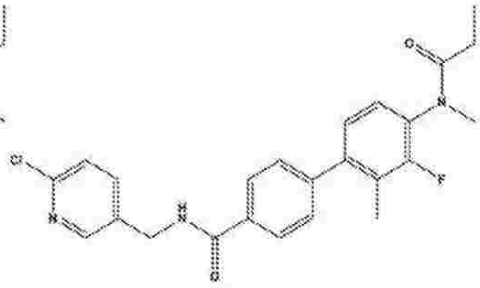
I-T 508



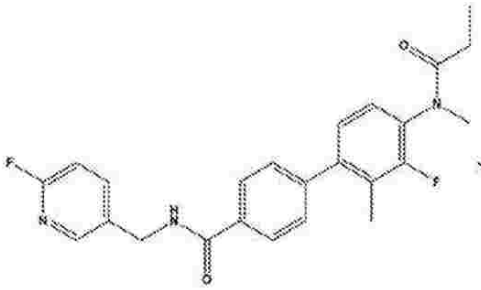
I-T 509



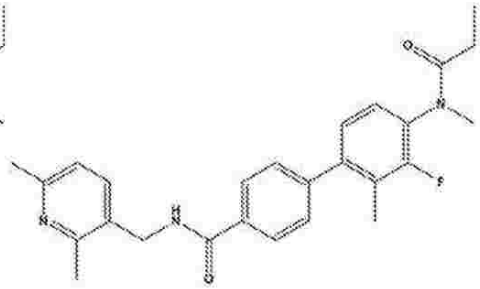
I-T 510



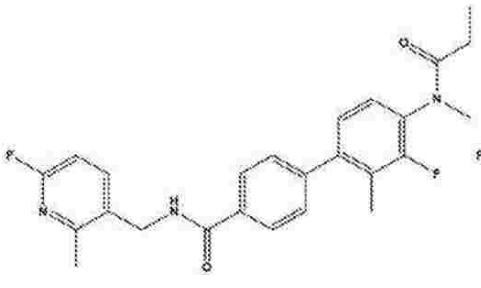
I-T 511



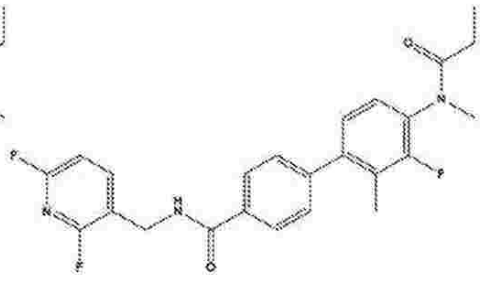
I-T 512



I-T 513

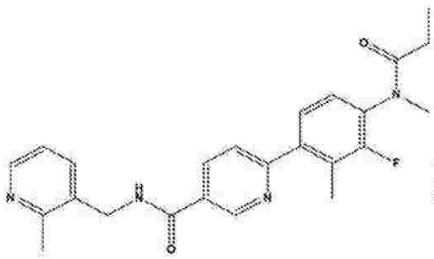


I-T 514

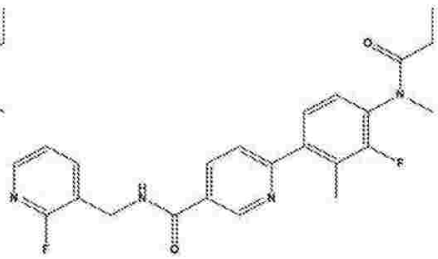


I-T 515

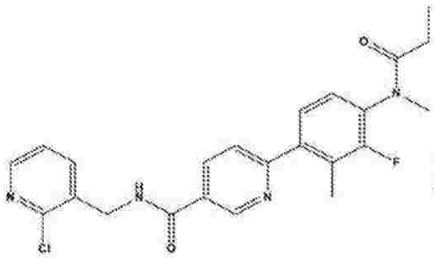
【化２１９】



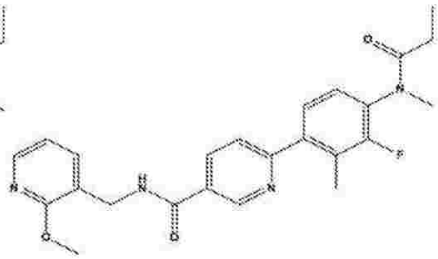
I-T516



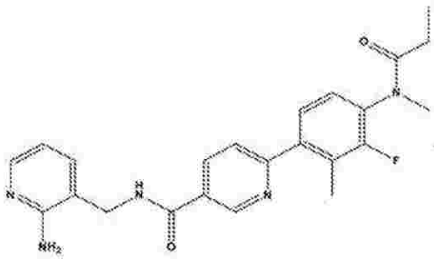
I-T517



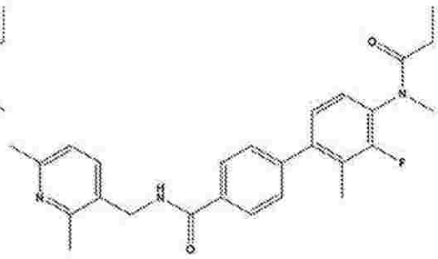
I-T518



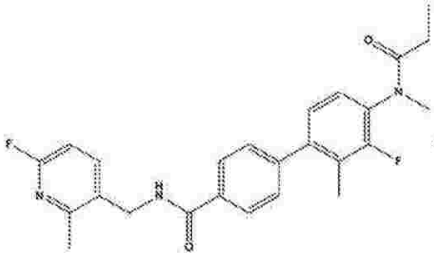
I-T519



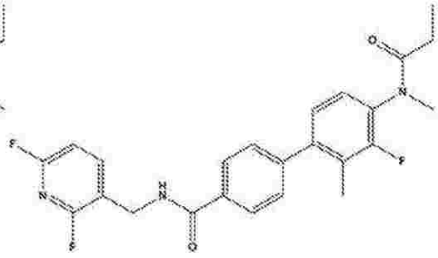
I-T520



I-T521

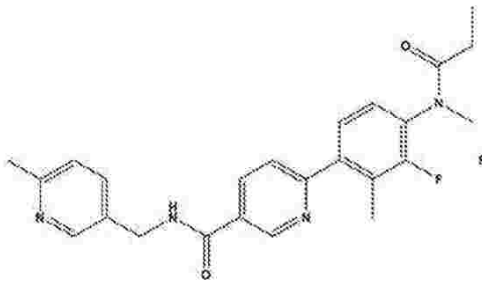


I-T522

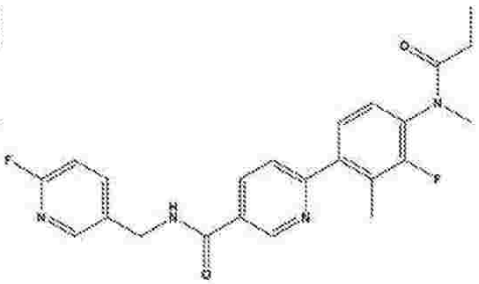


I-T523

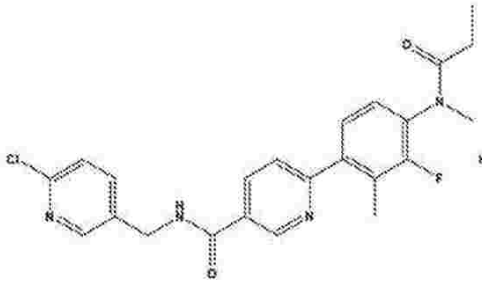
【化２２０】



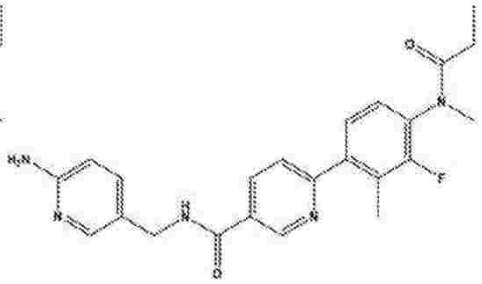
I-T 524



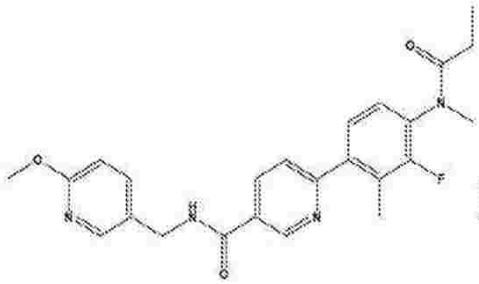
I-T 525



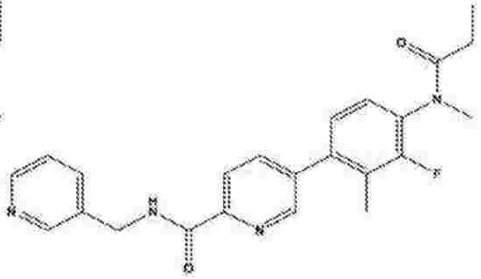
I-T 526



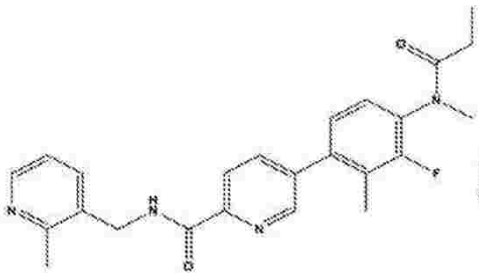
I-T 527



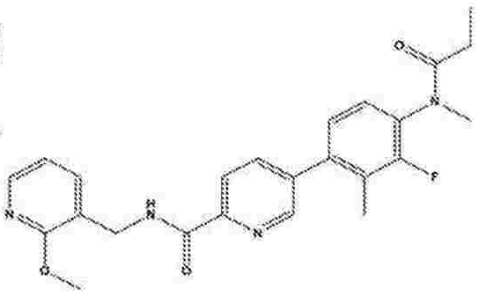
I-T 528



I-T 529

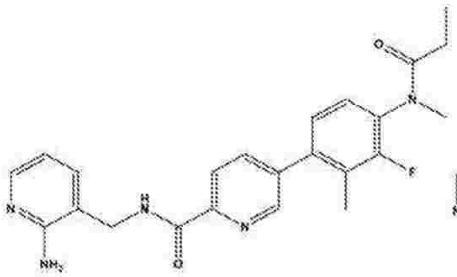


I-T 530

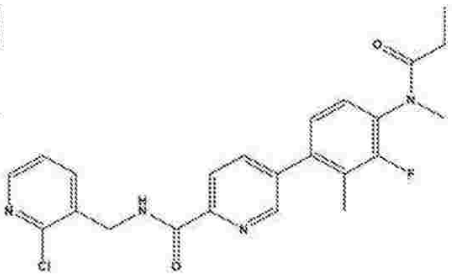


I-T 531

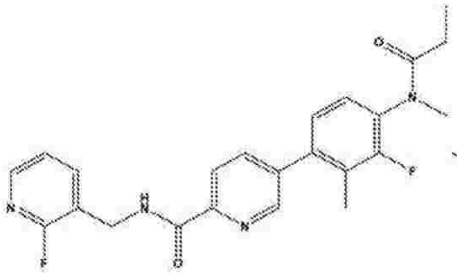
【化２２１】



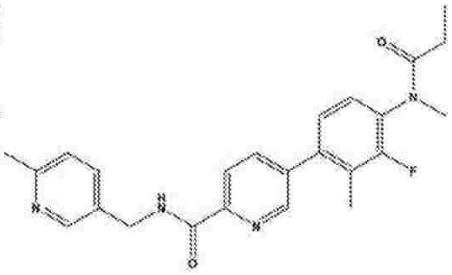
I-T 532



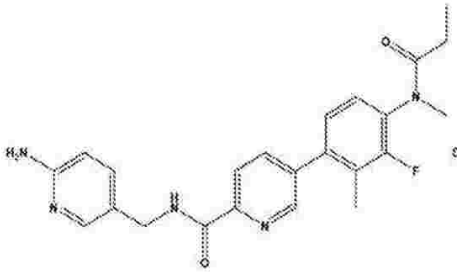
I-T 533



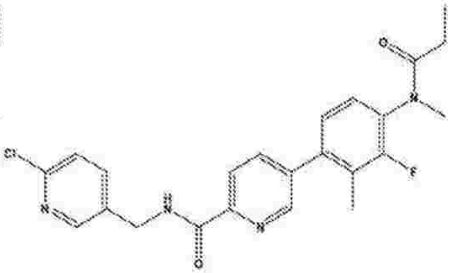
I-T 534



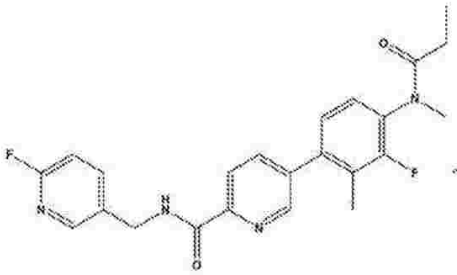
I-T 535



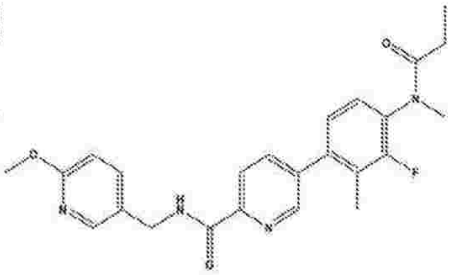
I-T 536



I-T 537

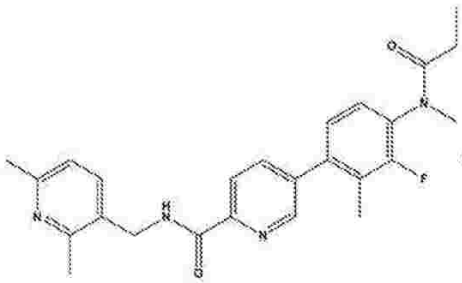


I-T 538

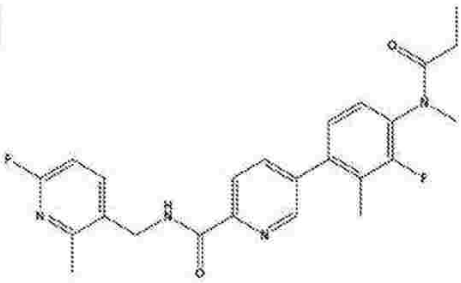


I-T 539

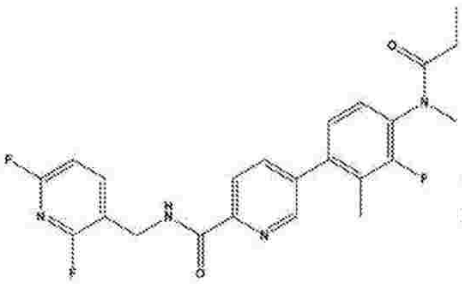
【化２２２】



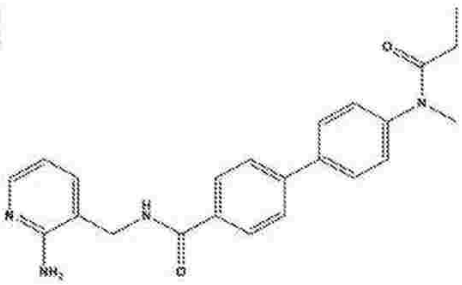
I-T 540



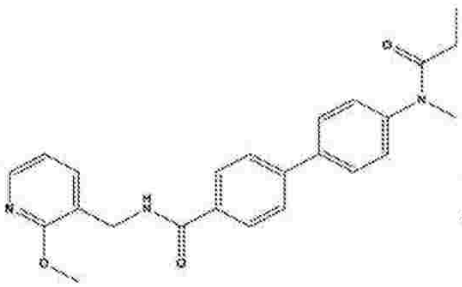
I-T 541



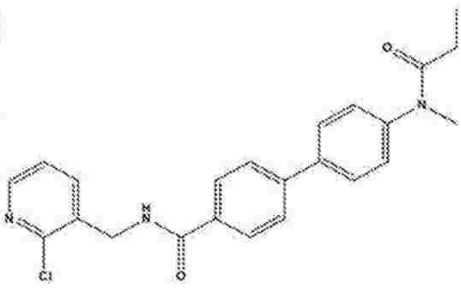
I-T 542



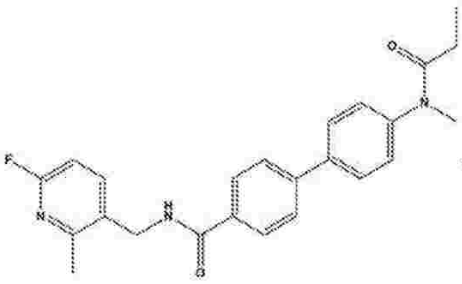
I-T 543



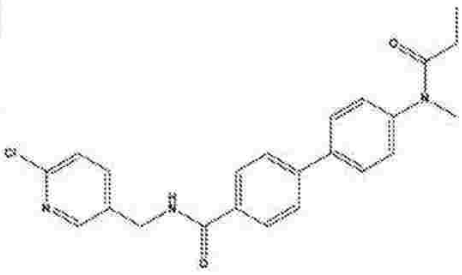
I-T 544



I-T 545

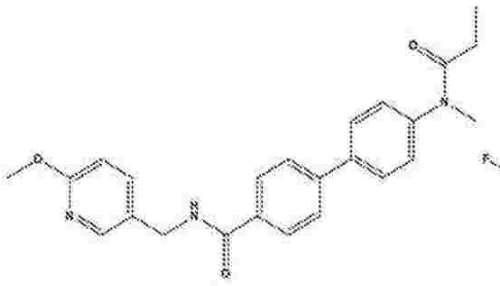


I-T 546

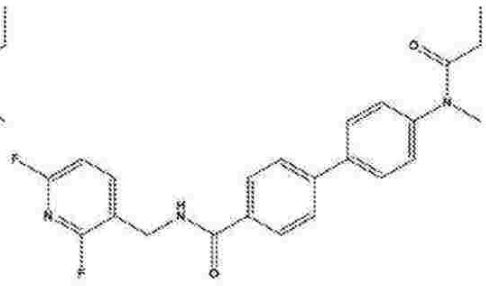


I-T 547

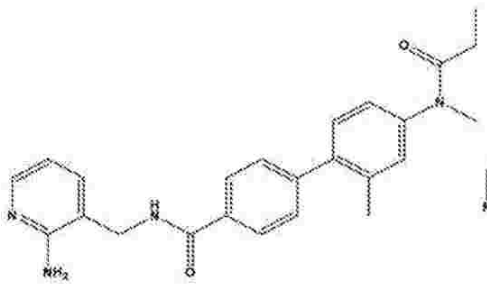
【化２２３】



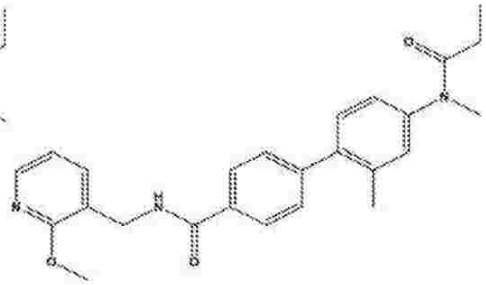
I-T 548



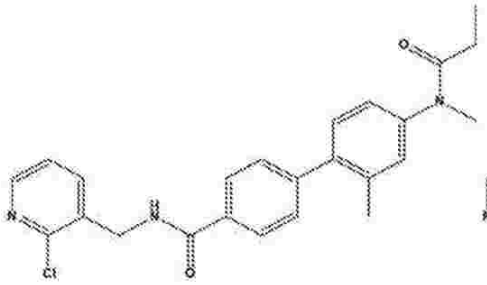
I-T 549



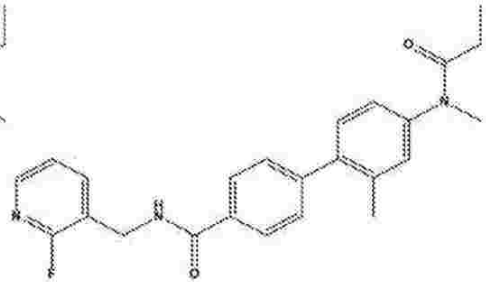
I-T 550



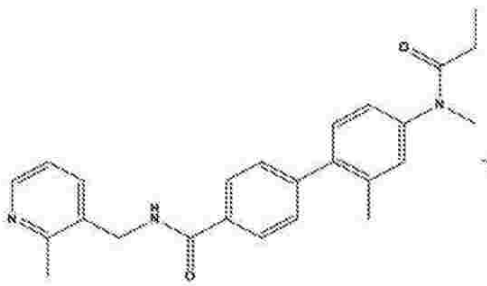
I-T 551



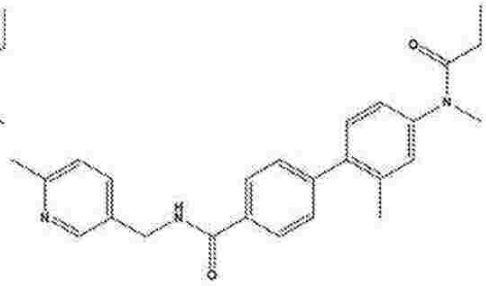
I-T 552



I-T 553

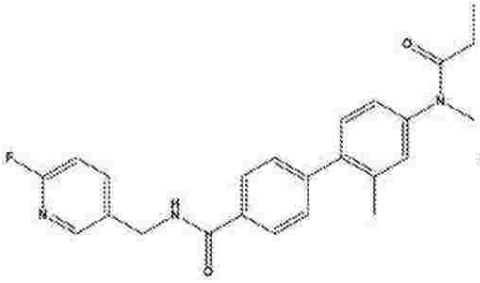


I-T 554

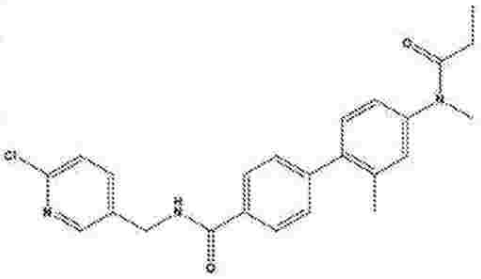


I-T 555

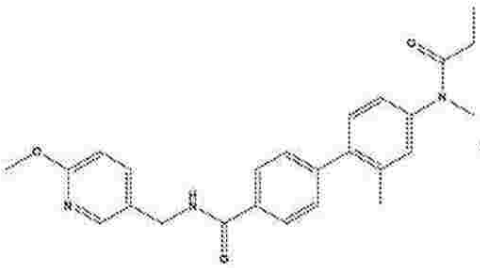
【化２２４】



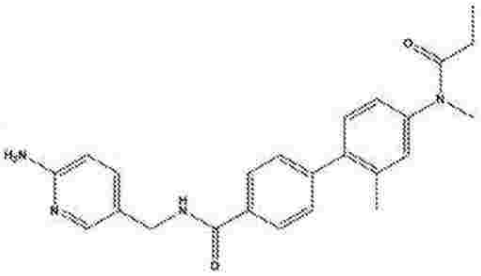
I-T 556



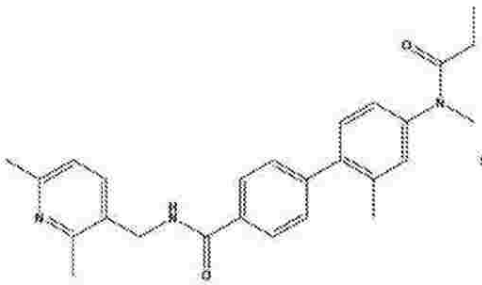
I-T 557



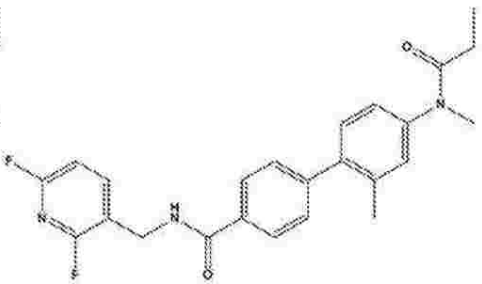
I-T 558



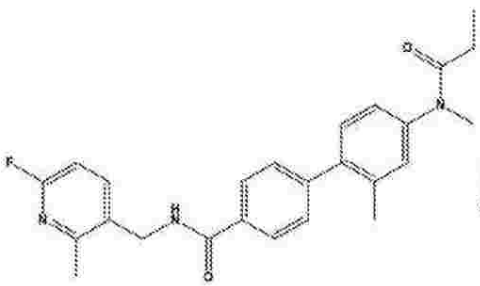
I-T 559



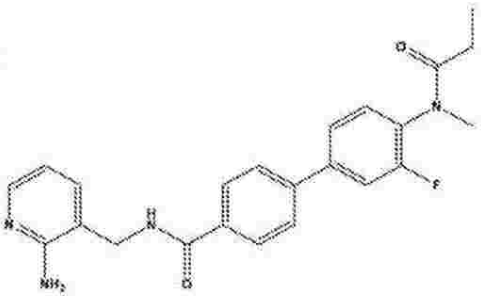
I-T 560



I-T 561

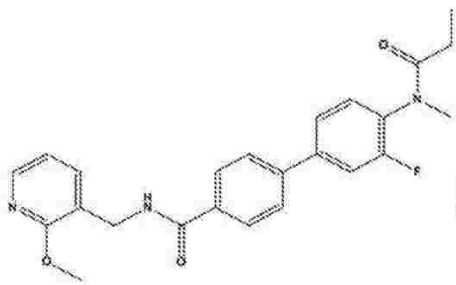


I-T 562

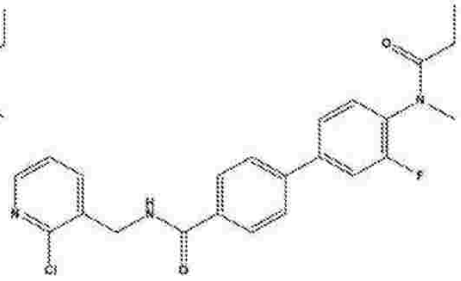


I-T 563

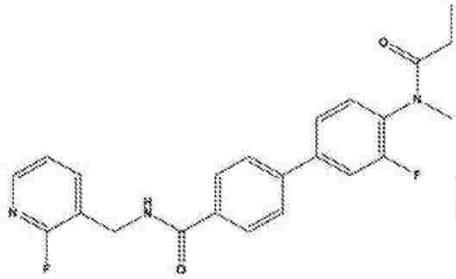
【化２２５】



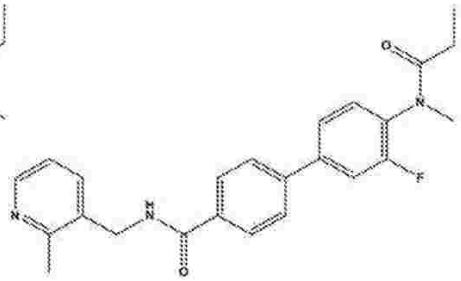
I-T 564



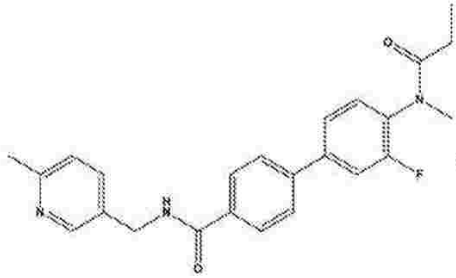
I-T 565



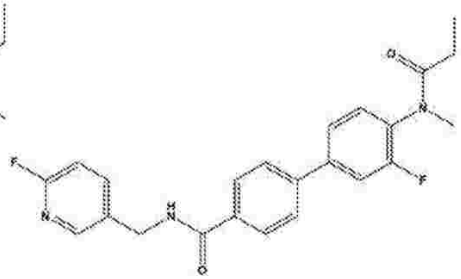
I-T 566



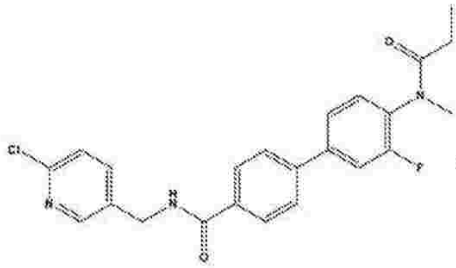
I-T 567



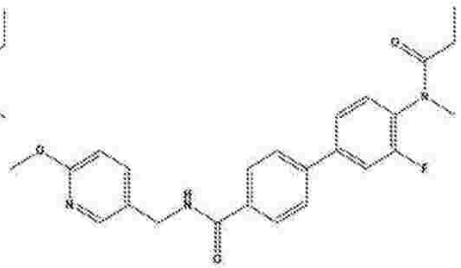
I-T 568



I-T 569

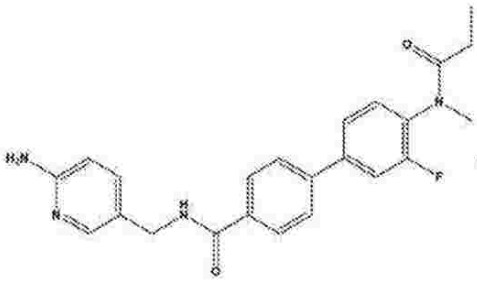


I-T 570

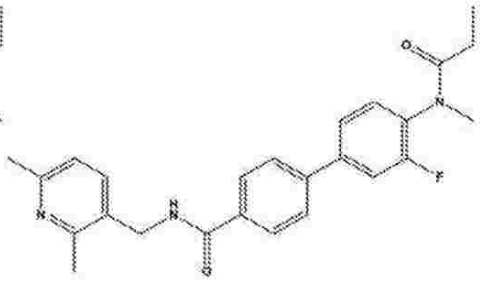


I-T 571

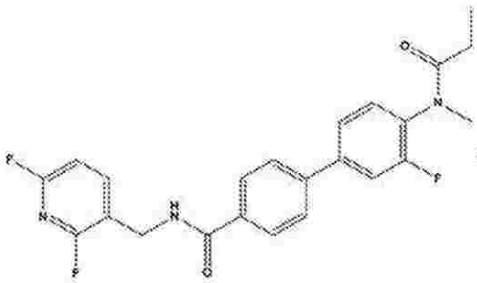
【化２２６】



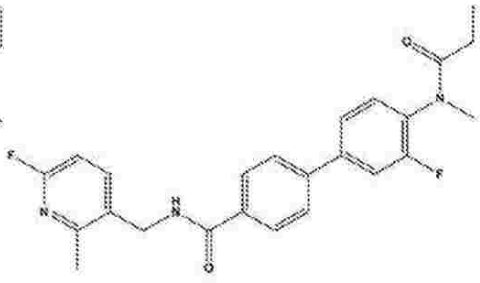
I-T 572



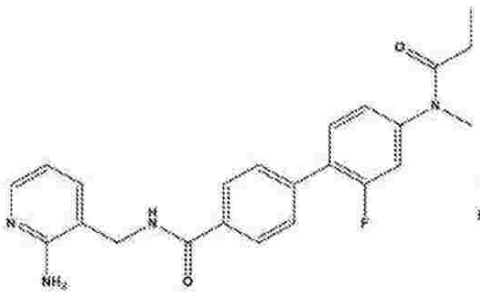
I-T 573



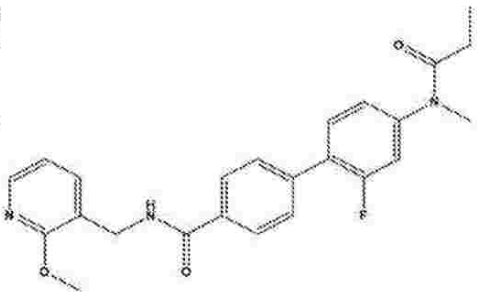
I-T 574



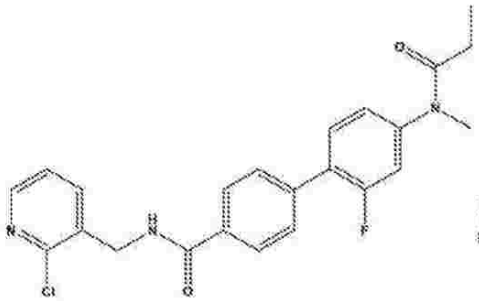
I-T 575



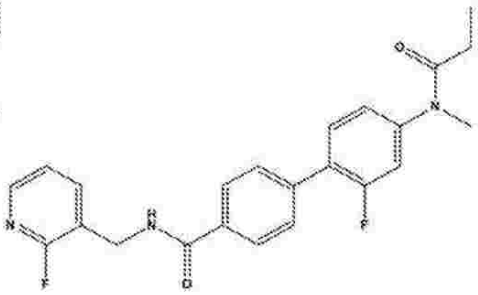
I-T 576



I-T 577

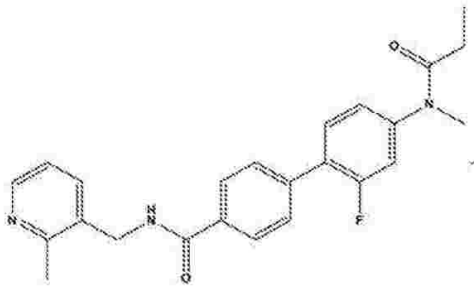


I-T 578

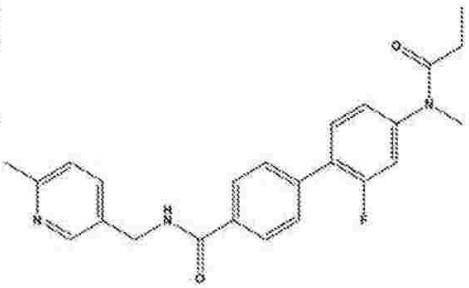


I-T 579

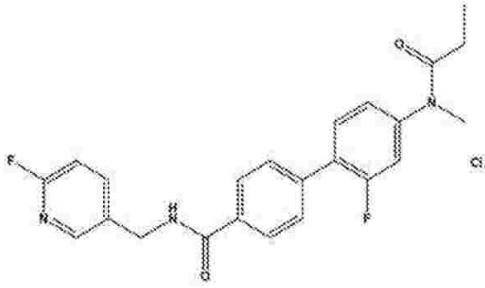
【化２２７】



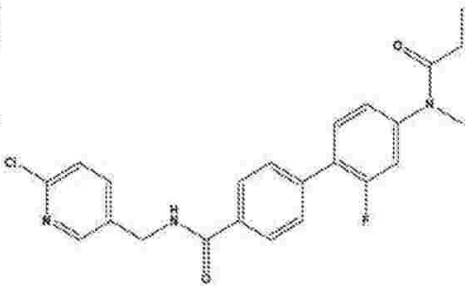
I-T 580



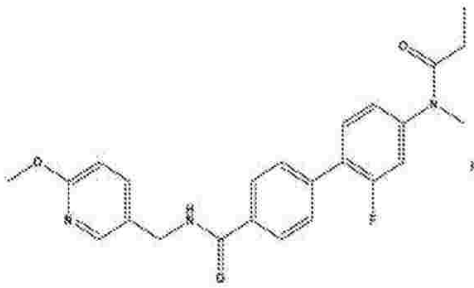
I-T 581



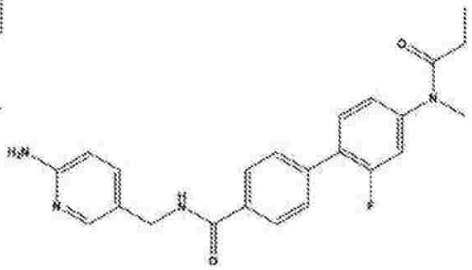
I-T 582



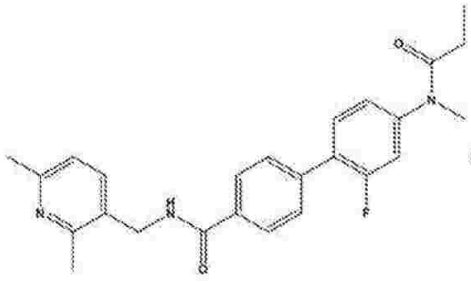
I-T 583



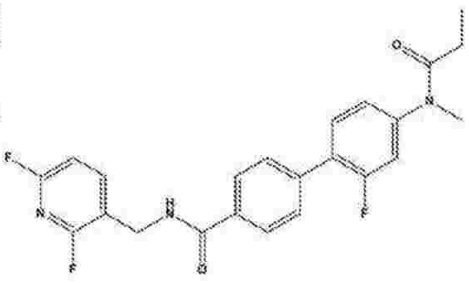
I-T 584



I-T 585

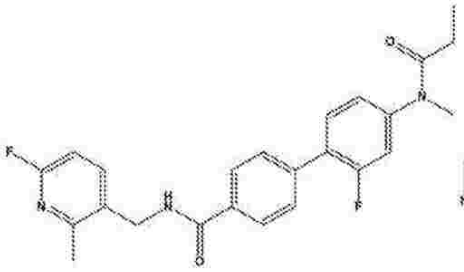


I-T 586

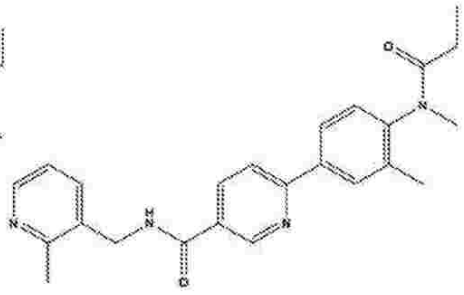


I-T 587

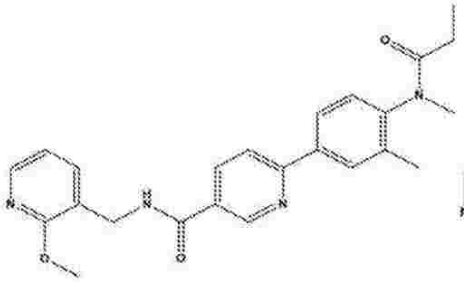
【化２２８】



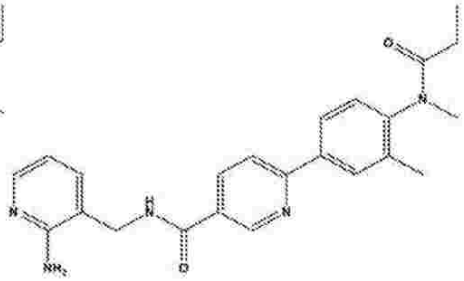
I-T 588



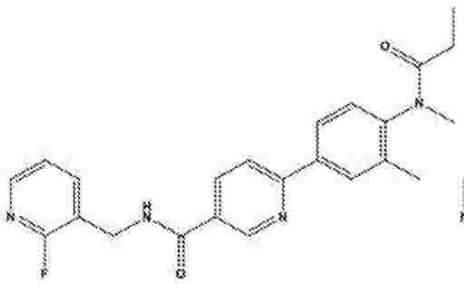
I-T 589



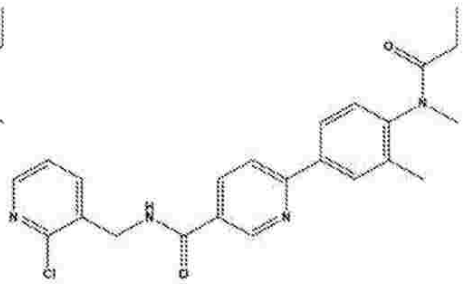
I-T 590



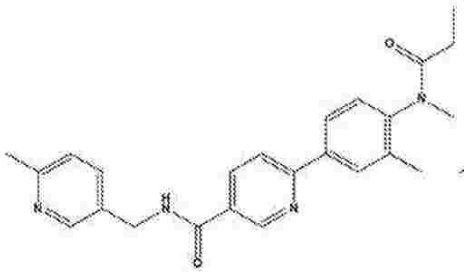
I-T 591



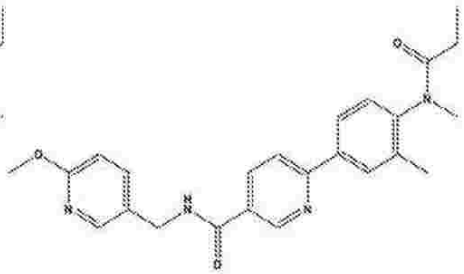
I-T 592



I-T 593

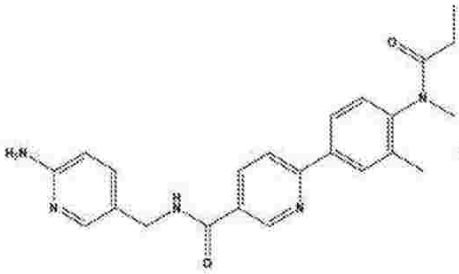


I-T 594

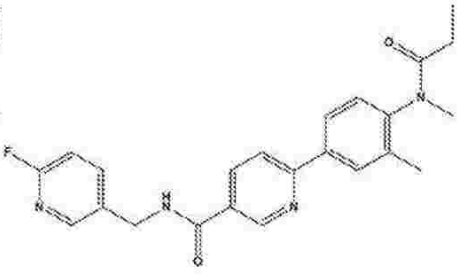


I-T 595

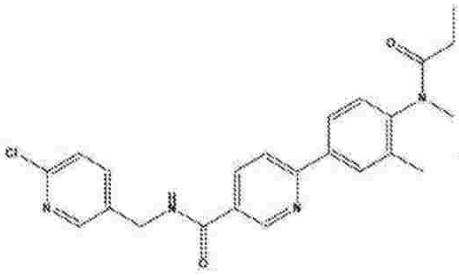
【化２２９】



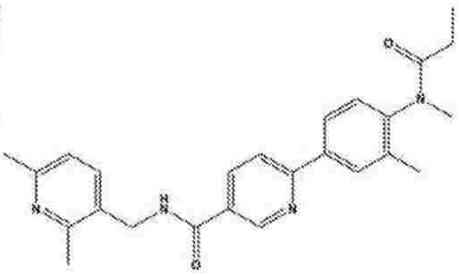
I-T 596



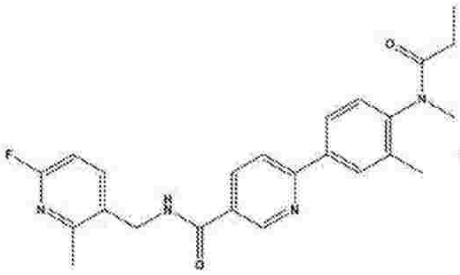
I-T 597



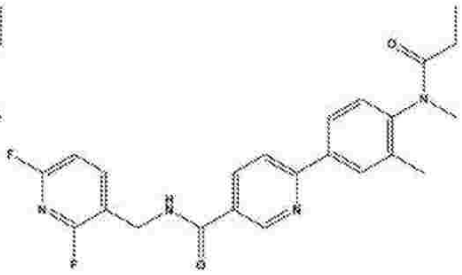
I-T 598



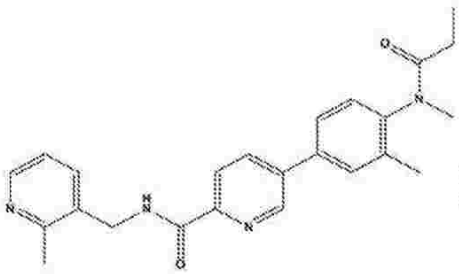
I-T 599



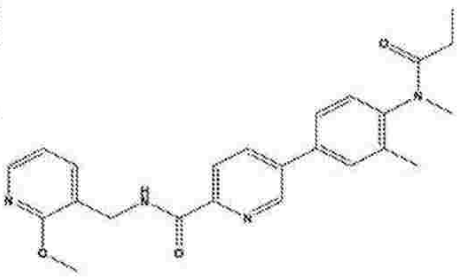
I-T 600



I-T 601

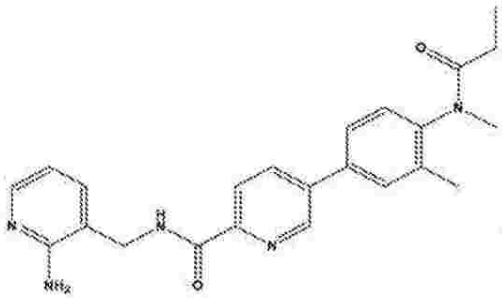


I-T 602

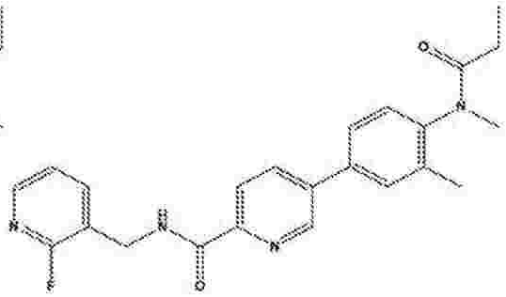


I-T 603

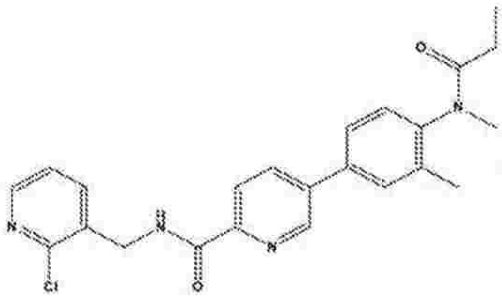
【化２３０】



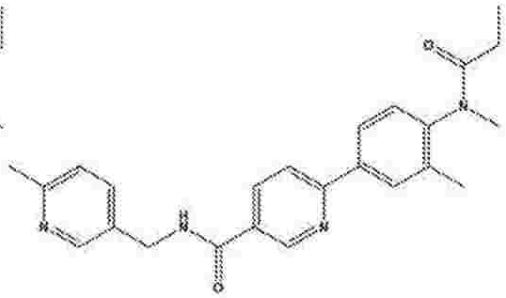
I-T 604



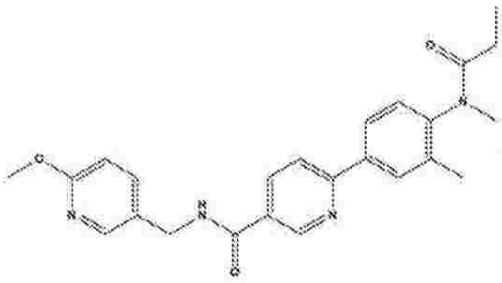
I-T 605



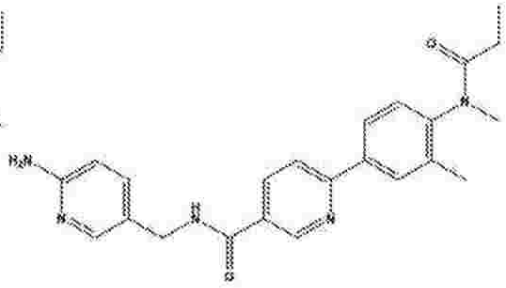
I-T 606



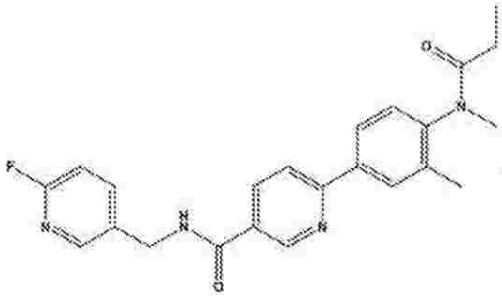
I-T 607



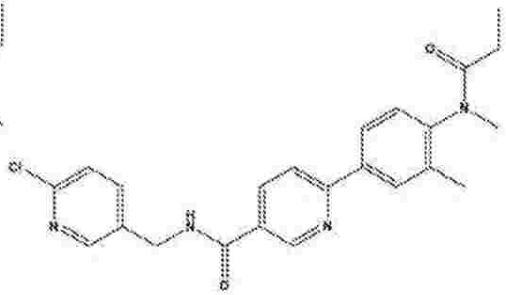
I-T 608



I-T 609

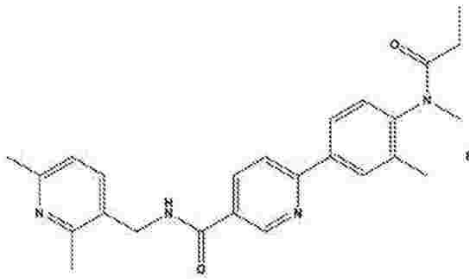


I-T 610

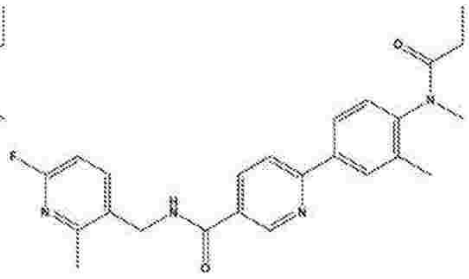


I-T 611

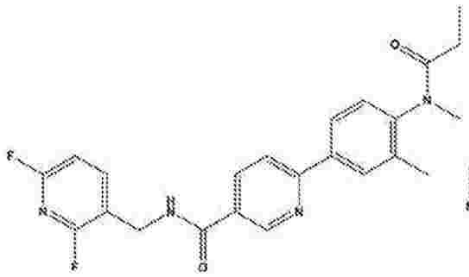
【化２３１】



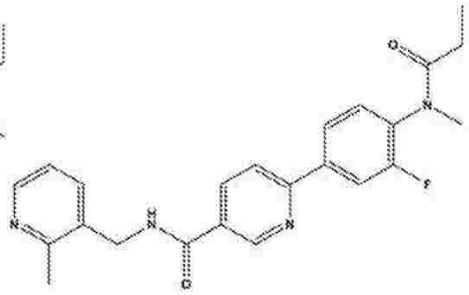
I-T 612



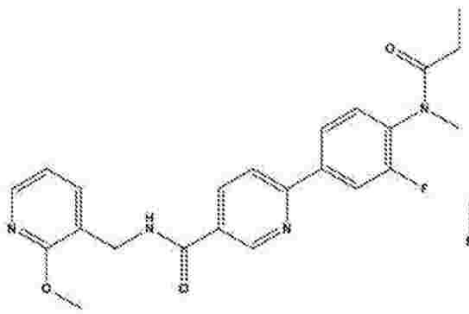
I-T 613



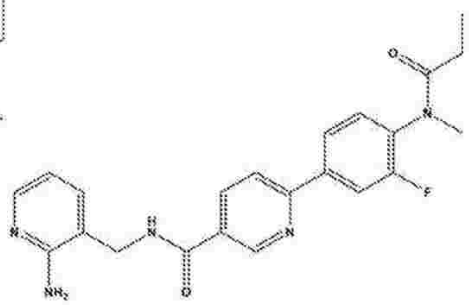
I-T 614



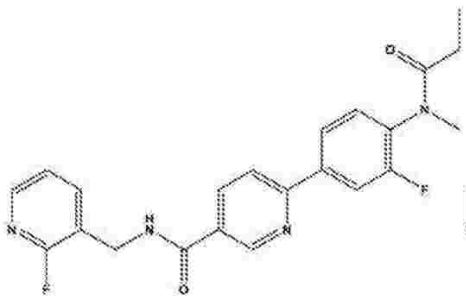
I-T 615



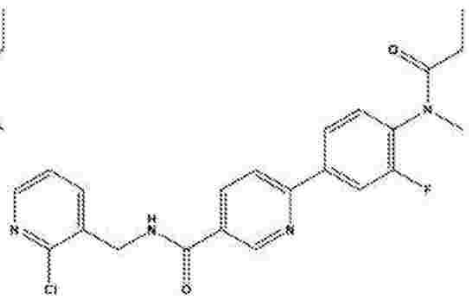
I-T 616



I-T 617

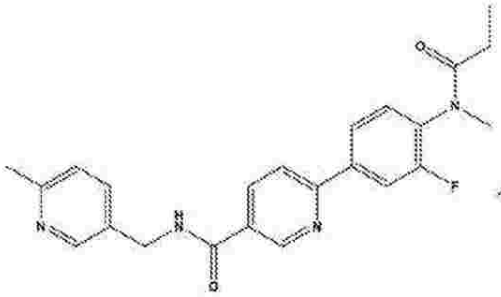


I-T 618

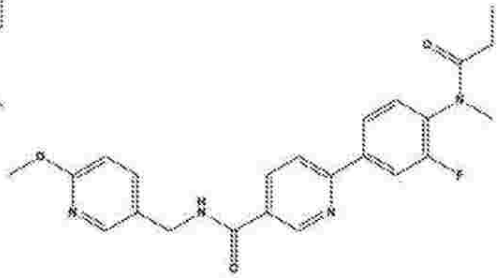


I-T 619

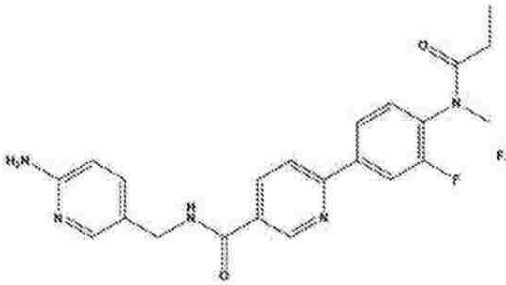
【化２３２】



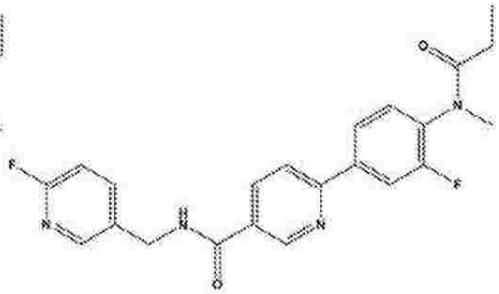
I-T 620



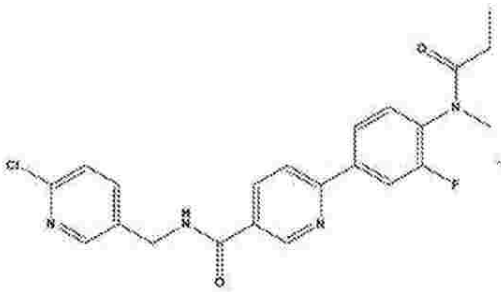
I-T 621



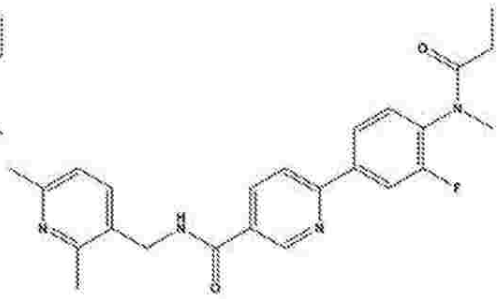
I-T 622



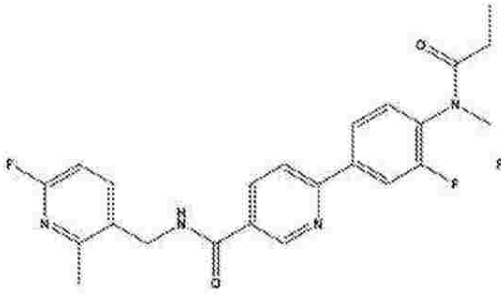
I-T 623



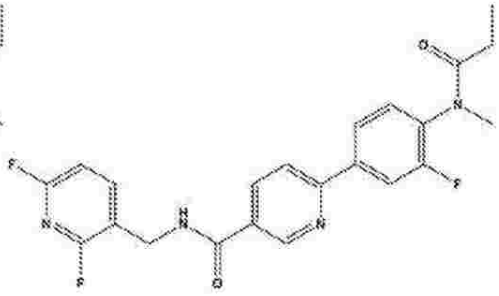
I-T 624



I-T 625

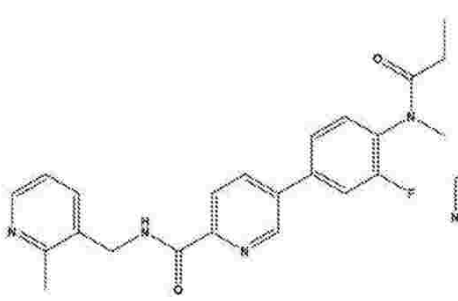


I-T 626

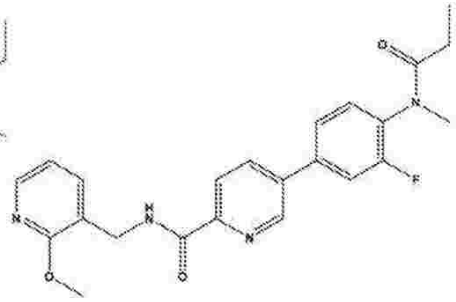


I-T 627

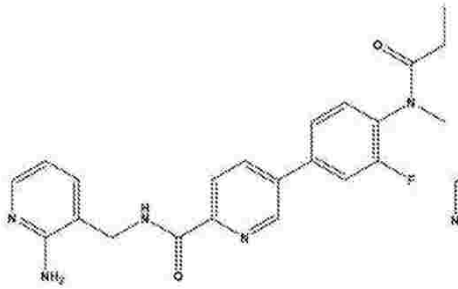
【化２３３】



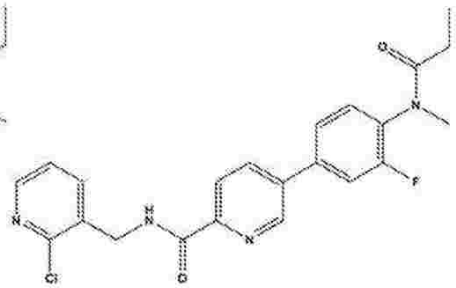
I-T 628



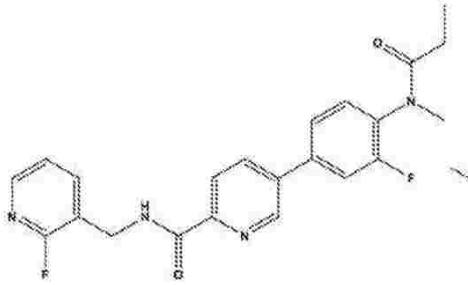
I-T 629



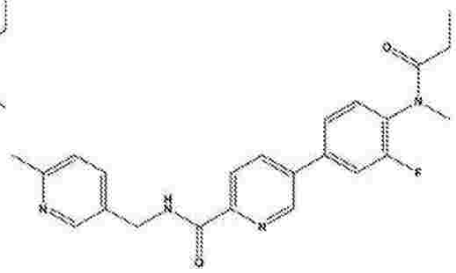
I-T 630



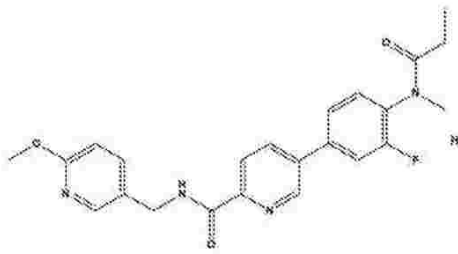
I-T 631



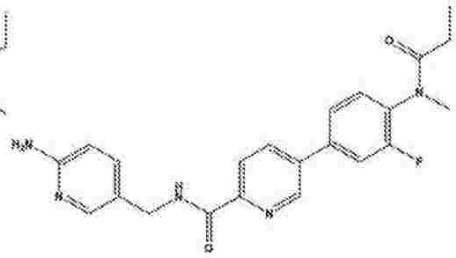
I-T 632



I-T 633

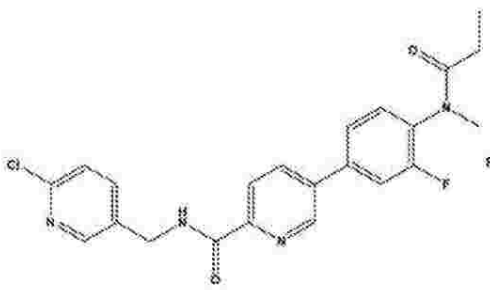


I-T 634

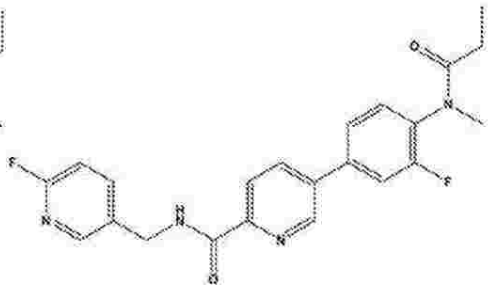


I-T 635

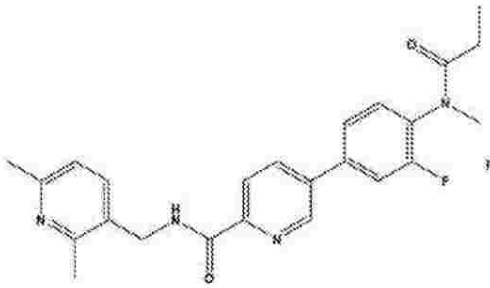
【化２３４】



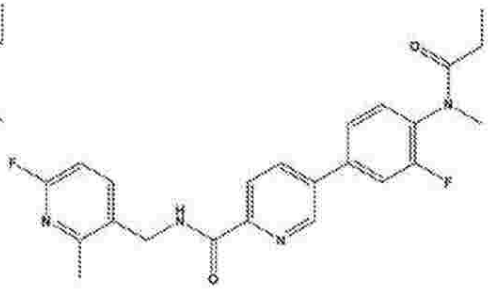
I-T 636



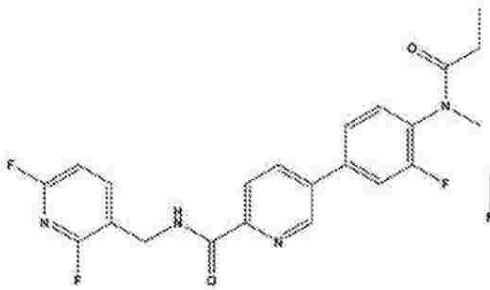
I-T 637



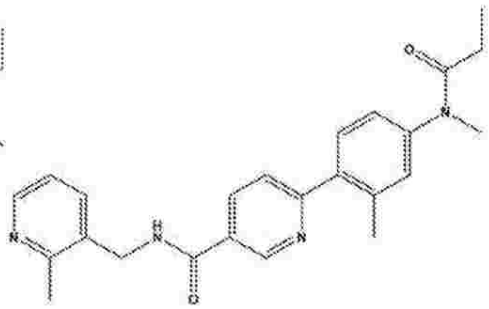
I-T 638



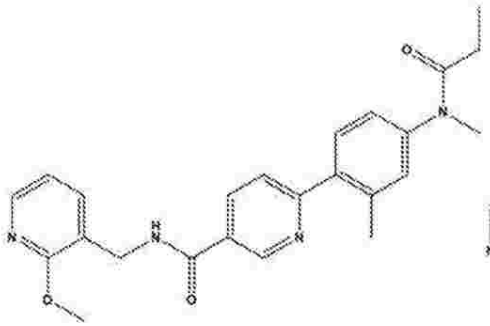
I-T 639



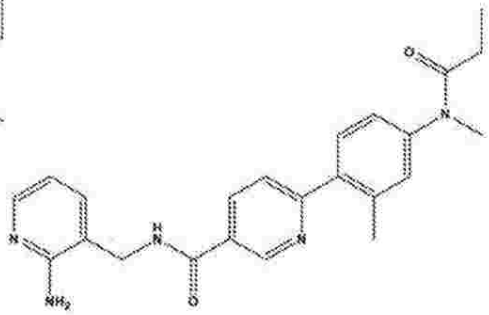
I-T 640



I-T 641

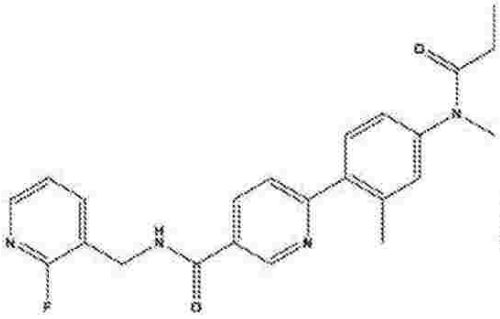


I-T 642

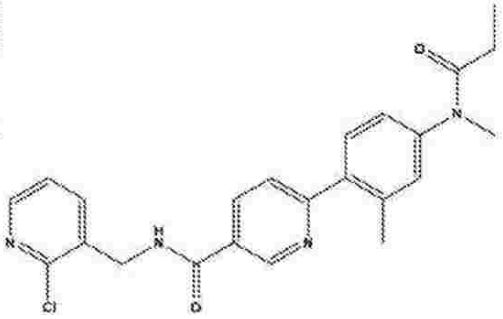


I-T 643

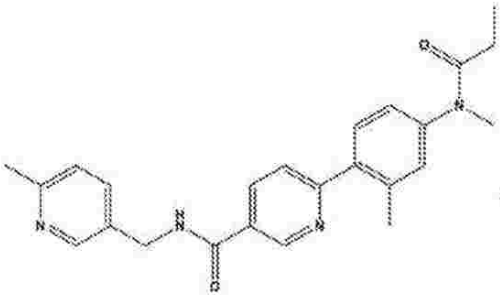
【化２３５】



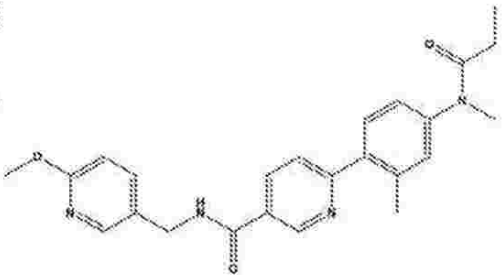
I-T 644



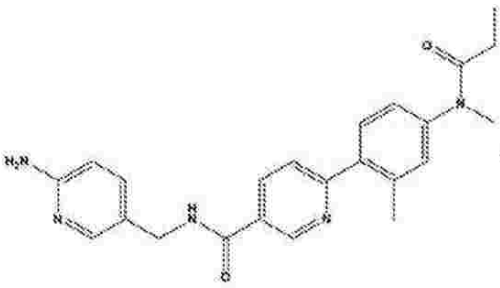
I-T 645



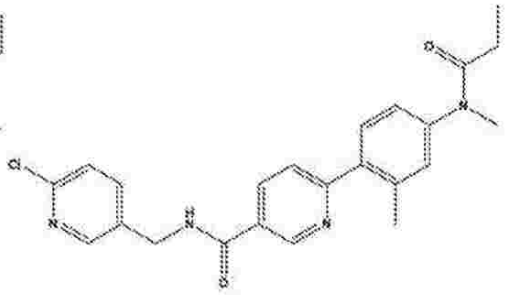
I-T 646



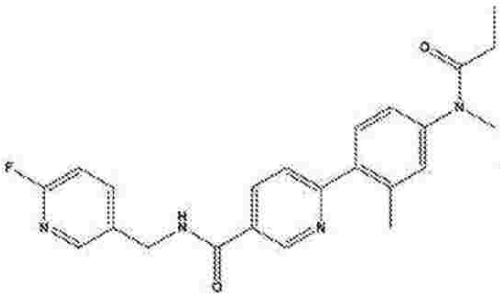
I-T 647



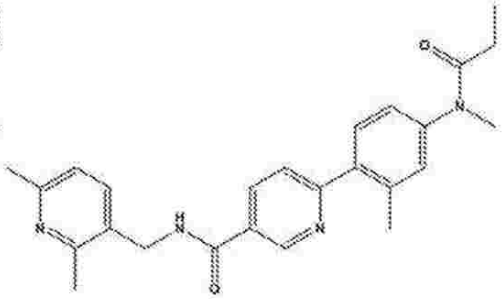
I-T 648



I-T 649

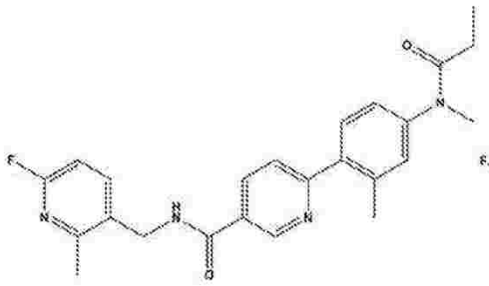


I-T 650

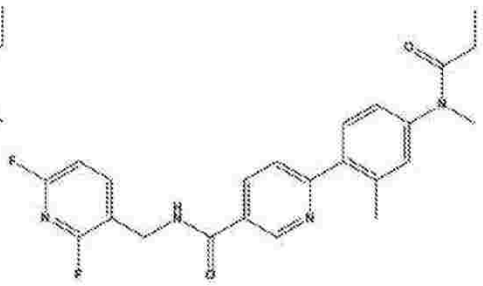


I-T 651

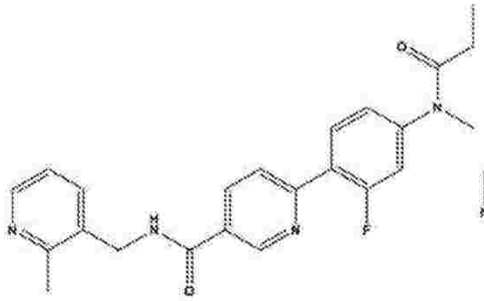
【化２３６】



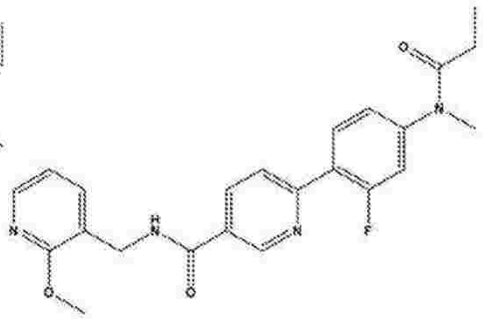
I-T 652



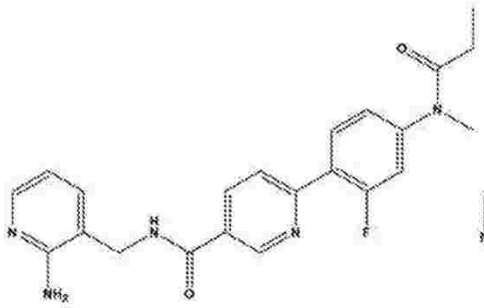
I-T 653



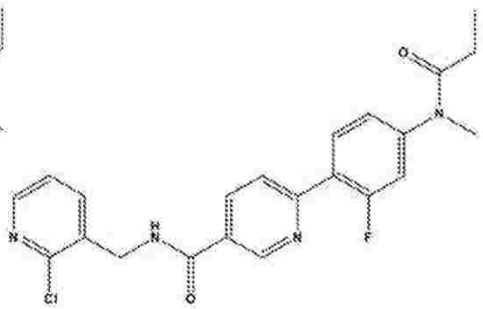
I-T 654



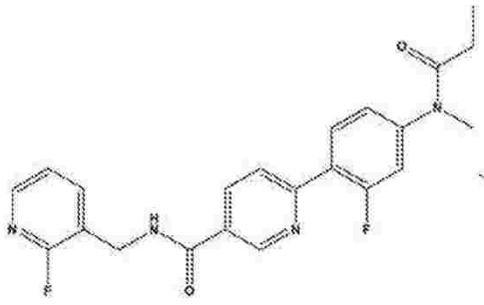
I-T 655



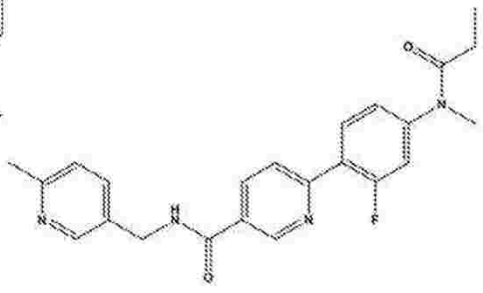
I-T 656



I-T 657

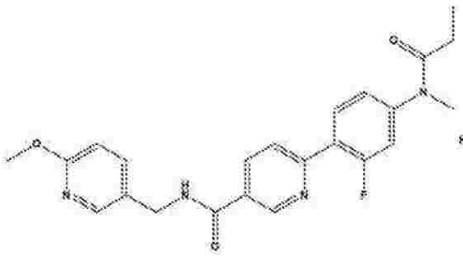


I-T 658

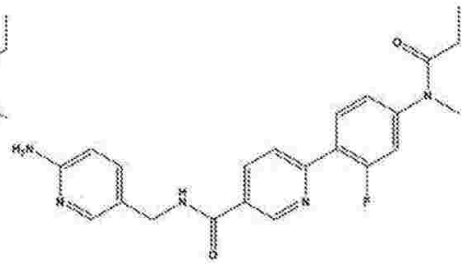


I-T 659

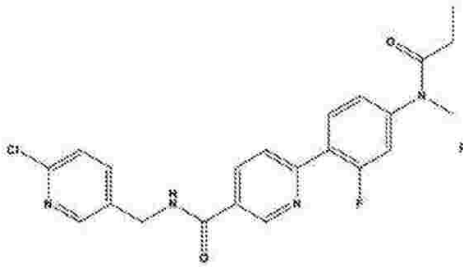
【化２３７】



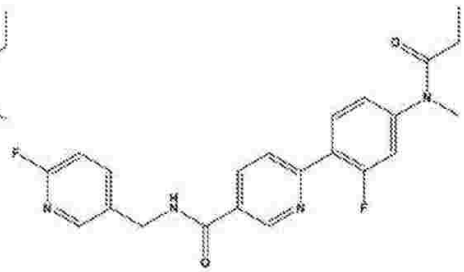
I-T 660



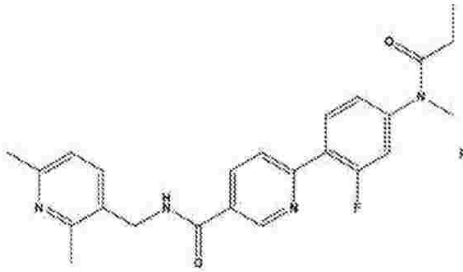
I-T 661



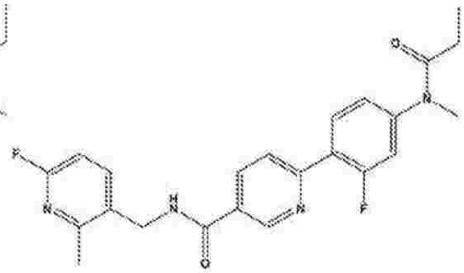
I-T 662



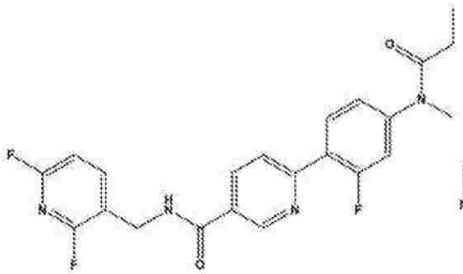
I-T 663



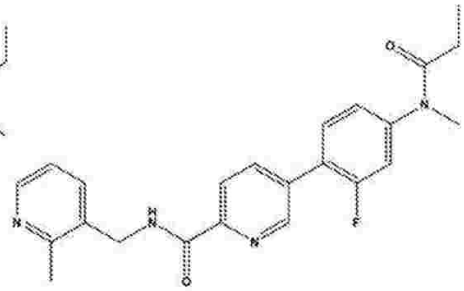
I-T 664



I-T 665

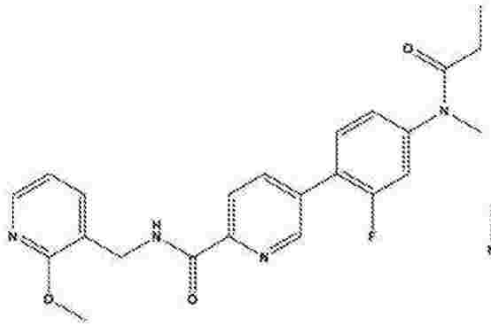


I-T 666

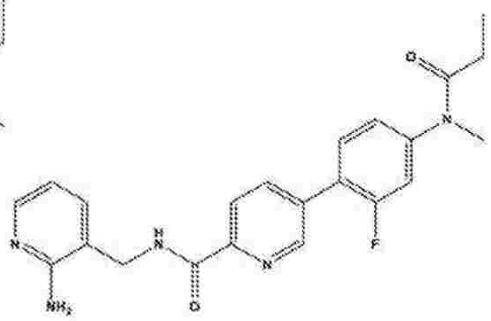


I-T 667

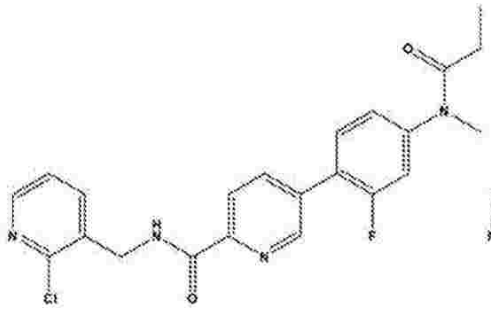
【化２３８】



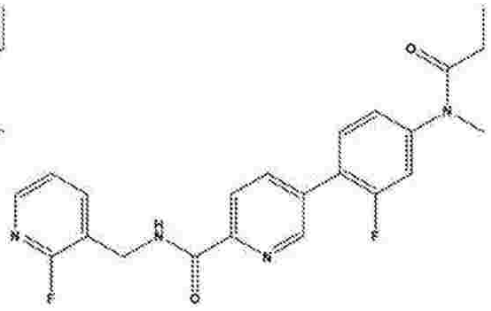
I-T 668



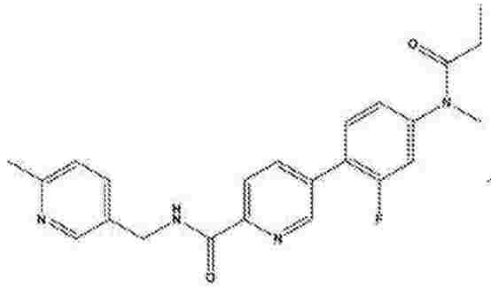
I-T 669



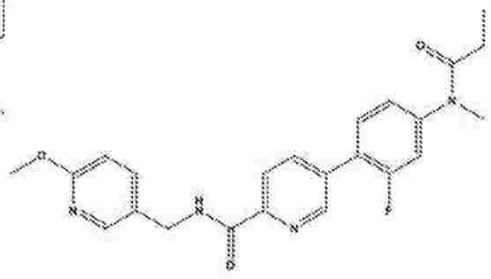
I-T 670



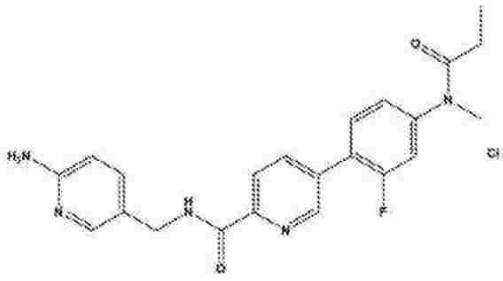
I-T 671



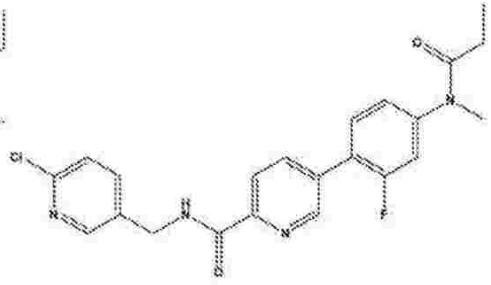
I-T 672



I-T 673

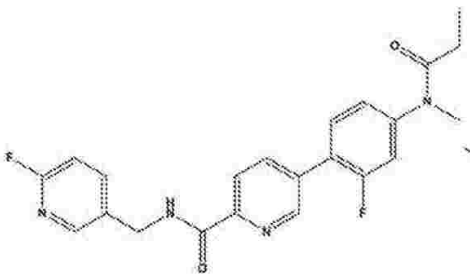


I-T 674

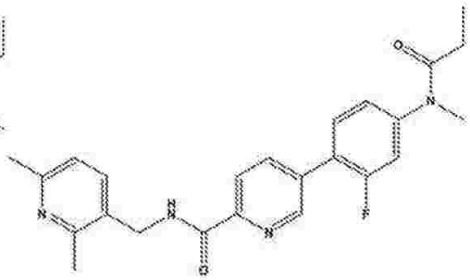


I-T 675

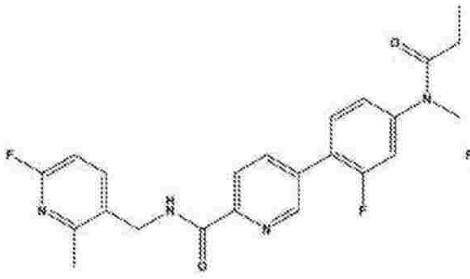
【化２３９】



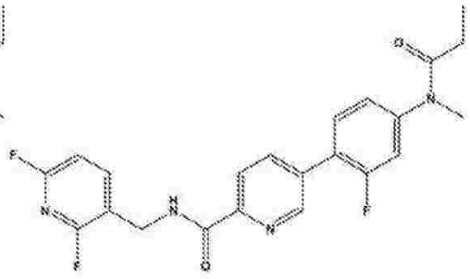
I-T 676



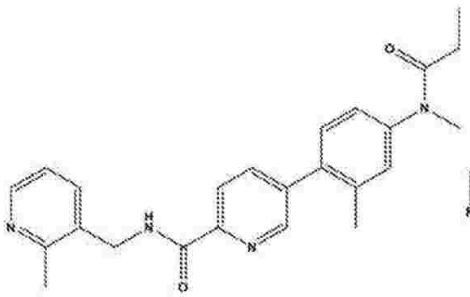
I-T 677



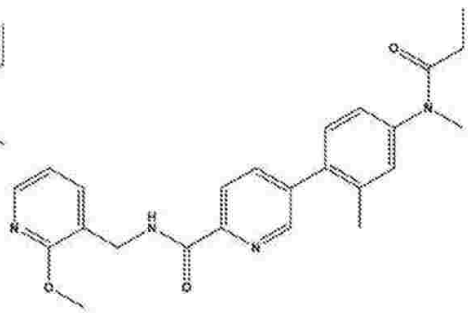
I-T 678



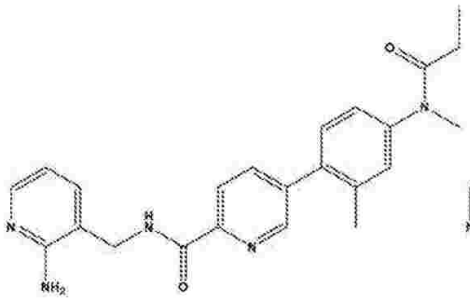
I-T 679



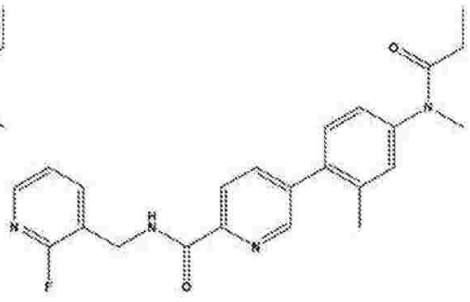
I-T 680



I-T 681

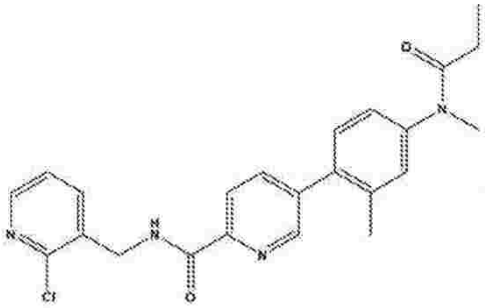


I-T 682

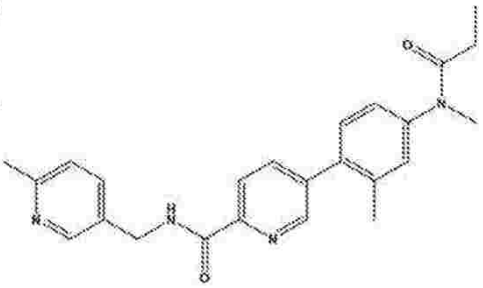


I-T 683

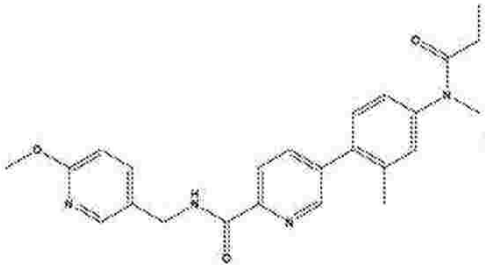
【化２４０】



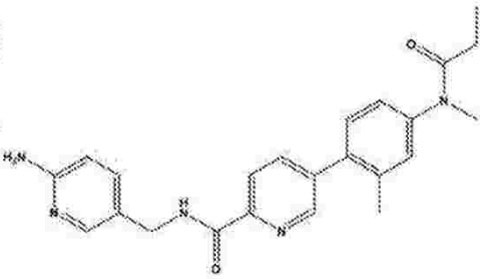
I-T 684



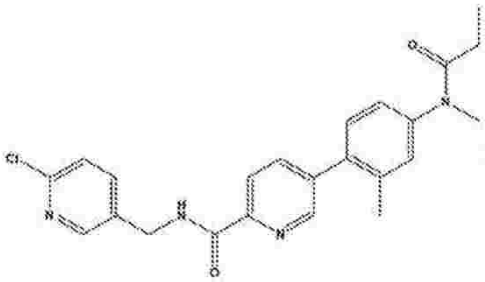
I-T 685



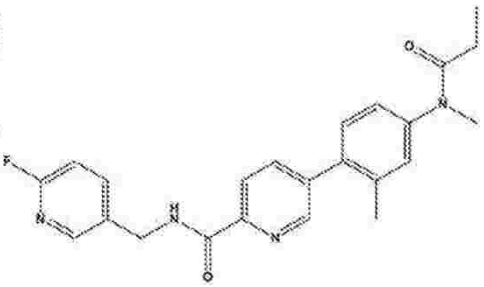
I-T 686



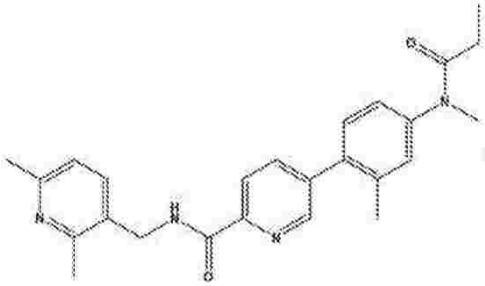
I-T 687



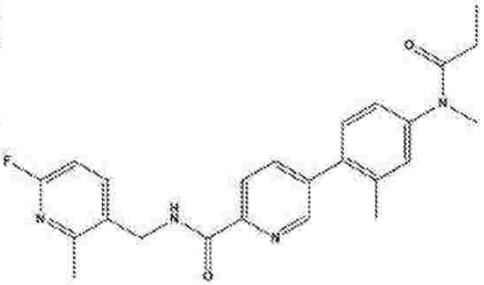
I-T 688



I-T 689

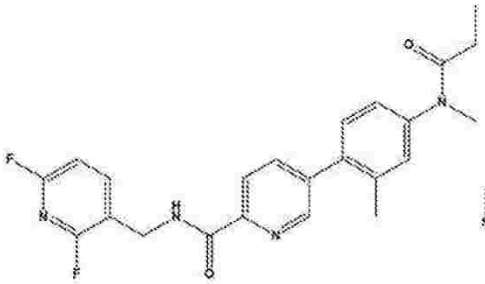


I-T 690

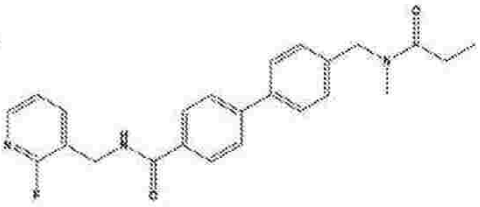


I-T 691

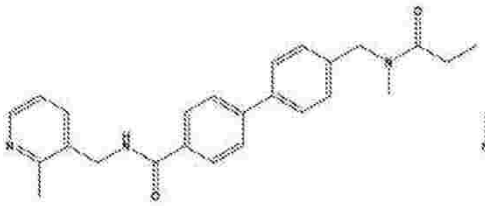
【化２４１】



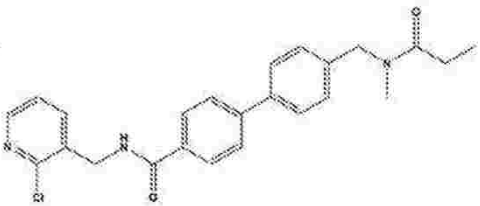
I-T 692



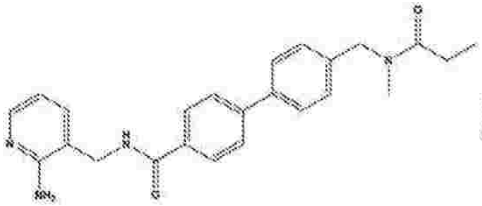
I-T 693



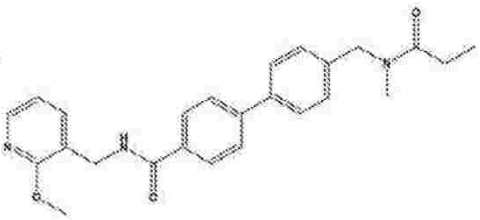
I-T 694



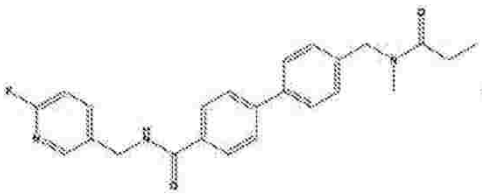
I-T 695



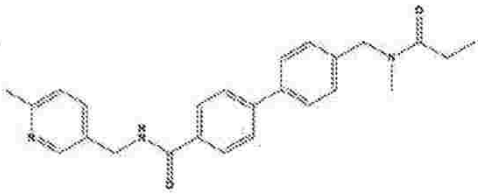
I-T 696



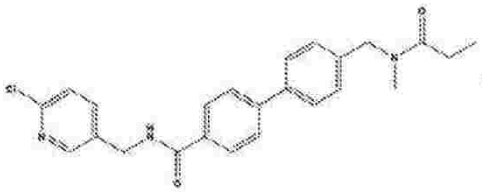
I-T 697



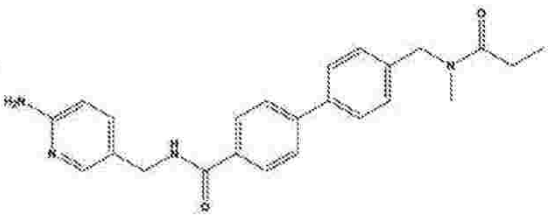
I-T 698



I-T 699

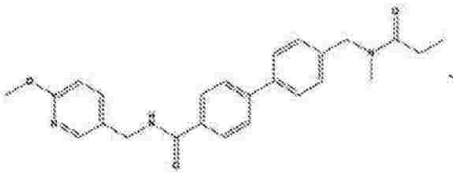


I-T 700

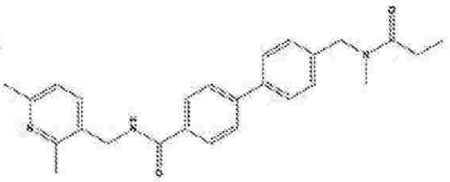


I-T 701

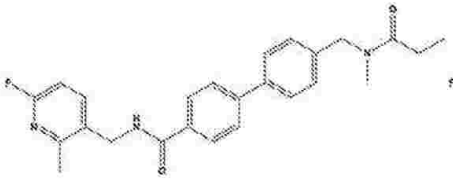
【化２４２】



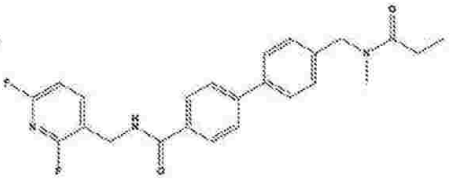
I-T 702



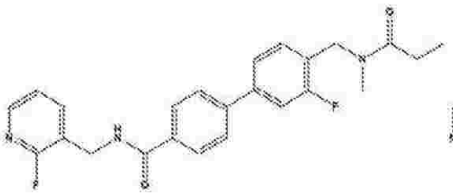
I-T 703



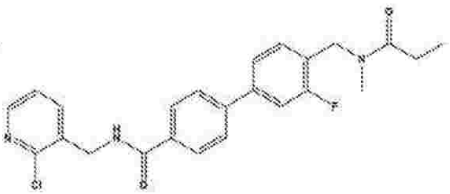
I-T 704



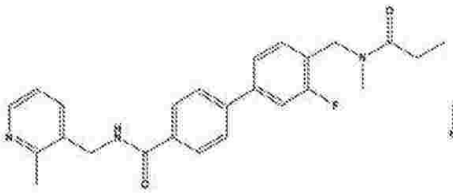
I-T 705



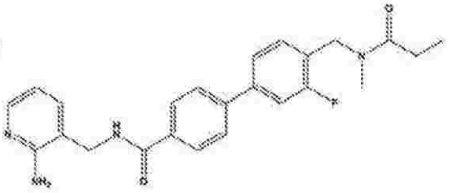
I-T 706



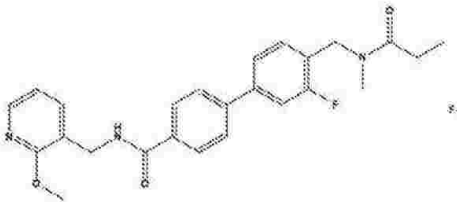
I-T 707



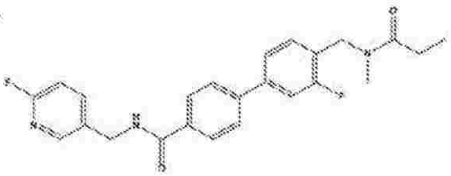
I-T 708



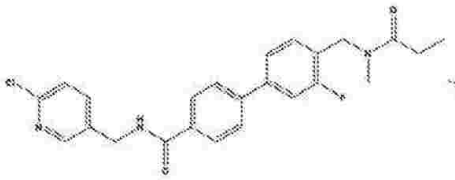
I-T 709



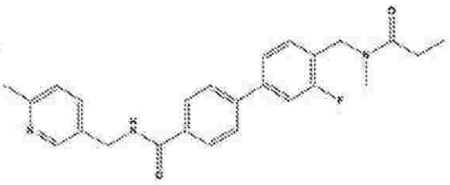
I-T 710



I-T 711

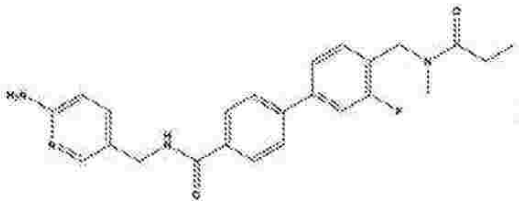


I-T 712

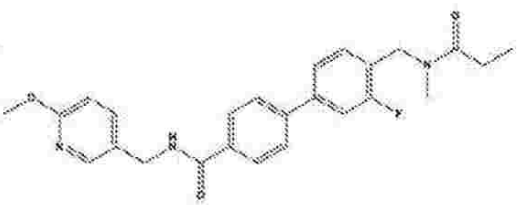


I-T 713

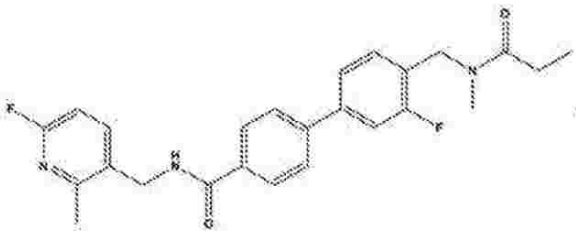
【化２４３】



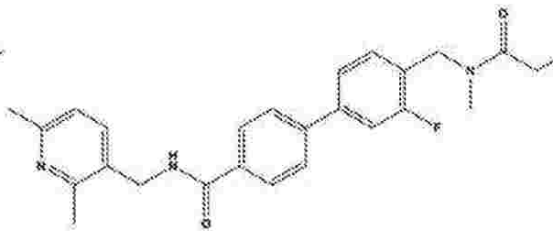
I-T 714



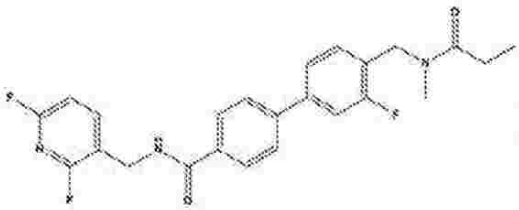
I-T 715



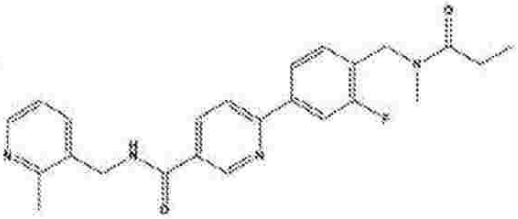
I-T 716



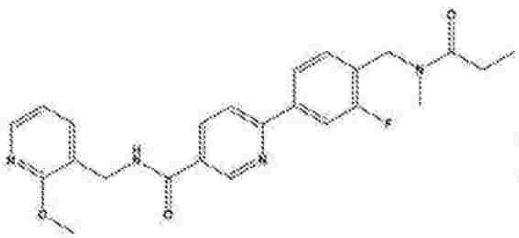
I-T 717



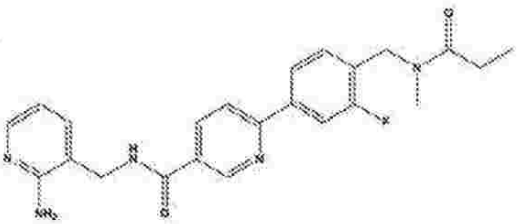
I-T 718



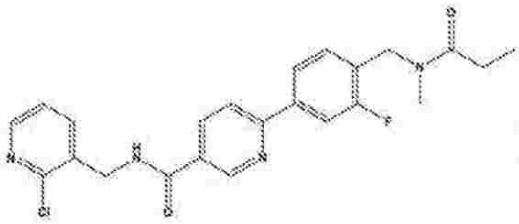
I-T 719



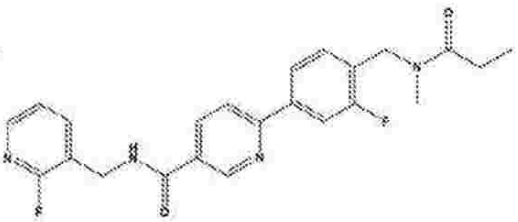
I-T 720



I-T 721

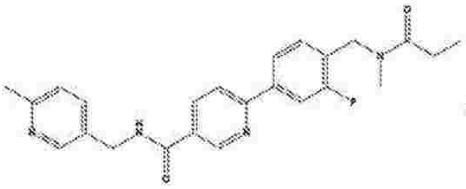


I-T 722

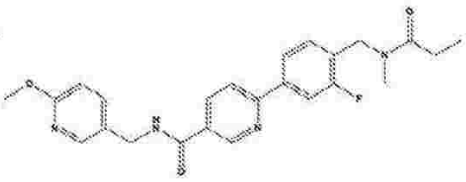


I-T 723

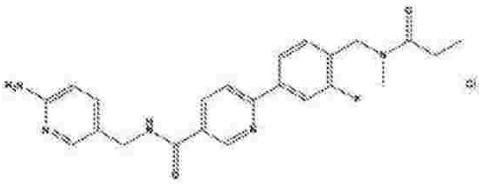
【化２４４】



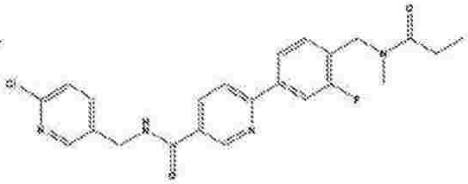
I-T 724



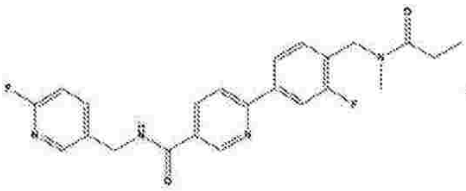
I-T 725



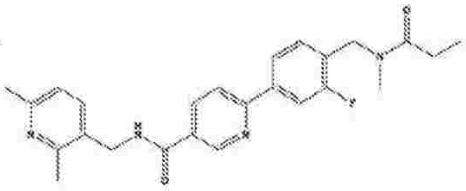
I-T 726



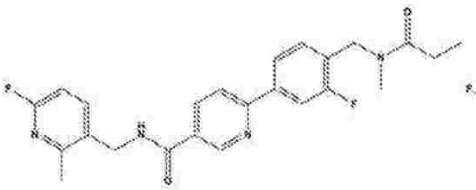
I-T 727



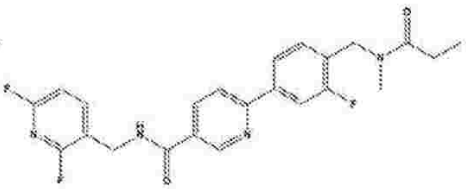
I-T 728



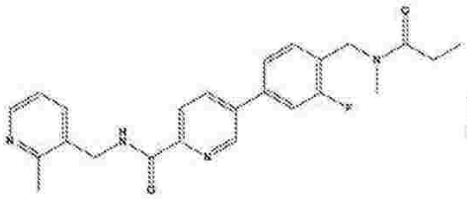
I-T 729



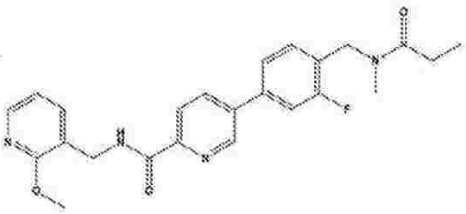
I-T 730



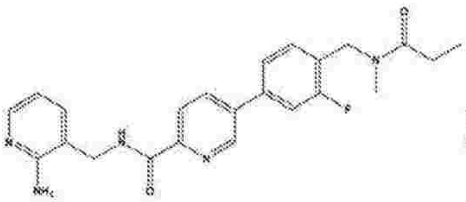
I-T 731



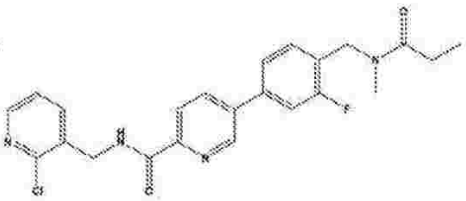
I-T 732



I-T 733

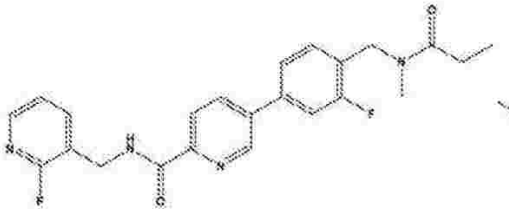


I-T 734

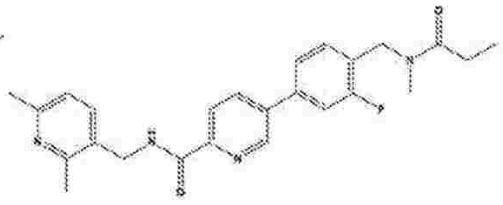


I-T 735

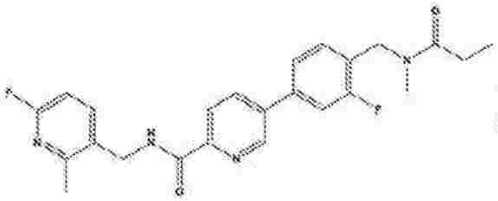
【化２４５】



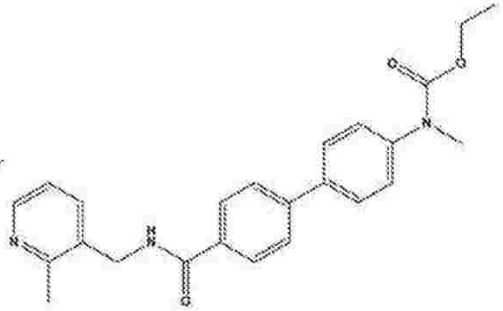
I-T 736



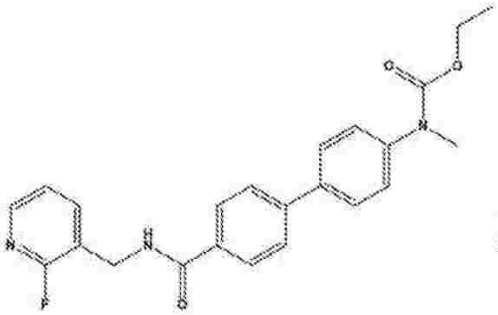
I-T 737



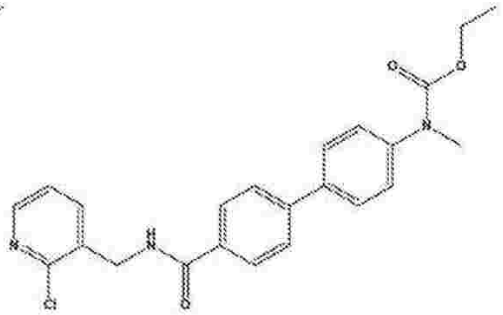
I-T 738



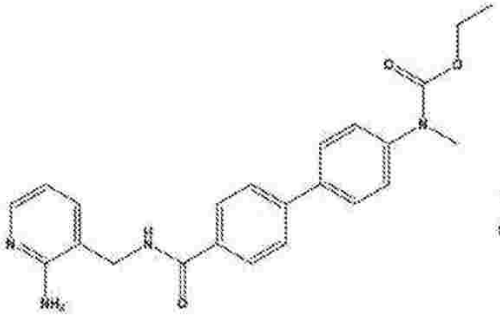
I-T 739



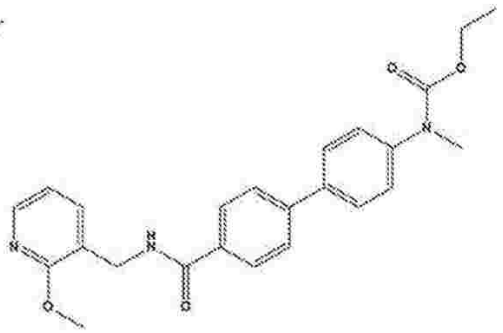
I-T 740



I-T 741

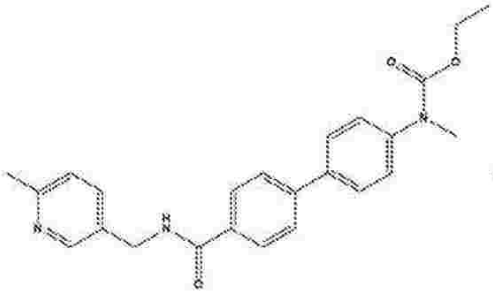


I-T 742

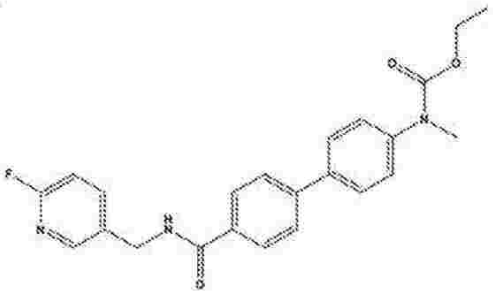


I-T 743

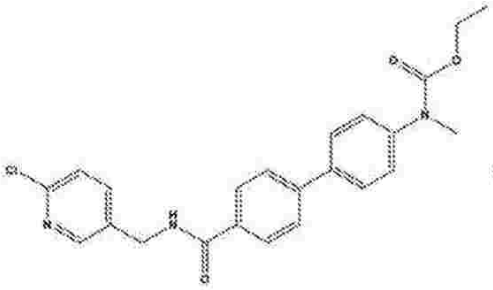
【化２４６】



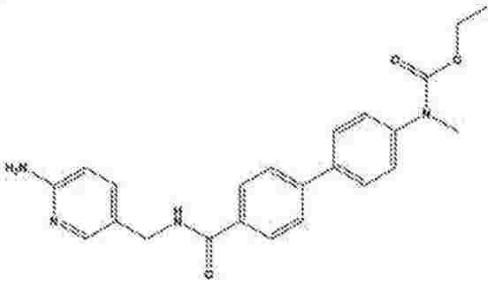
I-T 744



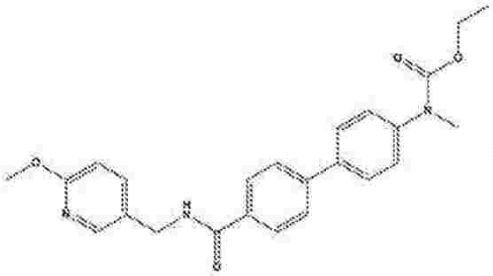
I-T 745



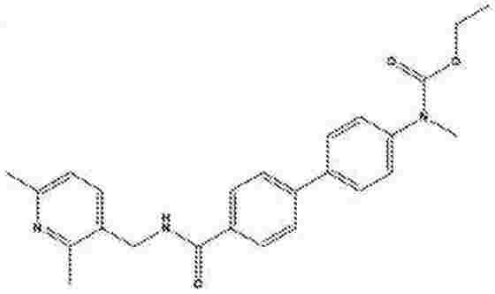
I-T 746



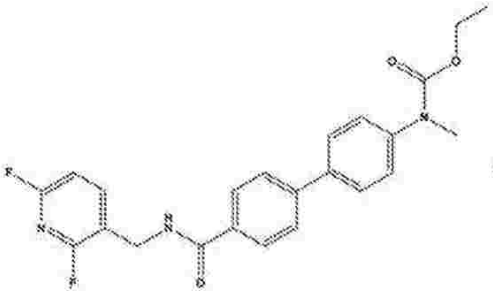
I-T 747



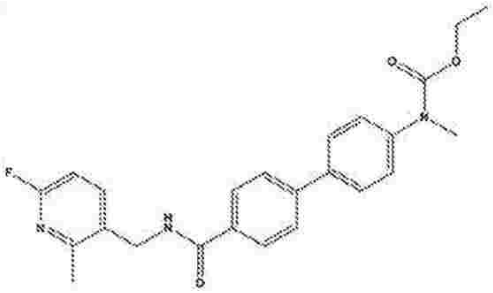
I-T 748



I-T 749

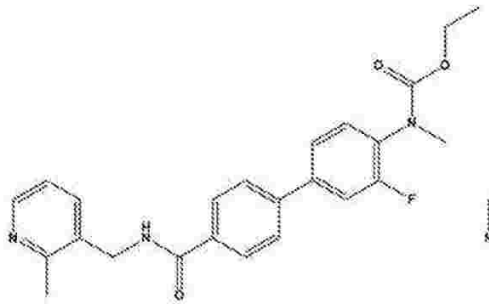


I-T 750

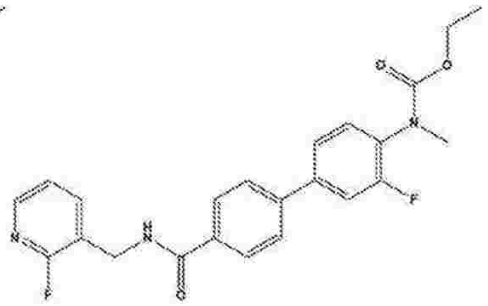


I-T 751

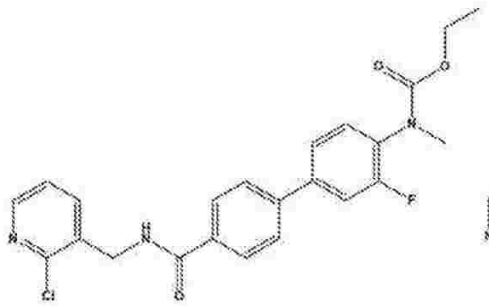
【化２４７】



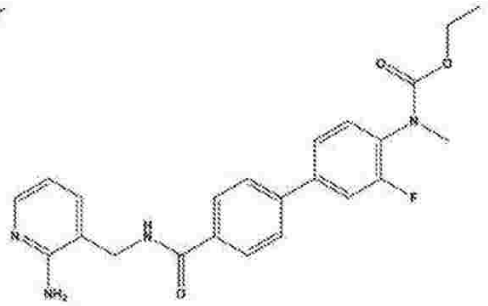
I-T 752



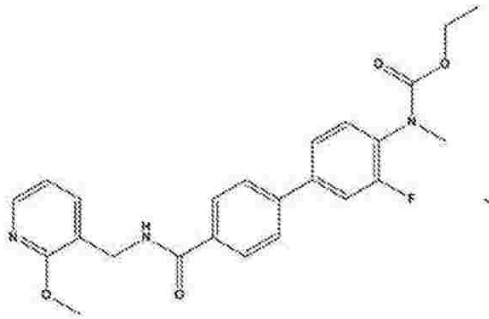
I-T 753



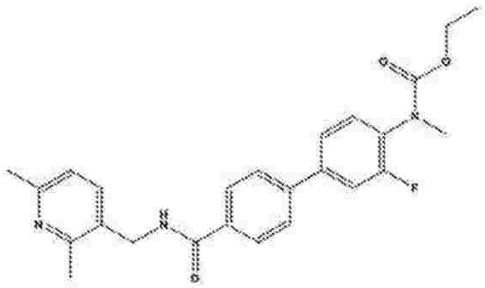
I-T 754



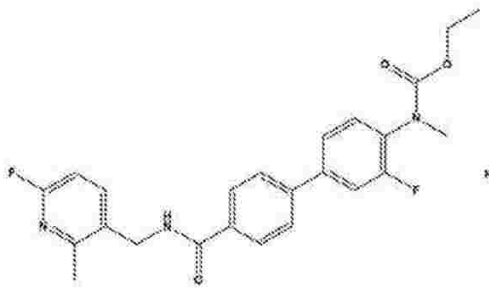
I-T 755



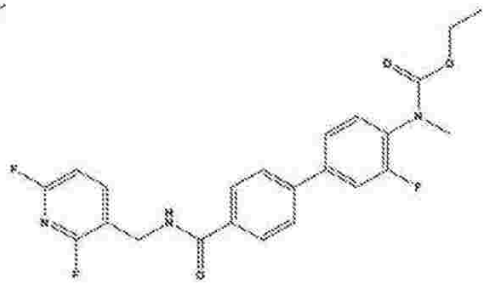
I-T 756



I-T 757

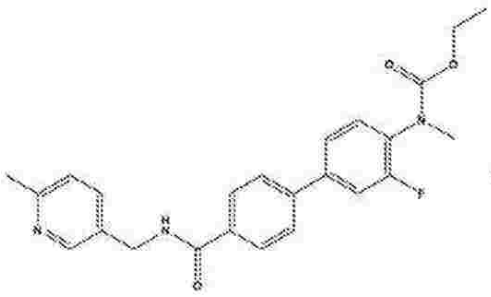


I-T 758

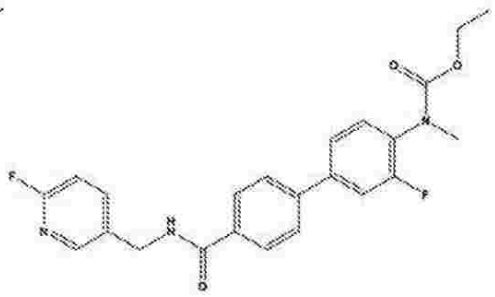


I-T 759

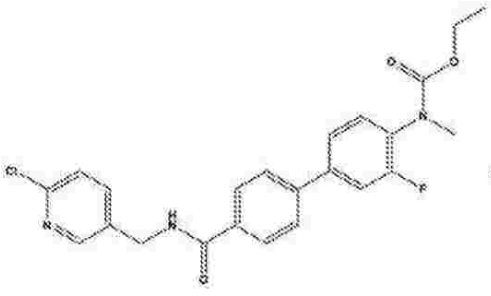
【化２４８】



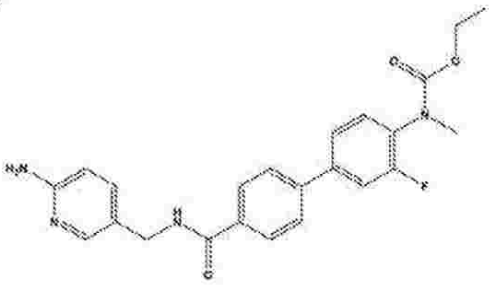
I-T 760



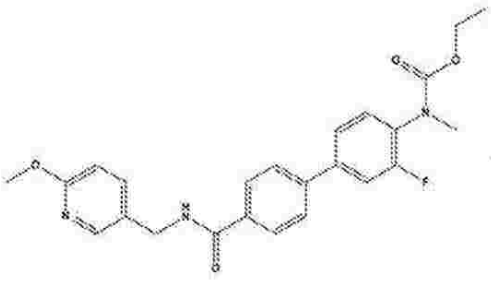
I-T 761



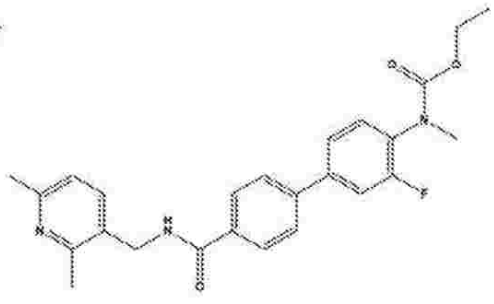
I-T 762



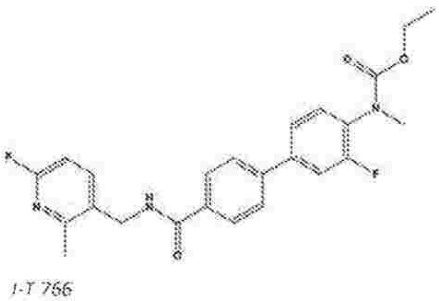
I-T 763



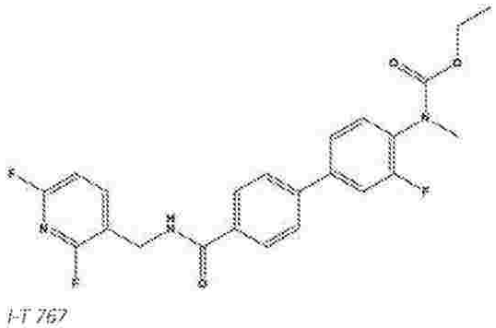
I-T 764



I-T 765

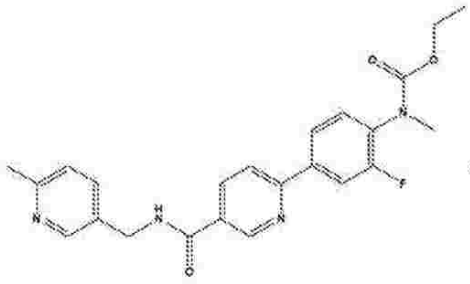


I-T 766

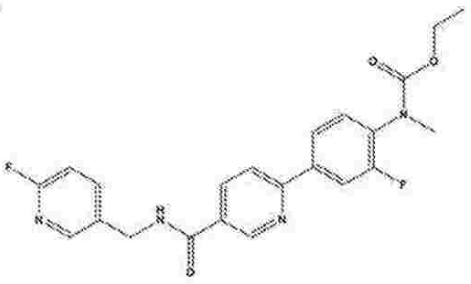


I-T 767

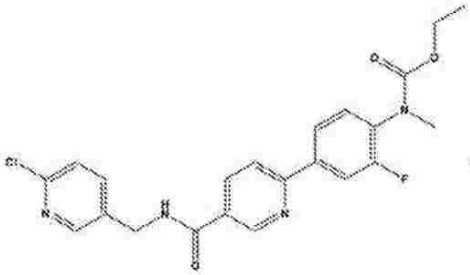
【化２４９】



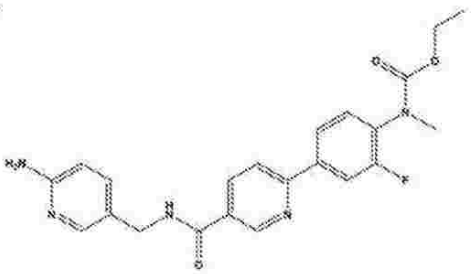
I-T 768



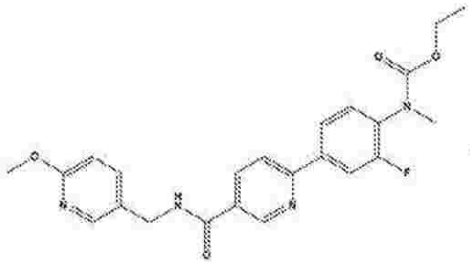
I-T 769



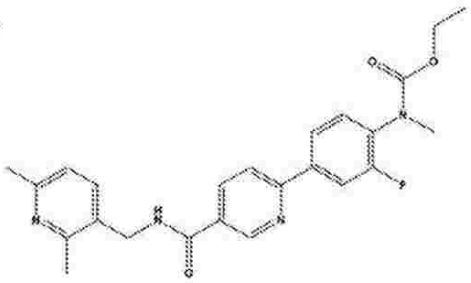
I-T 770



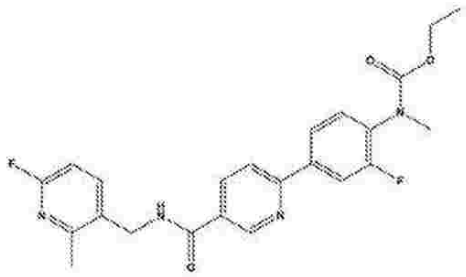
I-T 771



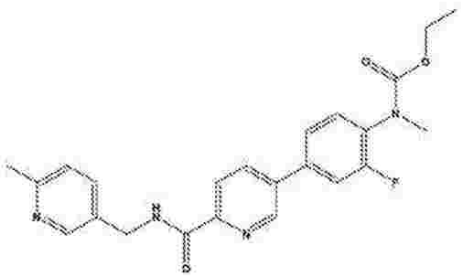
I-T 772



I-T 773

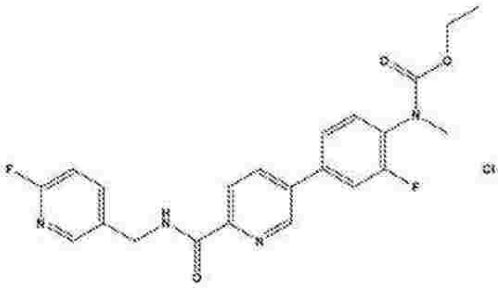


I-T 774

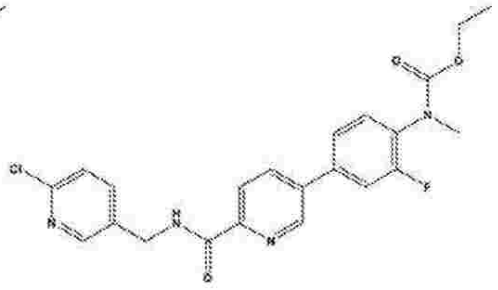


I-T 775

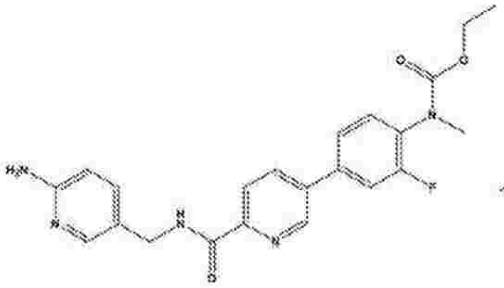
【化２５０】



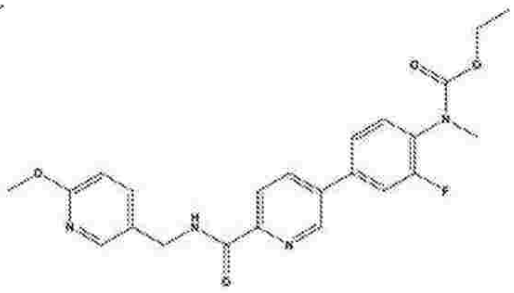
*I-T 776*



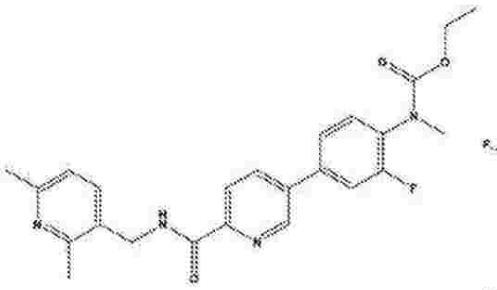
*I-T 777*



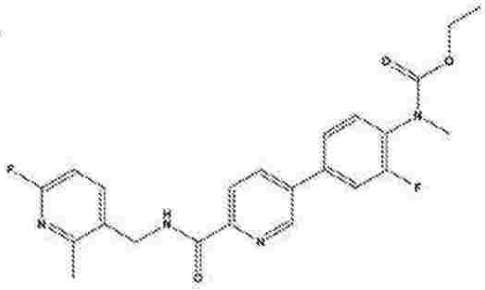
*I-T 778*



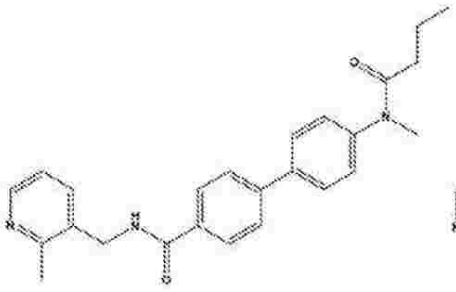
*I-T 779*



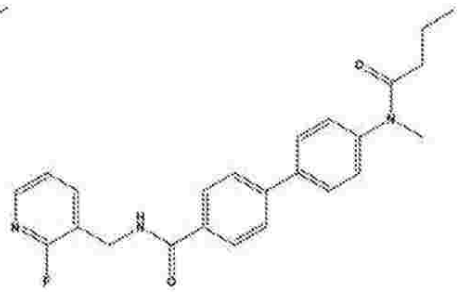
*I-T 780*



*I-T 781*

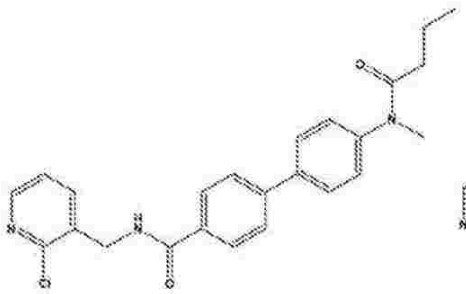


*I-T 782*

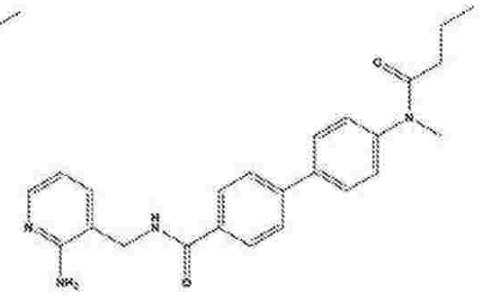


*I-T 783*

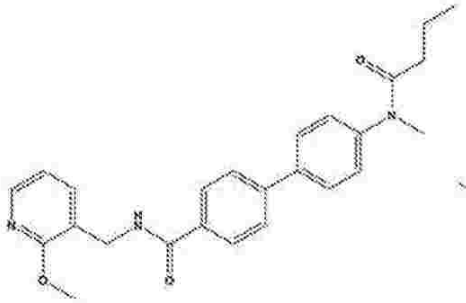
【化２５１】



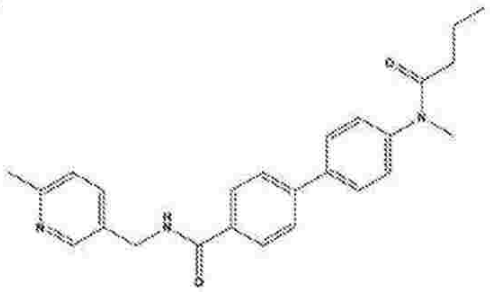
*I-T 784*



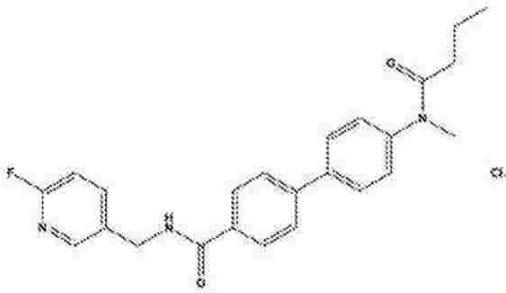
*I-T 785*



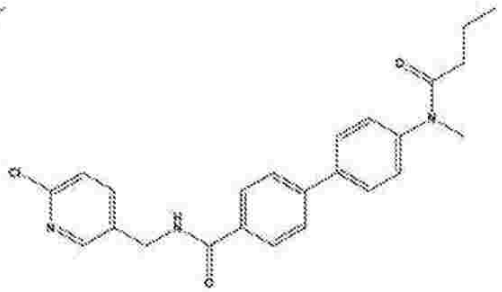
*I-T 786*



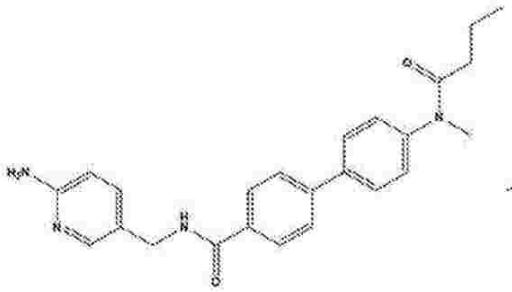
*I-T 787*



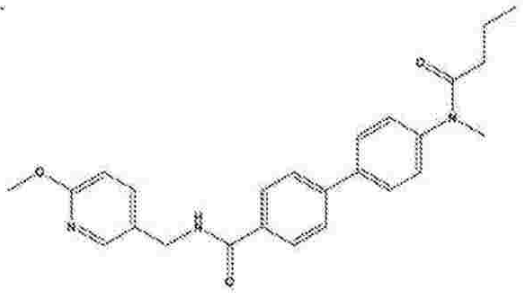
*I-T 788*



*I-T 789*

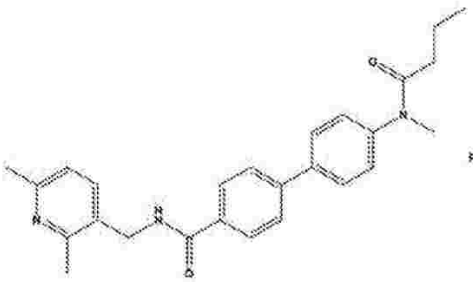


*I-T 790*

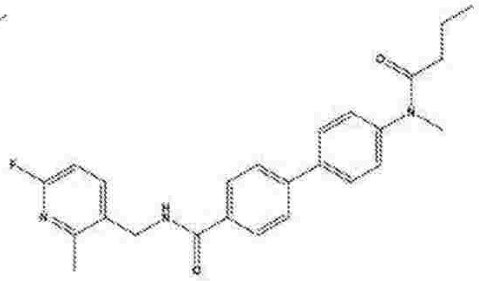


*I-T 791*

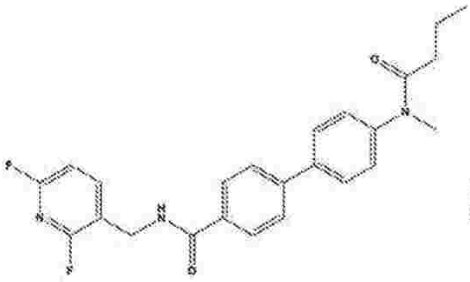
【化２５２】



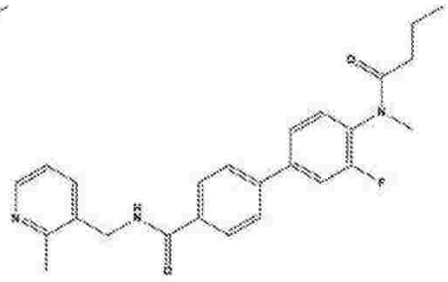
I-T 792



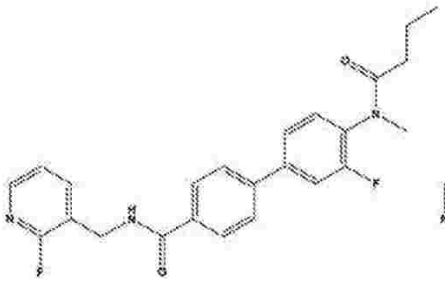
I-T 793



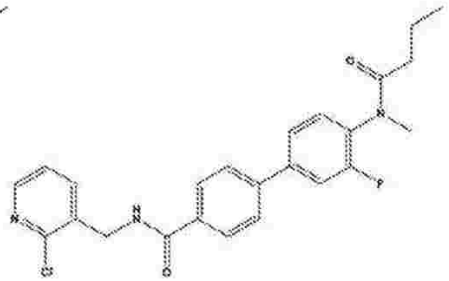
I-T 794



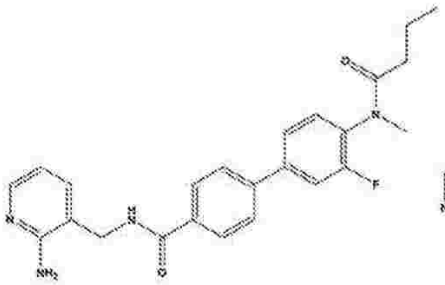
I-T 795



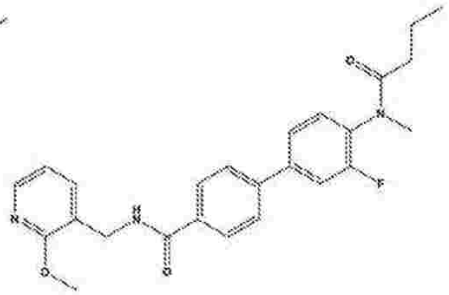
I-T 796



I-T 797

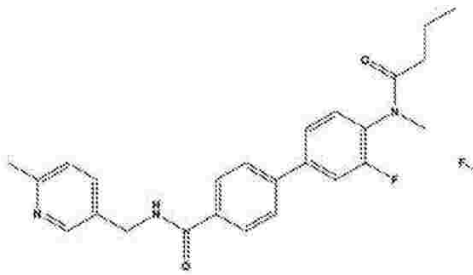


I-T 798

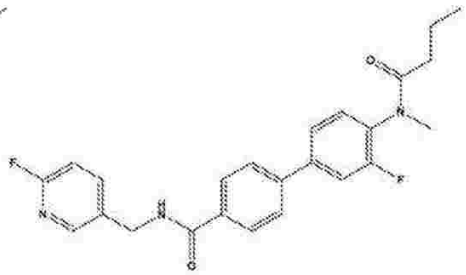


I-T 799

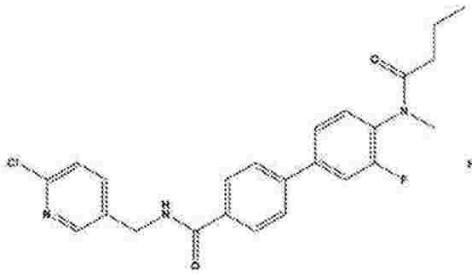
【化２５３】



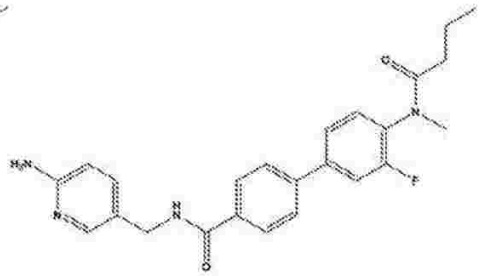
I-T 800



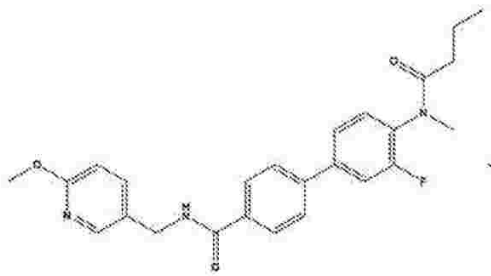
I-T 801



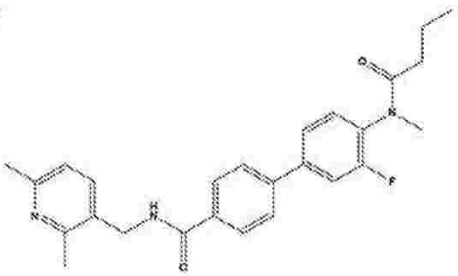
I-T 802



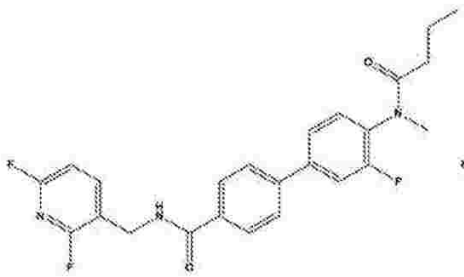
I-T 803



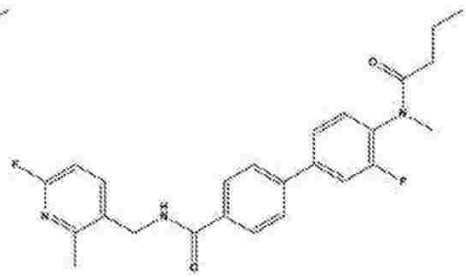
I-T 804



I-T 805

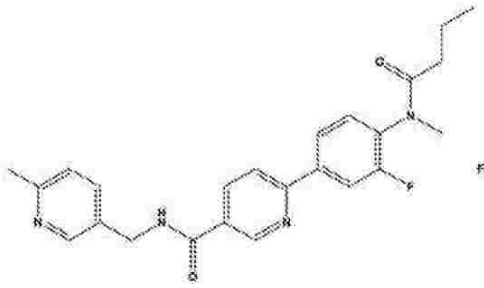


I-T 806

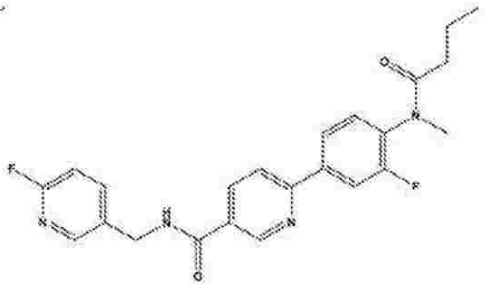


I-T 807

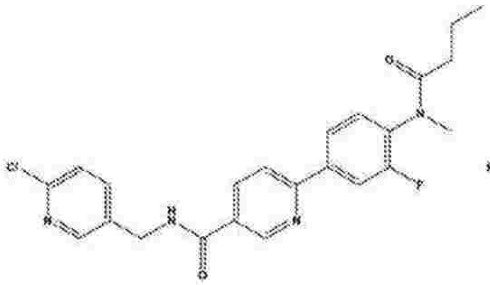
【化２５４】



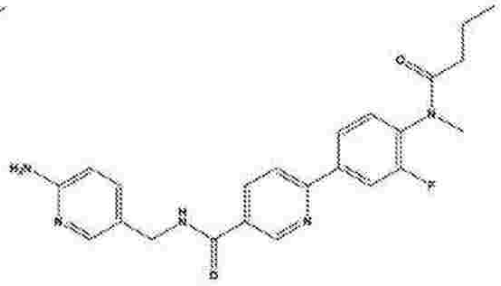
I-T 808



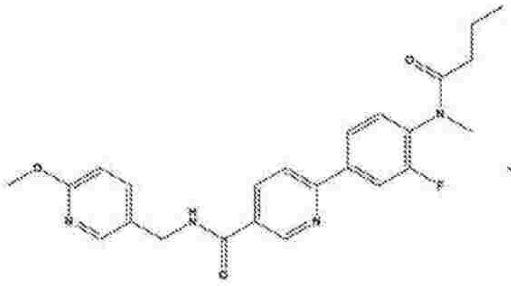
I-T 809



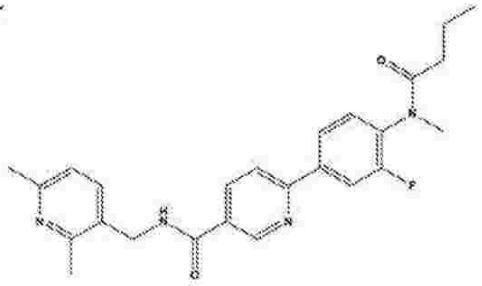
I-T 810



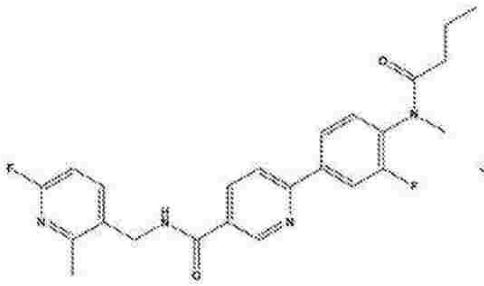
I-T 811



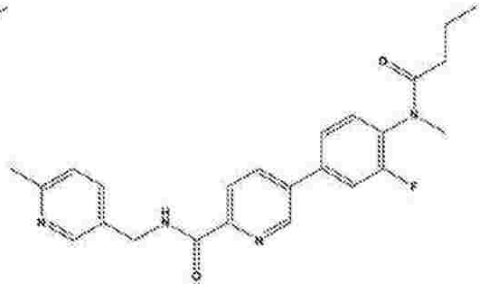
I-T 812



I-T 813

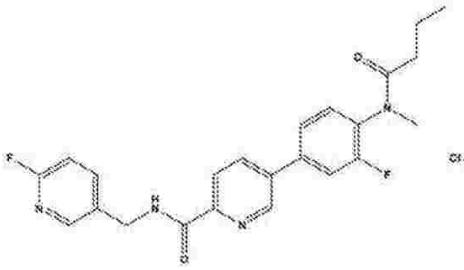


I-T 814

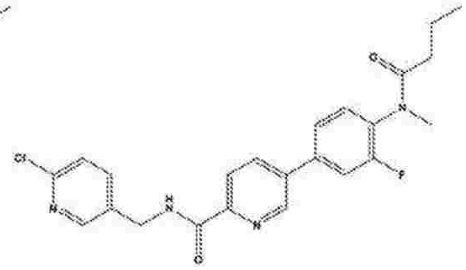


I-T 815

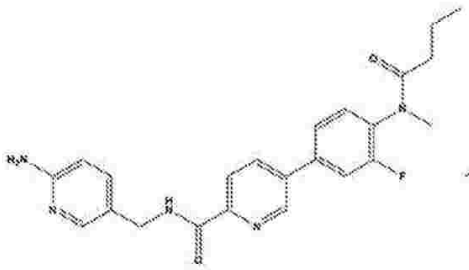
【化２５５】



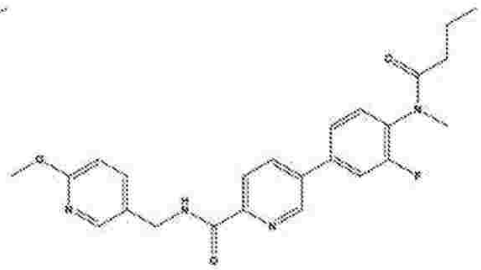
I-T 816



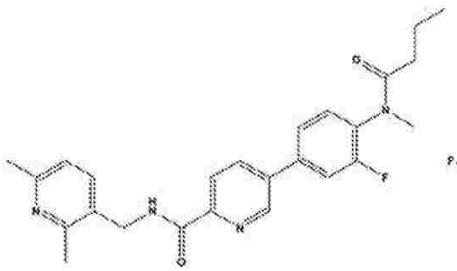
I-T 817



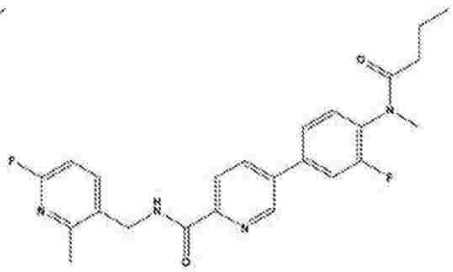
I-T 818



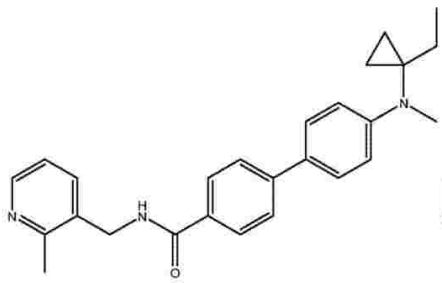
I-T 819



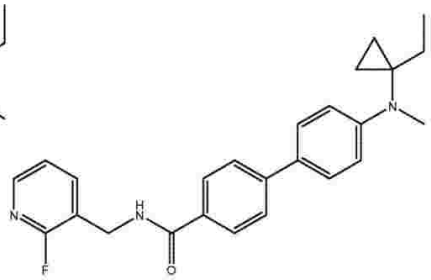
I-T 820



I-T 821

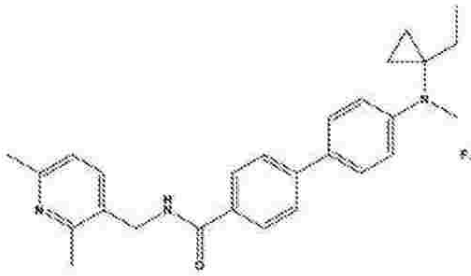


I-T 822

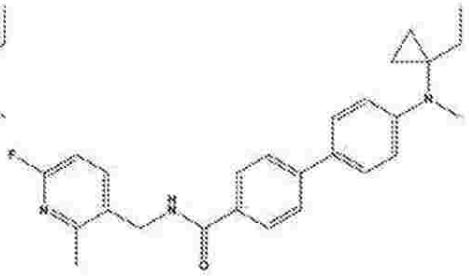


I-T 823

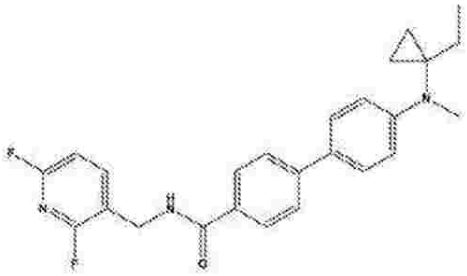
【化２５６】



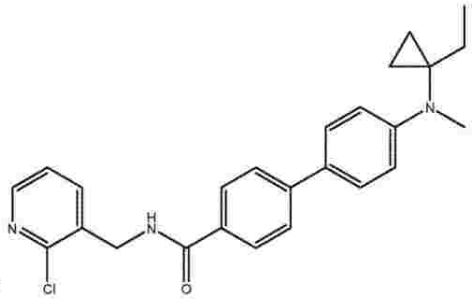
I-T 824



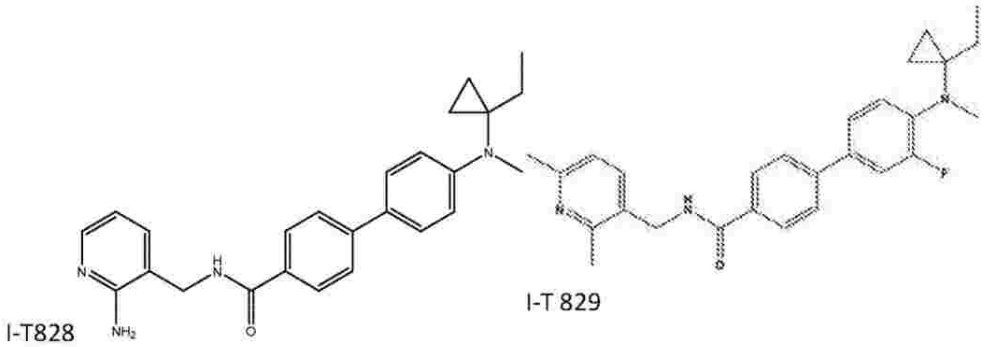
I-T 825



I-T 826

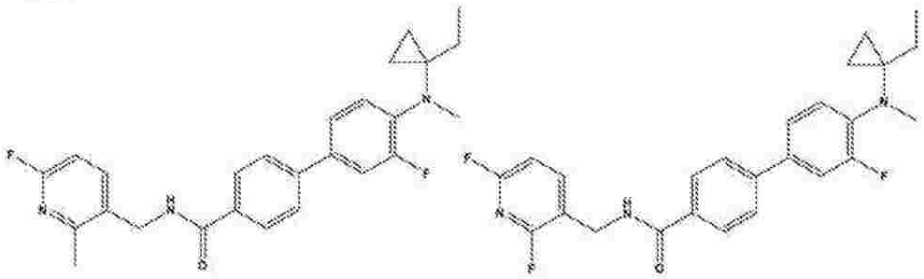


I-T 827



I-T828

I-T 829

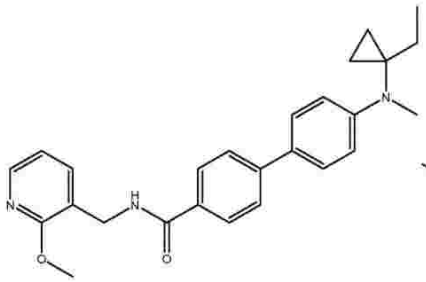


I-T 830

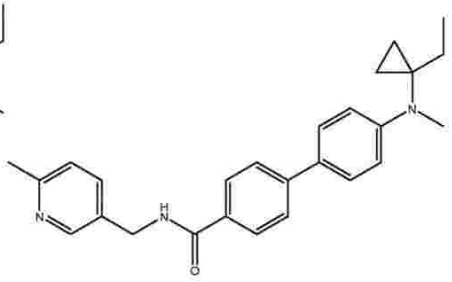


I-T 831

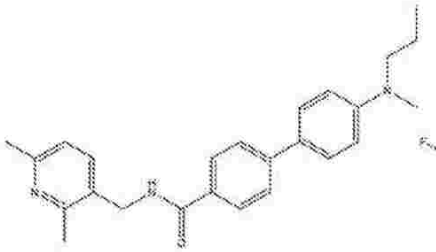
【化２５７】



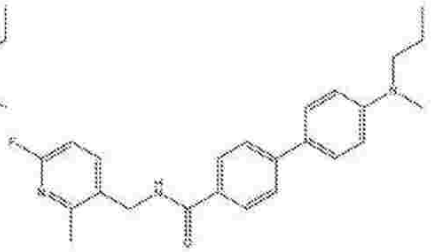
I-T 832



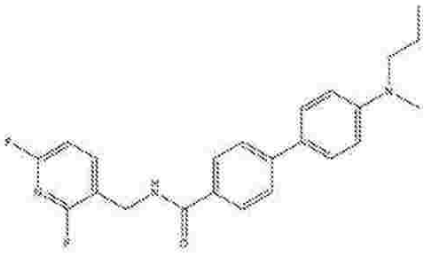
I-T 833



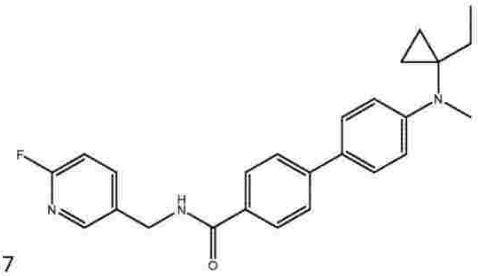
I-T 834



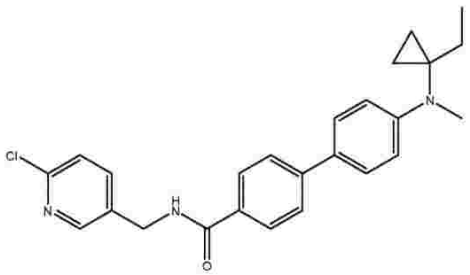
I-T 835



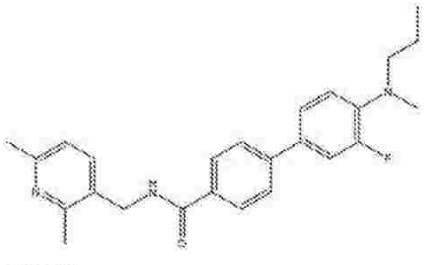
I-T 836



I-T 837

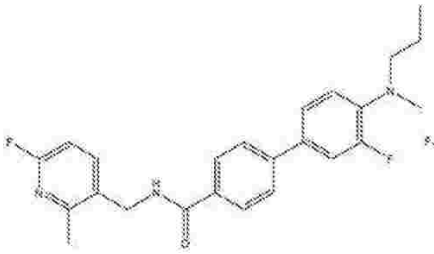


I-T838

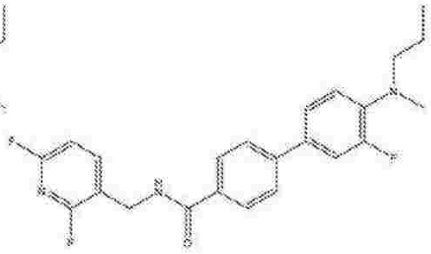


I-T 839

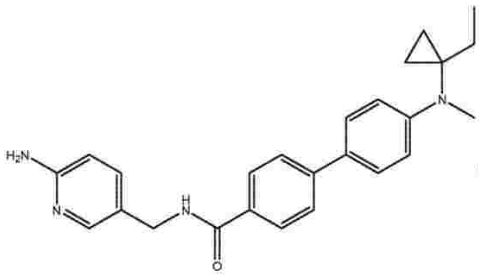
【化２５８】



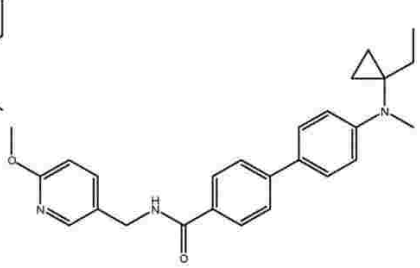
I-T 840



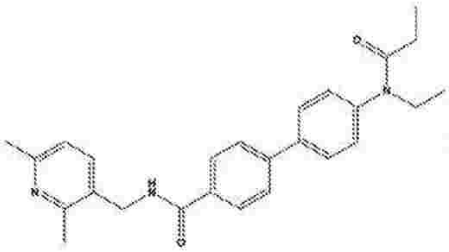
I-T 841



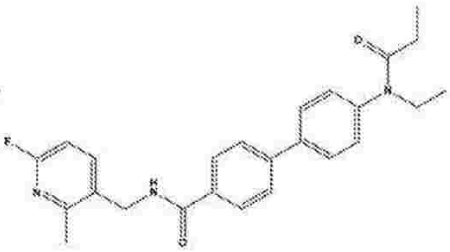
I-T 842



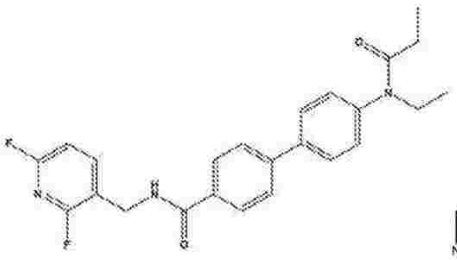
I-T 843



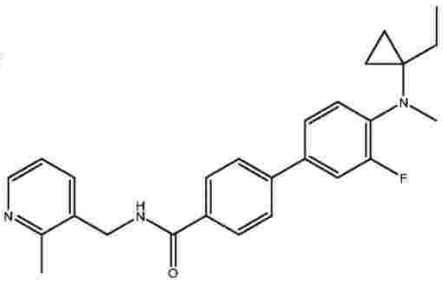
I-T 844



I-T 845

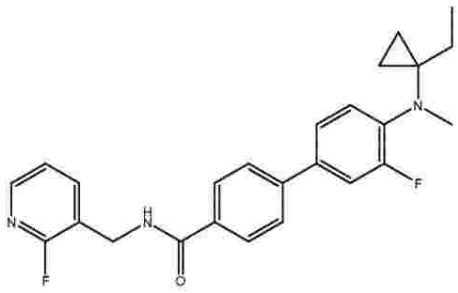


I-T 846

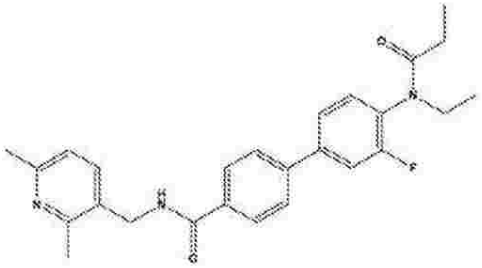


I-T 847

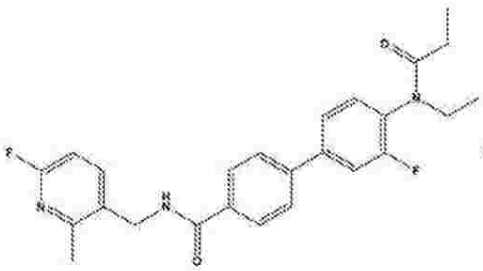
【化２５９】



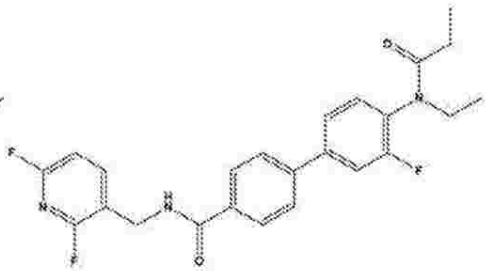
I-T 848



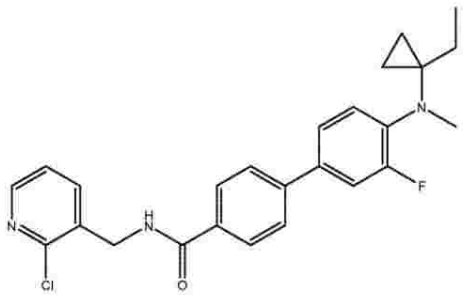
I-T 849



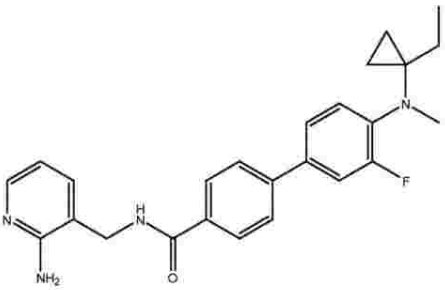
I-T 850



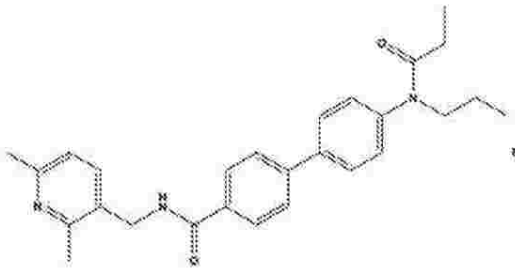
I-T 851



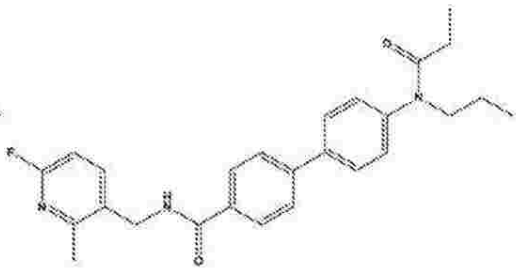
I-T 852



I-T853

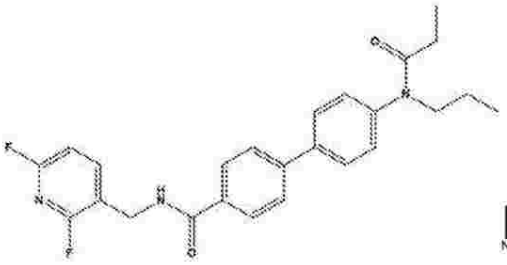


I-T 854

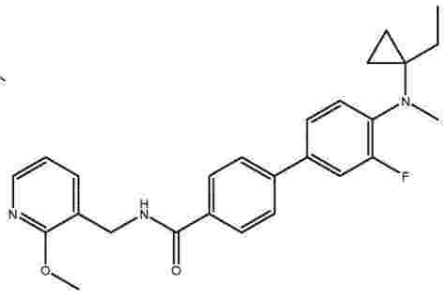


I-T 855

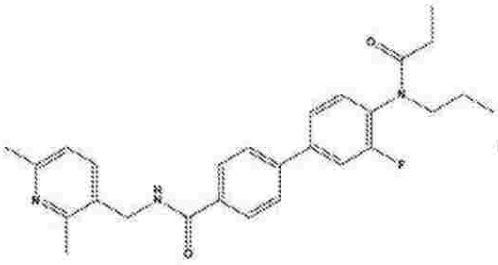
【化２６０】



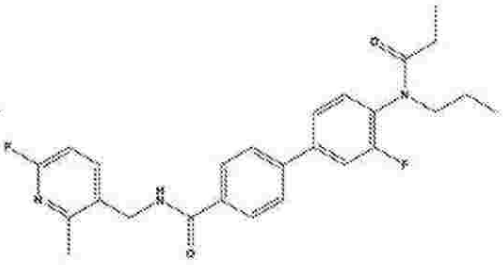
I-T 856



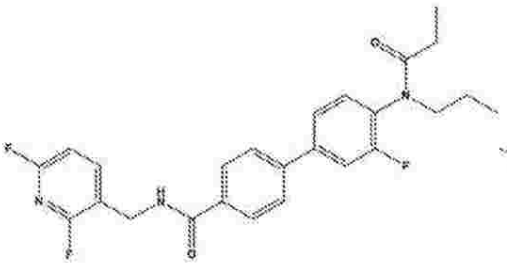
I-T 857



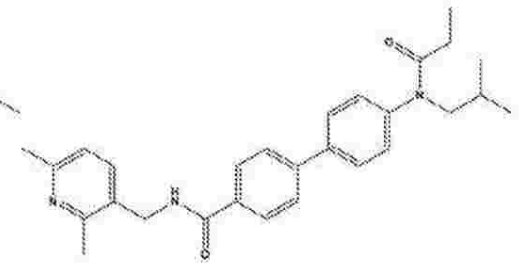
I-T 858



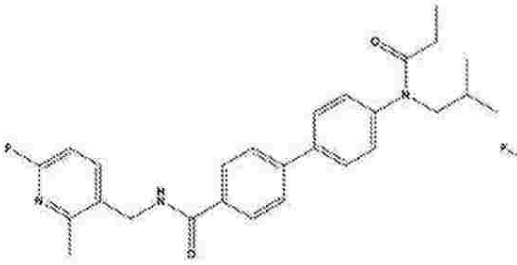
I-T 859



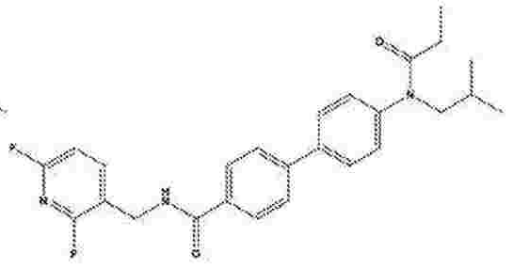
I-T 860



I-T 861

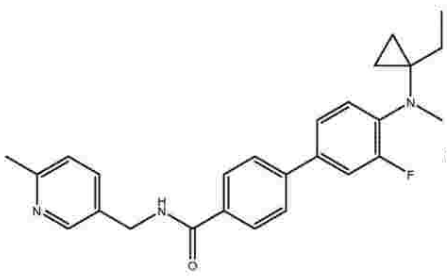


I-T 862

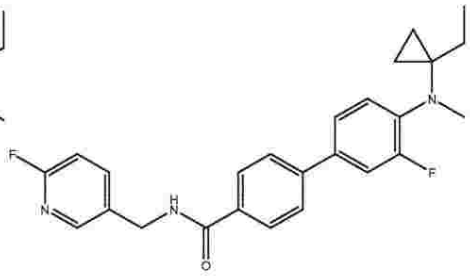


I-T 863

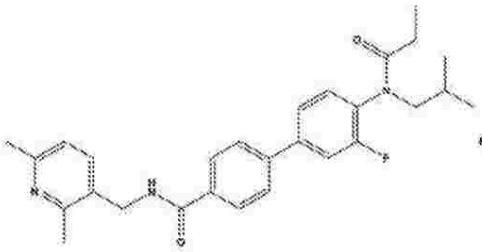
【化２６１】



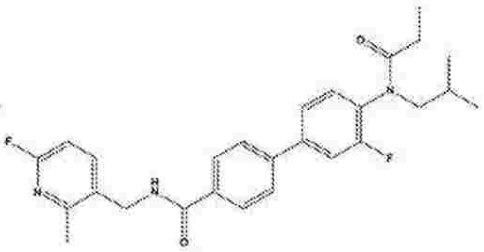
I-T864



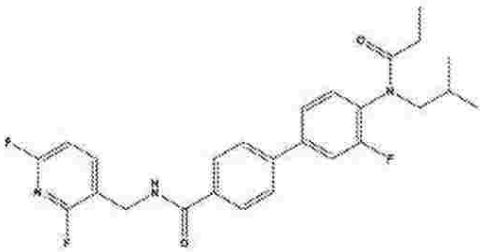
I-T865



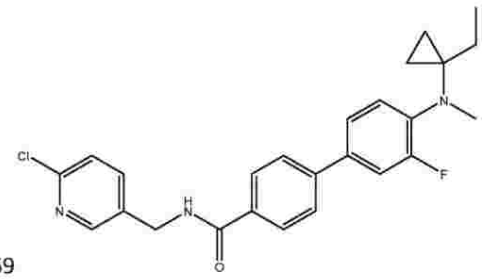
I-T 866



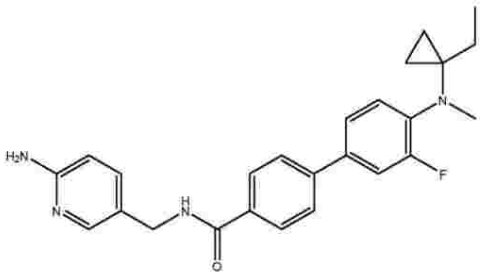
I-T 867



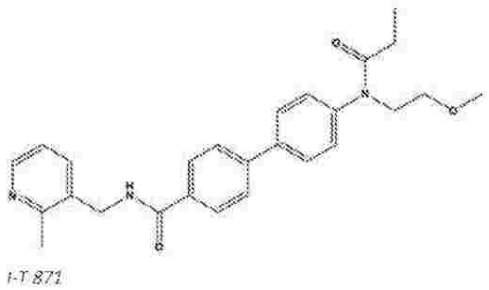
I-T 868



I-T 869

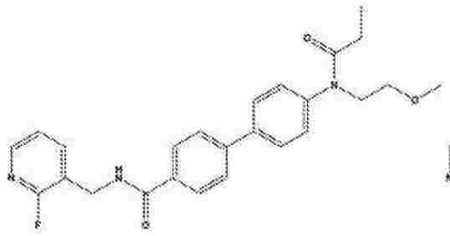


I-T 870

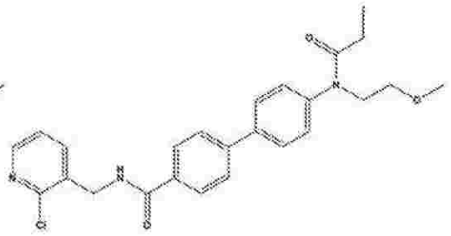


I-T 871

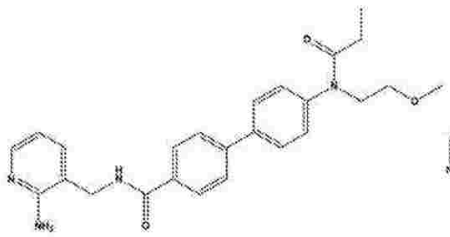
【化２６２】



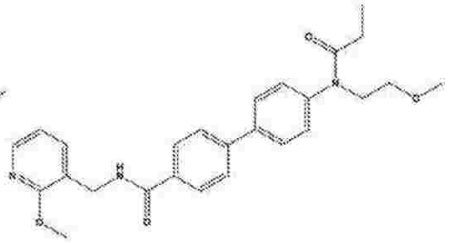
I-T 872



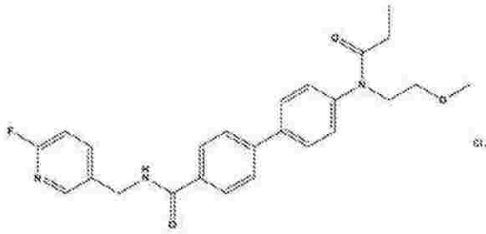
I-T 873



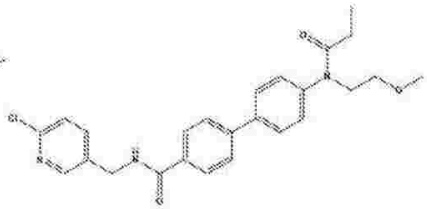
I-T 874



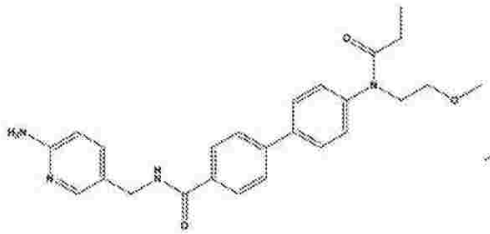
I-T 875



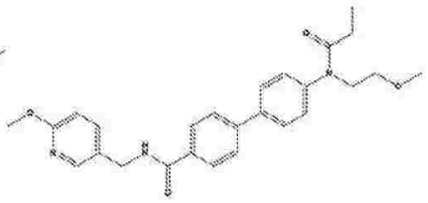
I-T 876



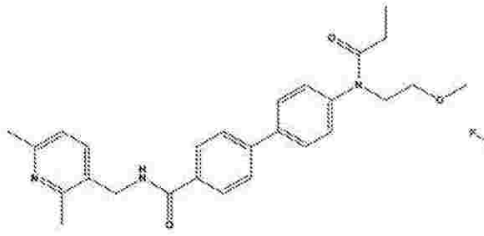
I-T 877



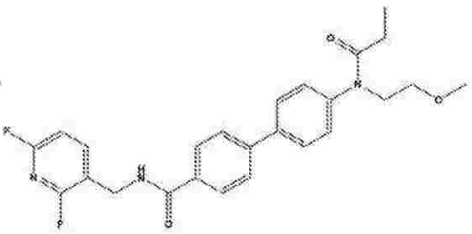
I-T 878



I-T 879

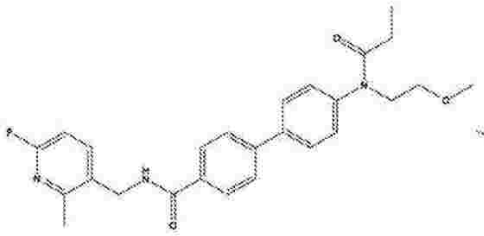


I-T 880

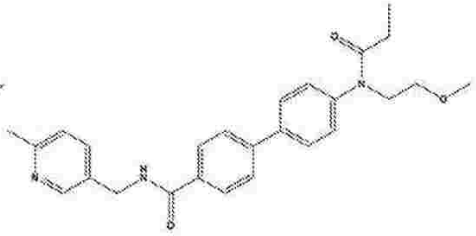


I-T 881

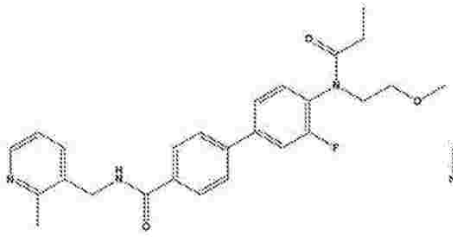
【化２６３】



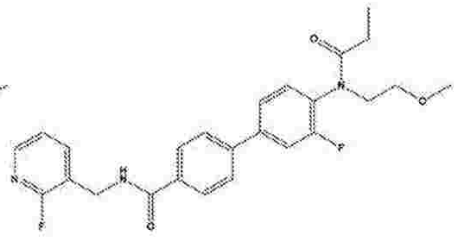
I-T 882



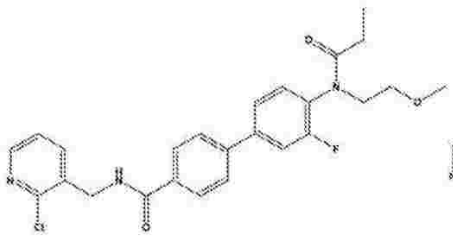
I-T 883



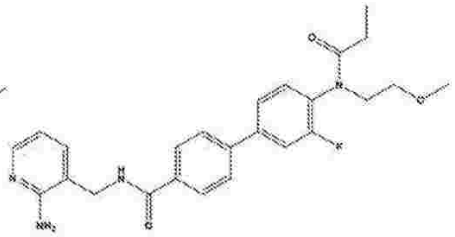
I-T 884



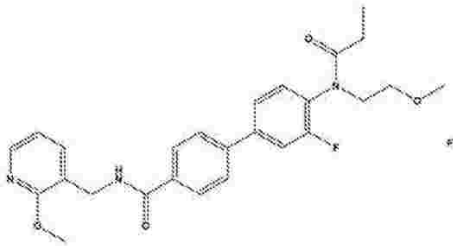
I-T 885



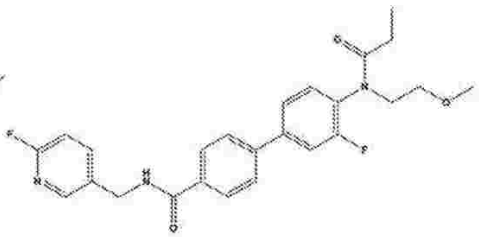
I-T 886



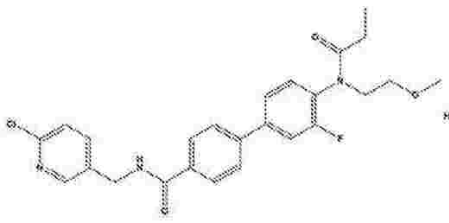
I-T 887



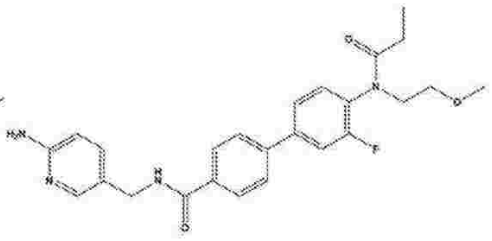
I-T 888



I-T 889

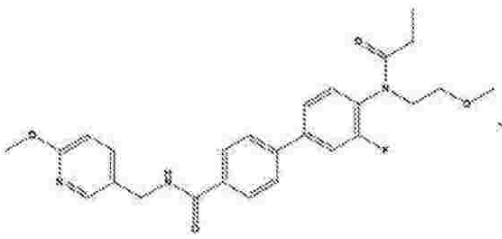


I-T 890

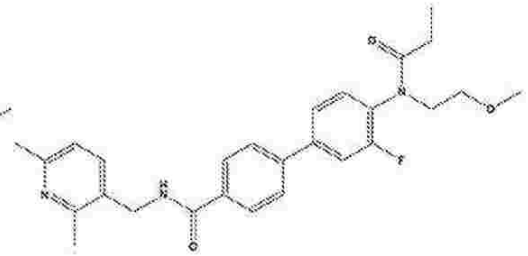


I-T 891

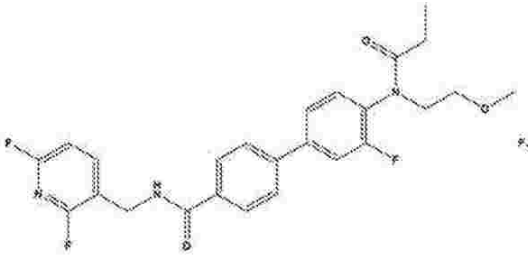
【化２６４】



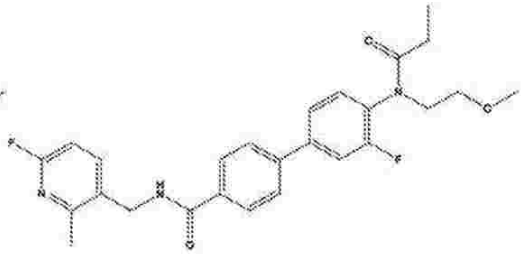
I-T 892



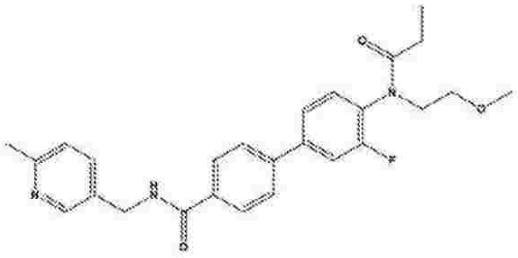
I-T 893



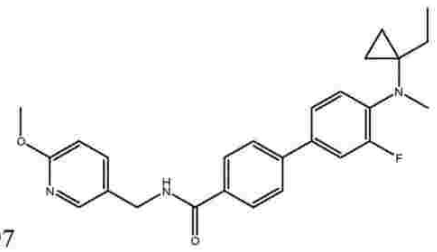
I-T 894



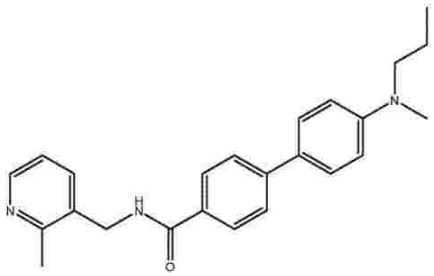
I-T 895



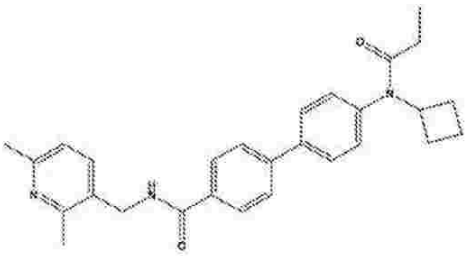
I-T 896



I-T 897

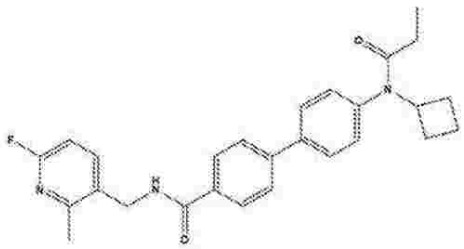


I-T898

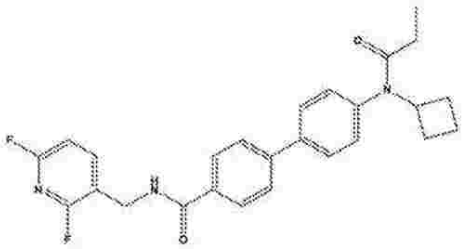


I-T 899

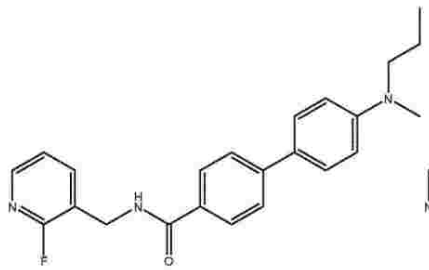
【化２６５】



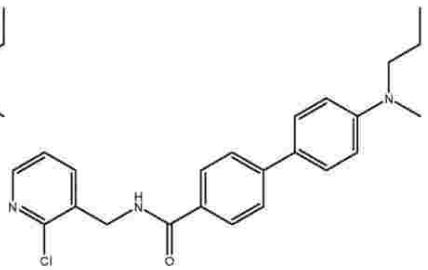
I-T 900



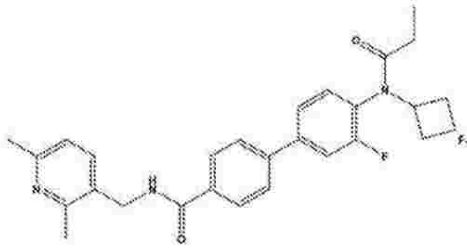
I-T 901



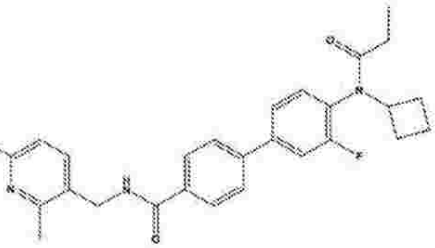
I-T 902



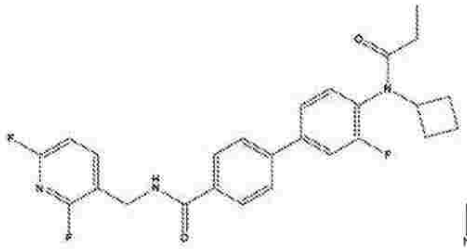
I-T 903



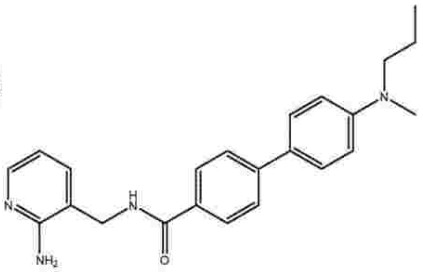
I-T 904



I-T 905

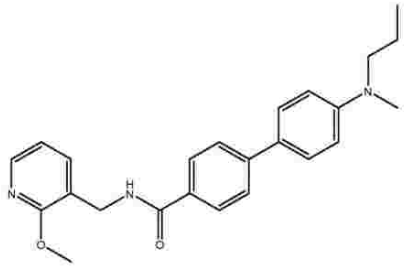


I-T 906

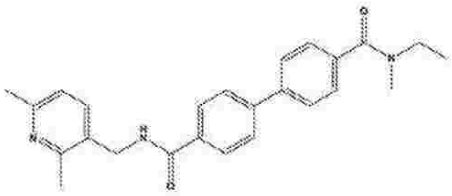


I-T907

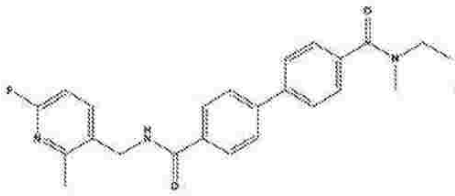
【化２６６】



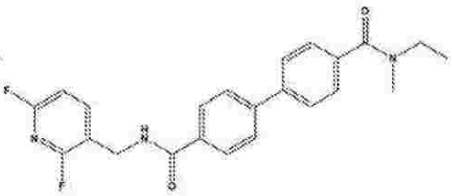
I-T908



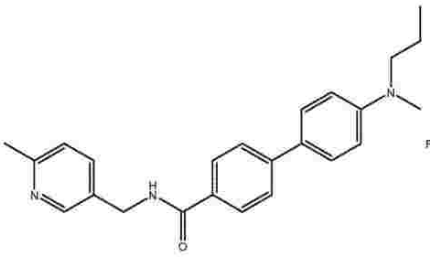
I-T 909



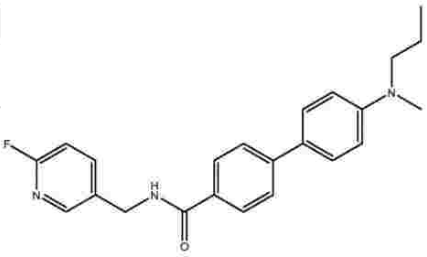
I-T 910



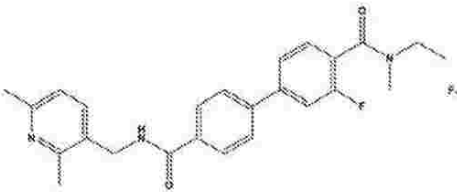
I-T 911



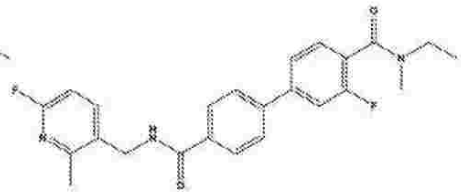
I-T 912



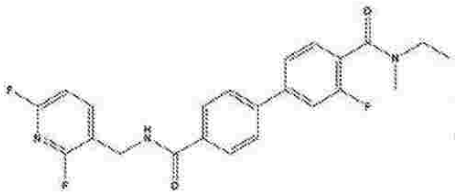
I-T913



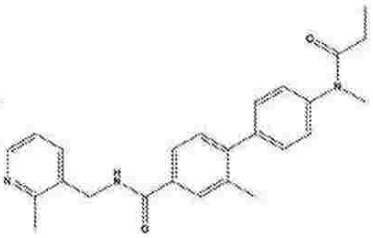
I-T 914



I-T 915

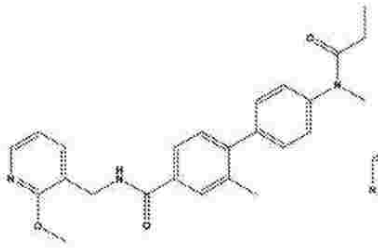


I-T 916

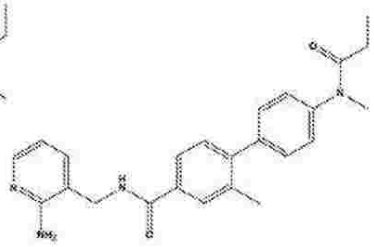


I-T 917

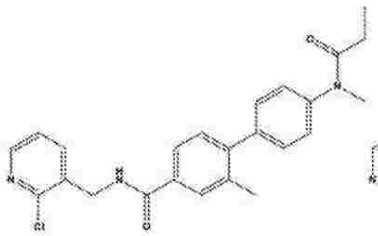
【化２６７】



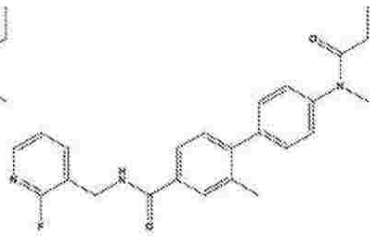
I-T 918



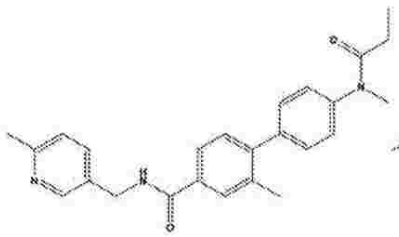
I-T 919



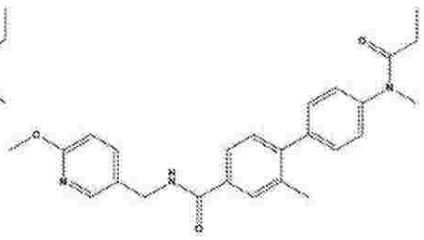
I-T 920



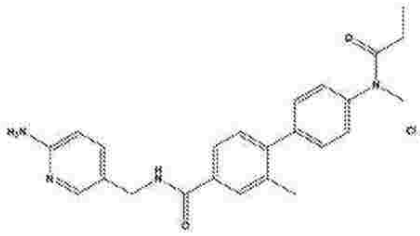
I-T 921



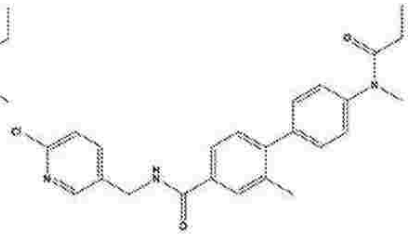
I-T 922



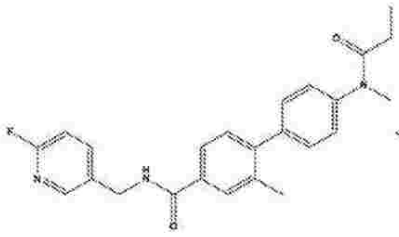
I-T 923



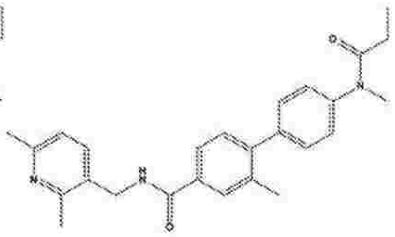
I-T 924



I-T 925

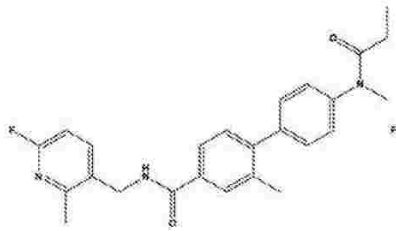


I-T 926

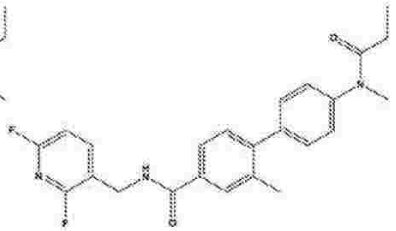


I-T 927

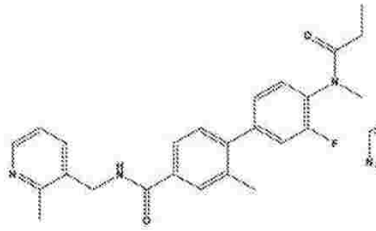
【化２６８】



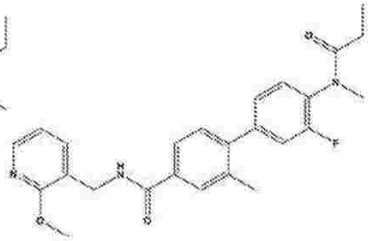
I-T 928



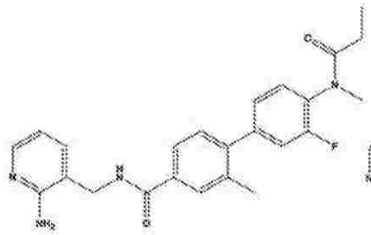
I-T 929



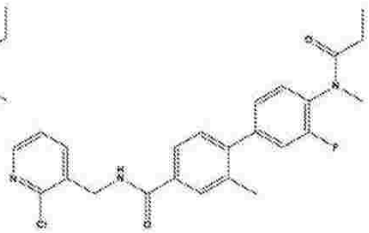
I-T 930



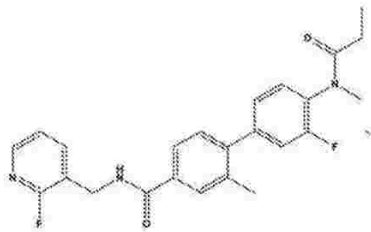
I-T 931



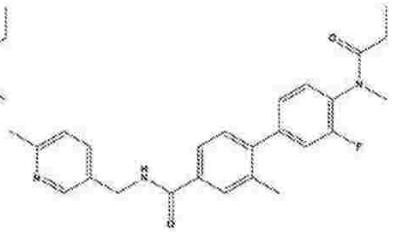
I-T 932



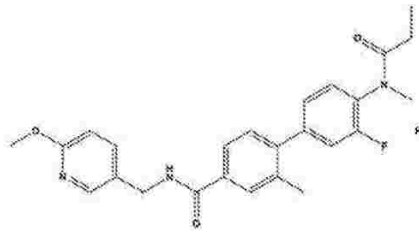
I-T 933



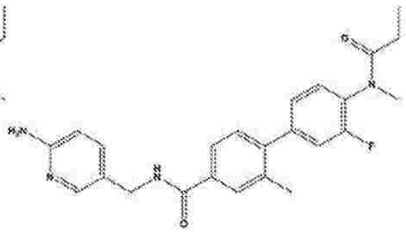
I-T 934



I-T 935

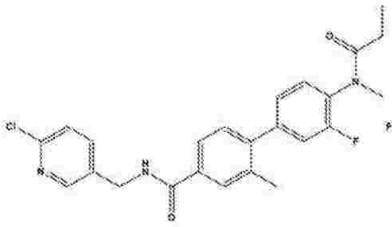


I-T 936

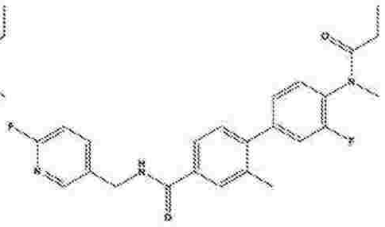


I-T 937

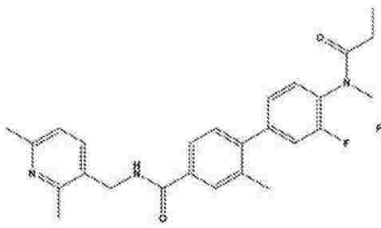
【化２６９】



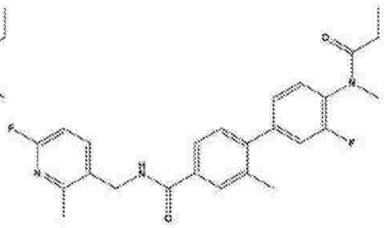
I-T 938



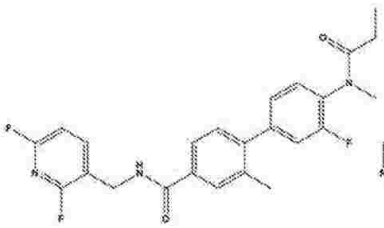
I-T 939



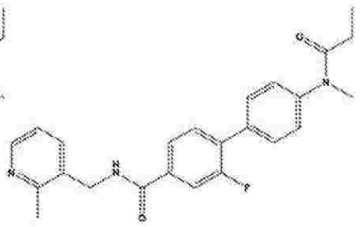
I-T 940



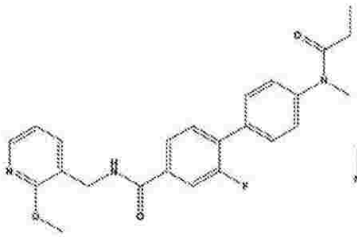
I-T 941



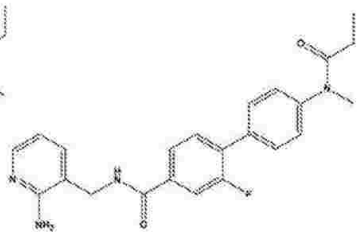
I-T 942



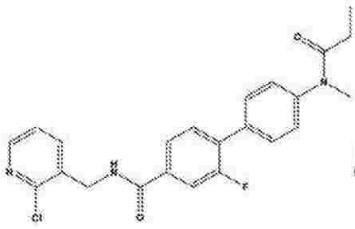
I-T 943



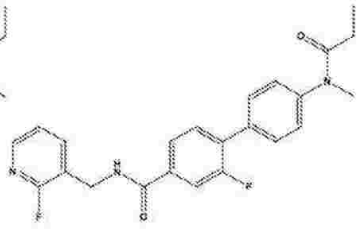
I-T 944



I-T 945

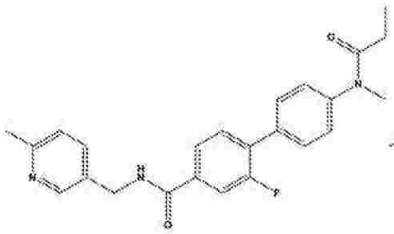


I-T 946

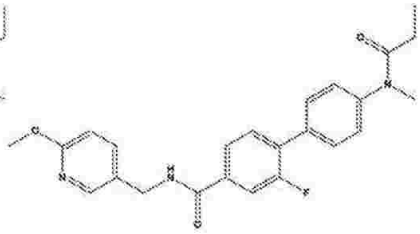


I-T 947

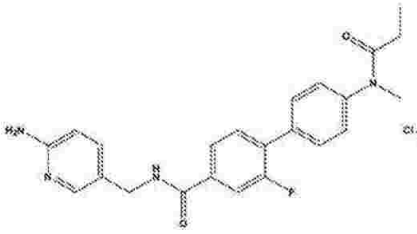
【化２７０】



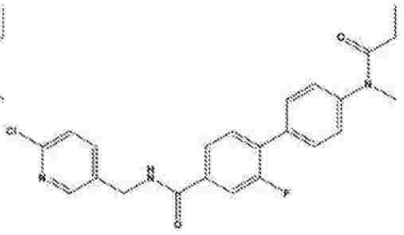
I-T 948



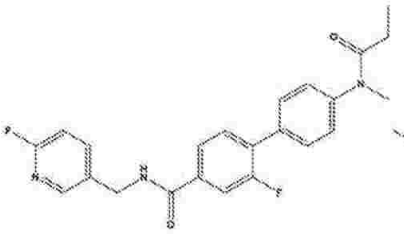
I-T 949



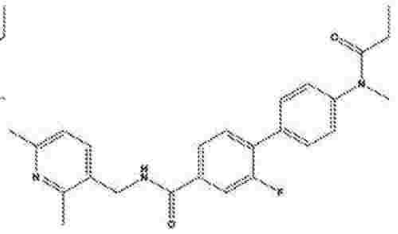
I-T 950



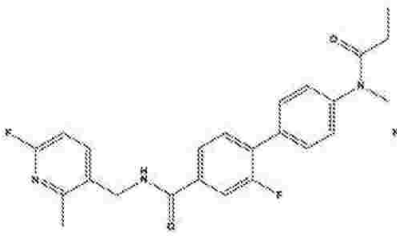
I-T 951



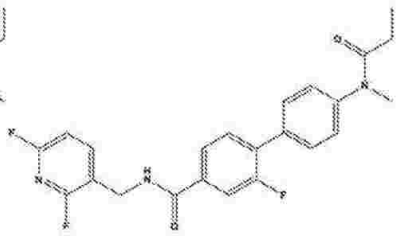
I-T 952



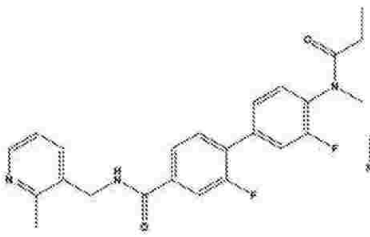
I-T 953



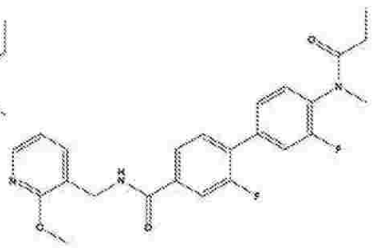
I-T 954



I-T 955

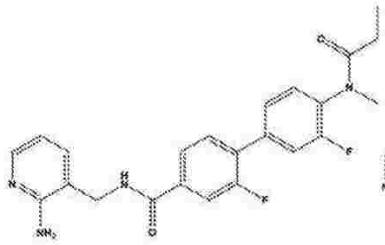


I-T 956

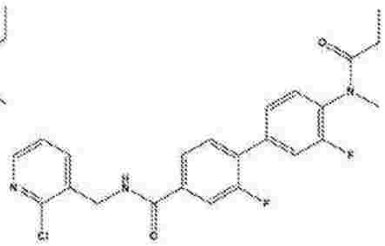


I-T 957

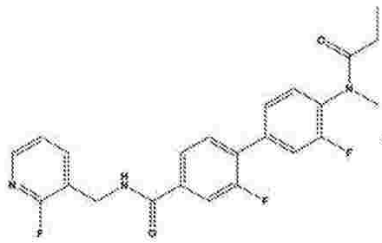
【化２７１】



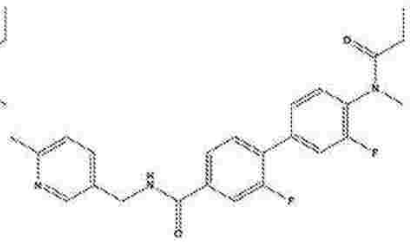
I-T 958



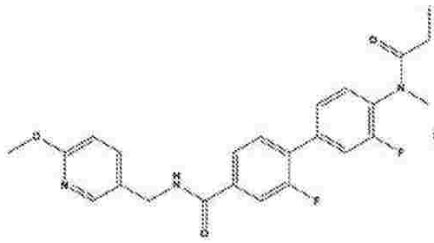
I-T 959



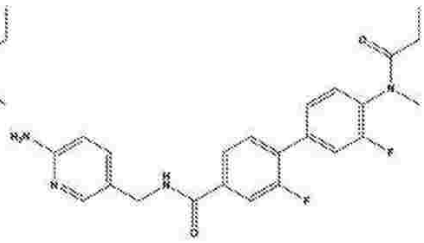
I-T 960



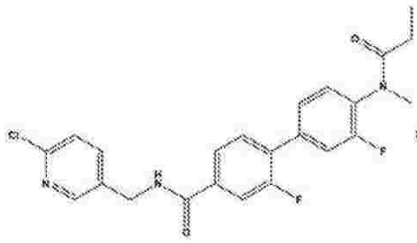
I-T 961



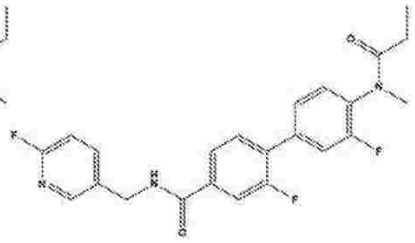
I-T 962



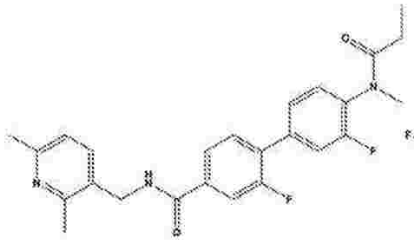
I-T 963



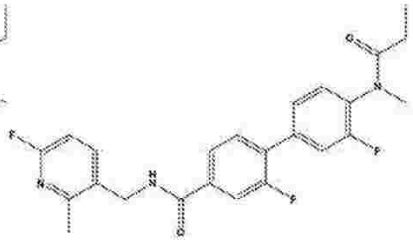
I-T 964



I-T 965

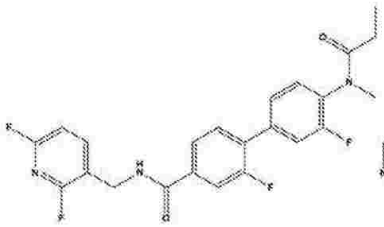


I-T 966

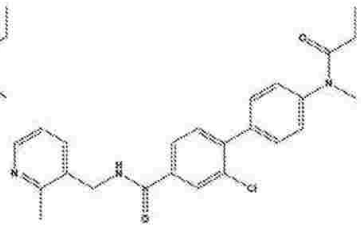


I-T 967

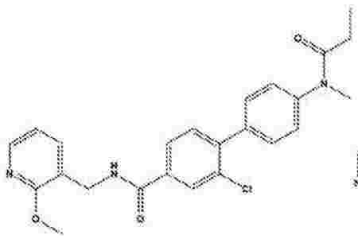
【化２７２】



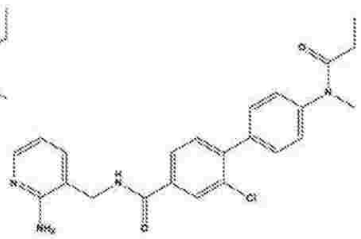
I-T 968



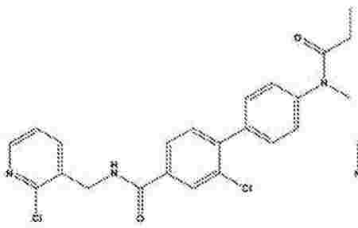
I-T 969



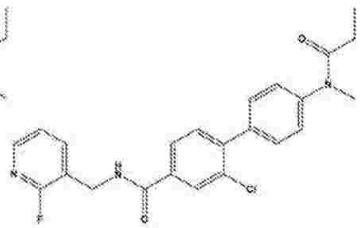
I-T 970



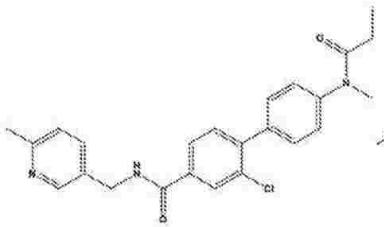
I-T 971



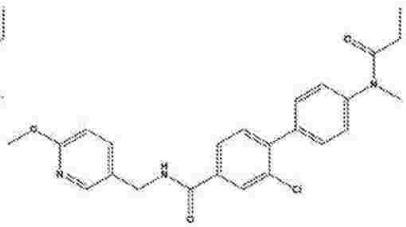
I-T 972



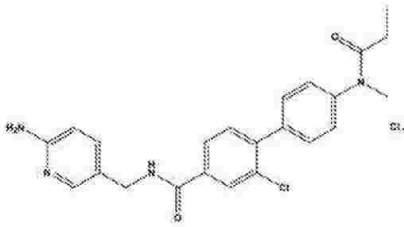
I-T 973



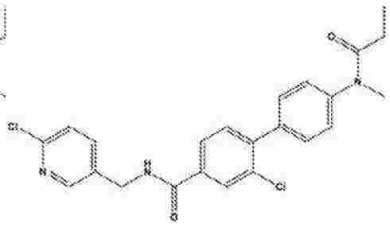
I-T 974



I-T 975

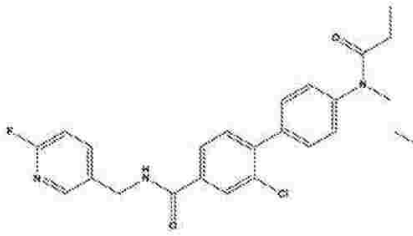


I-T 976

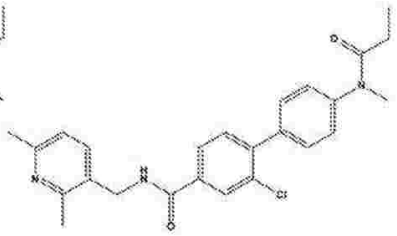


I-T 977

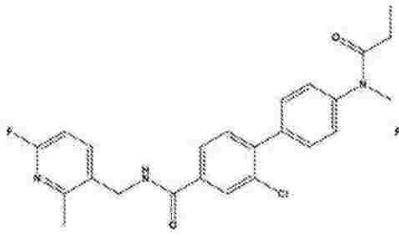
【化２７３】



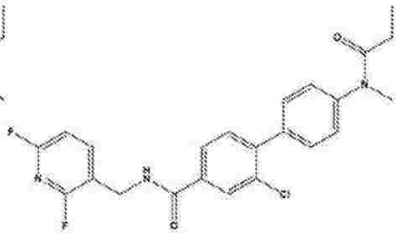
I-T 978



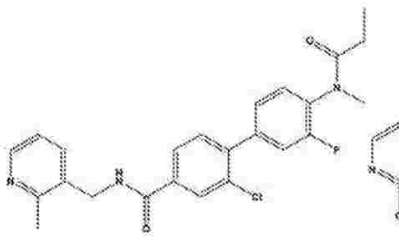
I-T 979



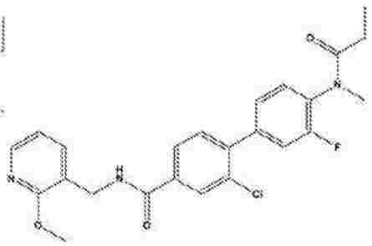
I-T 980



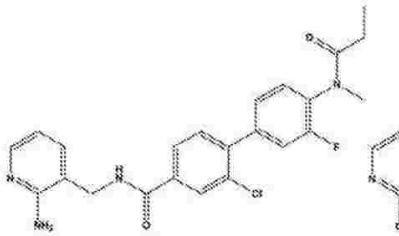
I-T 981



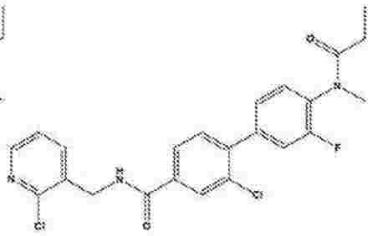
I-T 982



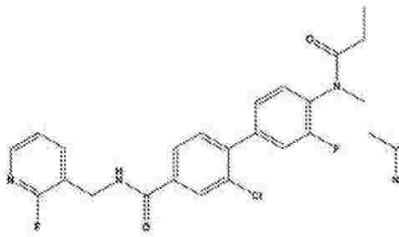
I-T 983



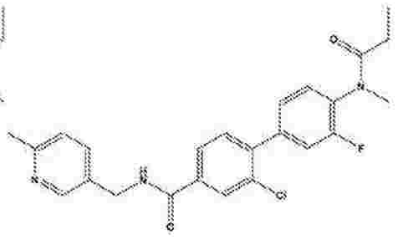
I-T 984



I-T 985

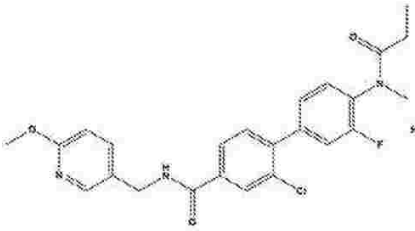


I-T 986

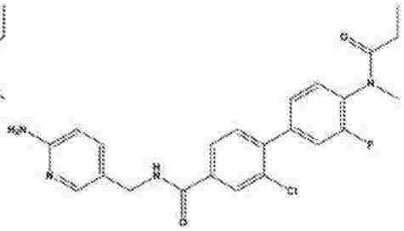


I-T 987

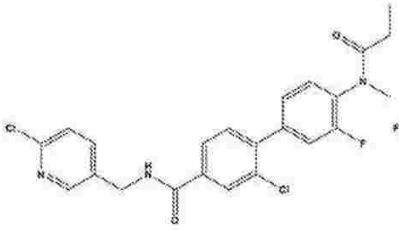
【化２７４】



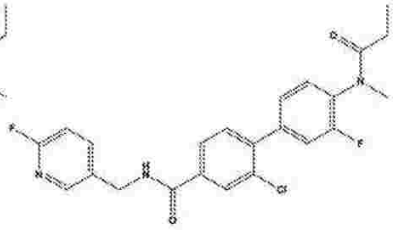
I-T 988



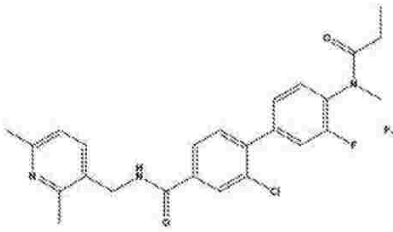
I-T 989



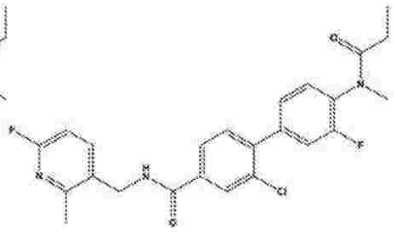
I-T 990



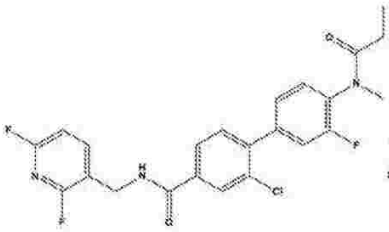
I-T 991



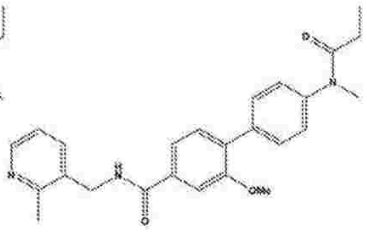
I-T 992



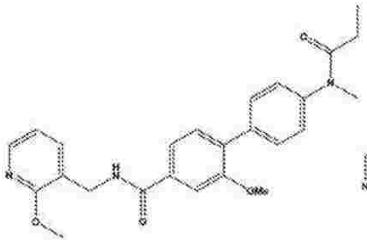
I-T 993



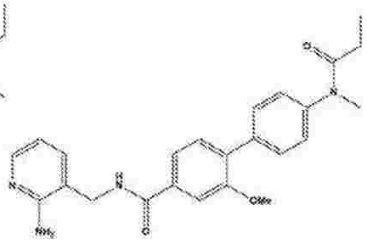
I-T 994



I-T 995

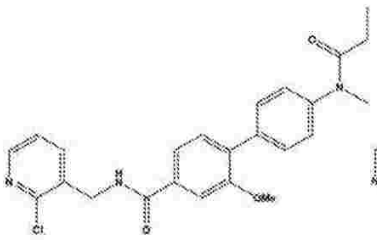


I-T 996

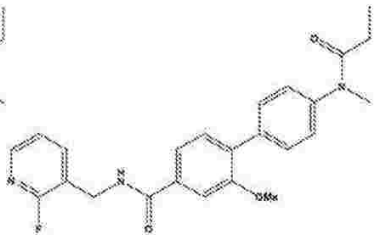


I-T 997

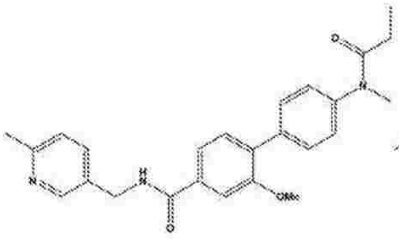
【化２７５】



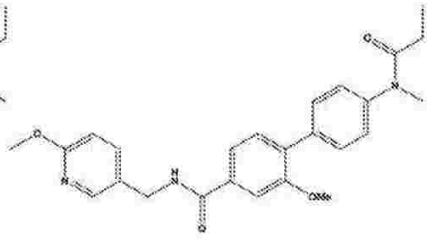
I-T 998



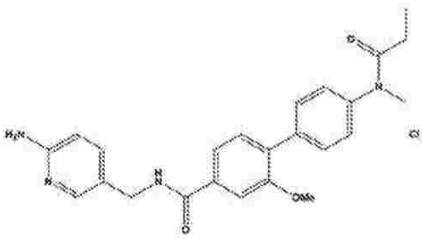
I-T 999



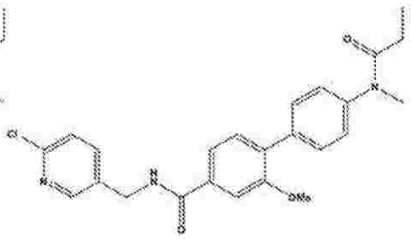
I-T 1000



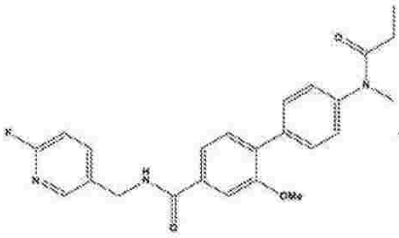
I-T 1001



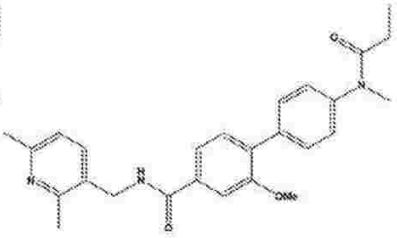
I-T 1002



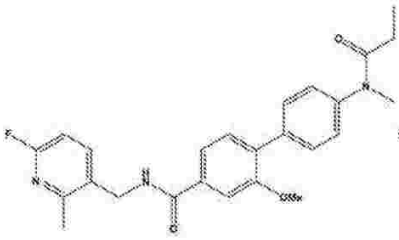
I-T 1003



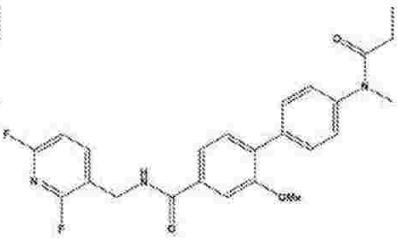
I-T 1004



I-T 1005

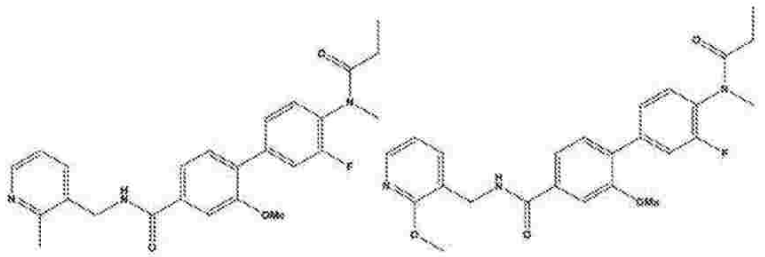


I-T 1006



I-T 1007

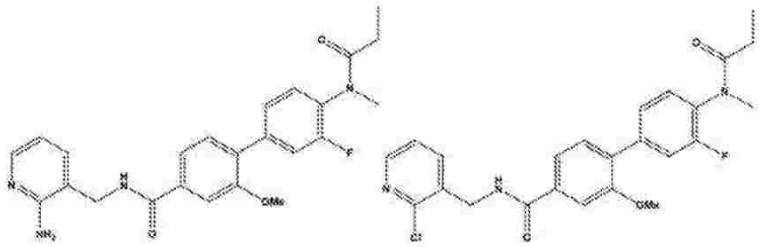
【化２７６】



I-T 1008



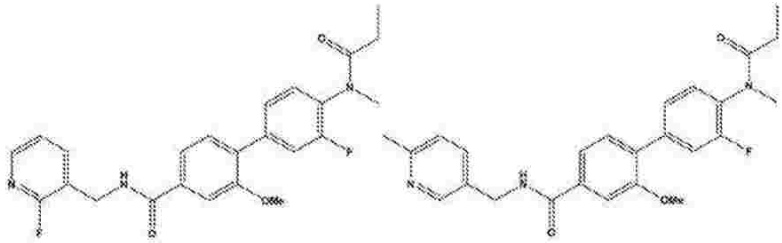
I-T 1009



I-T 1010



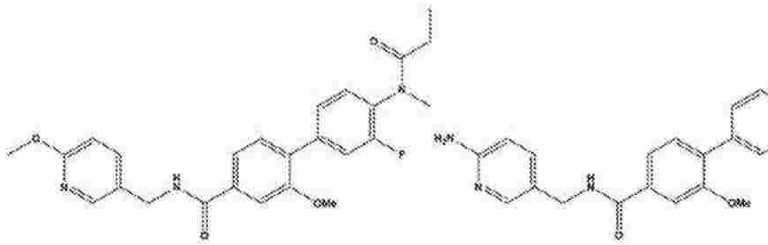
I-T 1011



I-T 1012



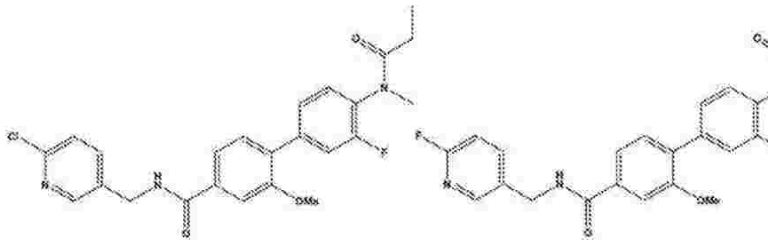
I-T 1013



I-T 1014



I-T 1015

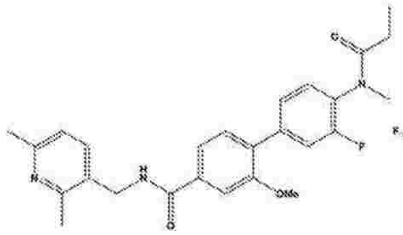


I-T 1016

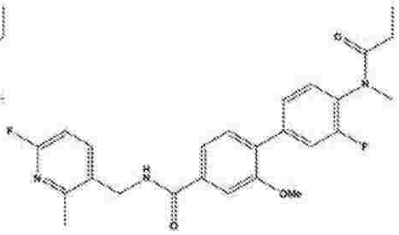


I-T 1017

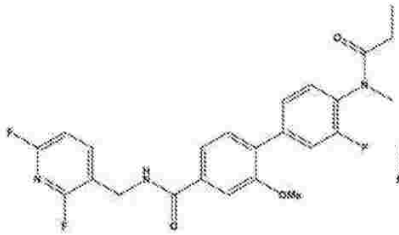
【化２７７】



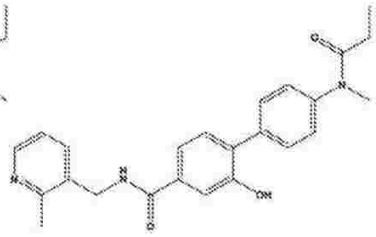
I-T 1018



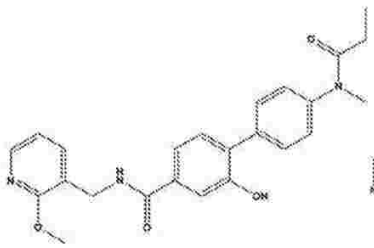
I-T 1019



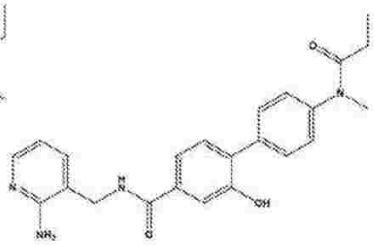
I-T 1020



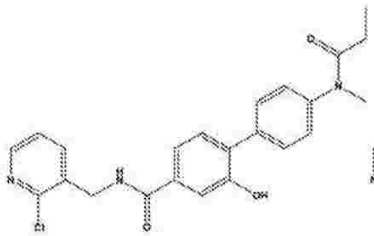
I-T 1021



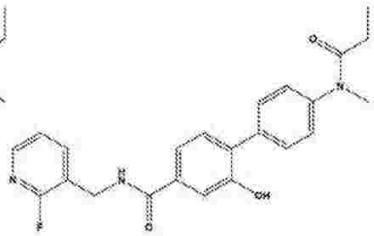
I-T 1022



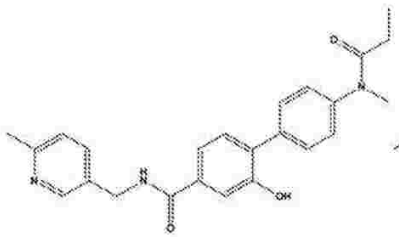
I-T 1023



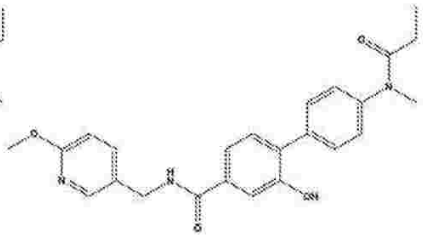
I-T 1024



I-T 1025

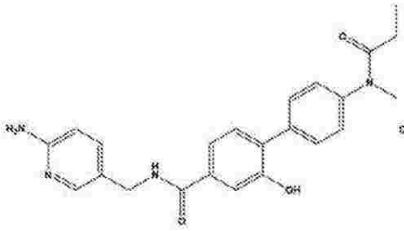


I-T 1026

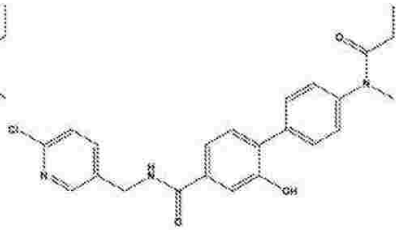


I-T 1027

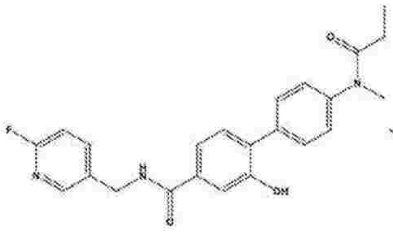
【化２７８】



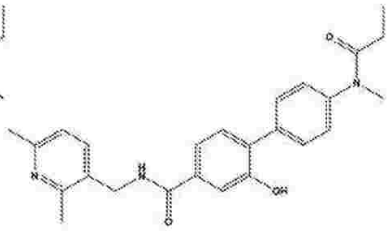
I-T 1028



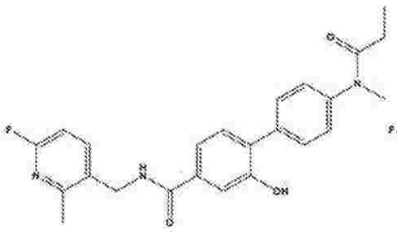
I-T 1029



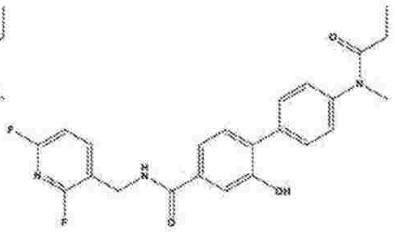
I-T 1030



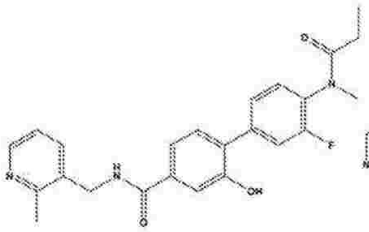
I-T 1031



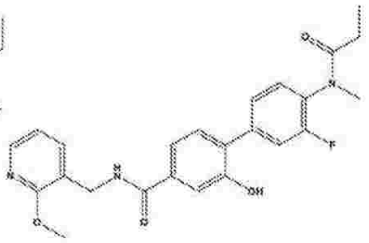
I-T 1032



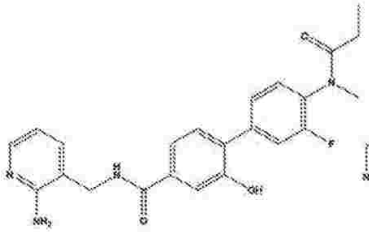
I-T 1033



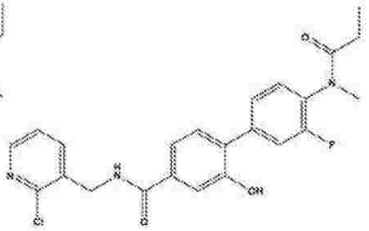
I-T 1034



I-T 1035

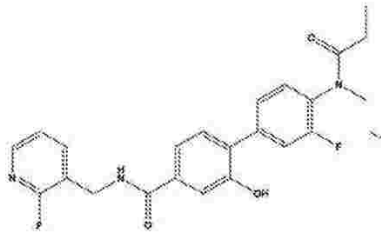


I-T 1036

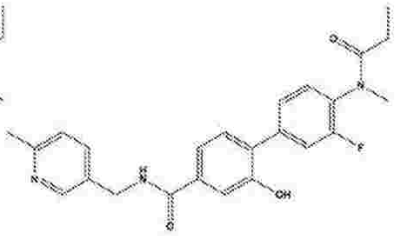


I-T 1037

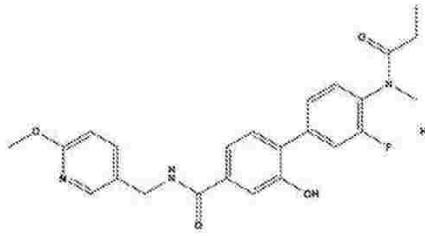
【化２７９】



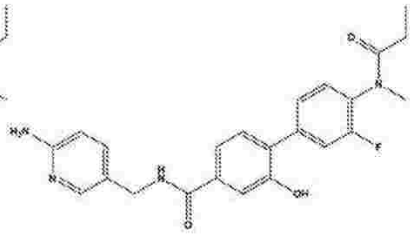
I-T 1038



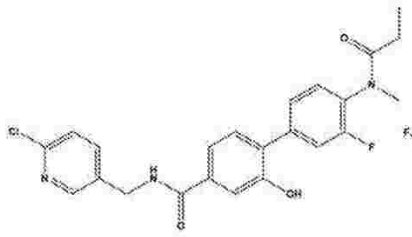
I-T 1039



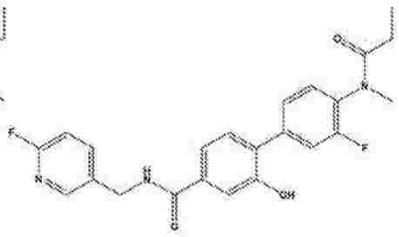
I-T 1040



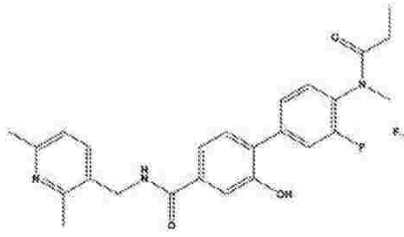
I-T 1041



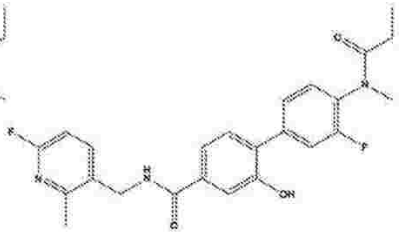
I-T 1042



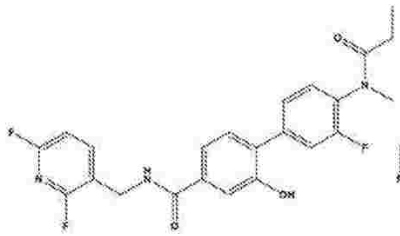
I-T 1043



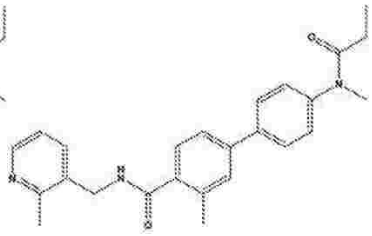
I-T 1044



I-T 1045

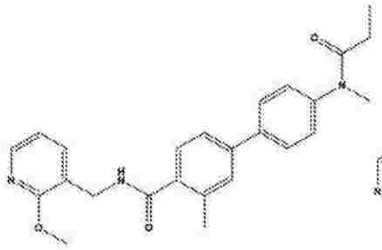


I-T 1046

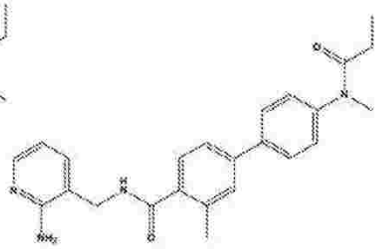


I-T 1047

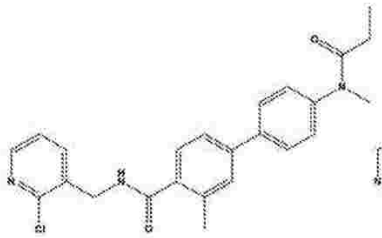
【化２８０】



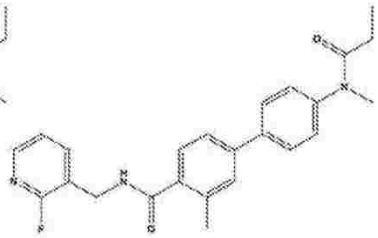
I-T 1048



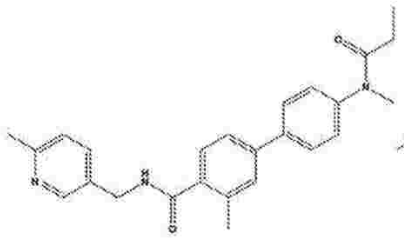
I-T 1049



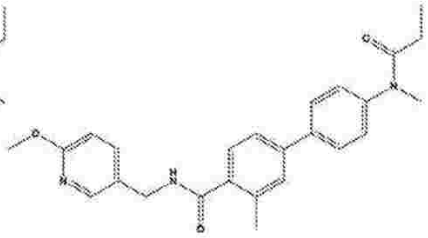
I-T 1050



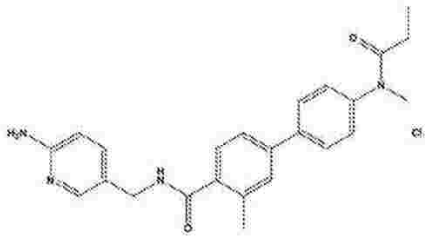
I-T 1051



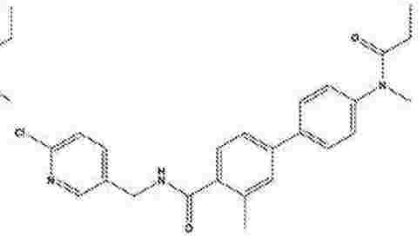
I-T 1052



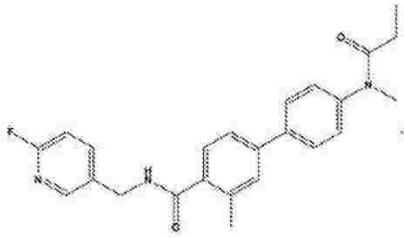
I-T 1053



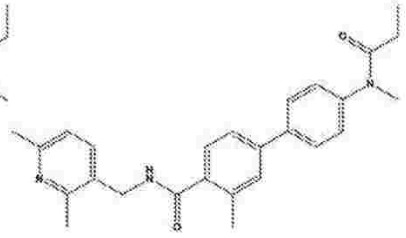
I-T 1054



I-T 1055

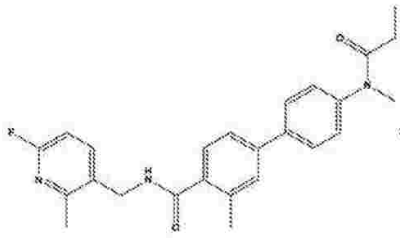


I-T 1056

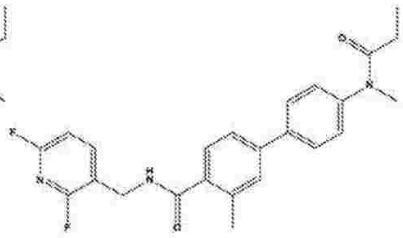


I-T 1057

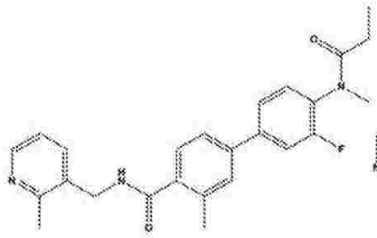
【化２８１】



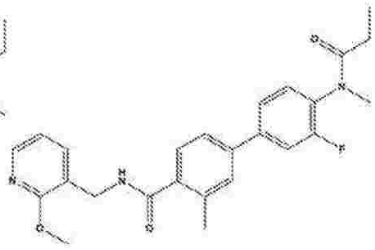
I-T 1058



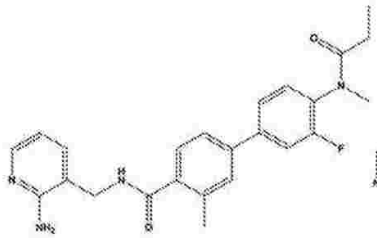
I-T 1059



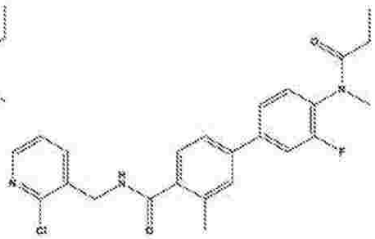
I-T 1060



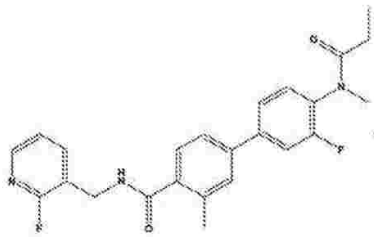
I-T 1061



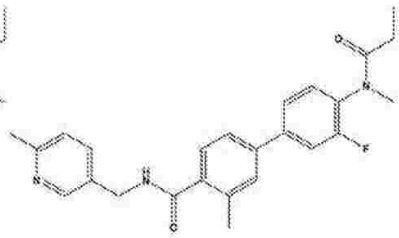
I-T 1062



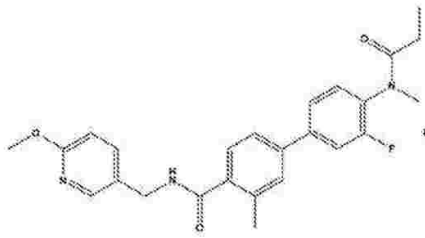
I-T 1063



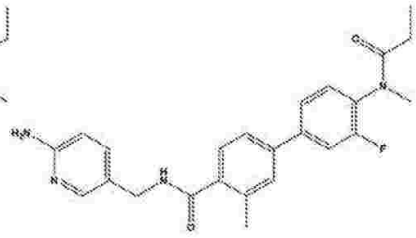
I-T 1064



I-T 1065

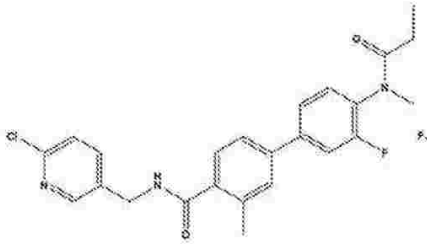


I-T 1066

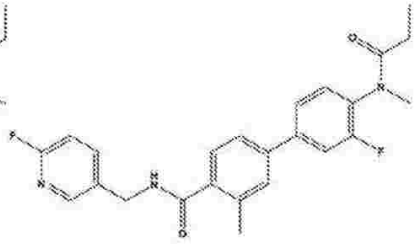


I-T 1067

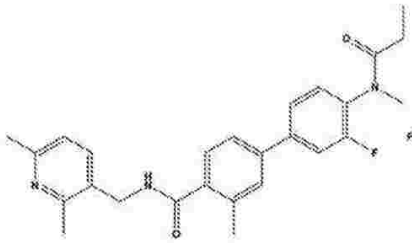
【化２８２】



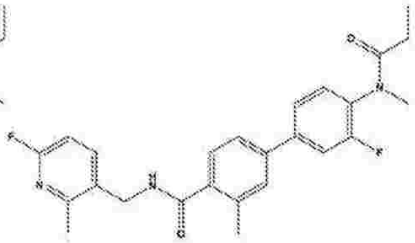
I-T 1068



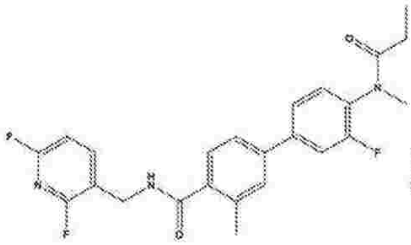
I-T 1069



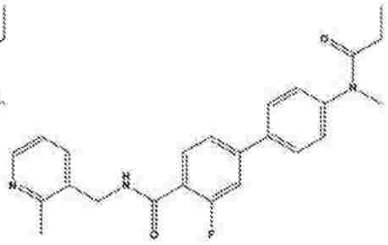
I-T 1070



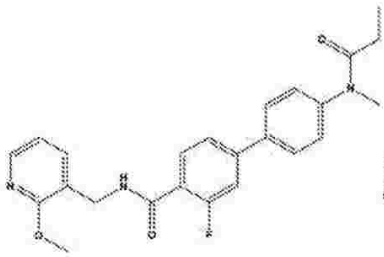
I-T 1071



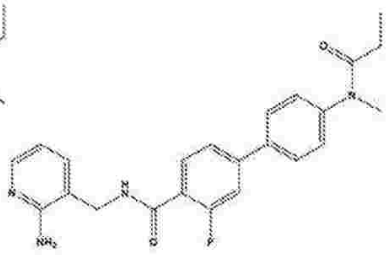
I-T 1072



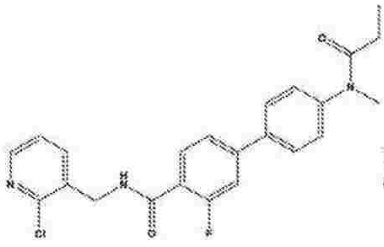
I-T 1073



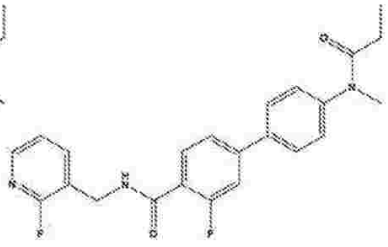
I-T 1074



I-T 1075

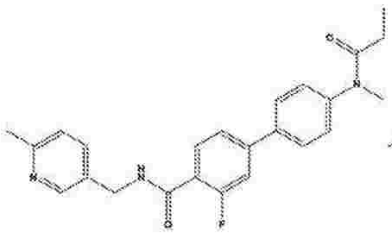


I-T 1076

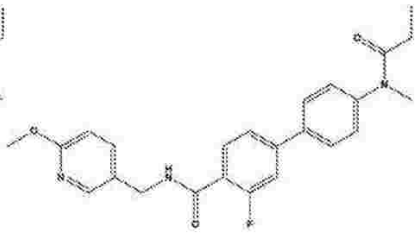


I-T 1077

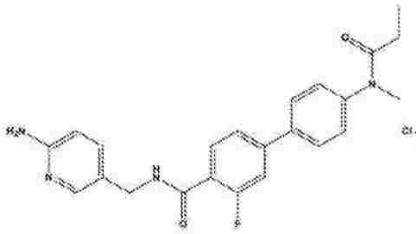
【化２８３】



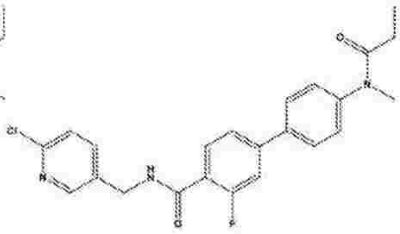
I-T 1078



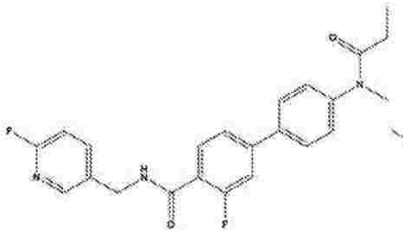
I-T 1079



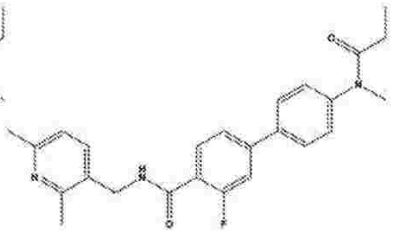
I-T 1080



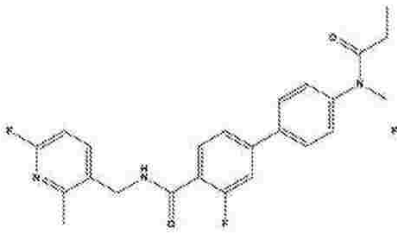
I-T 1081



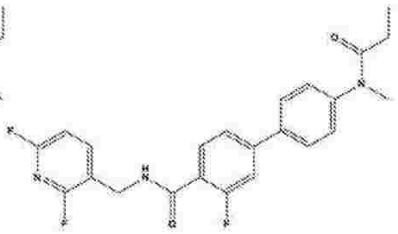
I-T 1082



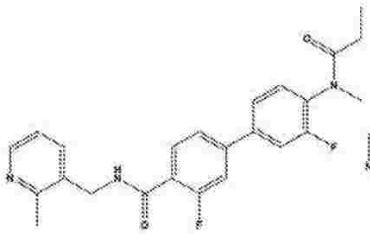
I-T 1083



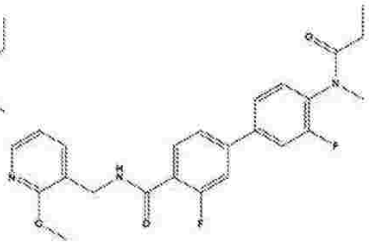
I-T 1084



I-T 1085

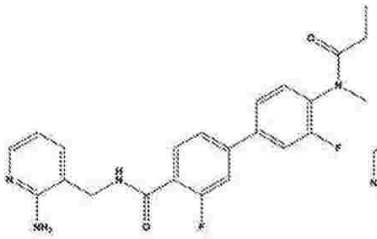


I-T 1086

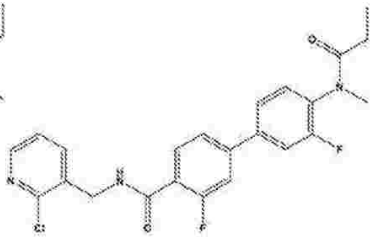


I-T 1087

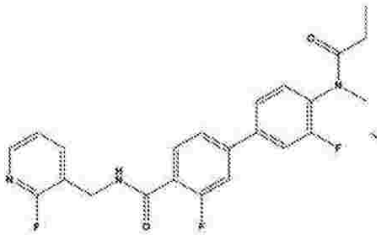
【化２８４】



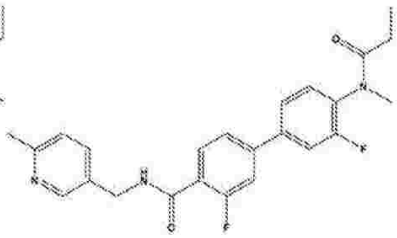
I-T 1088



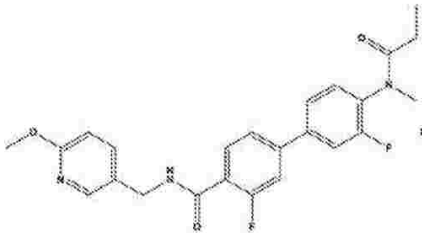
I-T 1089



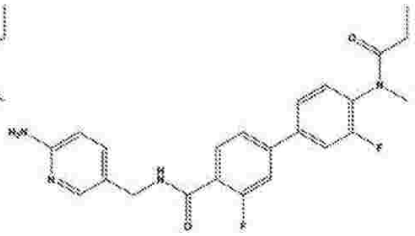
I-T 1090



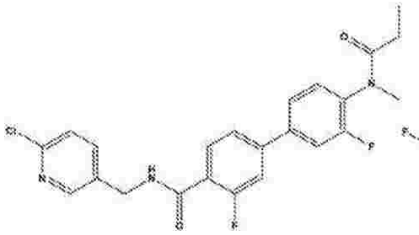
I-T 1091



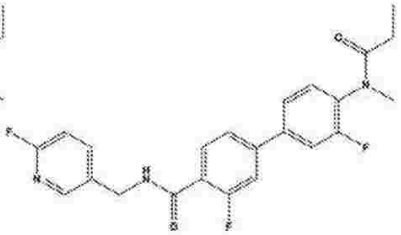
I-T 1092



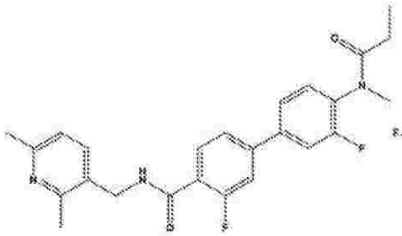
I-T 1093



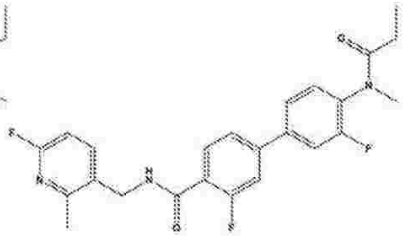
I-T 1094



I-T 1095

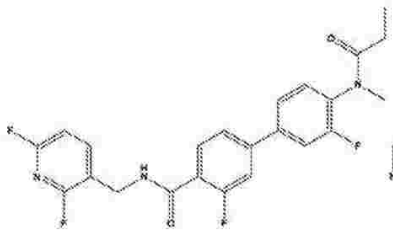


I-T 1096

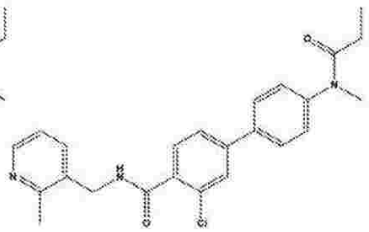


I-T 1097

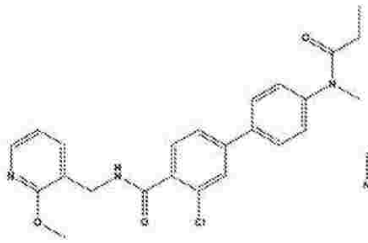
【化２８５】



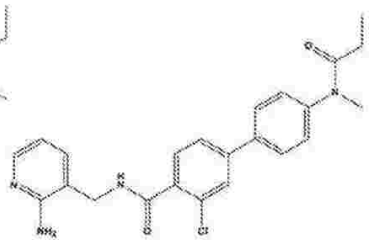
I-T 1098



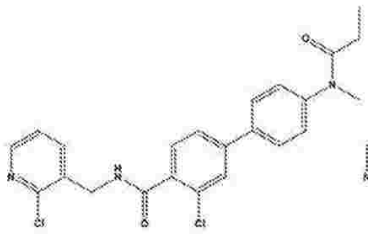
I-T 1099



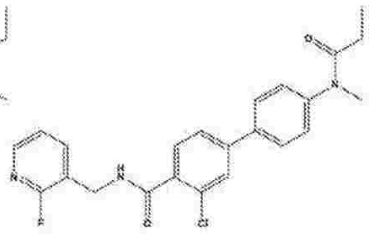
I-T 1100



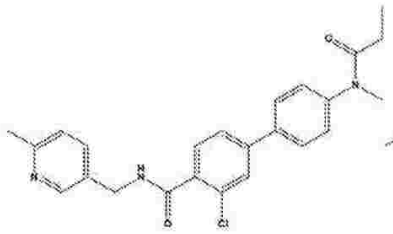
I-T 1101



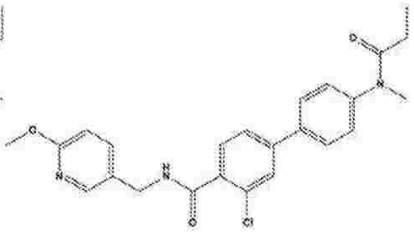
I-T 1102



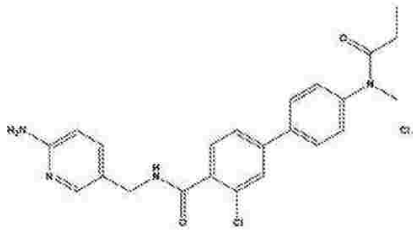
I-T 1103



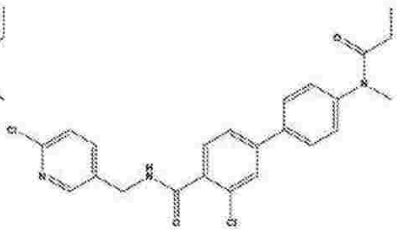
I-T 1104



I-T 1105

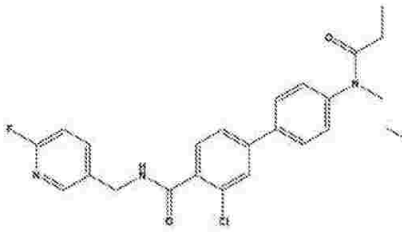


I-T 1106

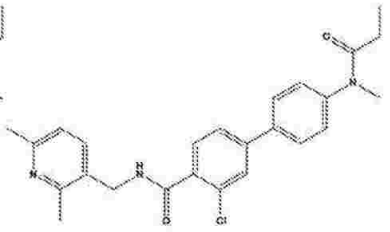


I-T 1107

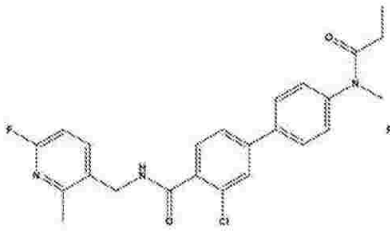
【化２８６】



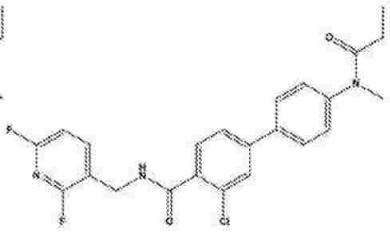
I-T 1108



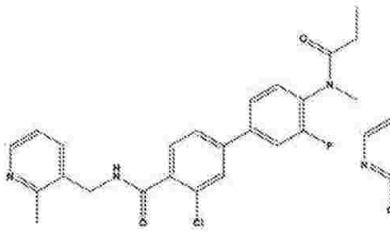
I-T 1109



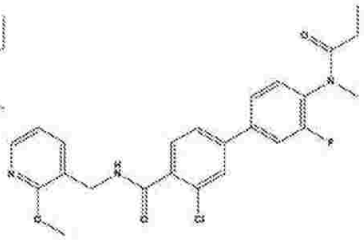
I-T 1110



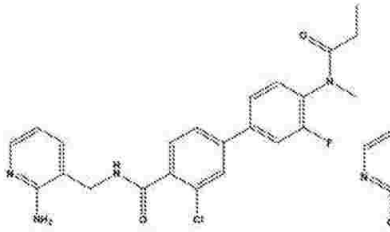
I-T 1111



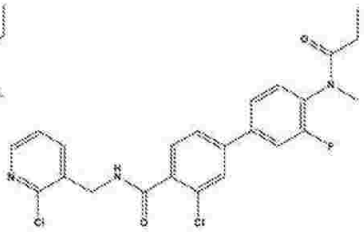
I-T 1112



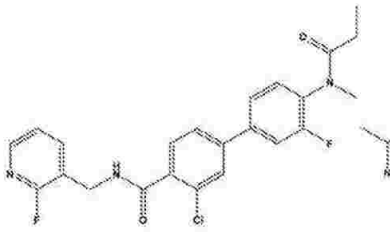
I-T 1113



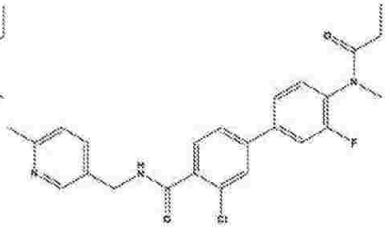
I-T 1114



I-T 1115

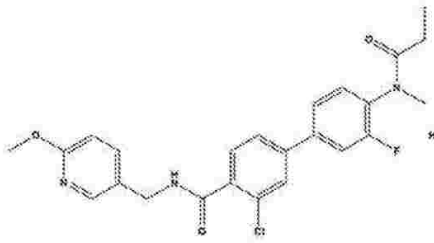


I-T 1116

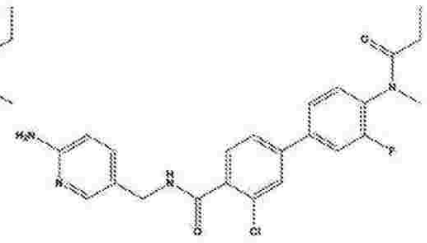


I-T 1117

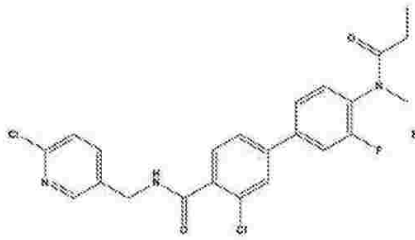
【化２８７】



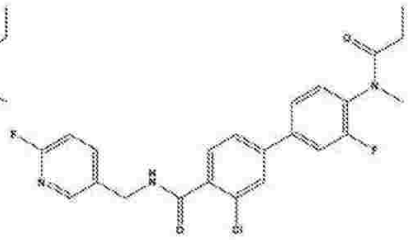
I-T 1118



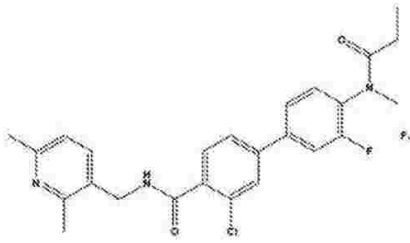
I-T 1119



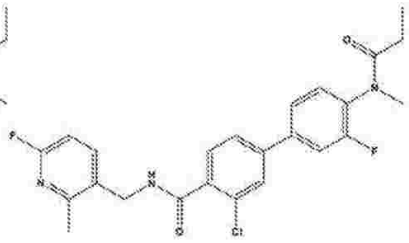
I-T 1120



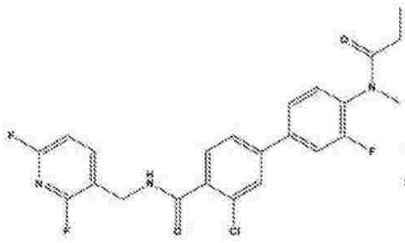
I-T 1121



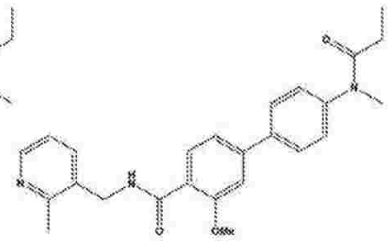
I-T 1122



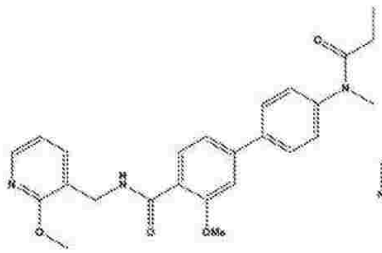
I-T 1123



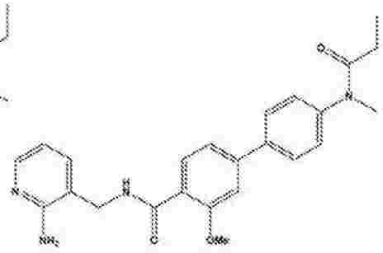
I-T 1124



I-T 1125

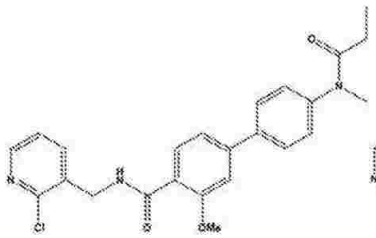


I-T 1126

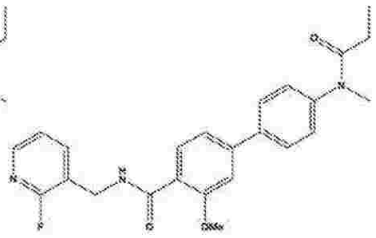


I-T 1127

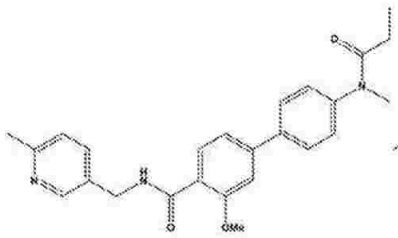
【化２８８】



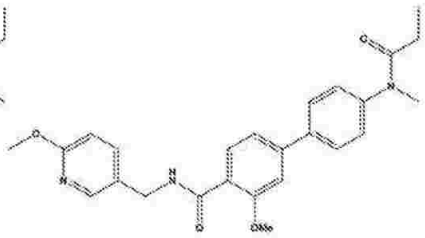
I-T 1128



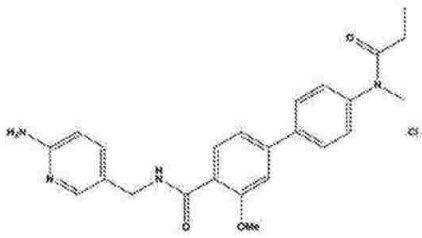
I-T 1129



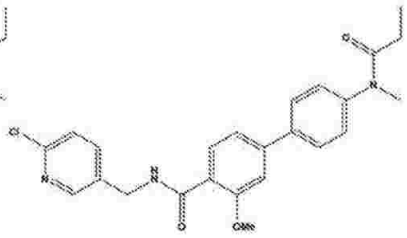
I-T 1130



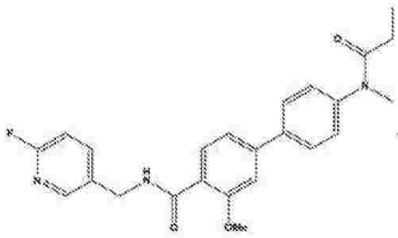
I-T 1131



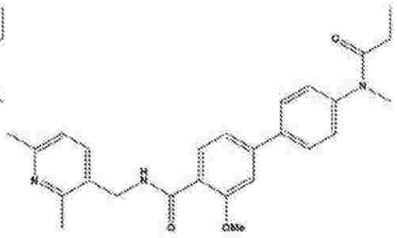
I-T 1132



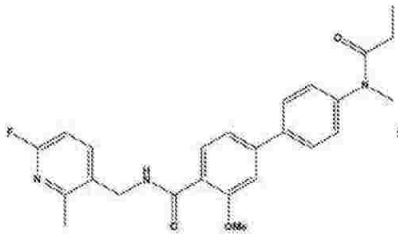
I-T 1133



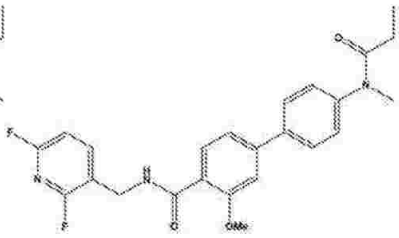
I-T 1134



I-T 1135

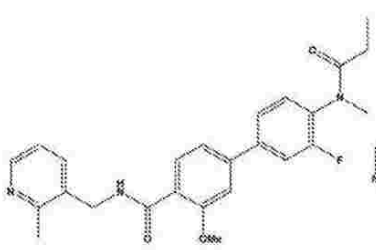


I-T 1136

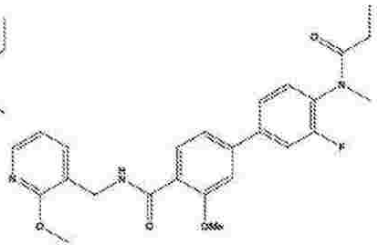


I-T 1137

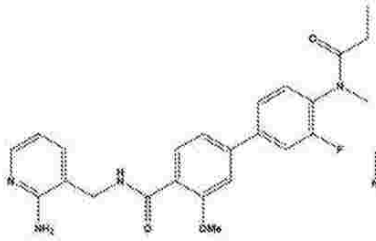
【化２８９】



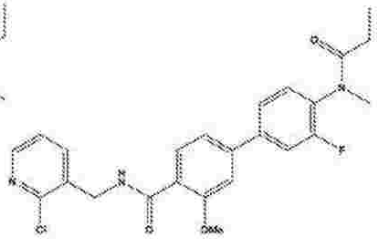
I-T 1138



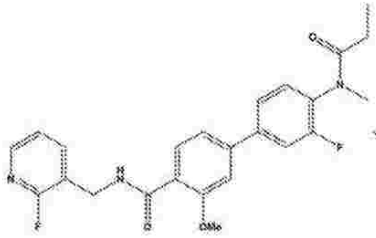
I-T 1139



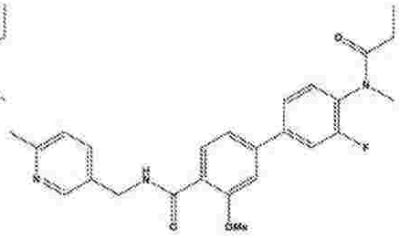
I-T 1140



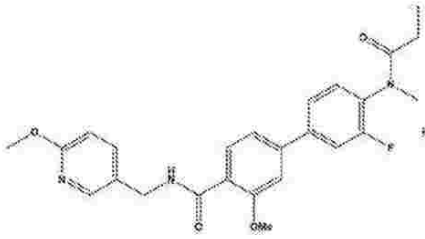
I-T 1141



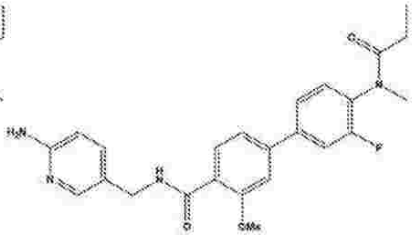
I-T 1142



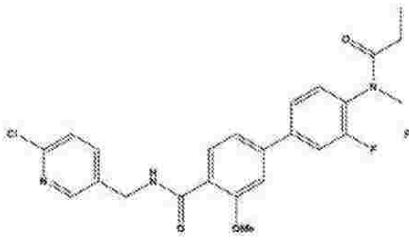
I-T 1143



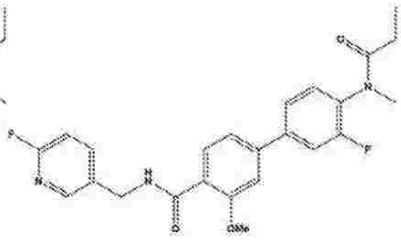
I-T 1144



I-T 1145

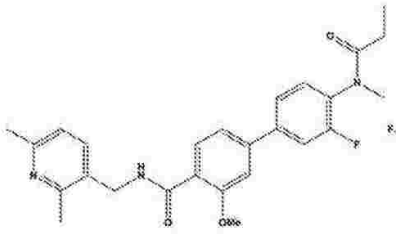


I-T 1146

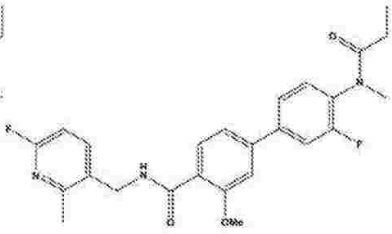


I-T 1147

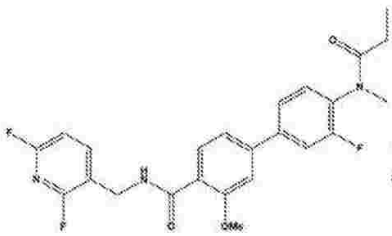
【化２９０】



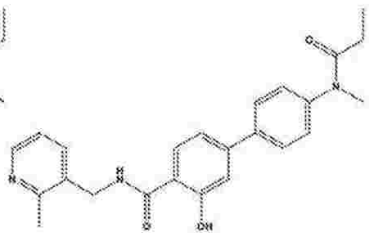
I-T 1148



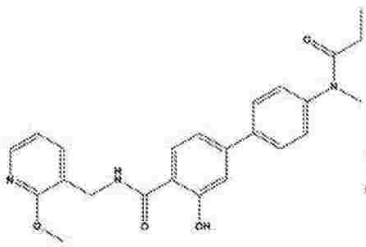
I-T 1149



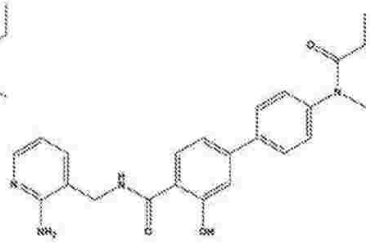
I-T 1150



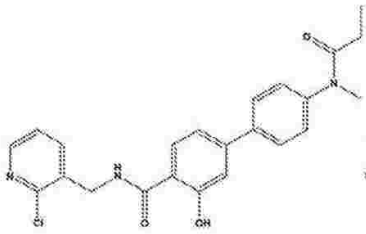
I-T 1151



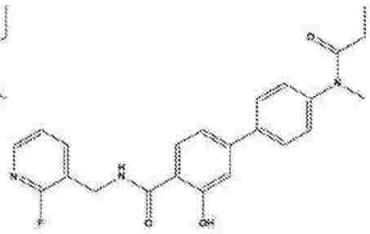
I-T 1152



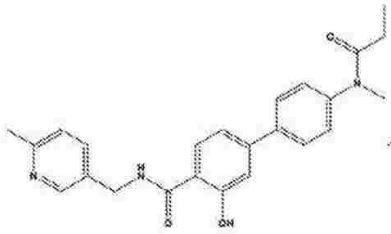
I-T 1153



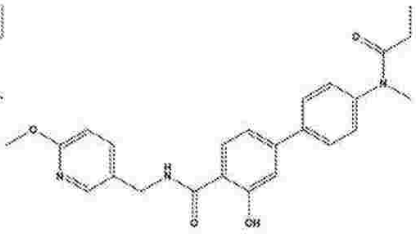
I-T 1154



I-T 1155

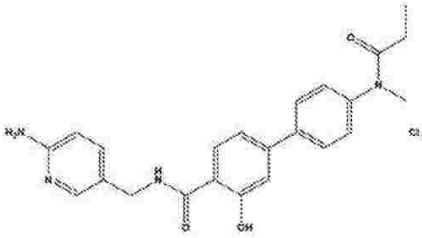


I-T 1156

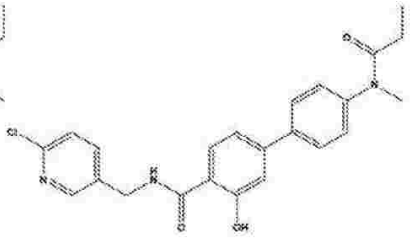


I-T 1157

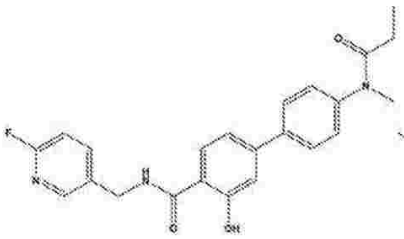
【化２９１】



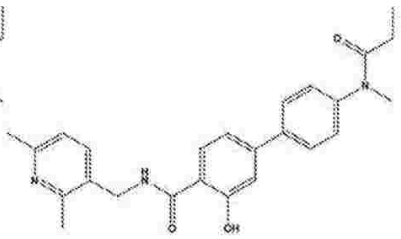
I-T 1158



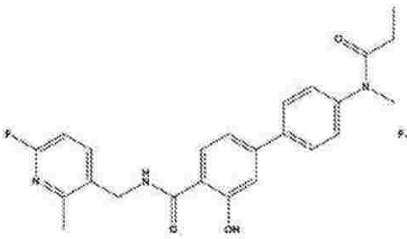
I-T 1159



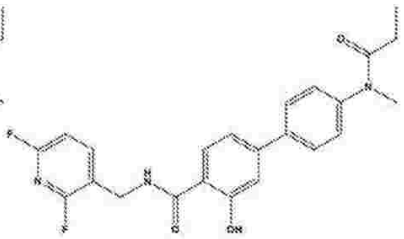
I-T 1160



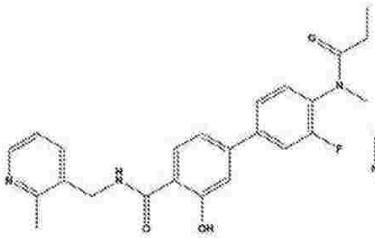
I-T 1161



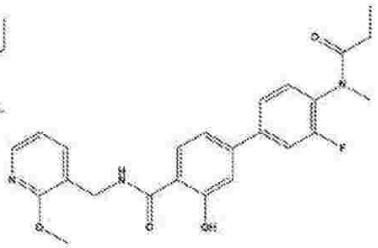
I-T 1162



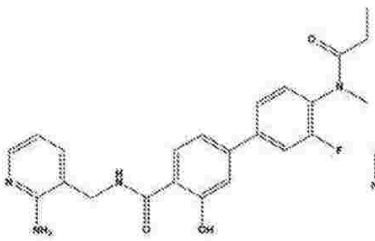
I-T 1163



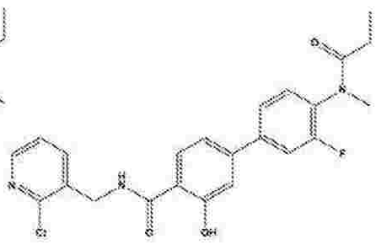
I-T 1164



I-T 1165

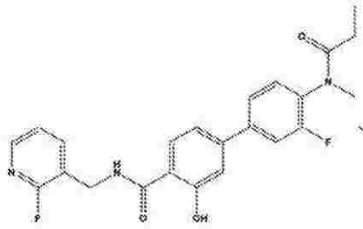


I-T 1166

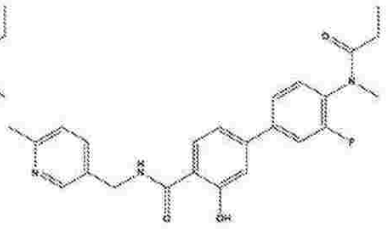


I-T 1167

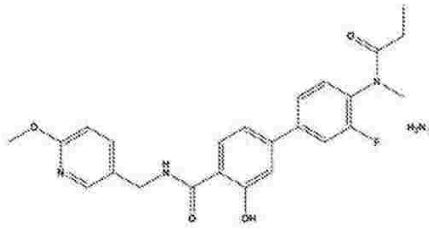
【化２９２】



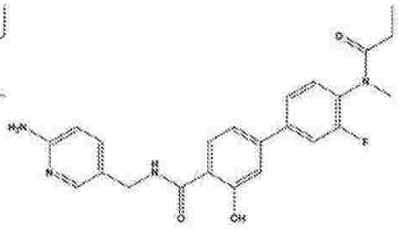
I-T 1168



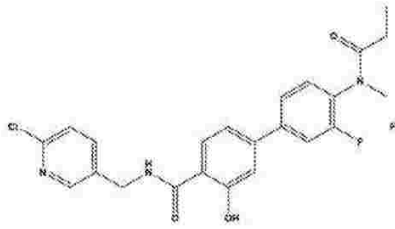
I-T 1169



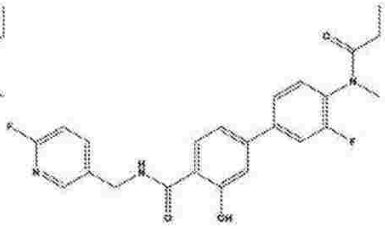
I-T 1170



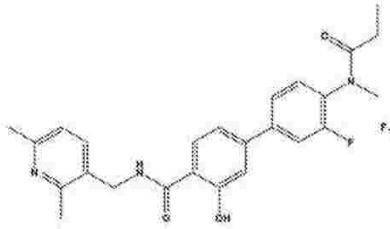
I-T 1171



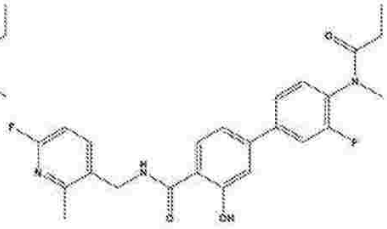
I-T 1172



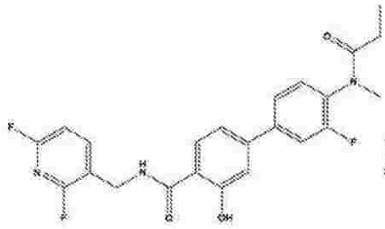
I-T 1173



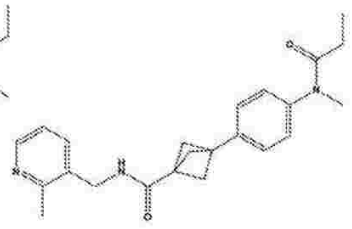
I-T 1174



I-T 1175

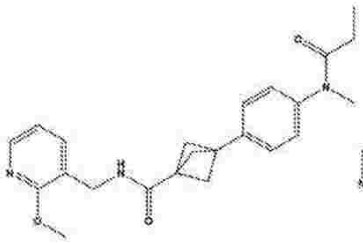


I-T 1176

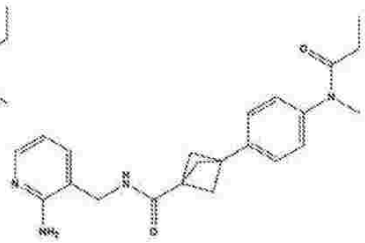


I-T 1177

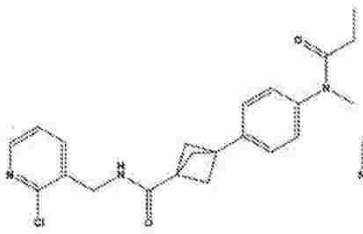
【化２９３】



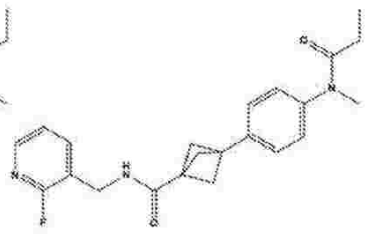
I-T 1178



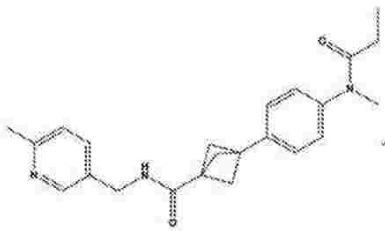
I-T 1179



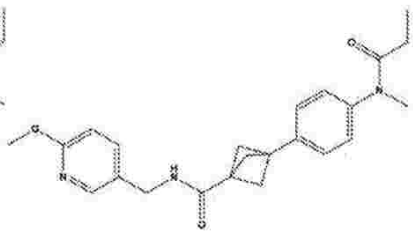
I-T 1180



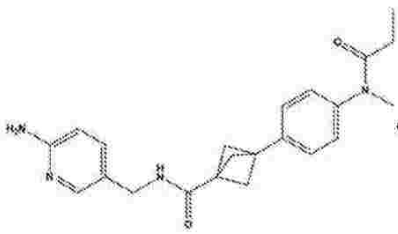
I-T 1181



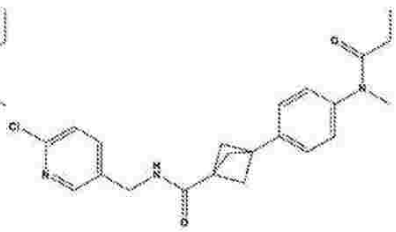
I-T 1182



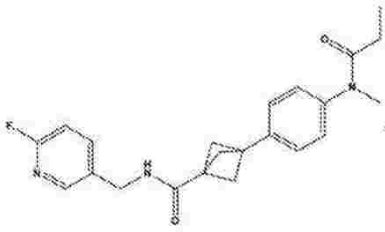
I-T 1183



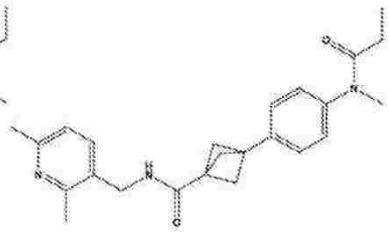
I-T 1184



I-T 1185

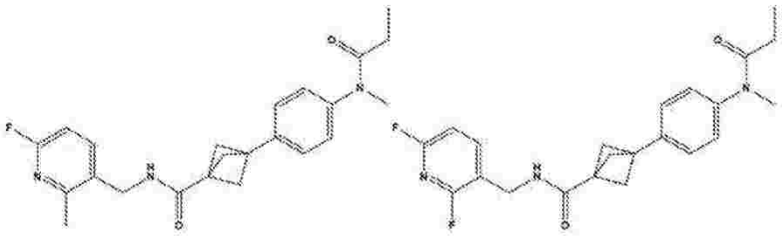


I-T 1186



I-T 1187

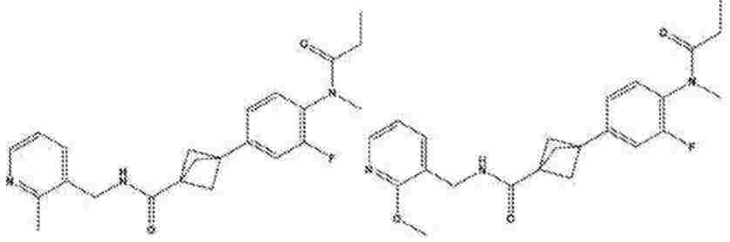
【化２９４】



I-T 1188



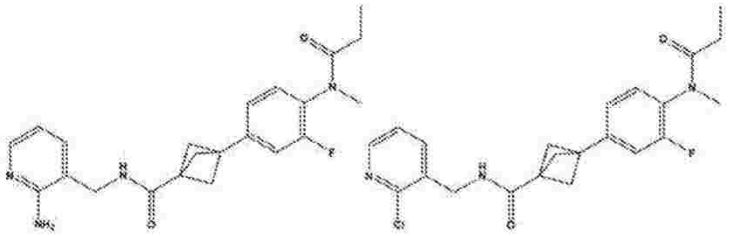
I-T 1189



I-T 1190



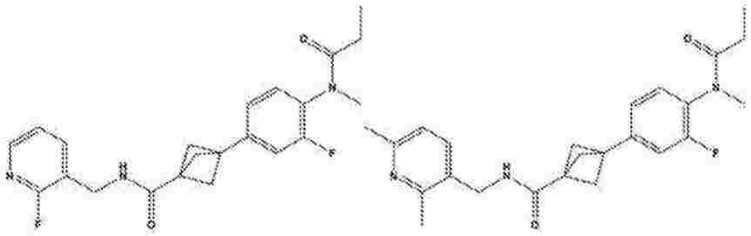
I-T 1191



I-T 1192



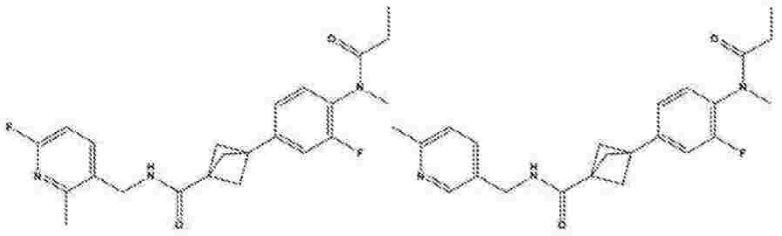
I-T 1193



I-T 1194



I-T 1195

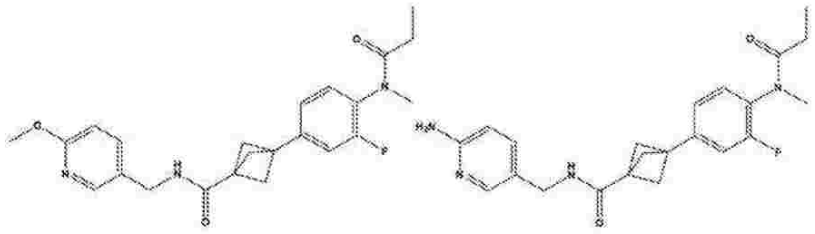


I-T 1196



I-T 1197

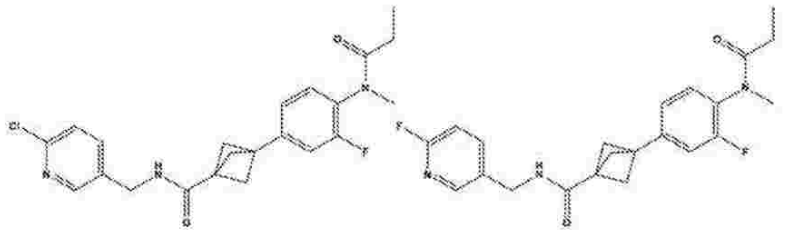
【化２９５】



I-T 1198



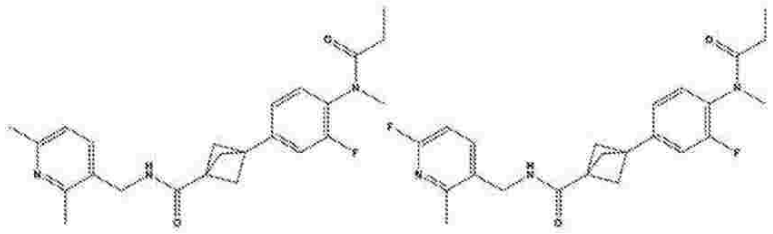
I-T 1199



I-T 1200



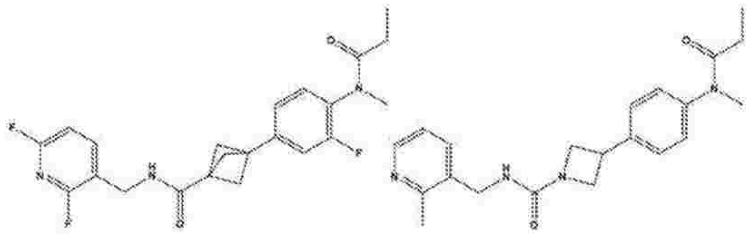
I-T 1201



I-T 1202



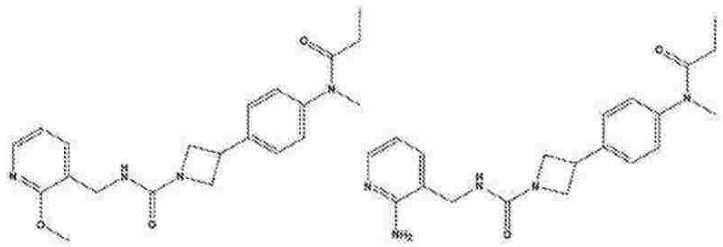
I-T 1203



I-T 1204



I-T 1205

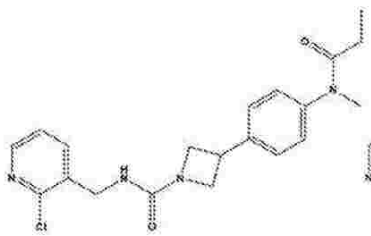


I-T 1206

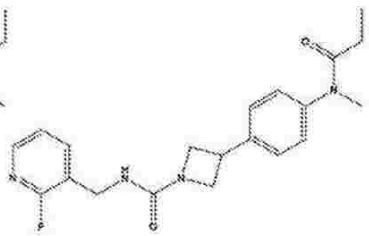


I-T 1207

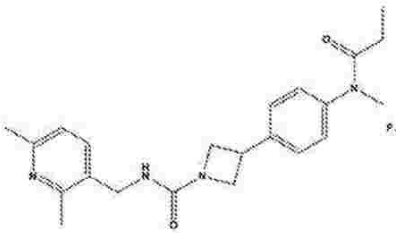
【化２９６】



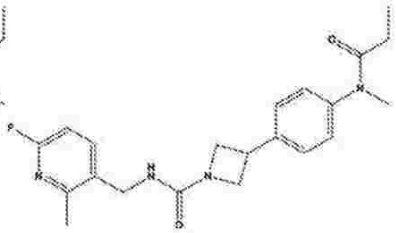
I-T 1208



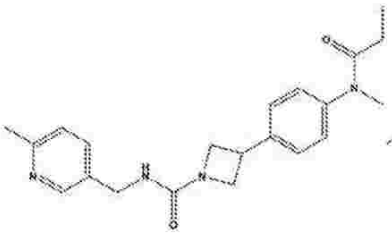
I-T 1209



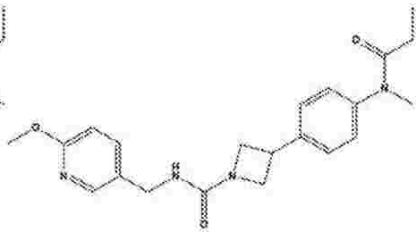
I-T 1210



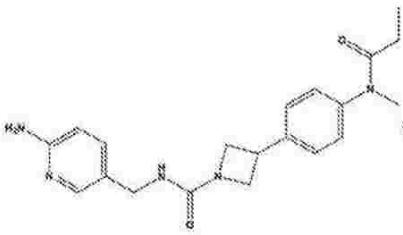
I-T 1211



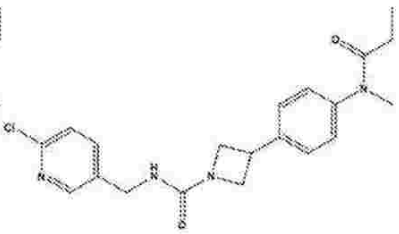
I-T 1212



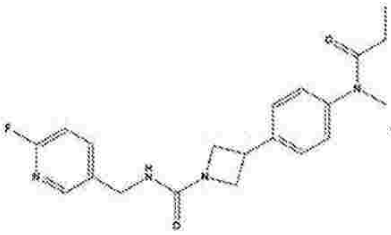
I-T 1213



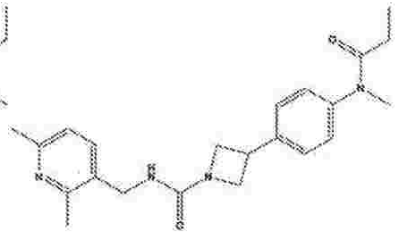
I-T 1214



I-T 1215

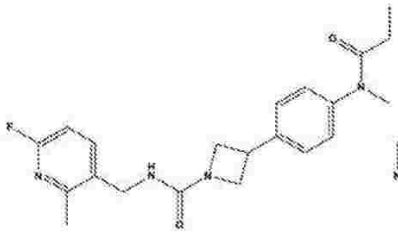


I-T 1216

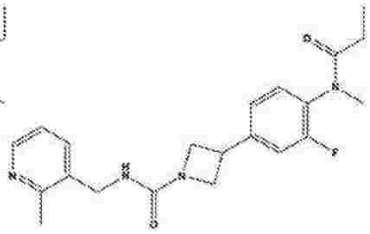


I-T 1217

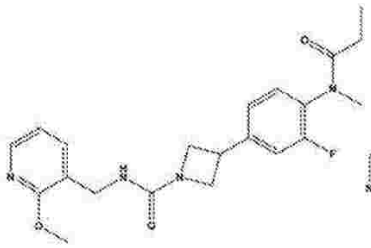
【化２９７】



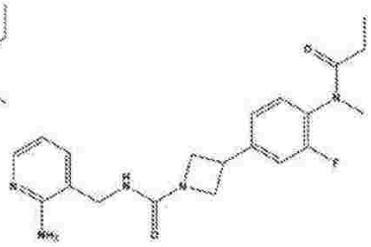
I-T 1218



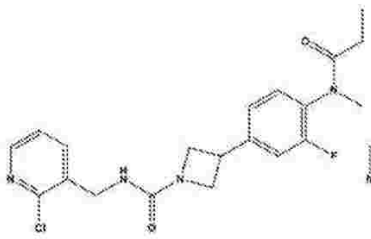
I-T 1219



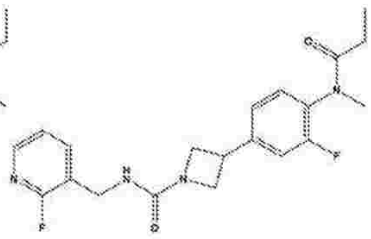
I-T 1220



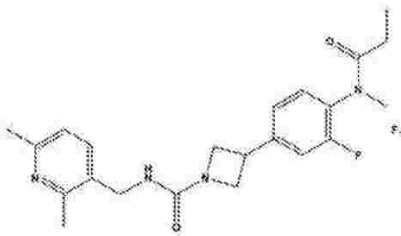
I-T 1221



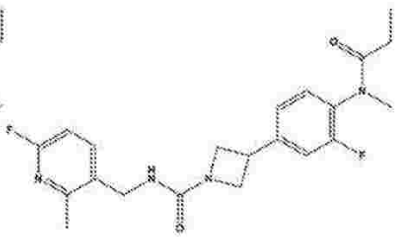
I-T 1222



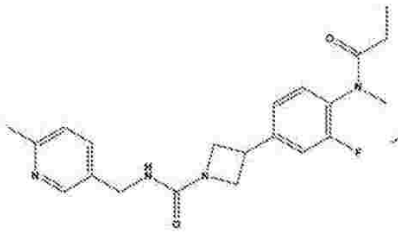
I-T 1223



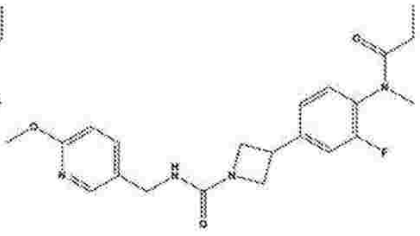
I-T 1224



I-T 1225

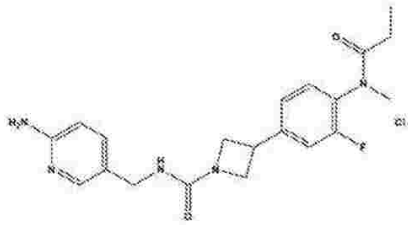


I-T 1226

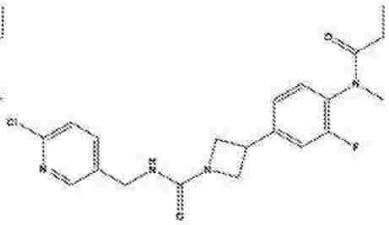


I-T 1227

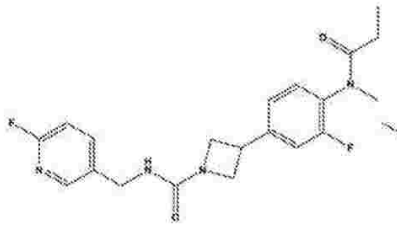
【化２９８】



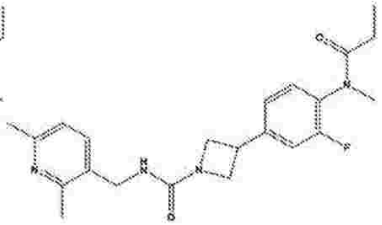
I-T 1228



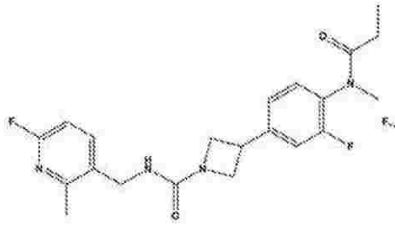
I-T 1229



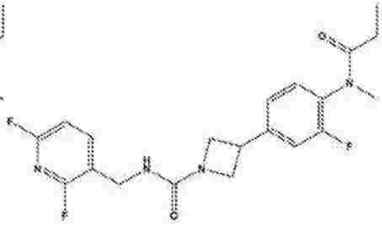
I-T 1230



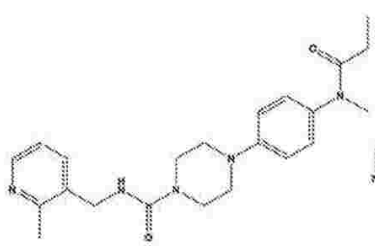
I-T 1231



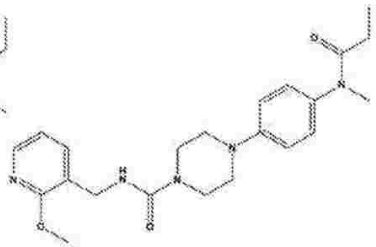
I-T 1232



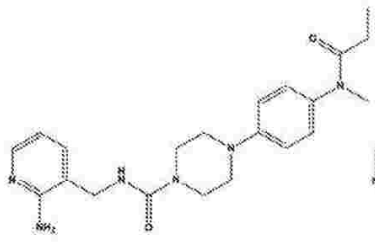
I-T 1233



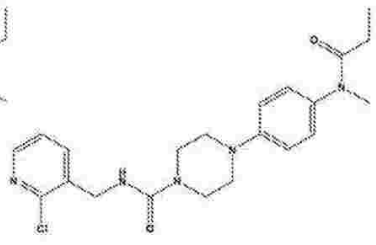
I-T 1234



I-T 1235

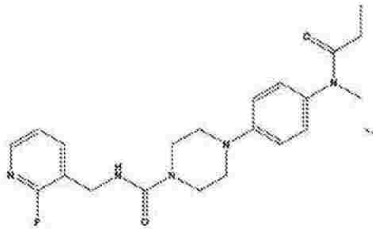


I-T 1236

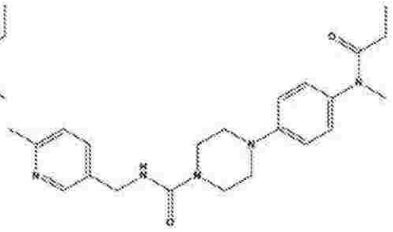


I-T 1237

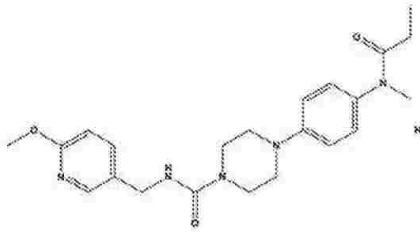
【化２９９】



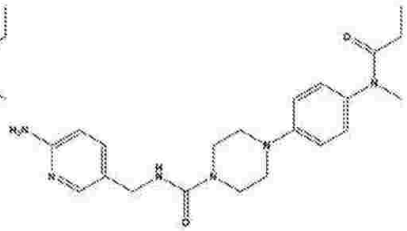
I-T 1238



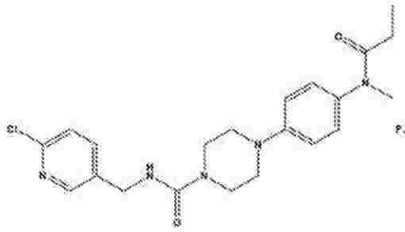
I-T 1239



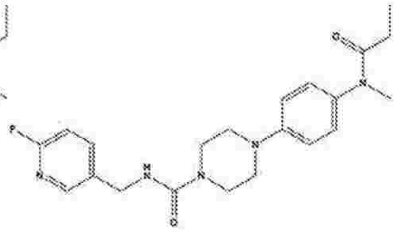
I-T 1240



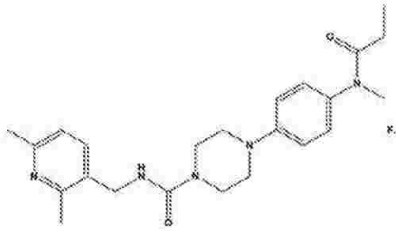
I-T 1241



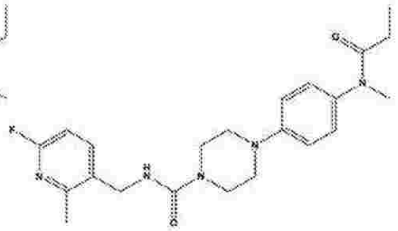
I-T 1242



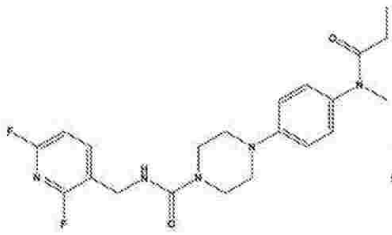
I-T 1243



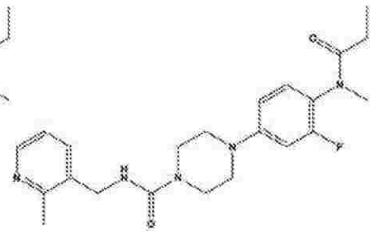
I-T 1244



I-T 1245

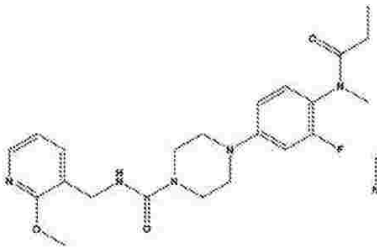


I-T 1246

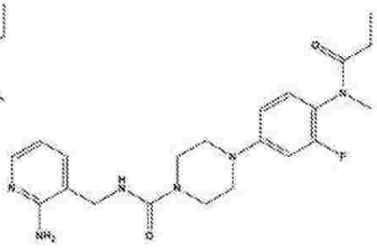


I-T 1247

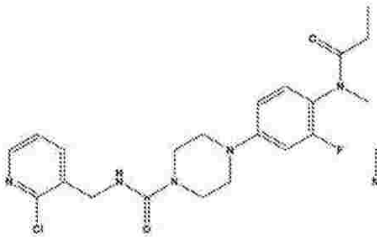
【化３００】



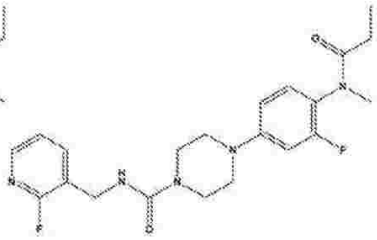
I-T 1248



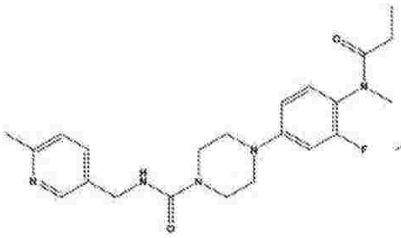
I-T 1249



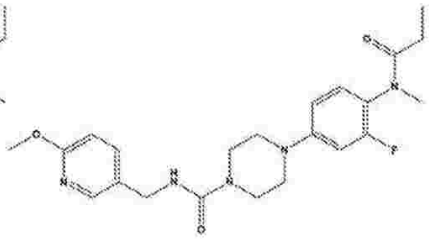
I-T 1250



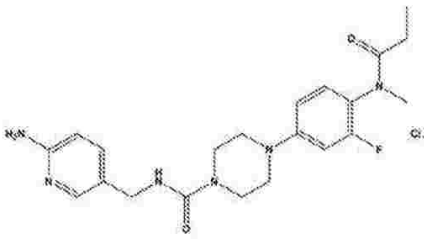
I-T 1251



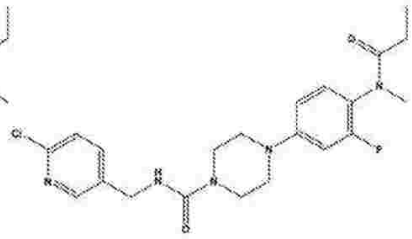
I-T 1252



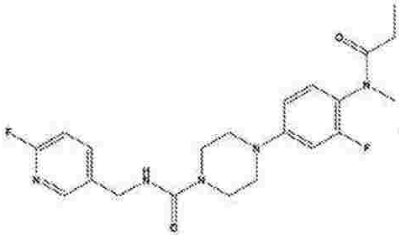
I-T 1253



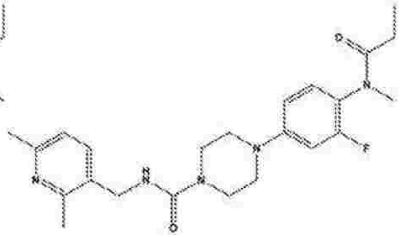
I-T 1254



I-T 1255

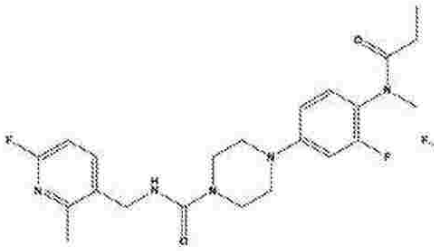


I-T 1256

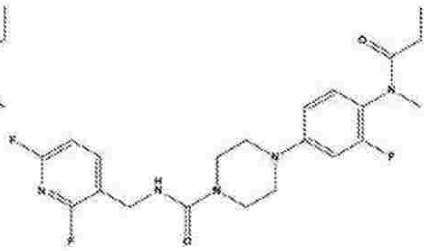


I-T 1257

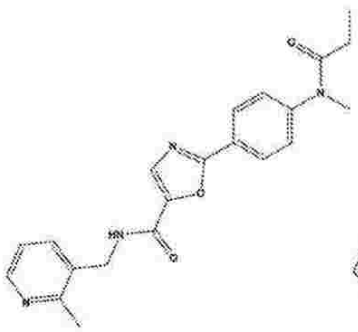
【化３０１】



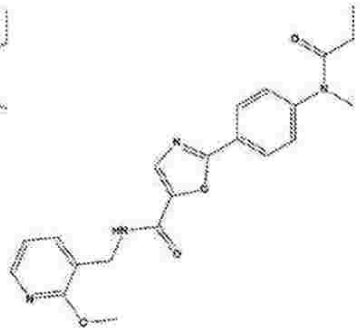
I-T 1258



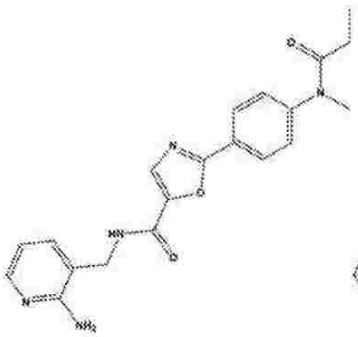
I-T 1259



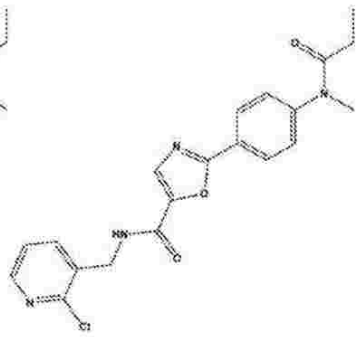
I-T 1260



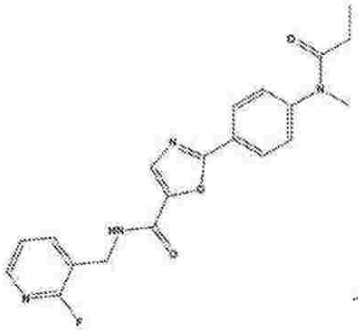
I-T 1261



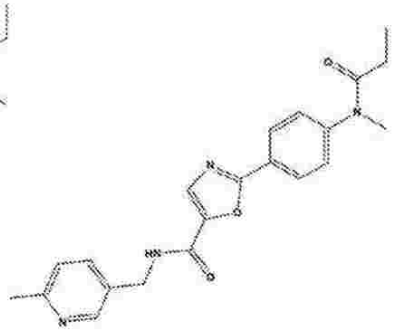
I-T 1262



I-T 1263

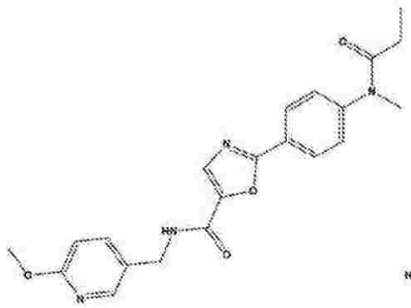


I-T 1264

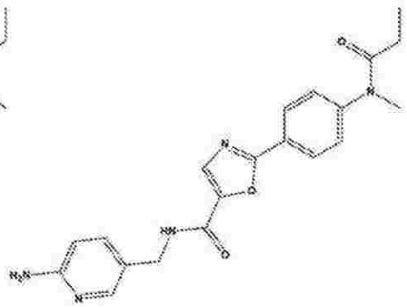


I-T 1265

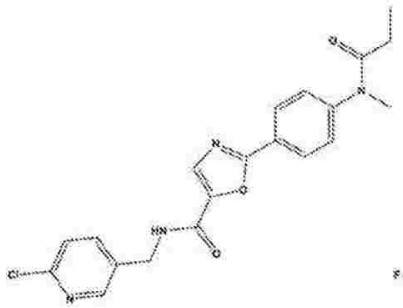
【化３０２】



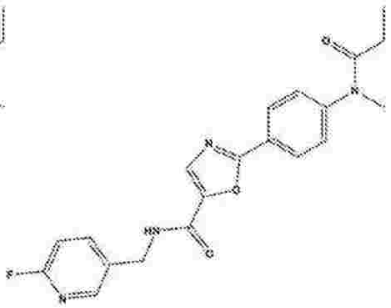
I-T 1266



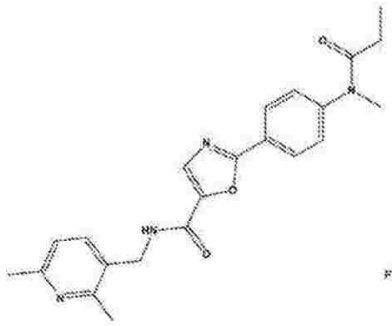
I-T 1267



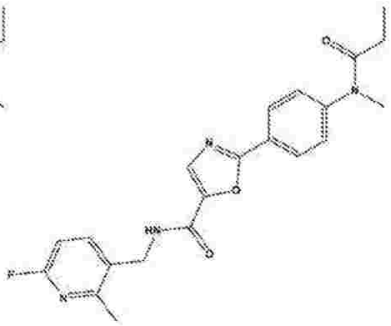
I-T 1268



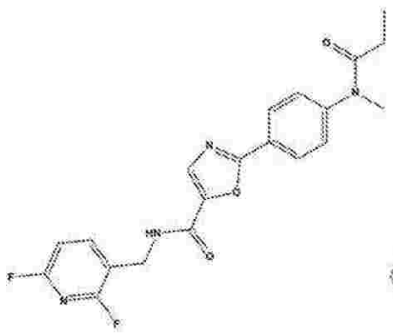
I-T 1269



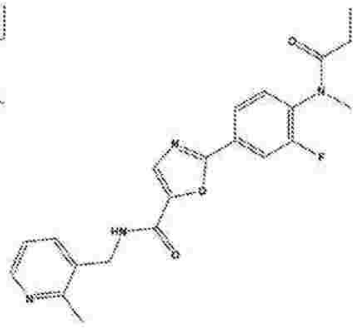
I-T 1270



I-T 1271

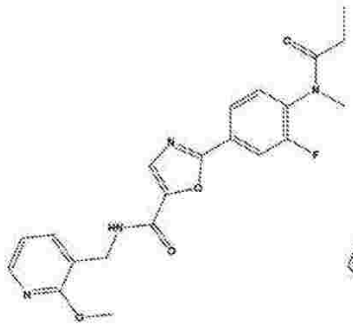


I-T 1272

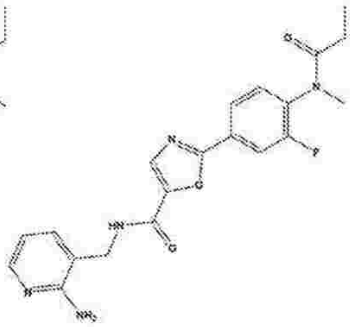


I-T 1273

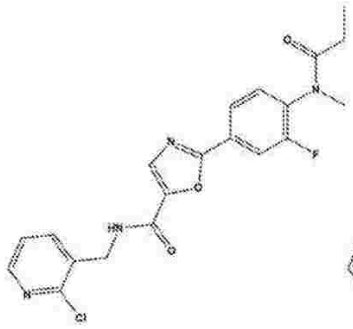
【化３０３】



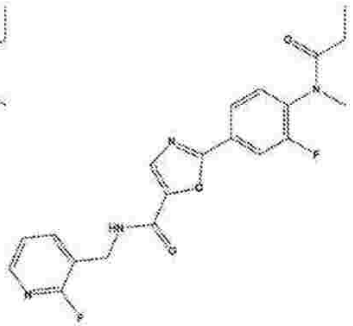
I-T 1274



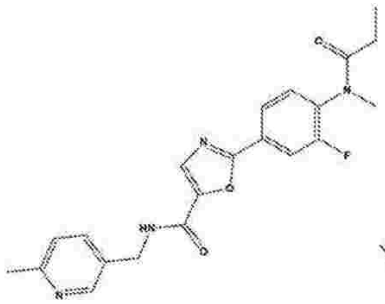
I-T 1275



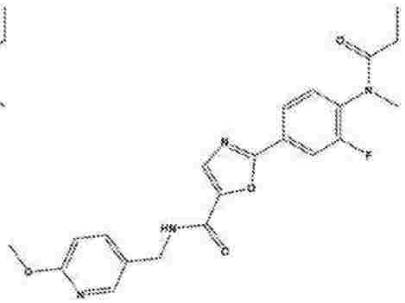
I-T 1276



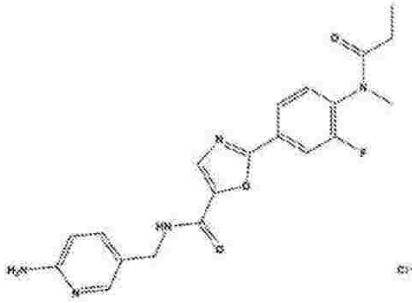
I-T 1277



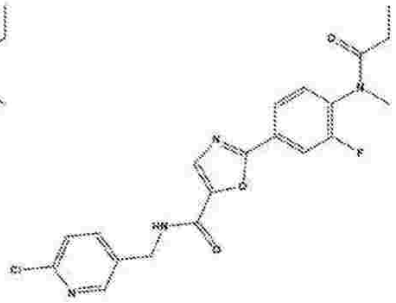
I-T 1278



I-T 1279

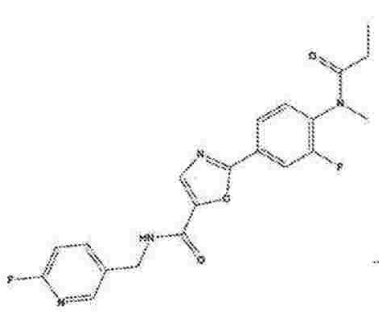


I-T 1280

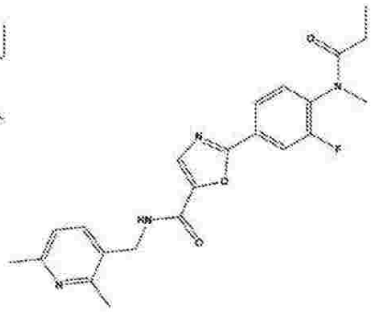


I-T 1281

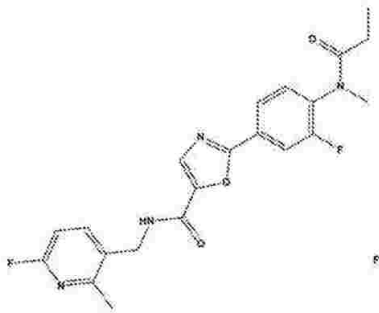
【化３０４】



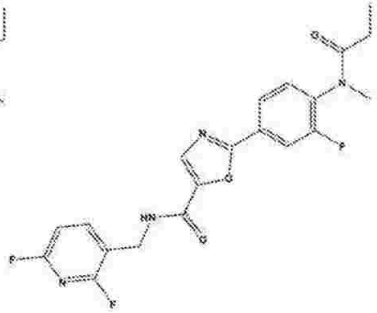
I-T 1282



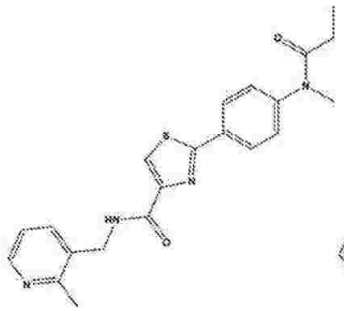
I-T 1283



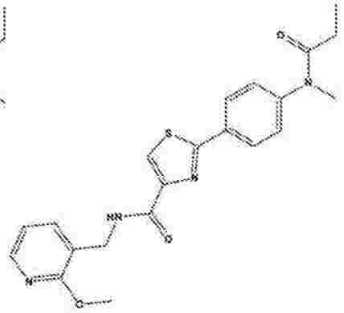
I-T 1284



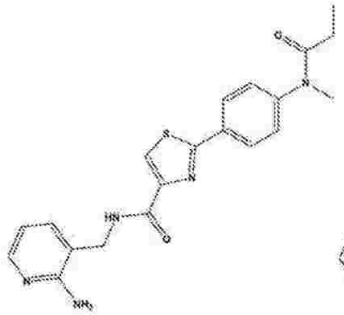
I-T 1285



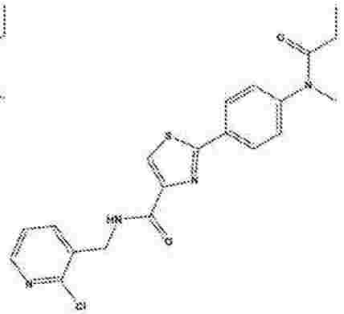
I-T 1286



I-T 1287

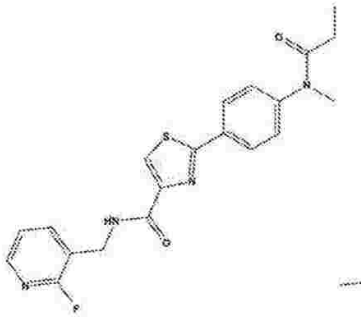


I-T 1288

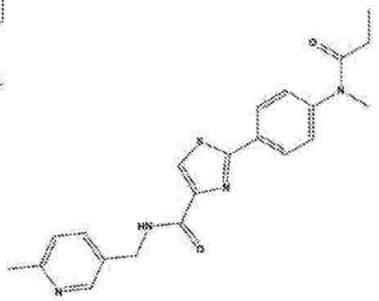


I-T 1289

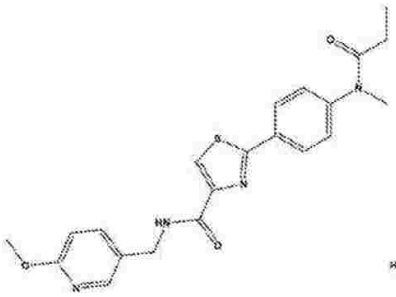
【化３０５】



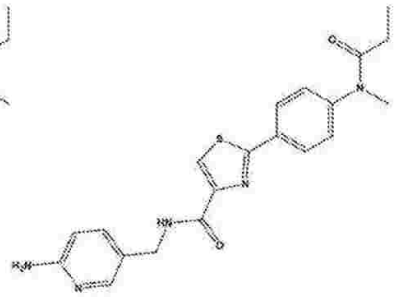
I-T 1290



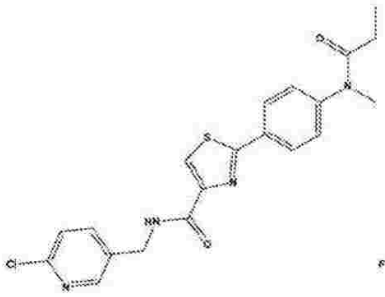
I-T 1291



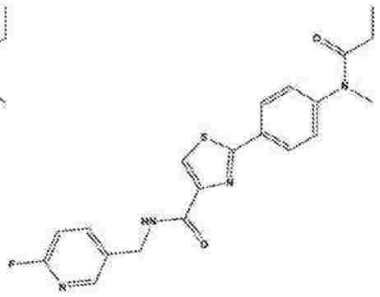
I-T 1292



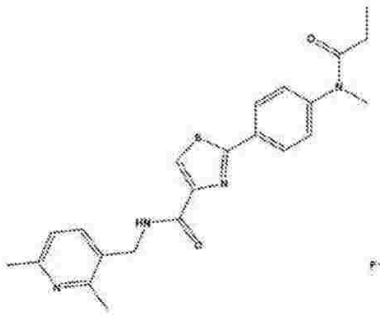
I-T 1293



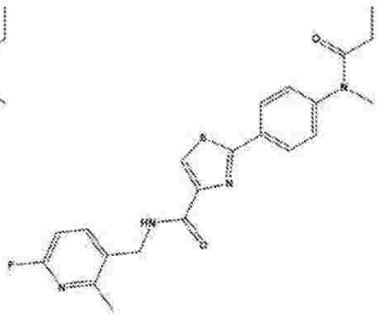
I-T 1294



I-T 1295

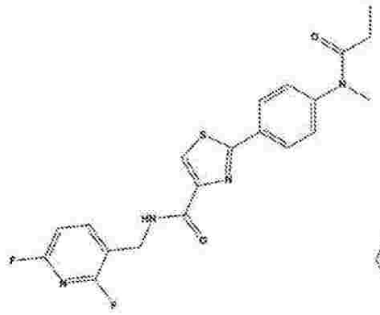


I-T 1296

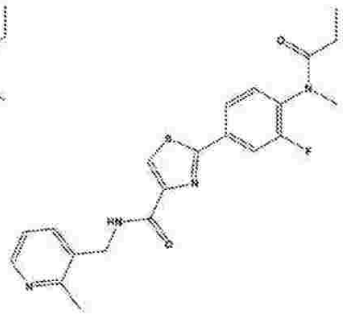


I-T 1297

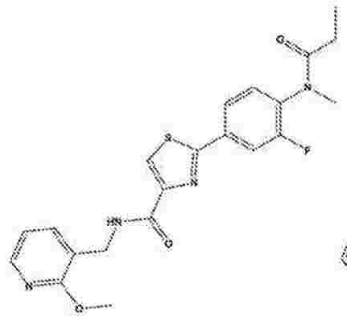
【化３０６】



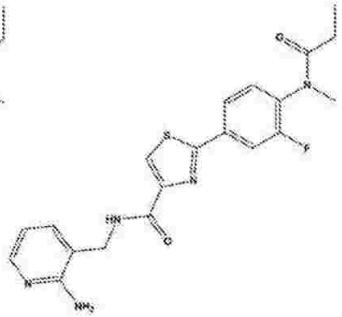
I-T 1298



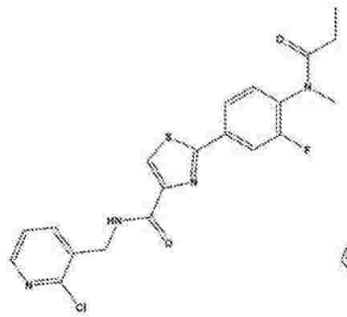
I-T 1299



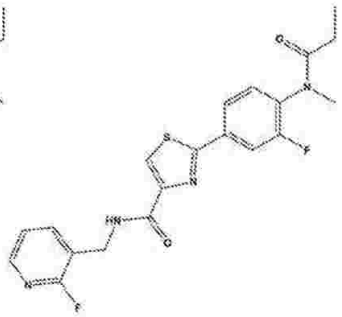
I-T 1300



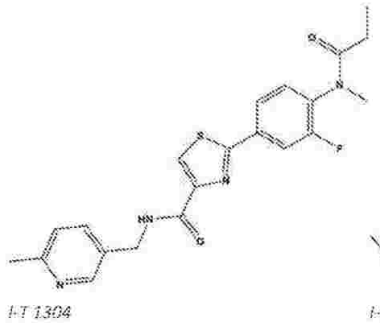
I-T 1301



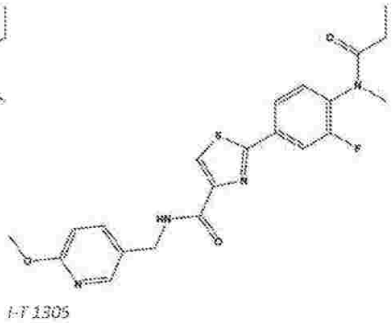
I-T 1302



I-T 1303

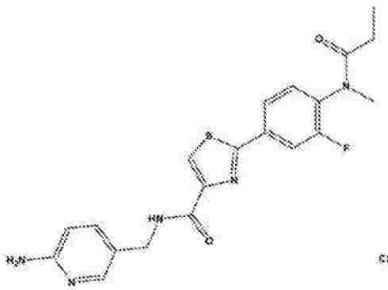


I-T 1304

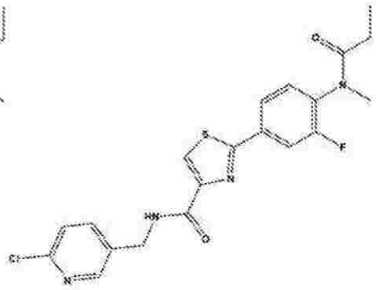


I-T 1305

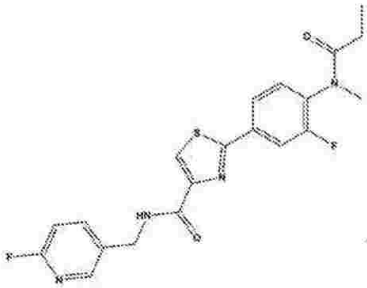
【化３０７】



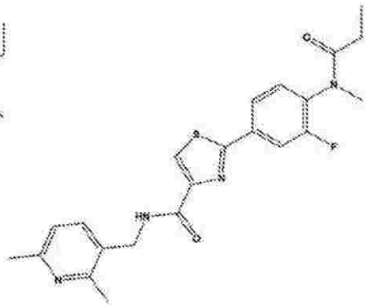
I-T 1306



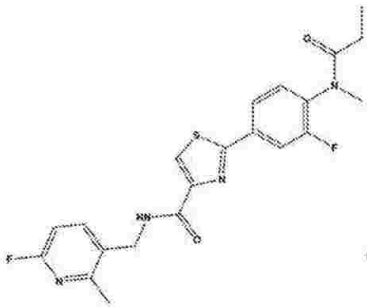
I-T 1307



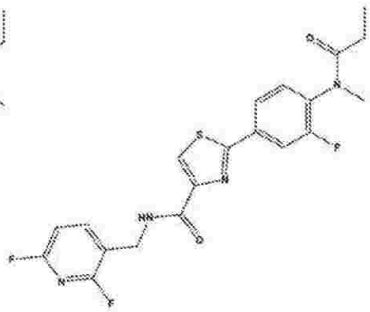
I-T 1308



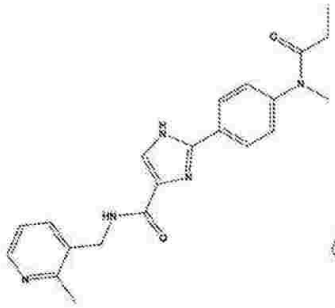
I-T 1309



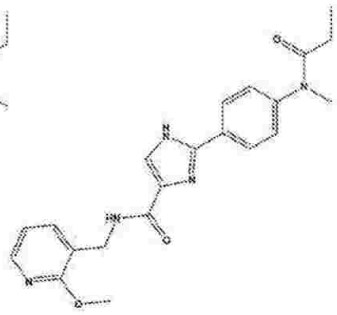
I-T 1310



I-T 1311

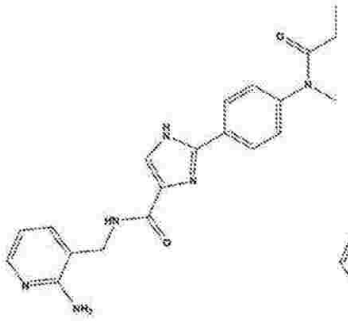


I-T 1312

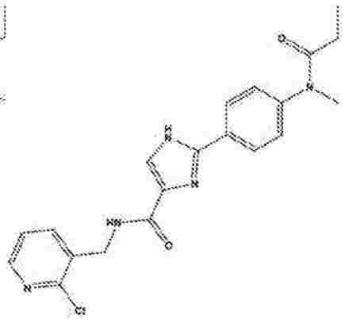


I-T 1313

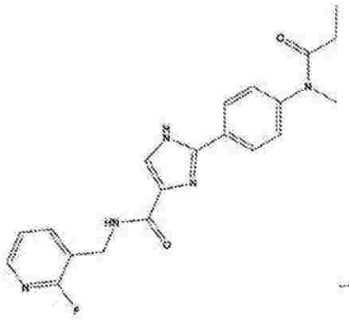
【化３０８】



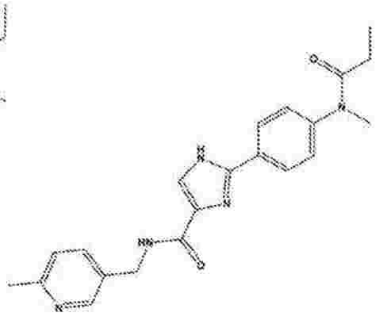
I-T 1314



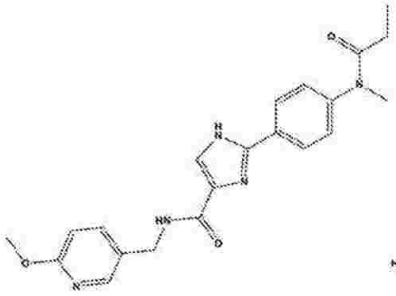
I-T 1315



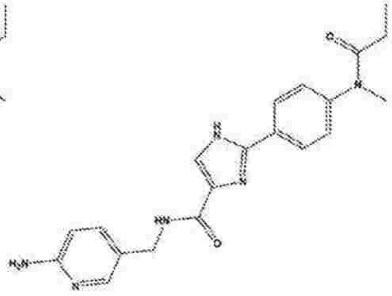
I-T 1316



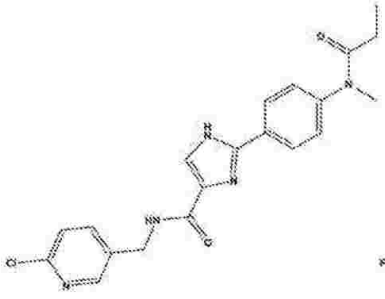
I-T 1317



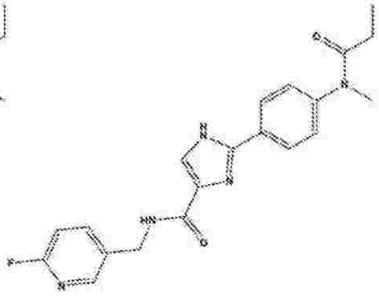
I-T 1318



I-T 1319

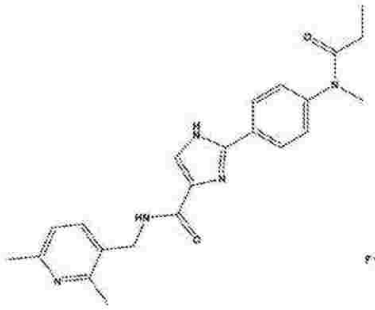


I-T 1320

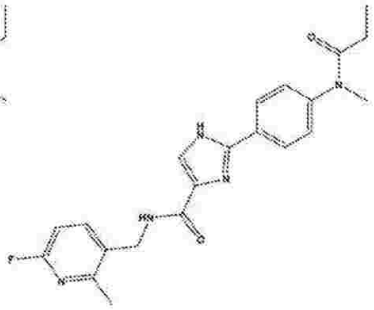


I-T 1321

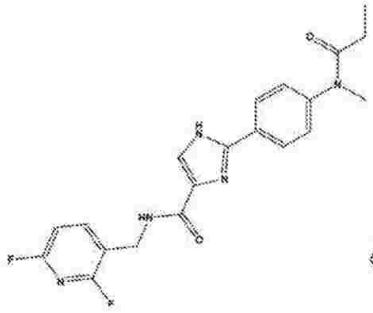
【化３０９】



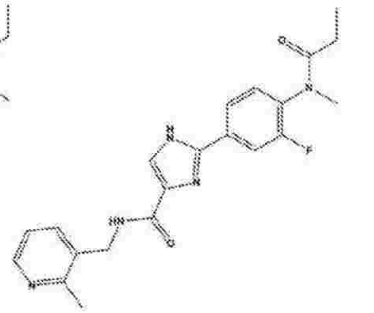
I-T 1322



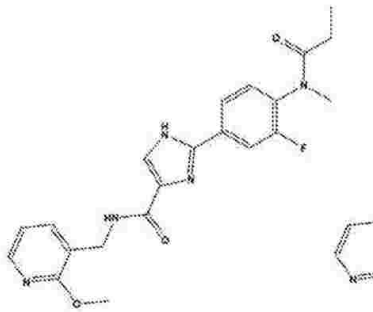
I-T 1323



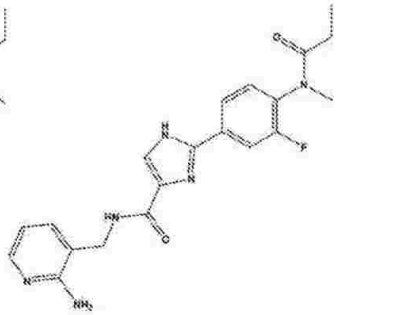
I-T 1324



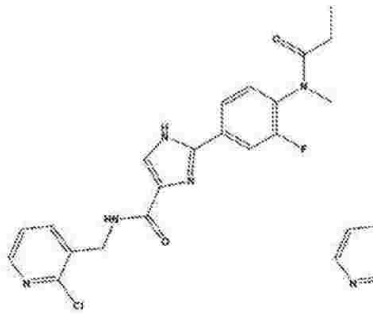
I-T 1325



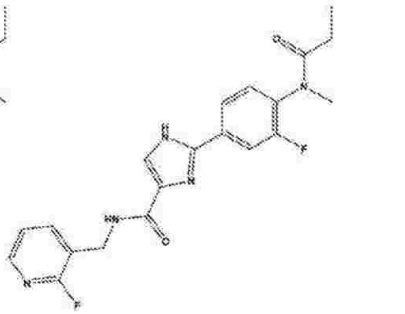
I-T 1326



I-T 1327

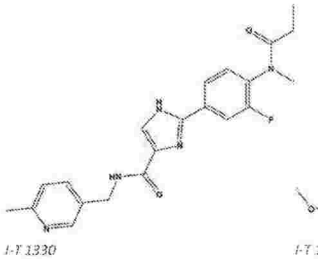


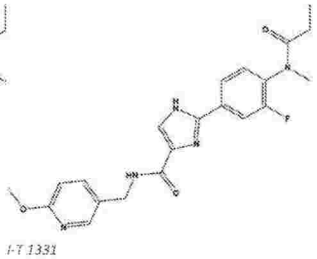
I-T 1328

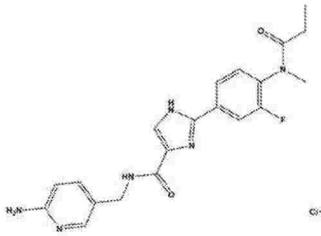


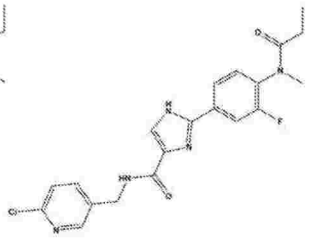
I-T 1329

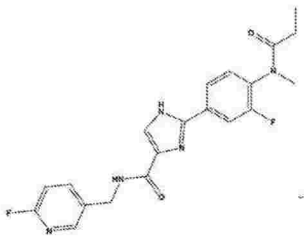
【化３１０】

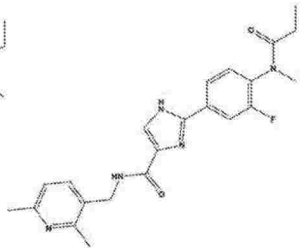

I-T 1330

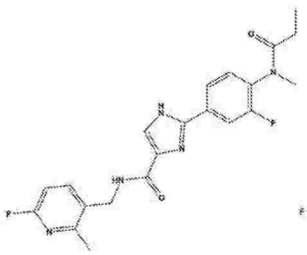

I-T 1331

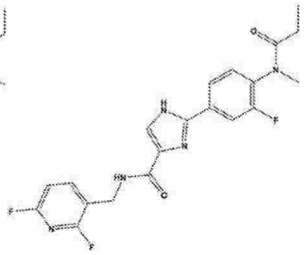

I-T 1332


I-T 1333

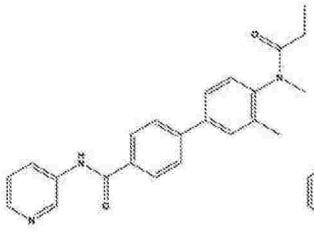

I-T 1334


I-T 1335

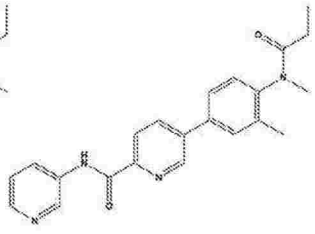

I-T 1336


I-T 1337

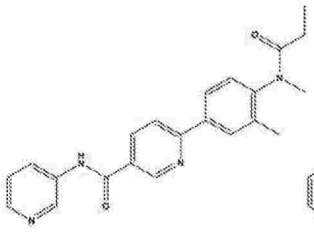
【化３１１】



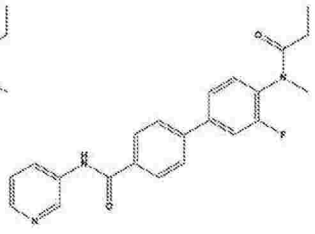
I-T 1338



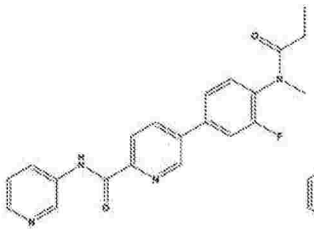
I-T 1339



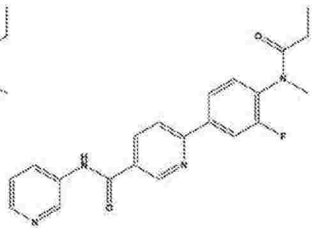
I-T 1340



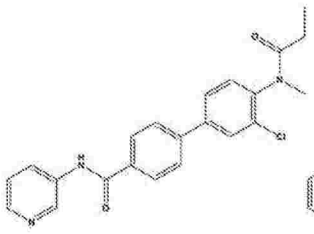
I-T 1341



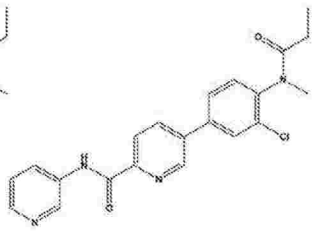
I-T 1342



I-T 1343

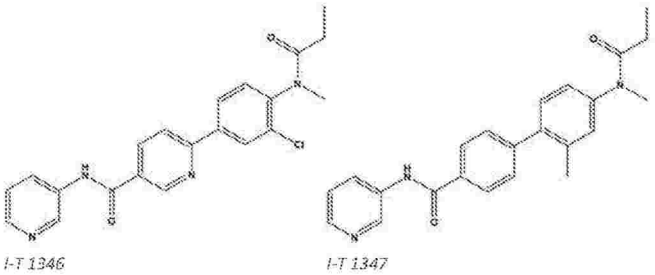


I-T 1344



I-T 1345

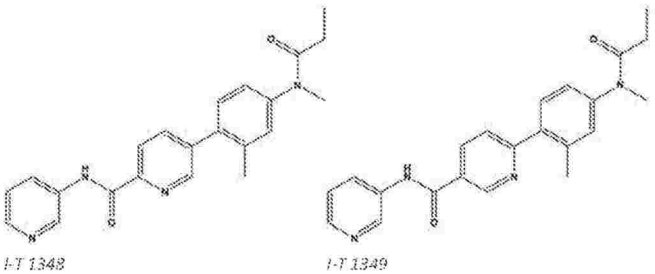
【化３１２】



I-T 1346



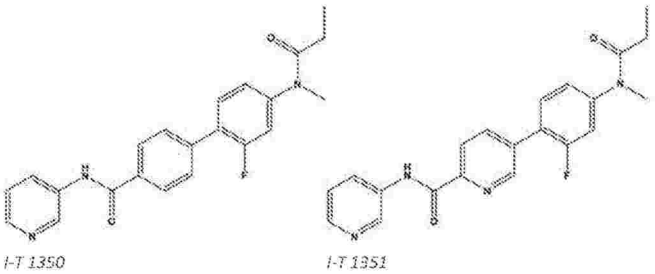
I-T 1347



I-T 1348



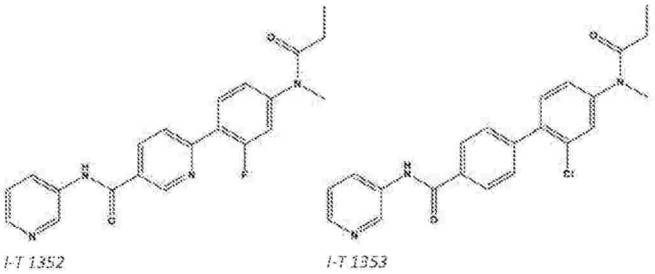
I-T 1349



I-T 1350



I-T 1351

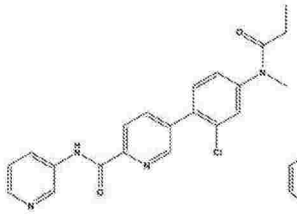


I-T 1352

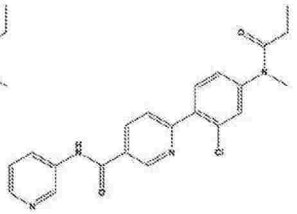


I-T 1353

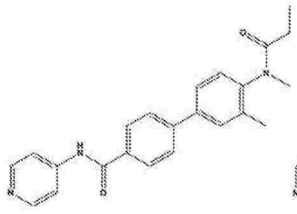
【化３１３】



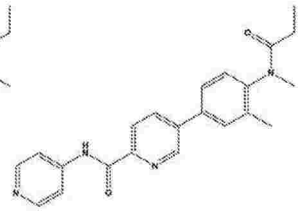
I-T 1354



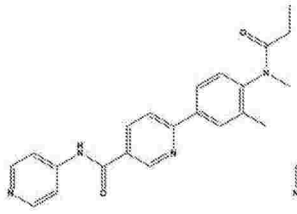
I-T 1355



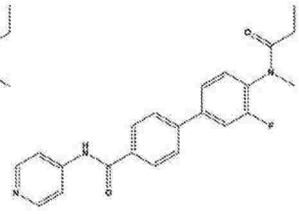
I-T 1356



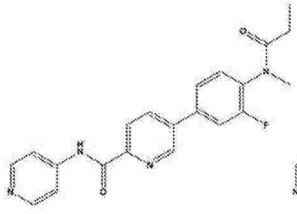
I-T 1357



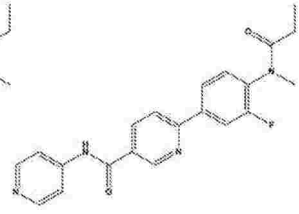
I-T 1358



I-T 1359

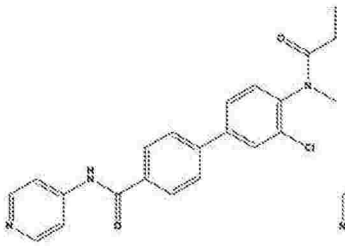


I-T 1360

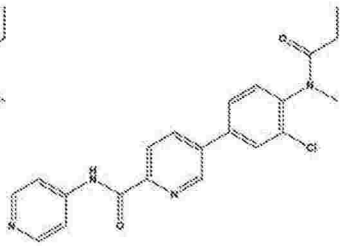


I-T 1361

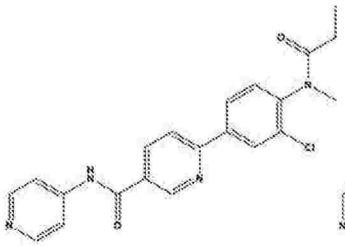
【化３１４】



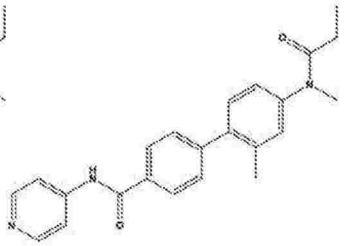
I-T 1362



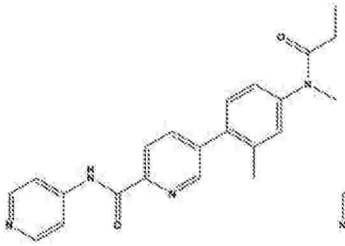
I-T 1363



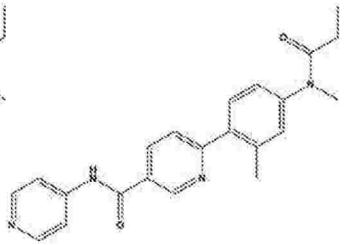
I-T 1364



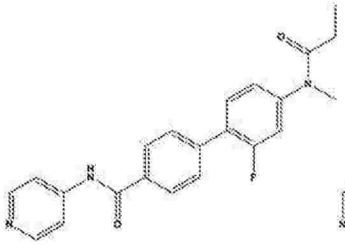
I-T 1365



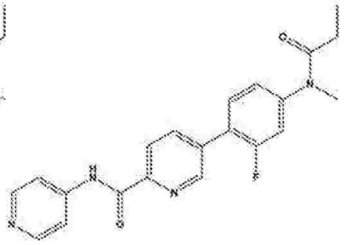
I-T 1366



I-T 1367

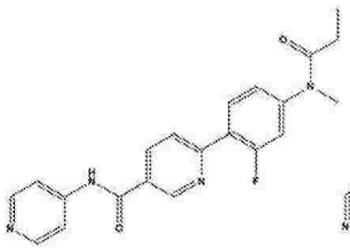


I-T 1368

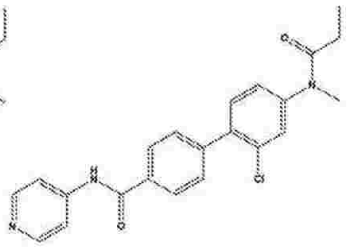


I-T 1369

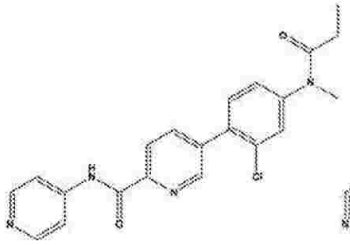
【化３１５】



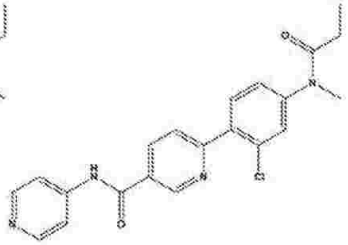
I-T 1370



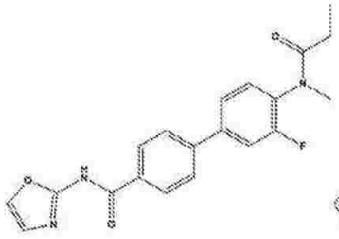
I-T 1371



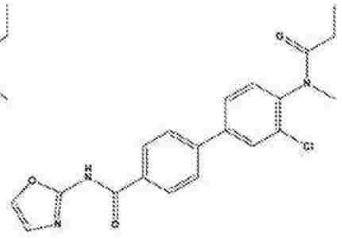
I-T 1372



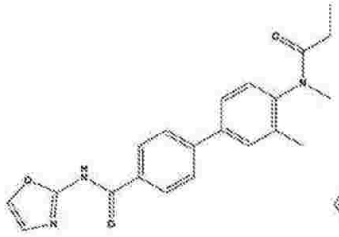
I-T 1373



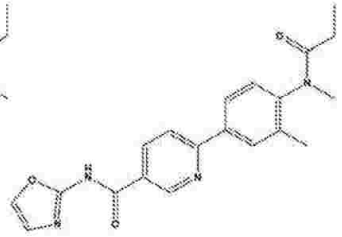
I-T 1374



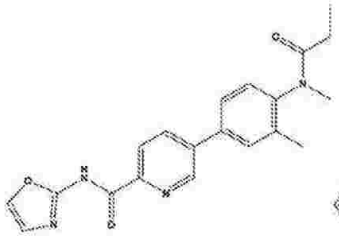
I-T 1375



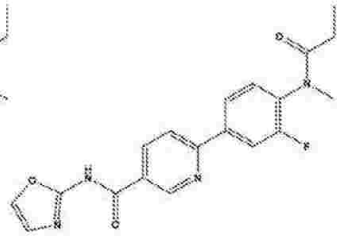
I-T 1376



I-T 1377

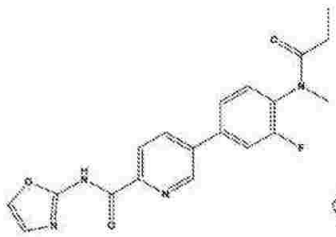


I-T 1378

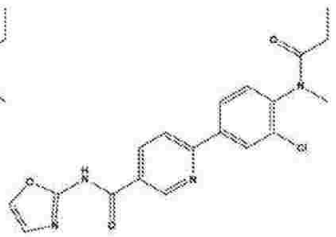


I-T 1379

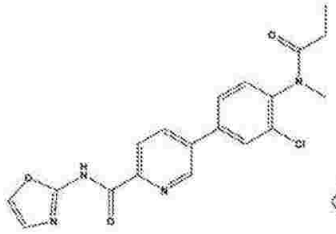
【化３１６】



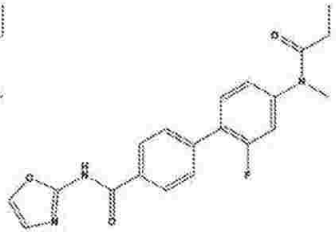
I-T 1380



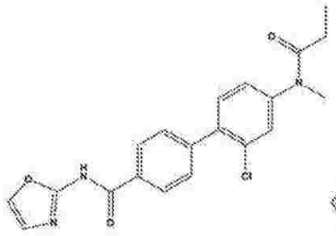
I-T 1381



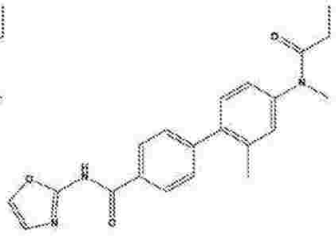
I-T 1382



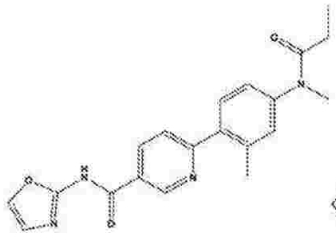
I-T 1383



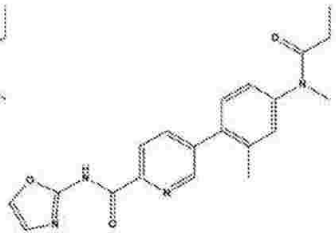
I-T 1384



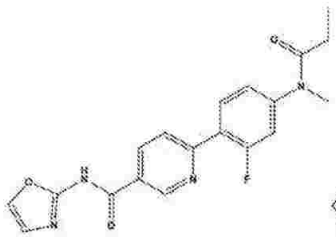
I-T 1385



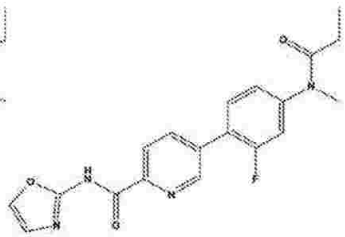
I-T 1386



I-T 1387

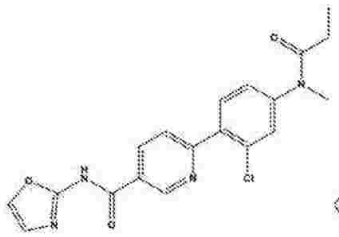


I-T 1388

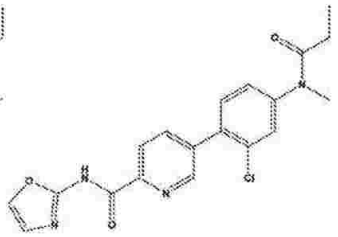


I-T 1389

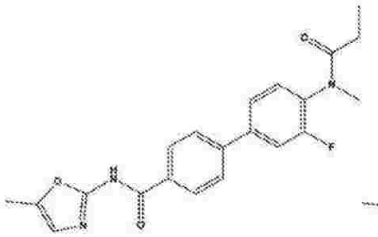
【化３１７】



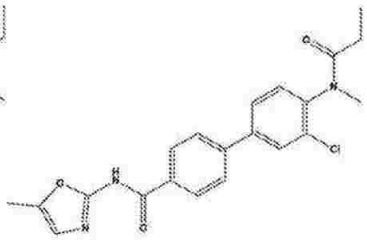
I-T 1390



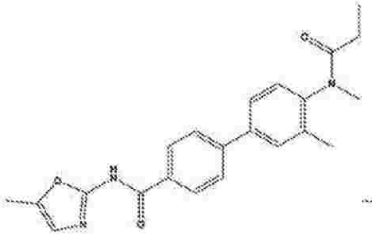
I-T 1391



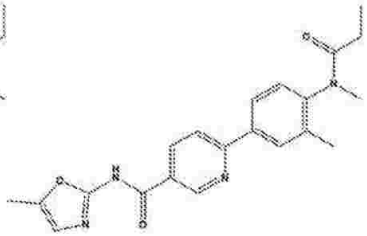
I-T 1392



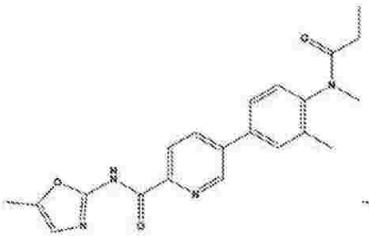
I-T 1393



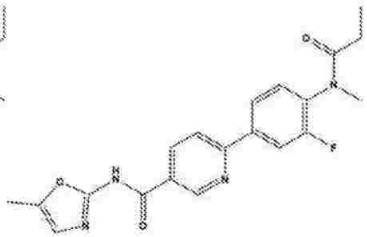
I-T 1394



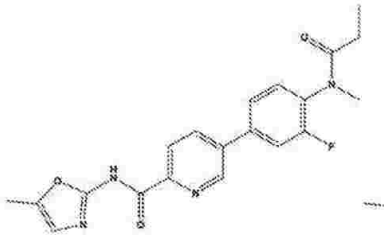
I-T 1395



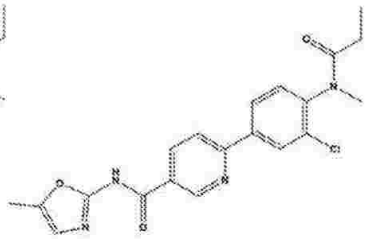
I-T 1396



I-T 1397

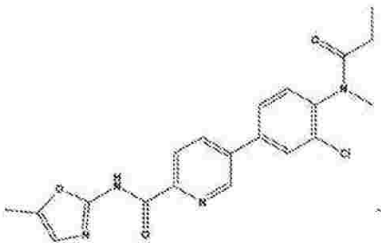


I-T 1398

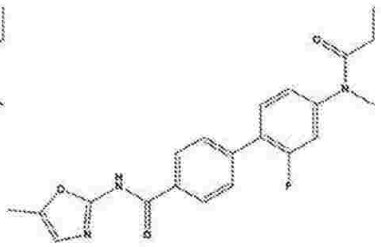


I-T 1399

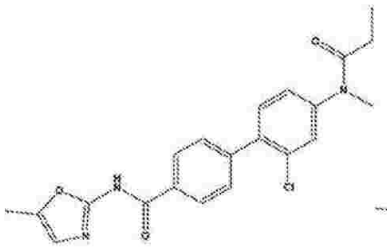
【化３１８】



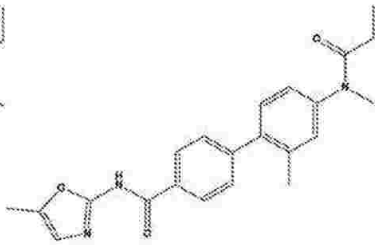
I-T 1400



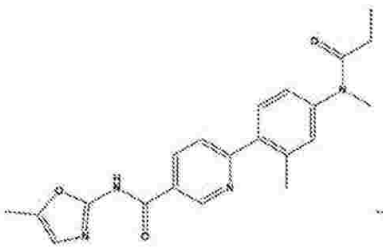
I-T 1401



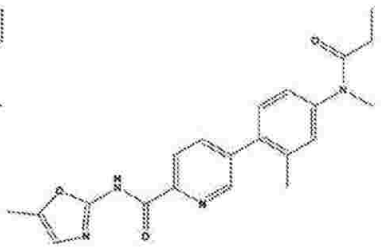
I-T 1402



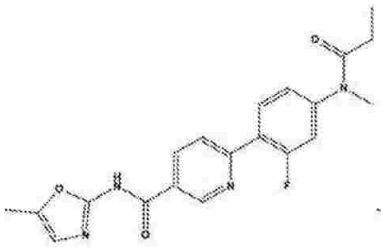
I-T 1403



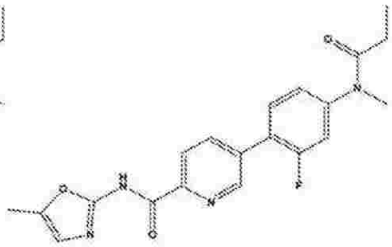
I-T 1404



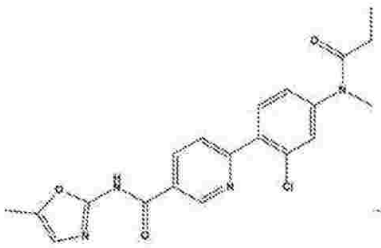
I-T 1405



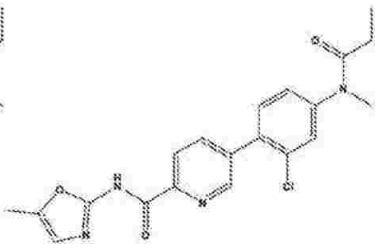
I-T 1406



I-T 1407

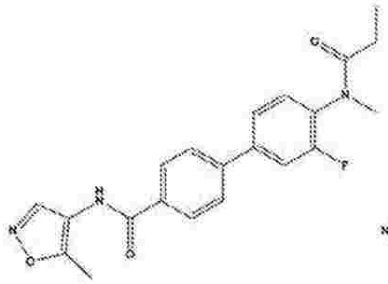


I-T 1408

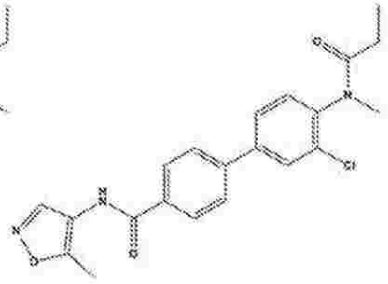


I-T 1409

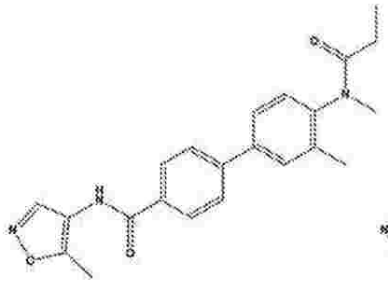
【化３１９】



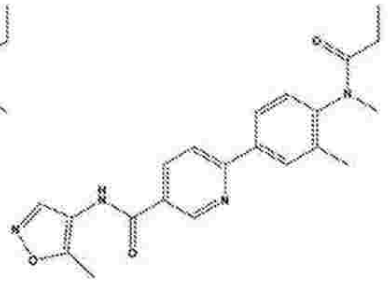
I-T 1410



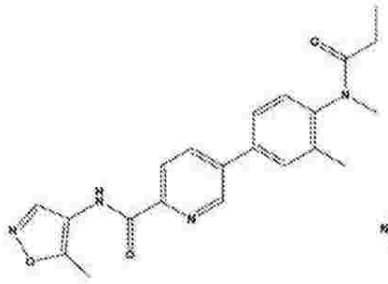
I-T 1411



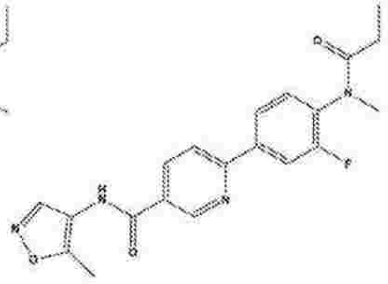
I-T 1412



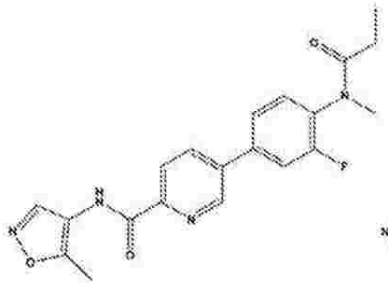
I-T 1413



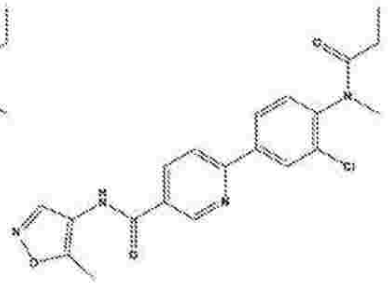
I-T 1414



I-T 1415

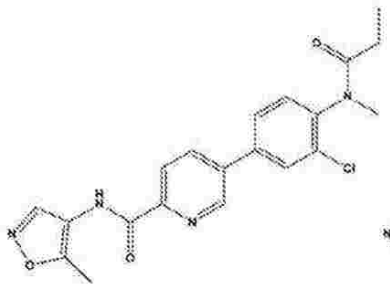


I-T 1416

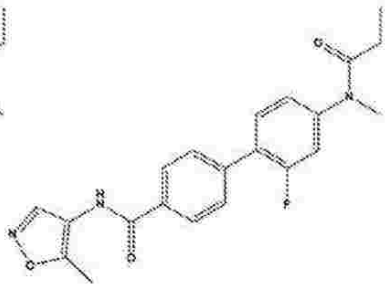


I-T 1417

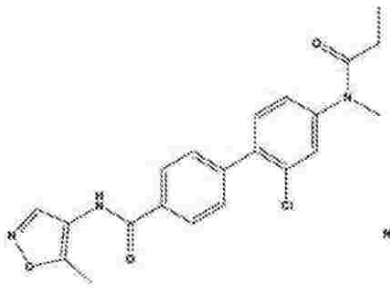
【化３２０】



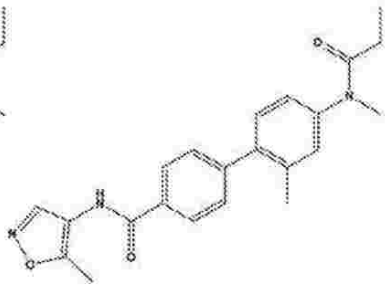
I-T 1418



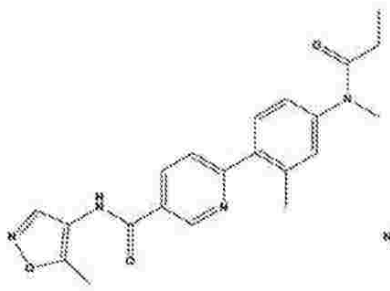
I-T 1419



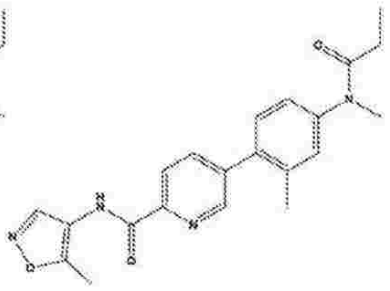
I-T 1420



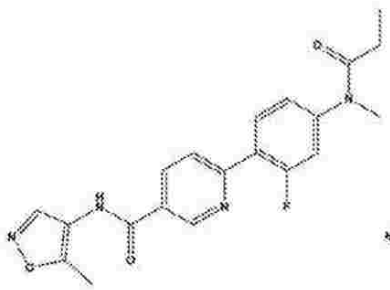
I-T 1421



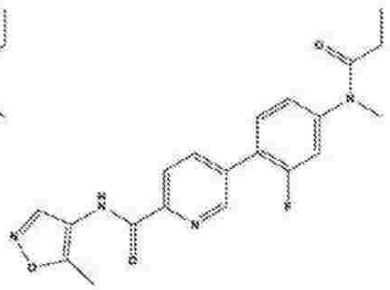
I-T 1422



I-T 1423

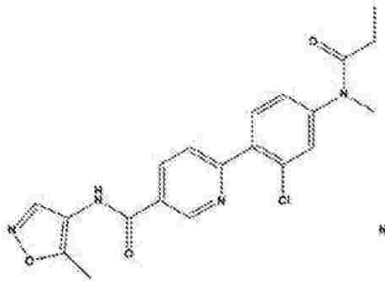


I-T 1424

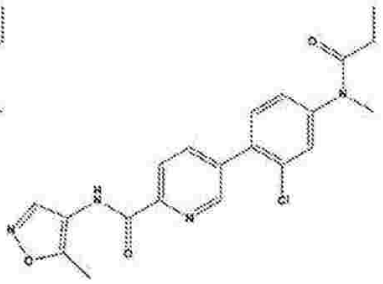


I-T 1425

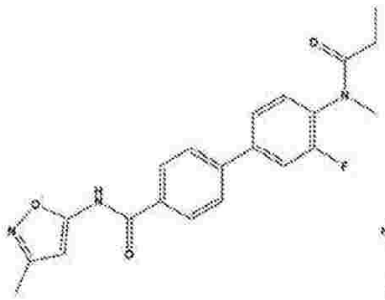
【化３２１】



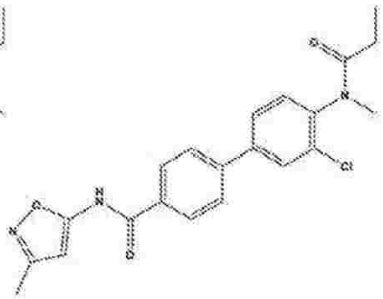
I-T 1426



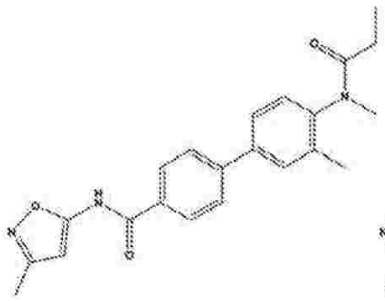
I-T 1427



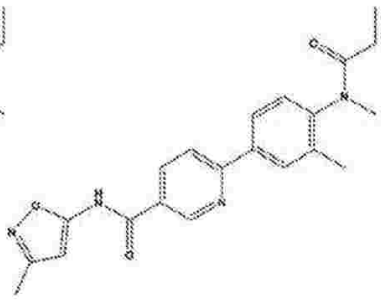
I-T 1428



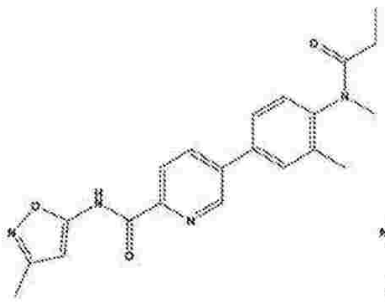
I-T 1429



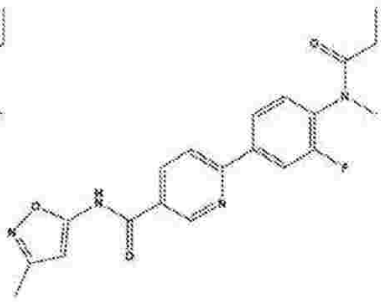
I-T 1430



I-T 1431

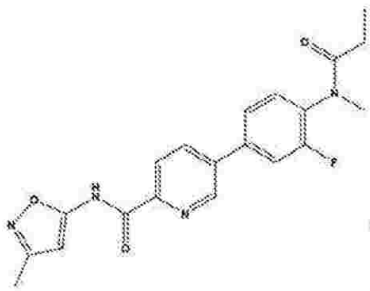


I-T 1432

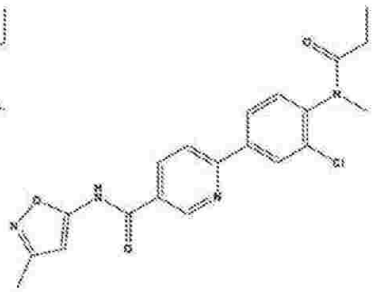


I-T 1433

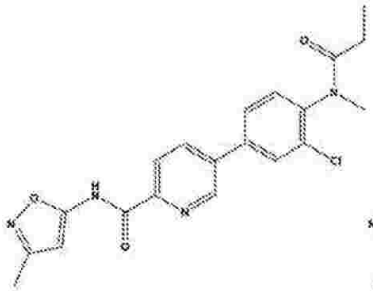
【化３２２】



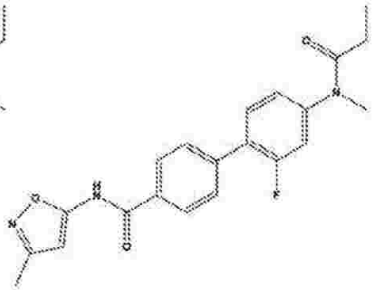
I-T 1434



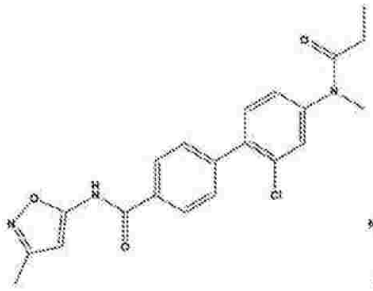
I-T 1435



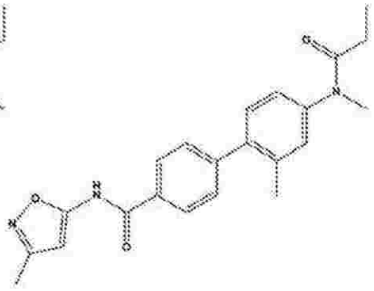
I-T 1436



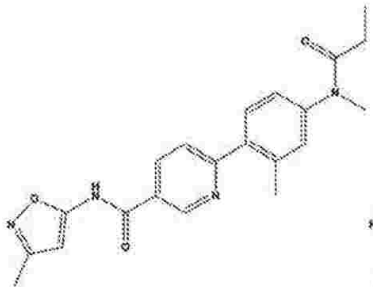
I-T 1437



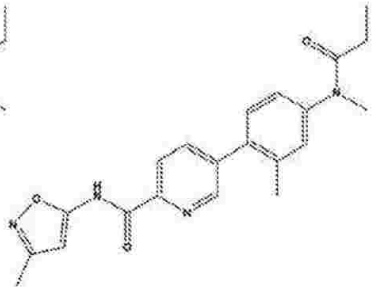
I-T 1438



I-T 1439

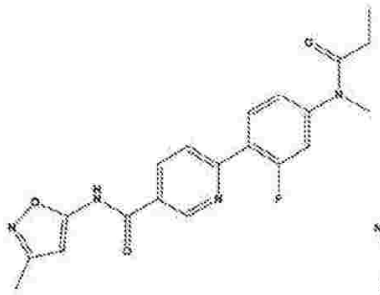


I-T 1440

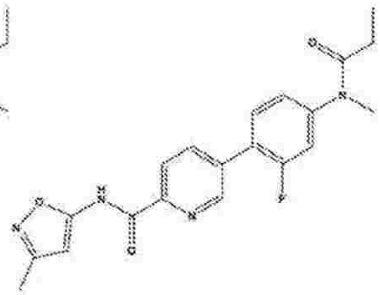


I-T 1441

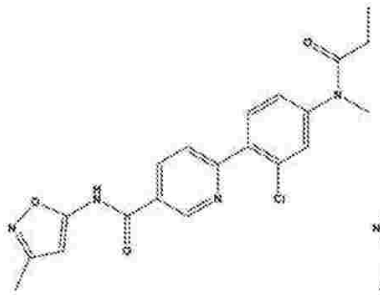
【化３２３】



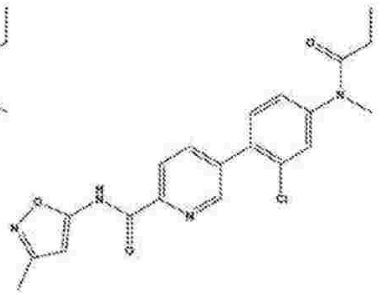
I-T 1442



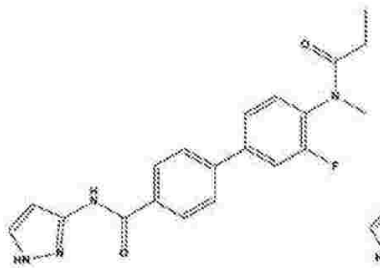
I-T 1443



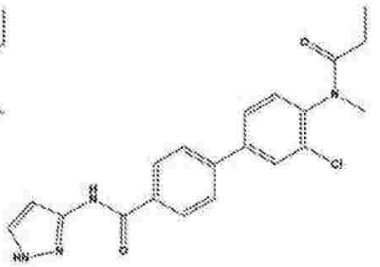
I-T 1444



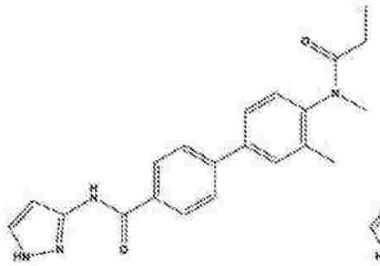
I-T 1445



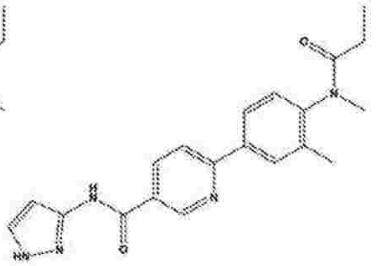
I-T 1446



I-T 1447

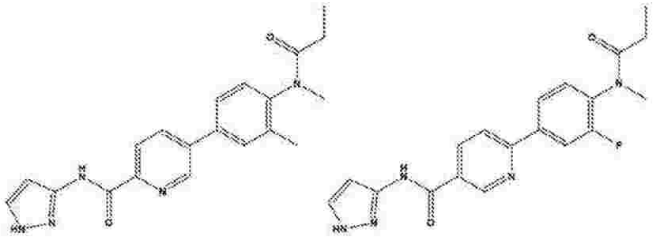


I-T 1448



I-T 1449

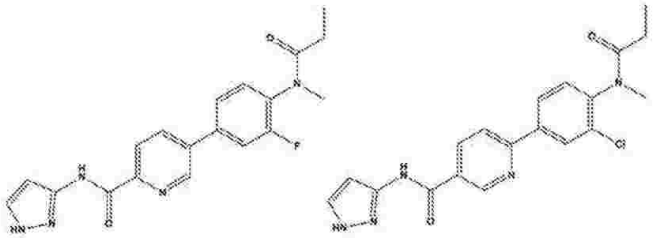
【化３２４】



I-T 1450



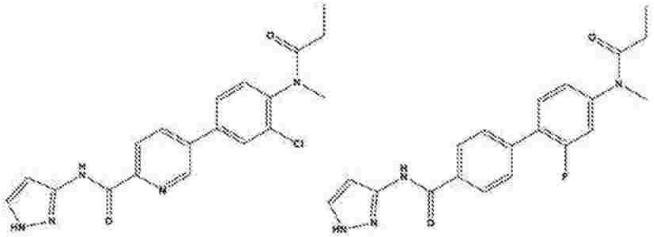
I-T 1451



I-T 1452



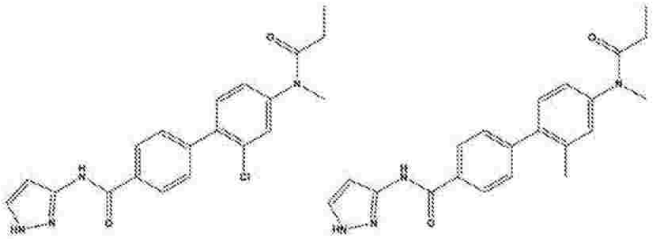
I-T 1453



I-T 1454



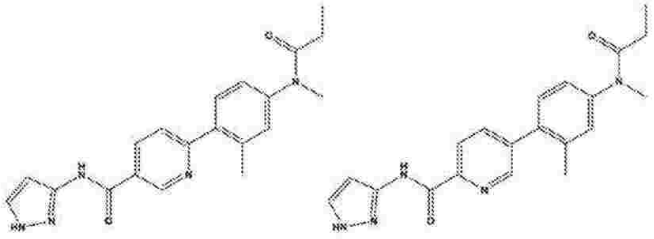
I-T 1455



I-T 1456



I-T 1457

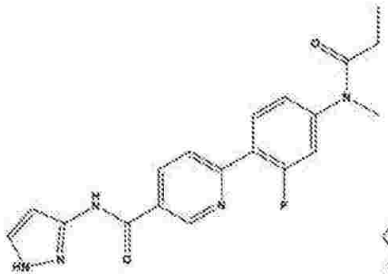


I-T 1458

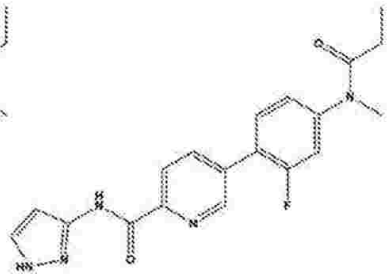


I-T 1459

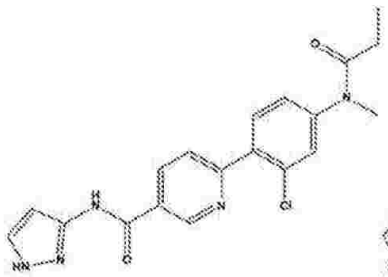
【化３２５】



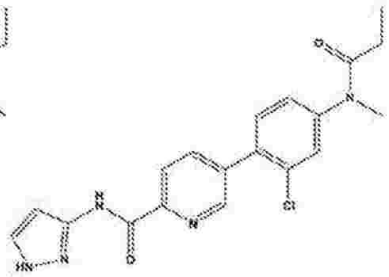
I-T 1460



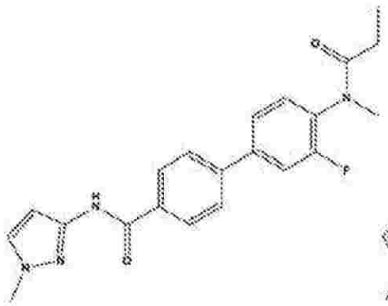
I-T 1461



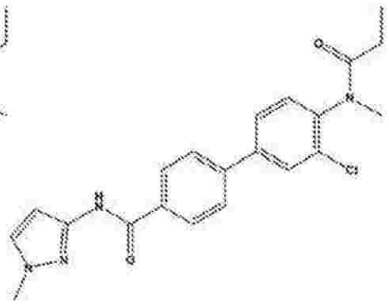
I-T 1462



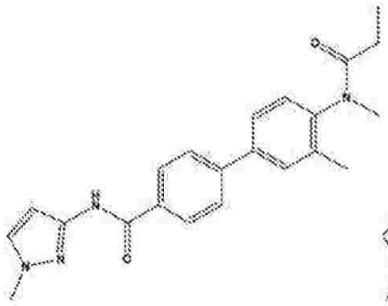
I-T 1463



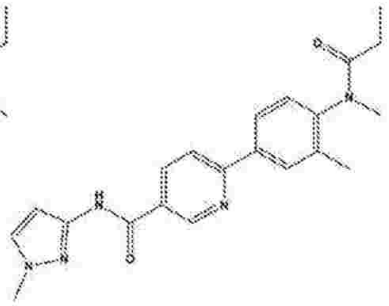
I-T 1464



I-T 1465

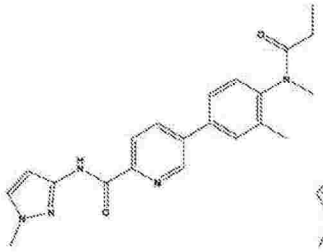


I-T 1466

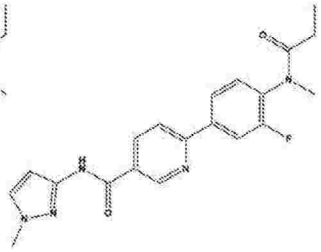


I-T 1467

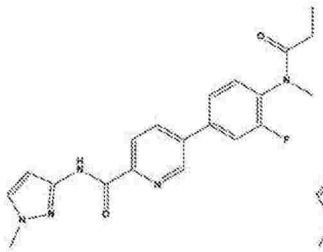
【化３２６】



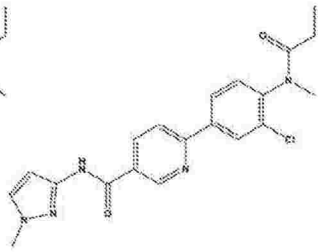
I-T 1468



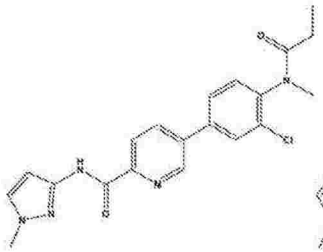
I-T 1469



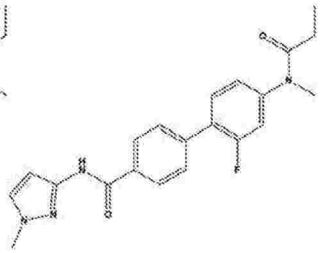
I-T 1470



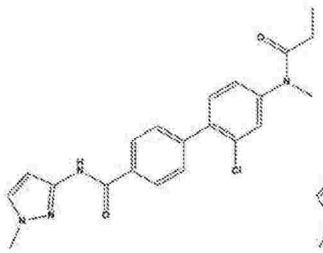
I-T 1471



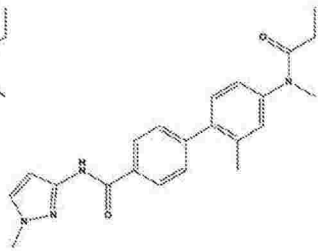
I-T 1472



I-T 1473

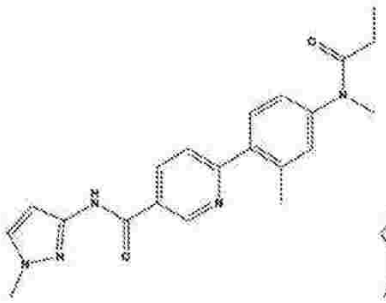


I-T 1474

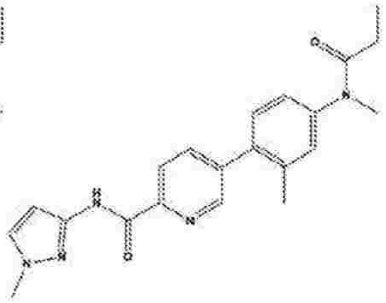


I-T 1475

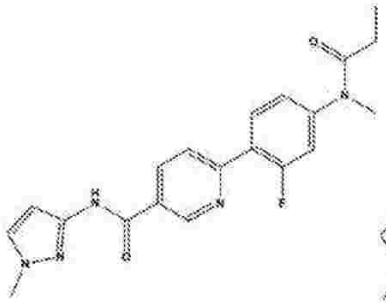
【化３２７】



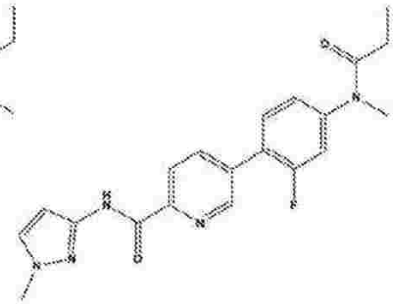
I-T 1476



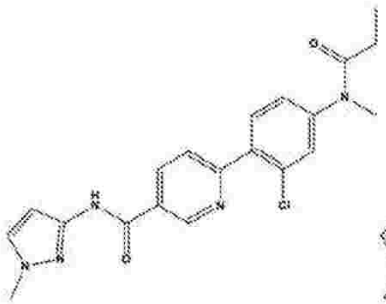
I-T 1477



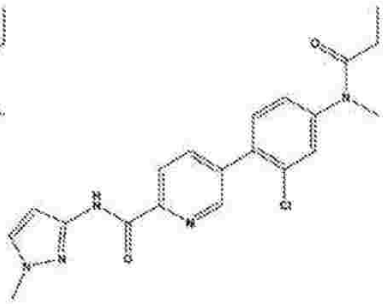
I-T 1478



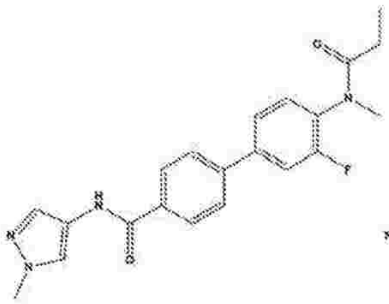
I-T 1479



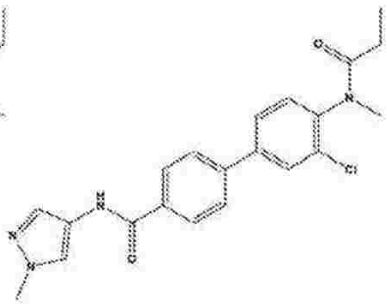
I-T 1480



I-T 1481

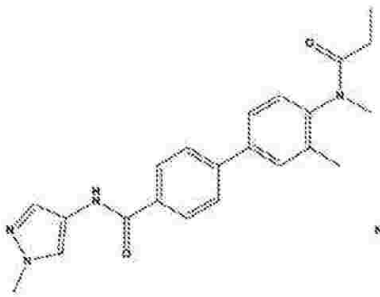


I-T 1482

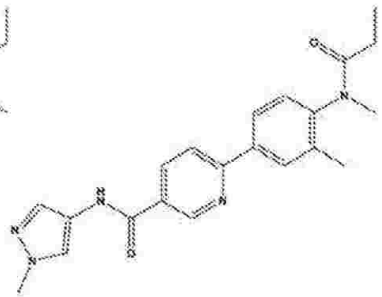


I-T 1483

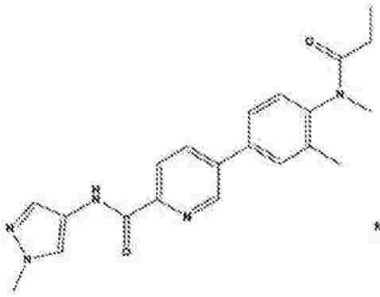
【化３２８】



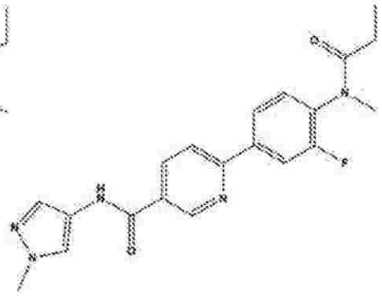
I-T 1484



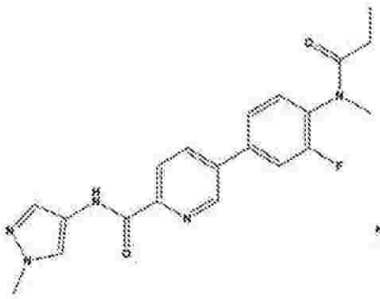
I-T 1485



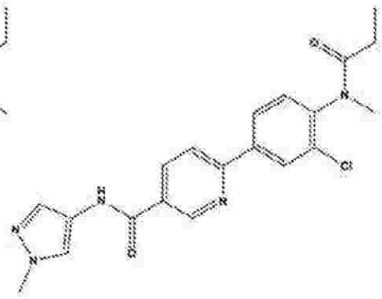
I-T 1486



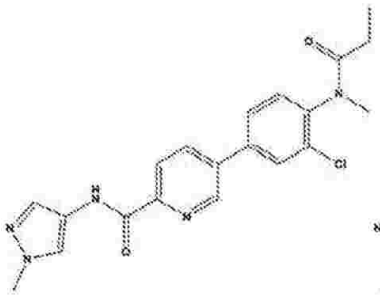
I-T 1487



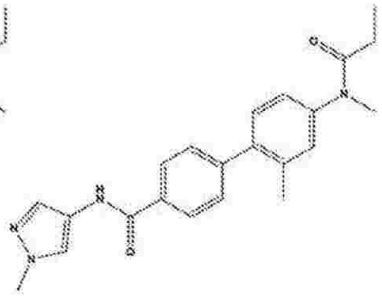
I-T 1488



I-T 1489

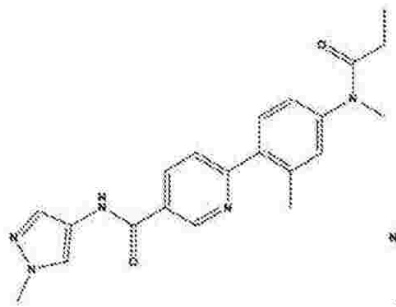


I-T 1490

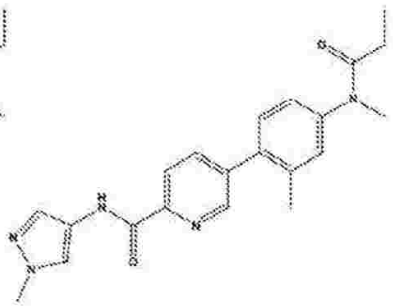


I-T 1491

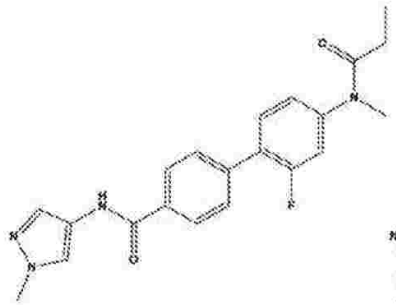
【化３２９】



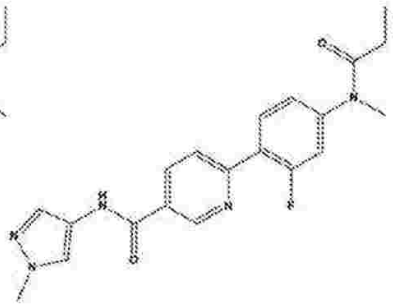
I-T 1492



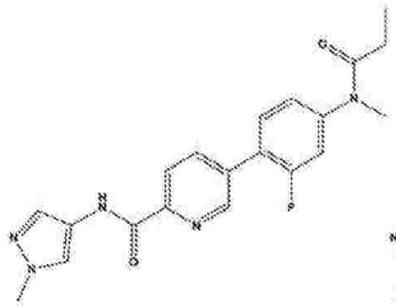
I-T 1493



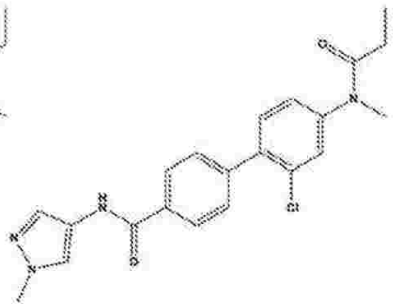
I-T 1494



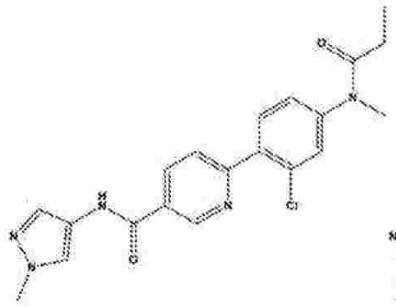
I-T 1495



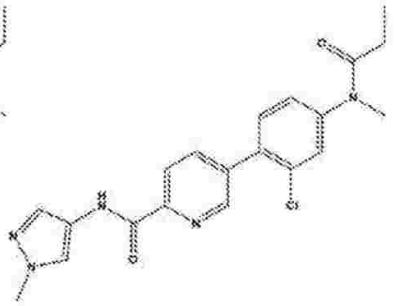
I-T 1496



I-T 1497

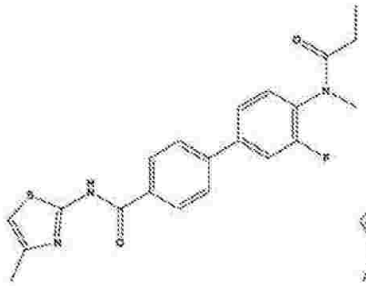


I-T 1498

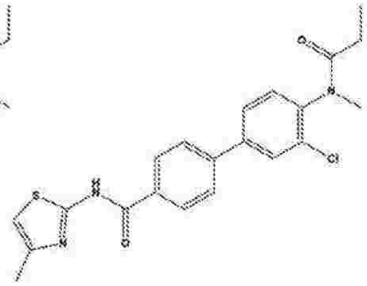


I-T 1499

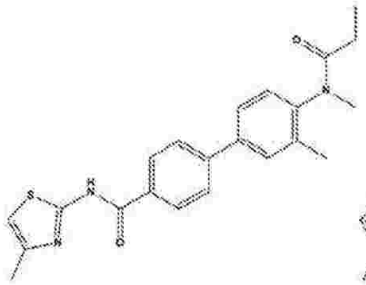
【化３３０】



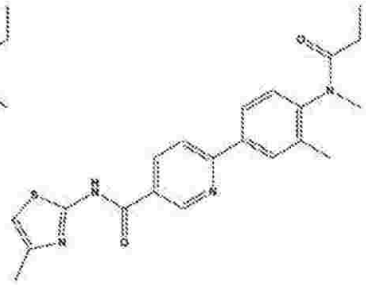
I-T 1500



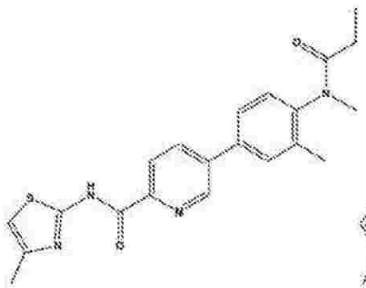
I-T 1501



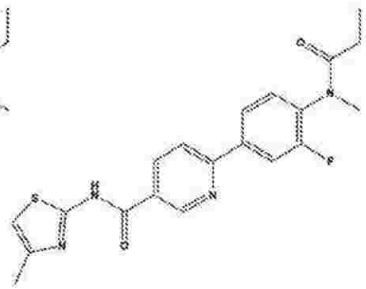
I-T 1502



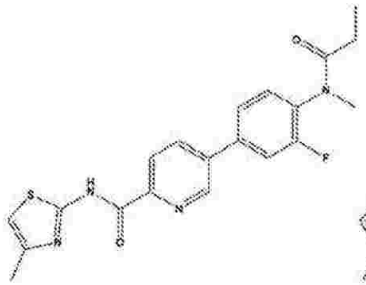
I-T 1503



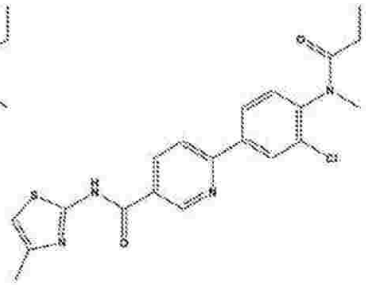
I-T 1504



I-T 1505

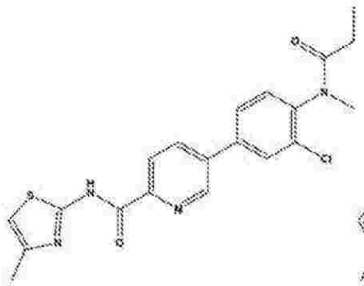


I-T 1506

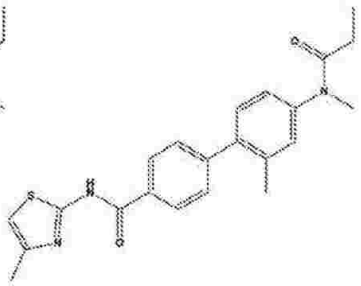


I-T 1507

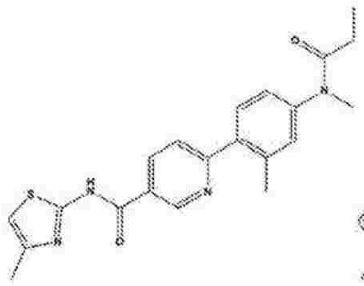
【化３３１】



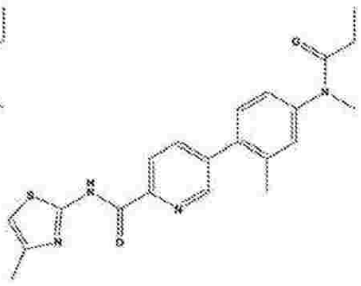
I-T 1508



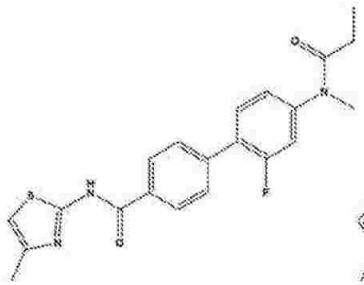
I-T 1509



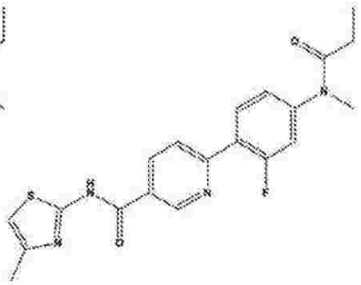
I-T 1510



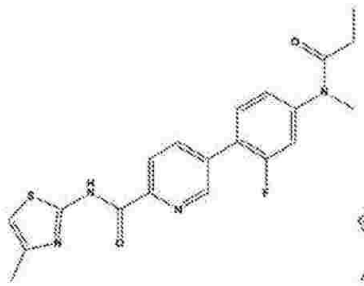
I-T 1511



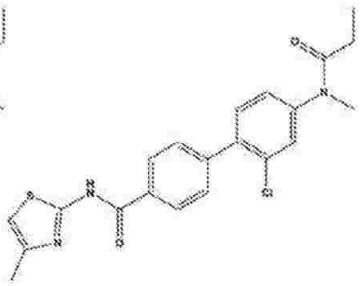
I-T 1512



I-T 1513

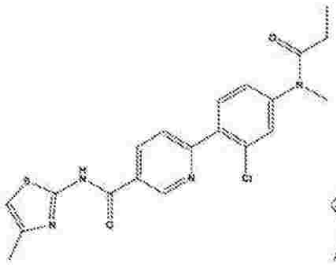


I-T 1514

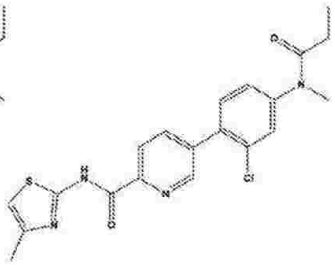


I-T 1515

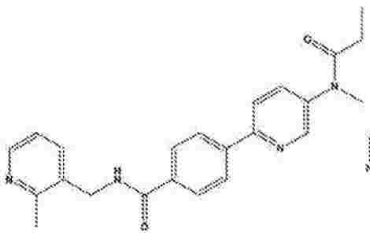
【化３３２】



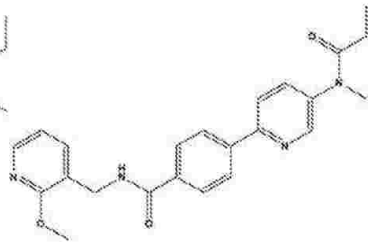
I-T 1516



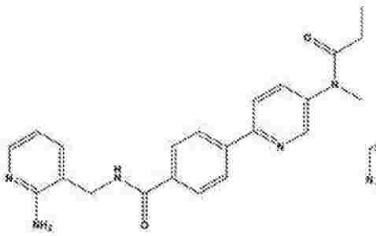
I-T 1517



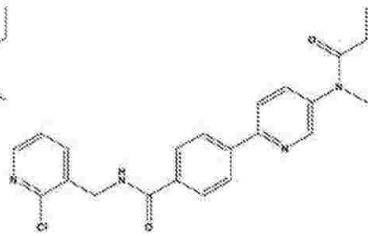
I-T 1518



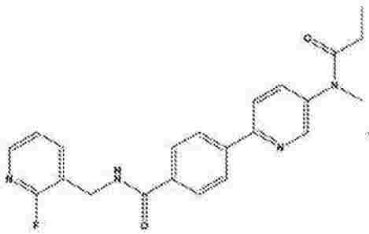
I-T 1519



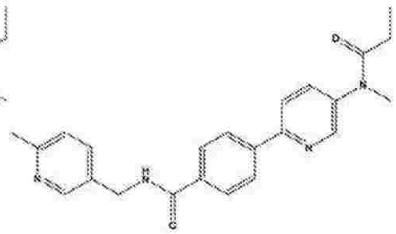
I-T 1520



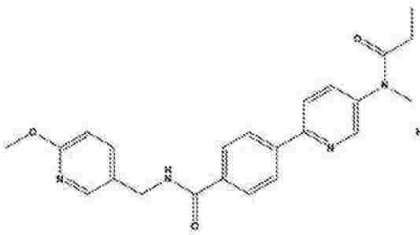
I-T 1521



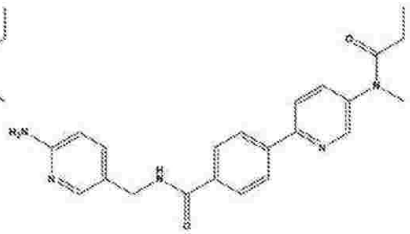
I-T 1522



I-T 1523

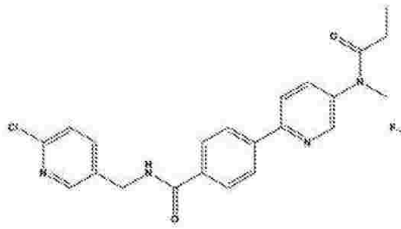


I-T 1524

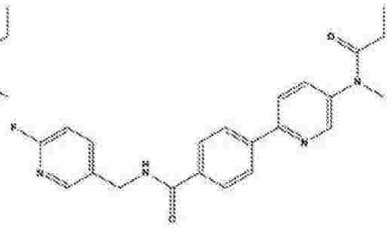


I-T 1525

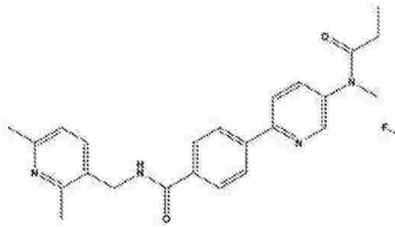
【化３３３】



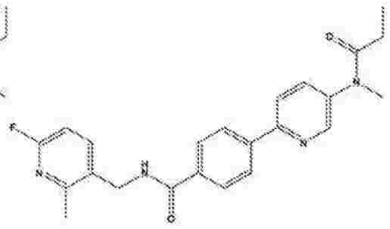
I-T 1526



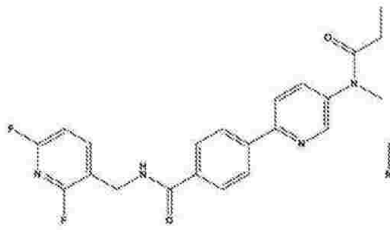
I-T 1527



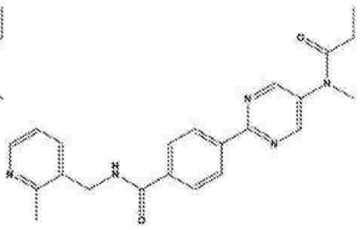
I-T 1528



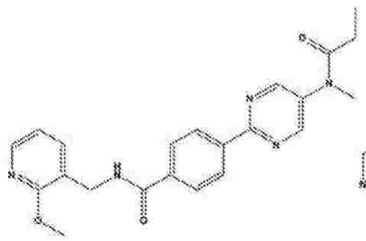
I-T 1529



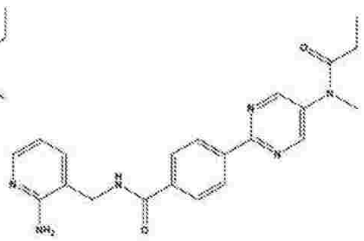
I-T 1530



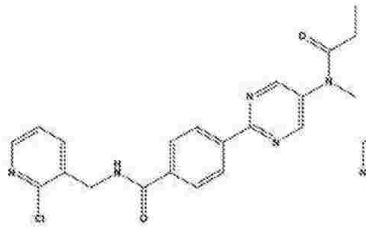
I-T 1531



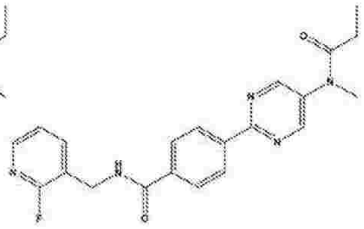
I-T 1532



I-T 1533

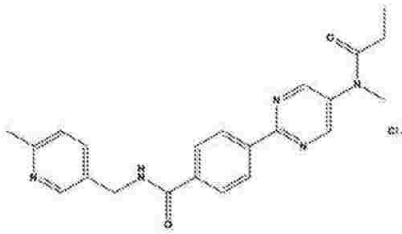


I-T 1534

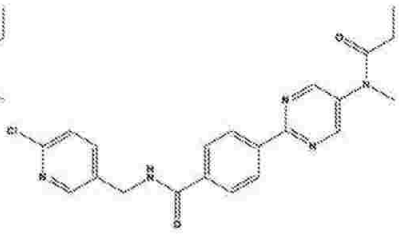


I-T 1535

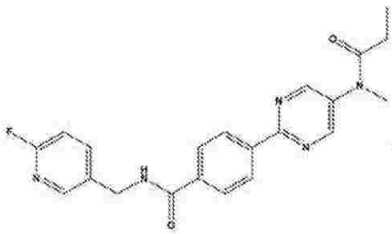
【化３３４】



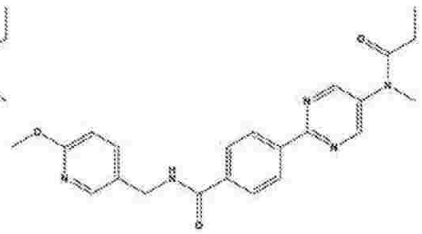
I-T 1536



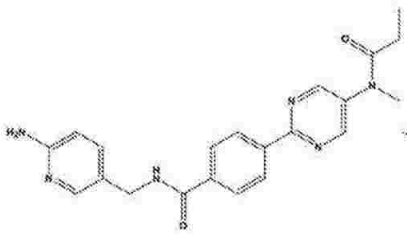
I-T 1537



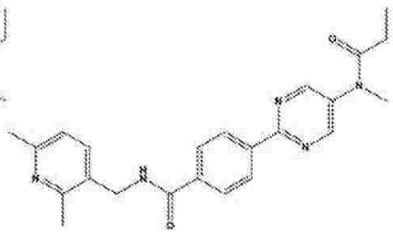
I-T 1538



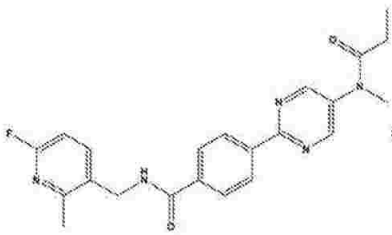
I-T 1539



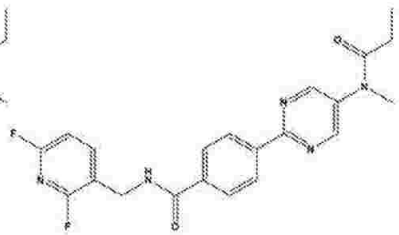
I-T 1540



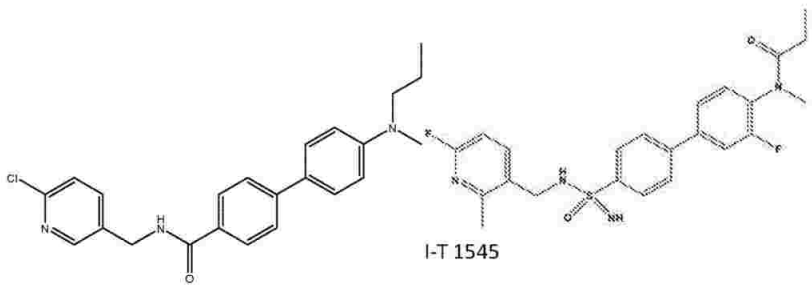
I-T 1541



I-T 1542



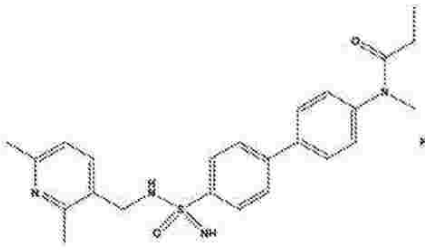
I-T 1543



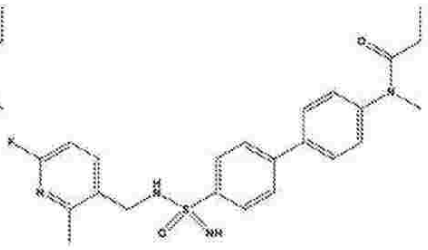
I-T 1545

I-T1544

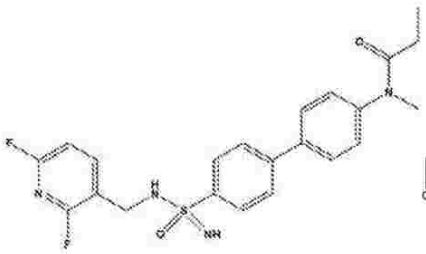
【化３３５】



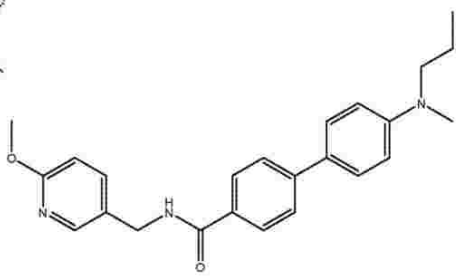
I-T 1546



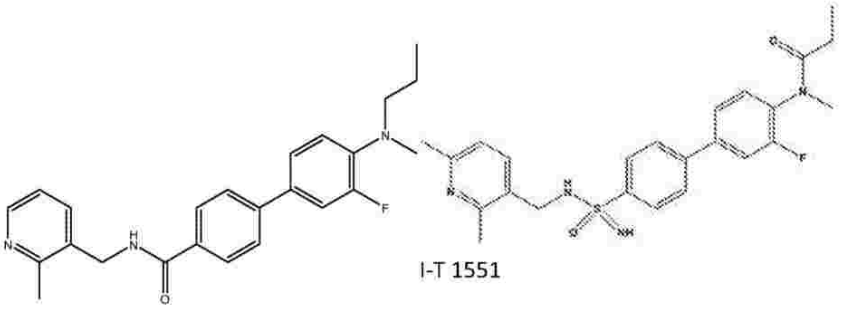
I-T 1547



I-T 1548

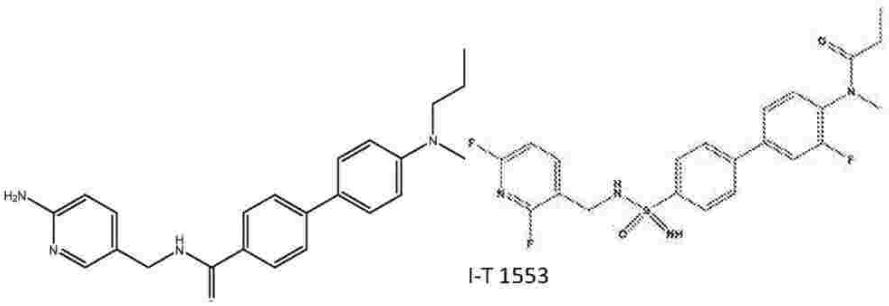


I-T 1549



I-T1550

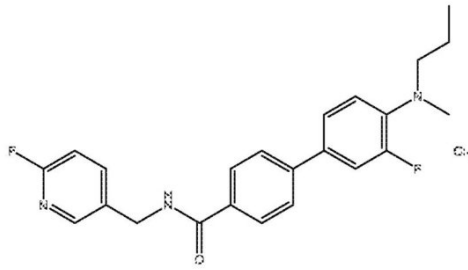
I-T 1551



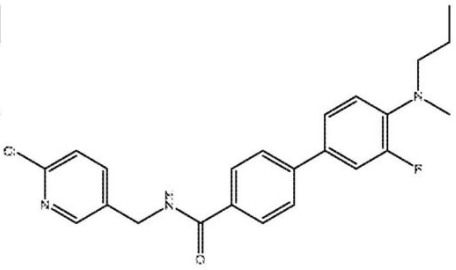
I-T 1552

I-T 1553

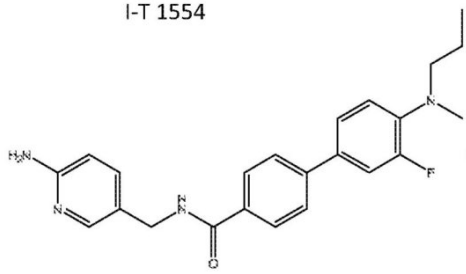
【化３３６】



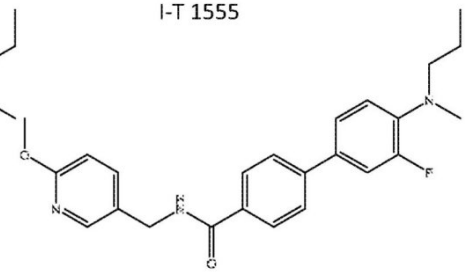
I-T 1554



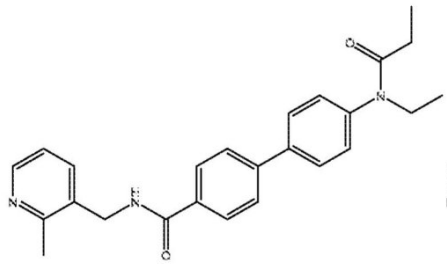
I-T 1555



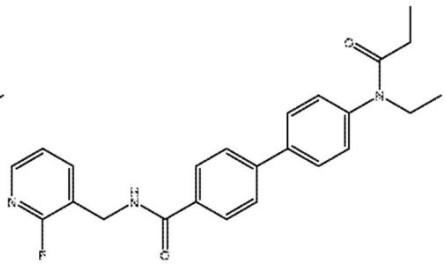
I-T 1556



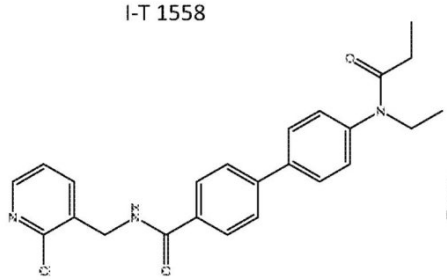
I-T 1557



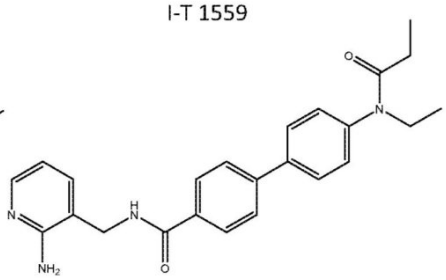
I-T 1558



I-T 1559

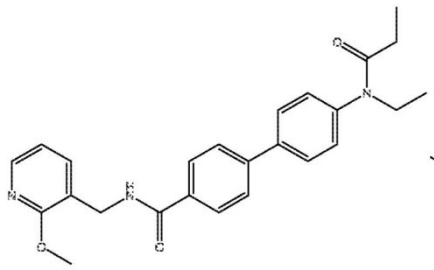


I-T 1560

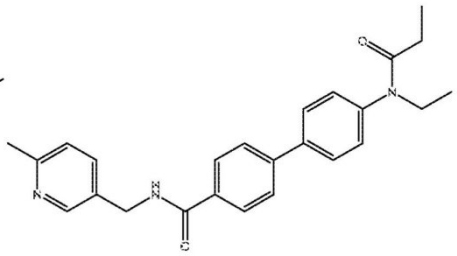


I-T 1561

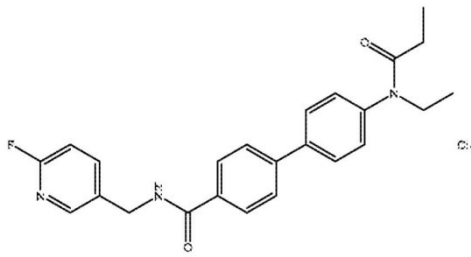
【化３３７】



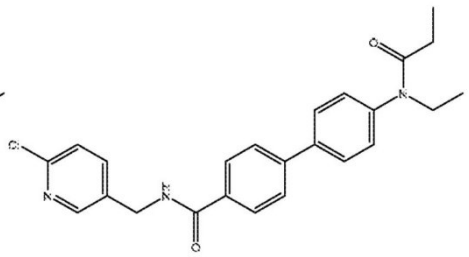
I-T 1562



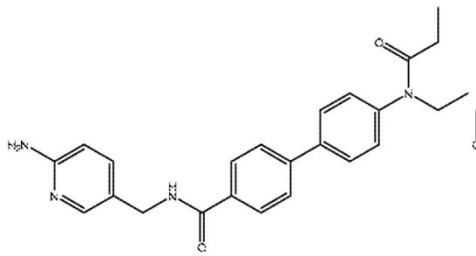
I-T 1563



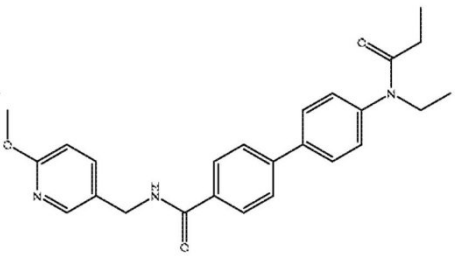
I-T 1564



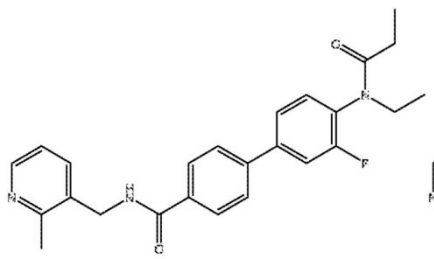
I-T 1565



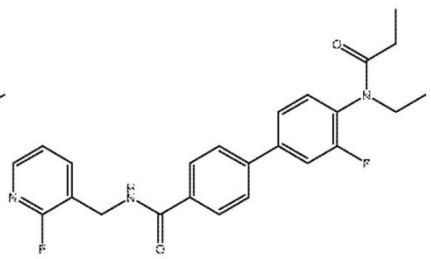
I-T 1566



I-T 1567

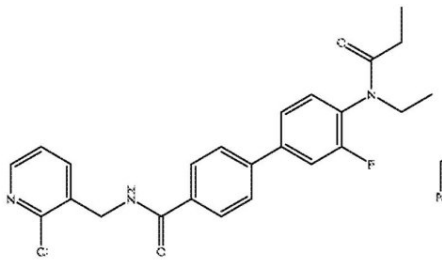


I-T 1568

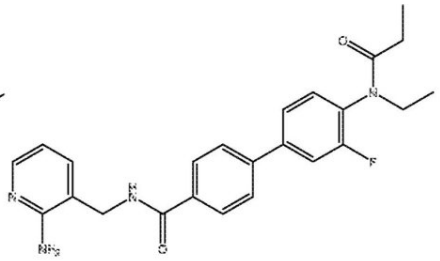


I-T 1569

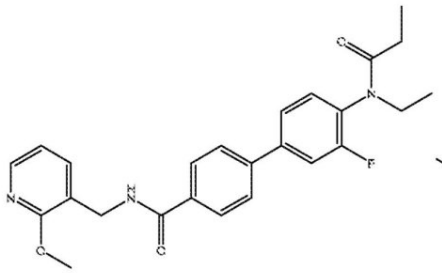
【化３３８】



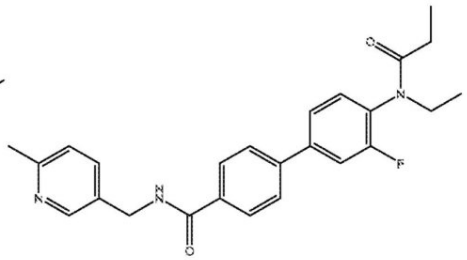
I-T 1570



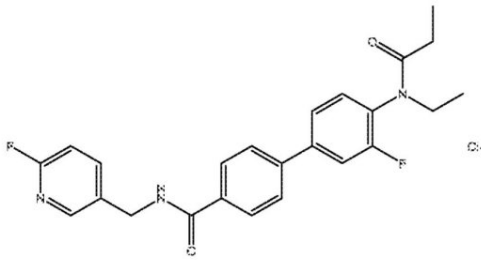
I-T 1571



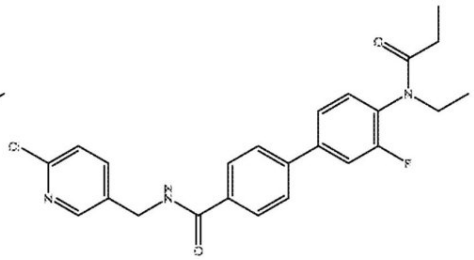
I-T 1572



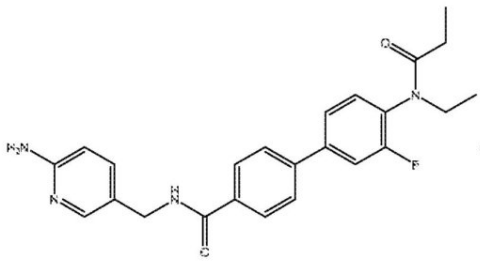
I-T 1573



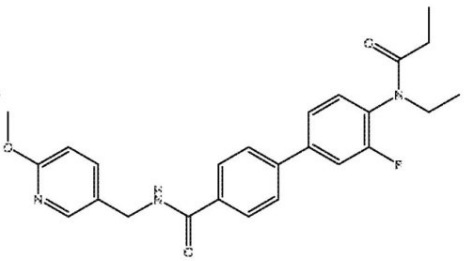
I-T 1574



I-T1575

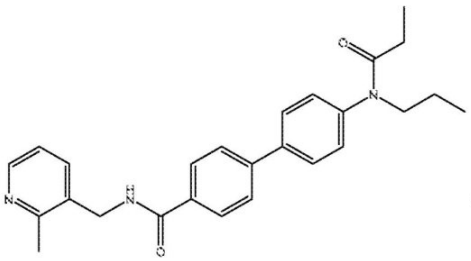


I-T 1576

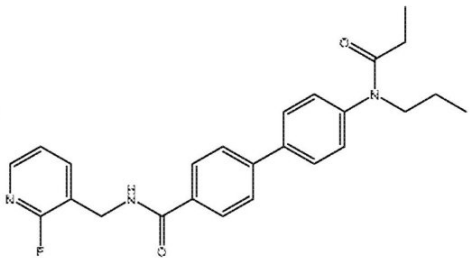


I-T 1577

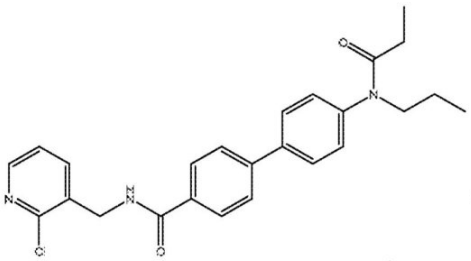
【化３３９】



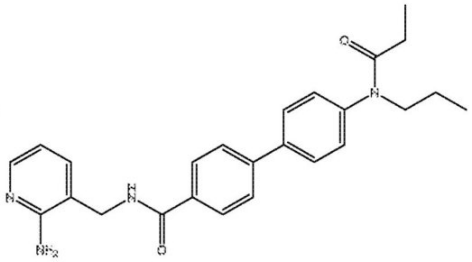
I-T 1578



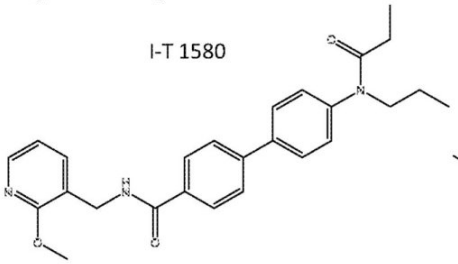
I-T 1579



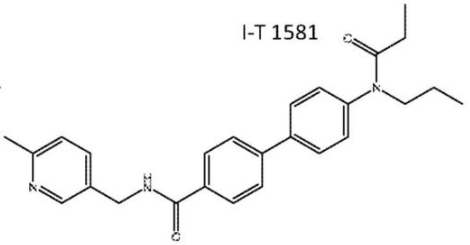
I-T 1580



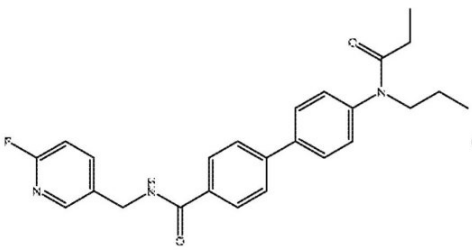
I-T 1581



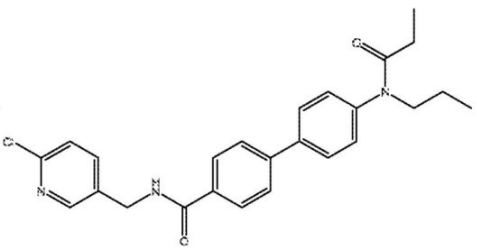
I-T 1582



I-T 1583

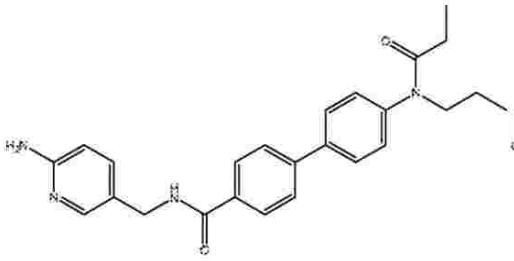


I-T 1584

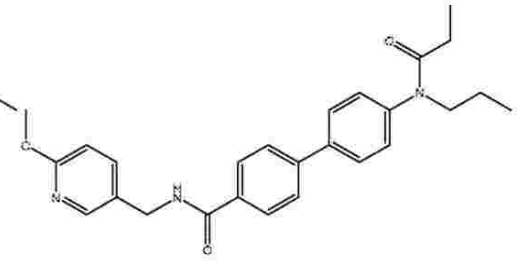


I-T 1585

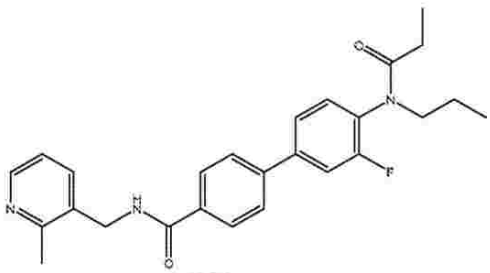
【化３４０】



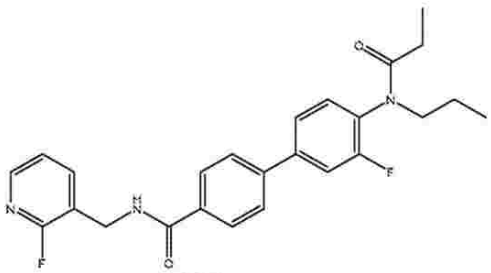
I-T 1586



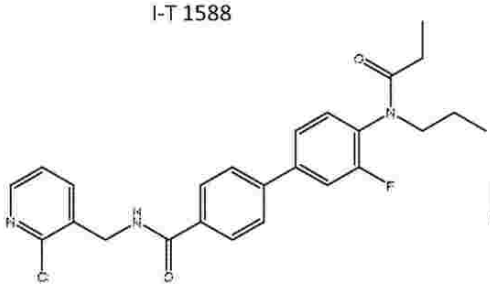
I-T 1587



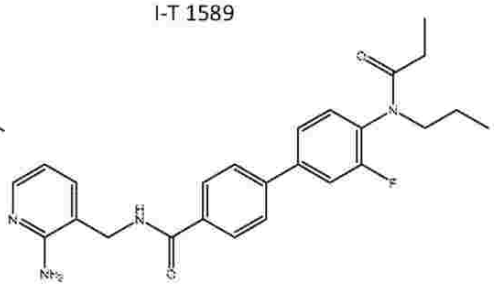
I-T 1588



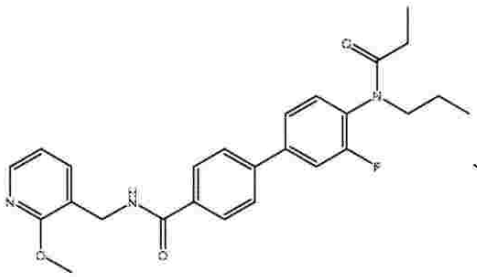
I-T 1589



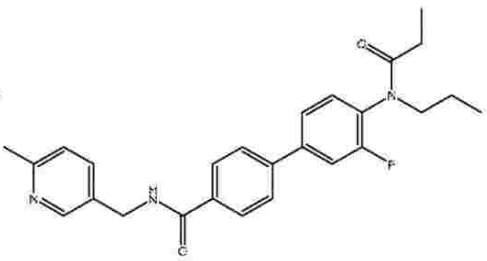
I-T 1590



I-T 1591

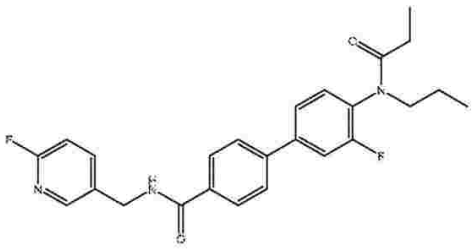


I-T 1592

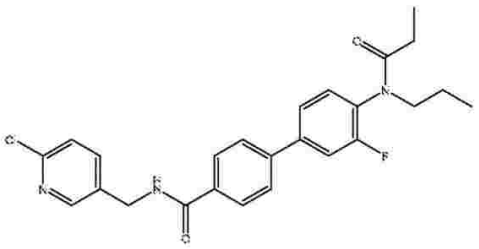


I-T 1593

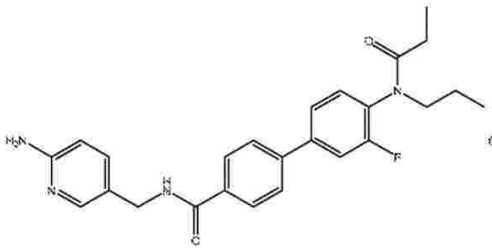
【化３４１】



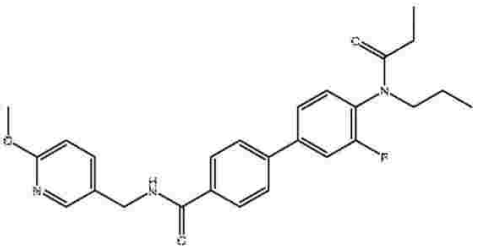
I-T 1594



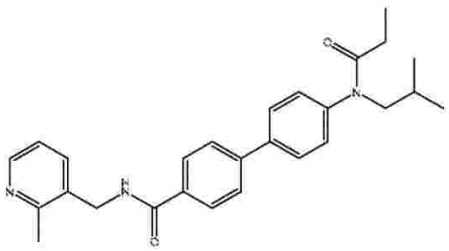
I-T 1595



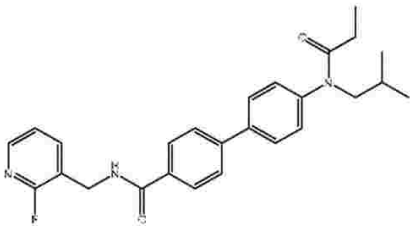
I-T 1596



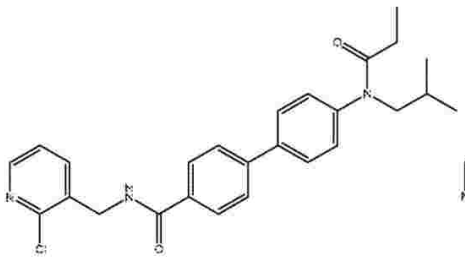
I-T 1597



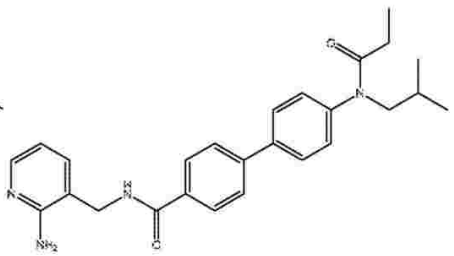
I-T 1598



I-T 1599

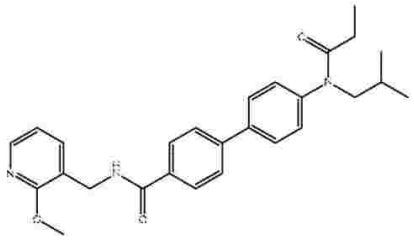


I-T 1600

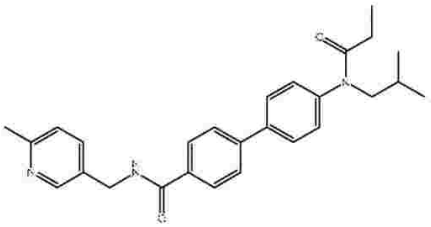


I-T 1601

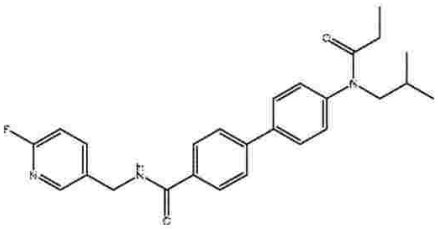
【化３４２】



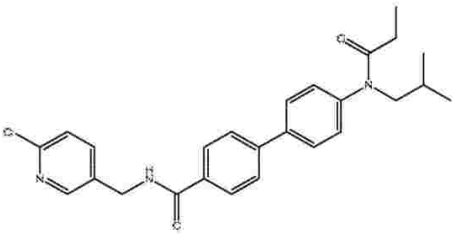
I-T 1602



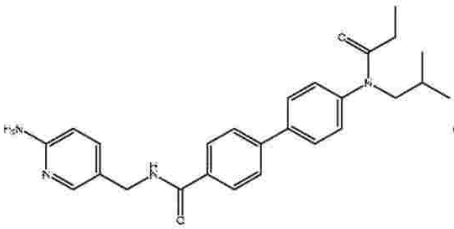
I-T 1603



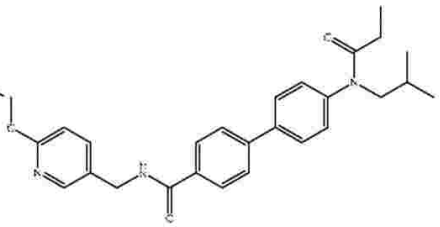
I-T 1604



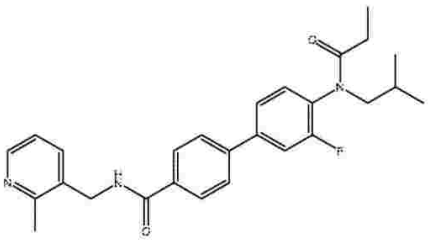
I-T 1605



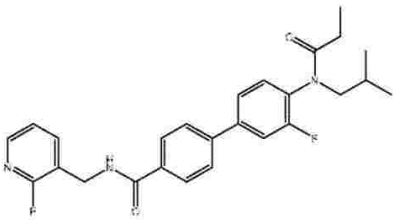
I-T 1606



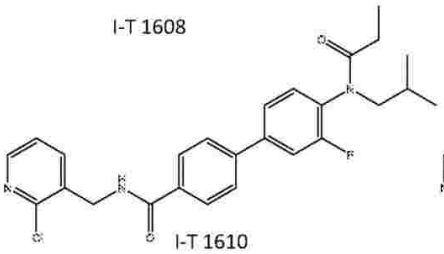
I-T 1607



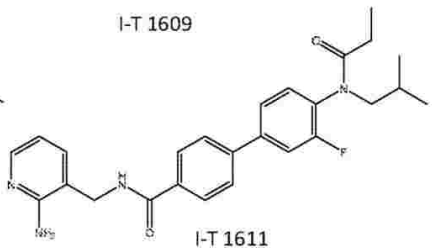
I-T 1608



I-T 1609

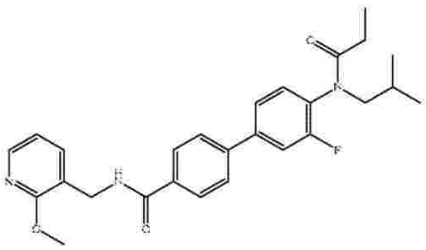


I-T 1610

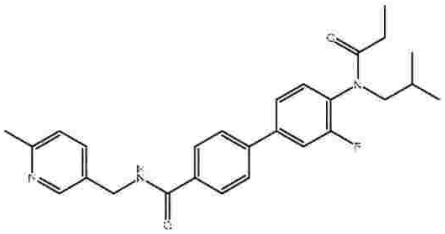


I-T 1611

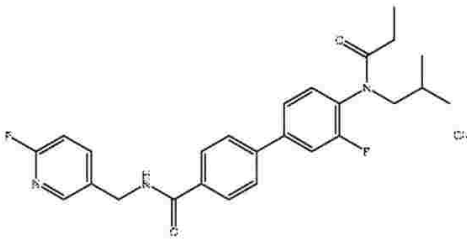
【化３４３】



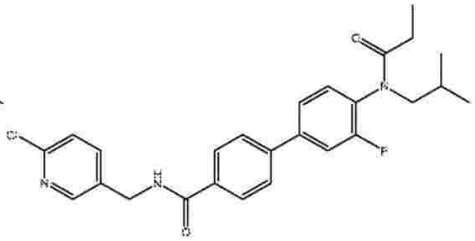
I-T 1612



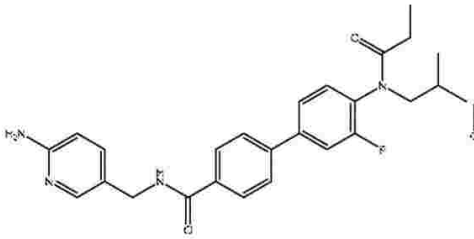
I-T 1613



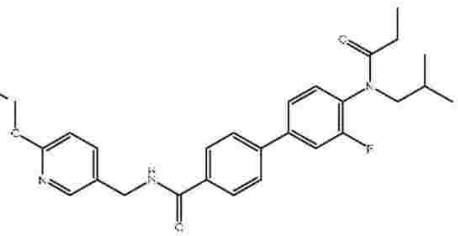
I-T 1614



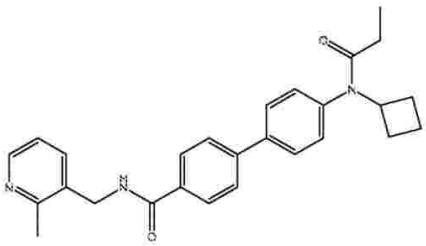
I-T 1615



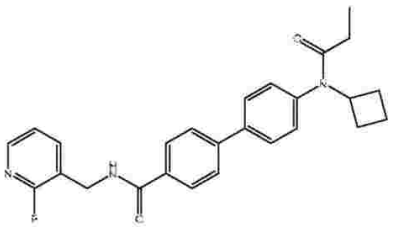
I-T 1616



I-T 1617

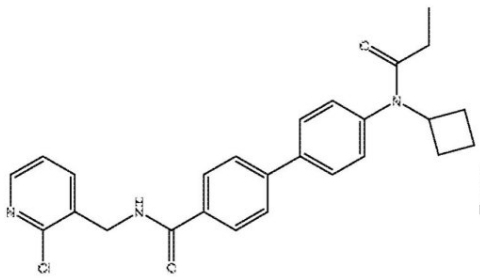


I-T 1618

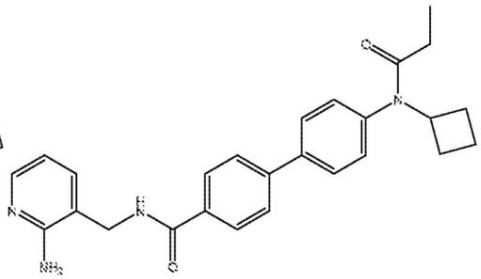


I-T 1619

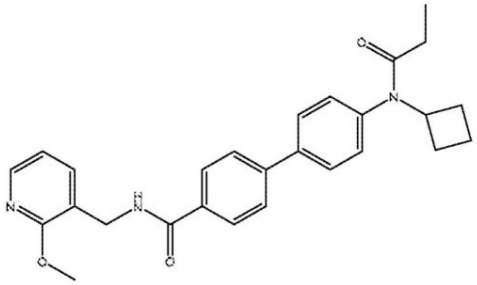
【化３４４】



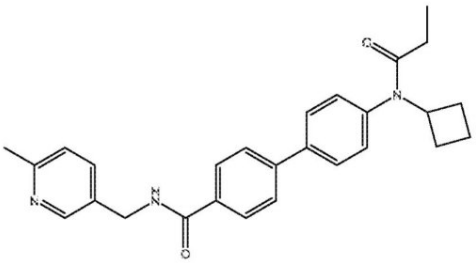
I-T 1620



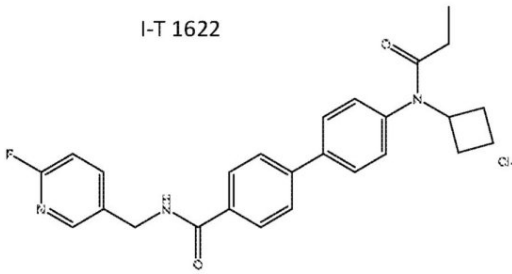
I-T 1621



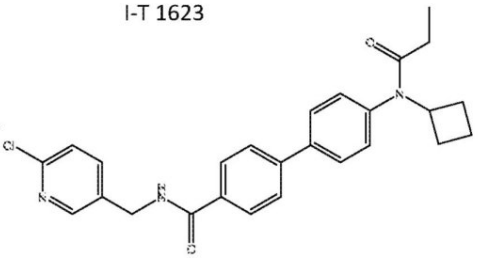
I-T 1622



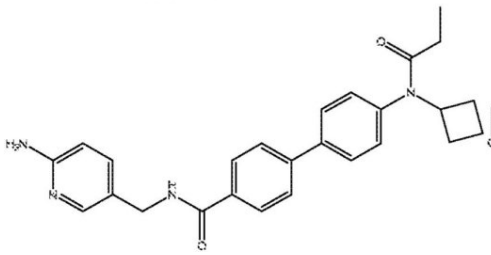
I-T 1623



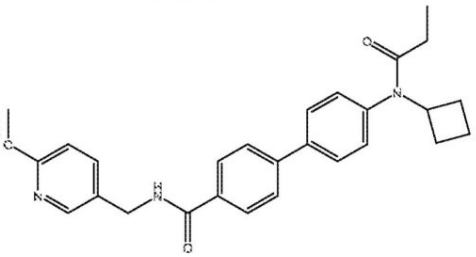
I-T 1624



I-T 1625

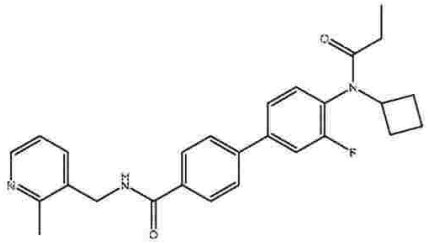


I-T 1626

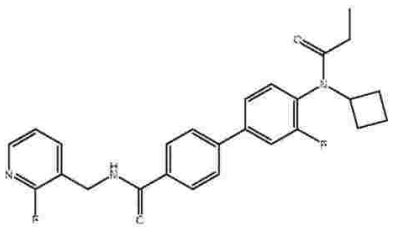


I-T 1627

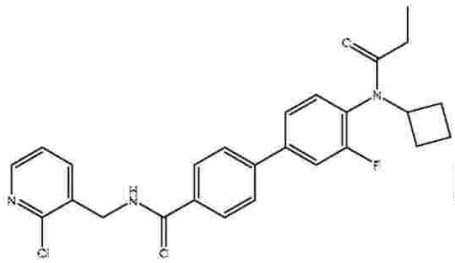
【化３４５】



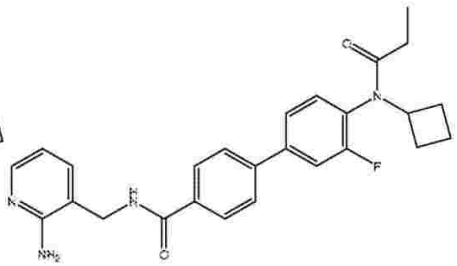
I-T 1628



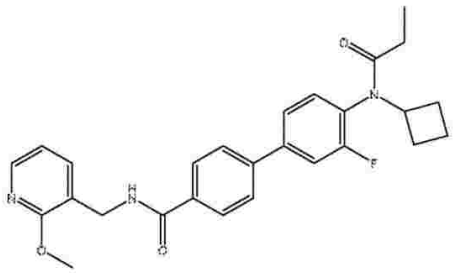
I-T 1629



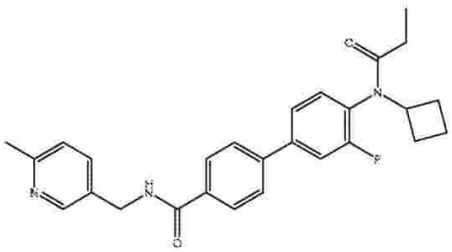
I-T 1630



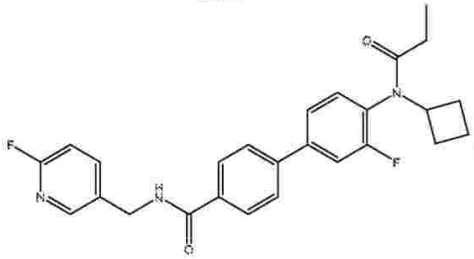
I-T 1631



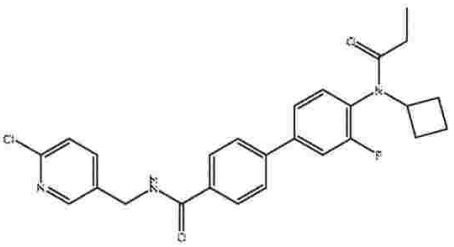
I-T 1632



I-T 1633

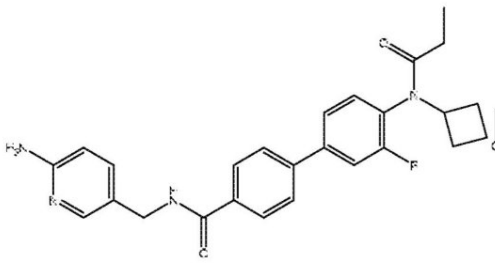


I-T 1634

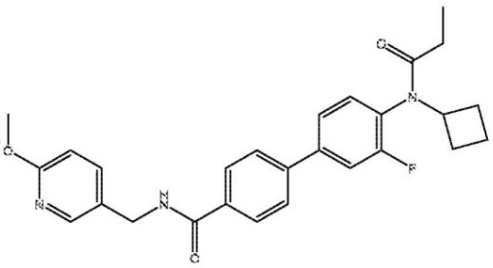


I-T 1635

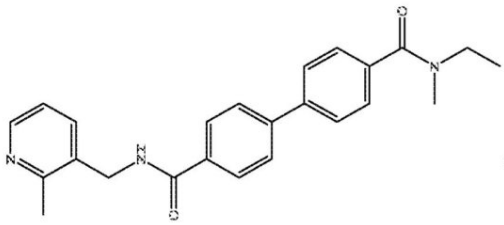
【化３４６】



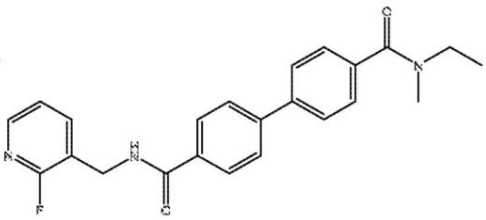
I-T 1636



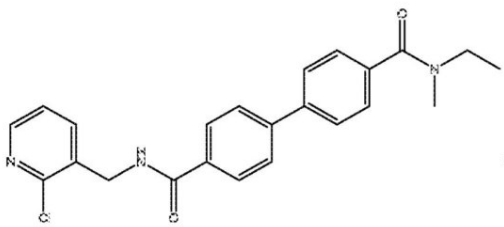
I-T 1637



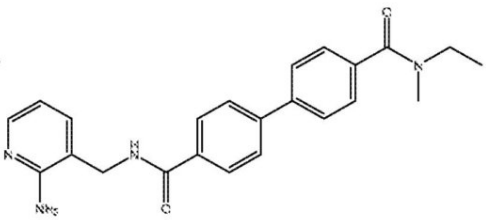
I-T 1638



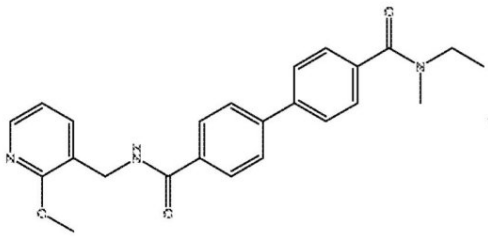
I-T 1639



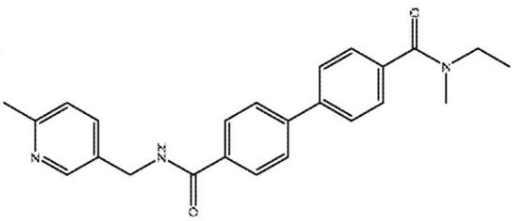
I-T 1640



I-T 1641

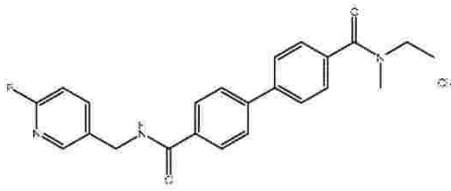


I-T 1642

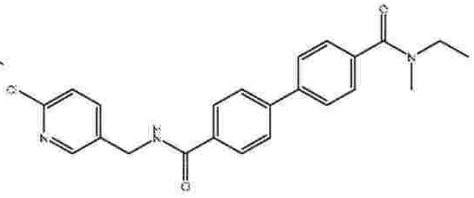


I-T 1643

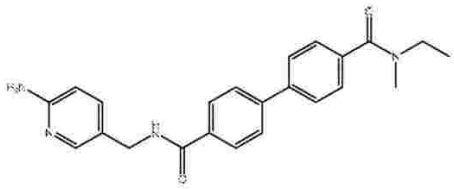
【化３４７】



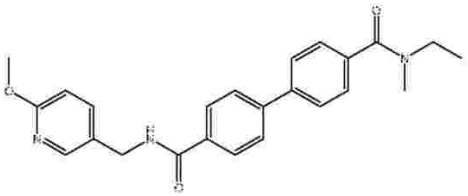
I-T 1644



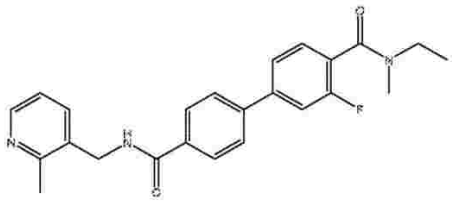
I-T 1645



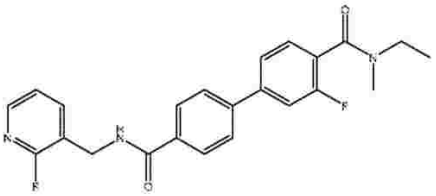
I-T 1646



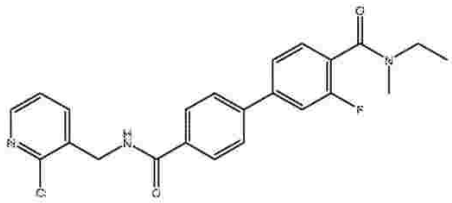
I-T 1647



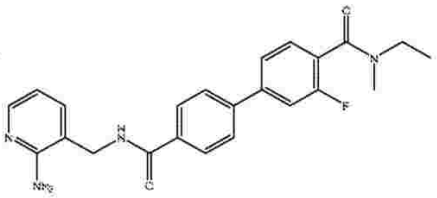
I-T 1648



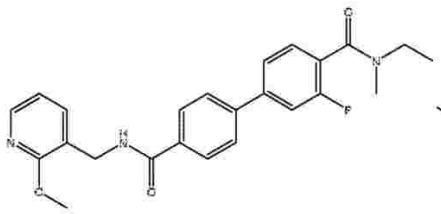
I-T 1649



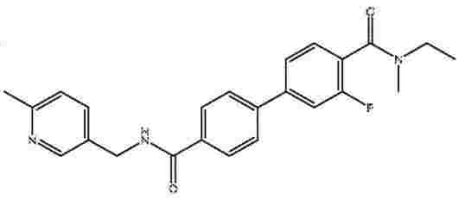
I-T 1650



I-T 1651

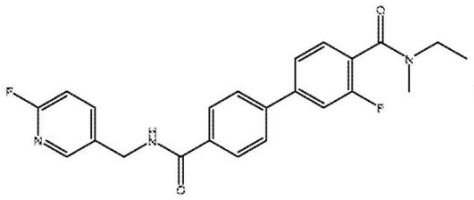


I-T 1652

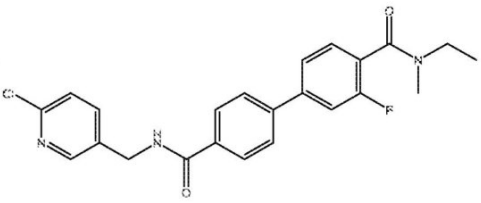


I-T 1653

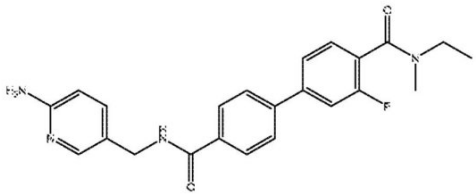
【化３４８】



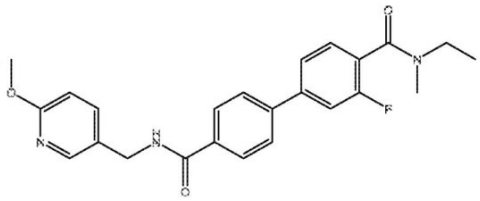
I-T 1654



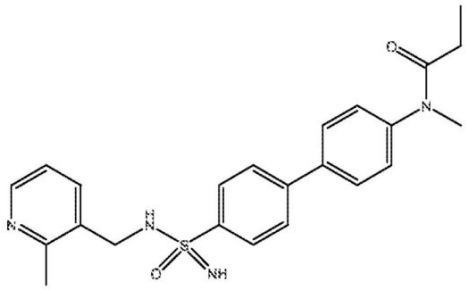
I-T 1655



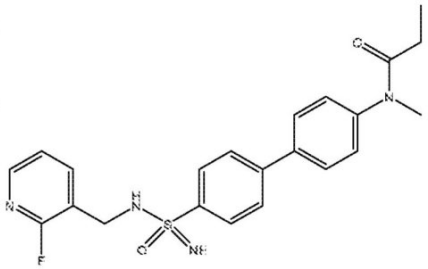
I-T 1656



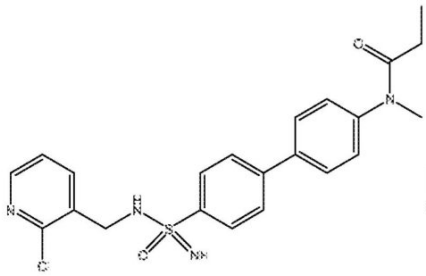
I-T 1657



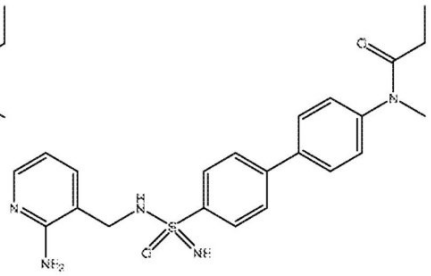
I-T 1658



I-T 1659

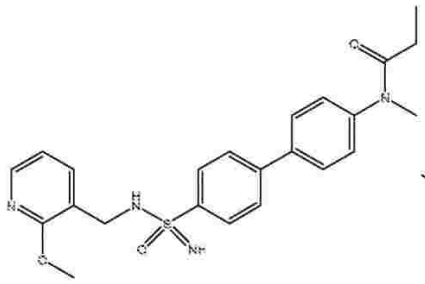


I-T 1660

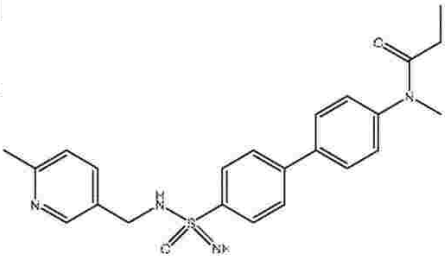


I-T 1661

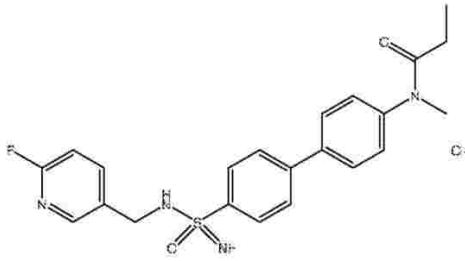
【化３４９】



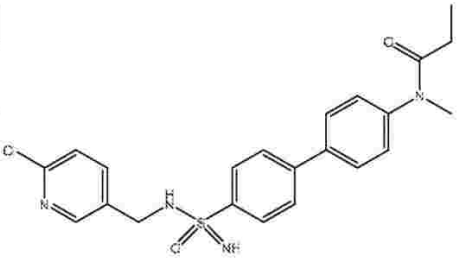
I-T 1662



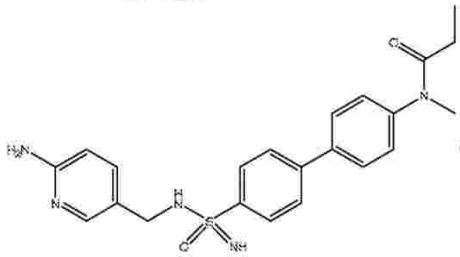
I-T 1663



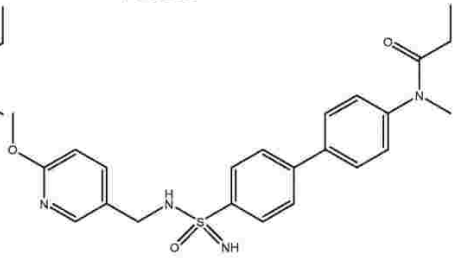
I-T 1664



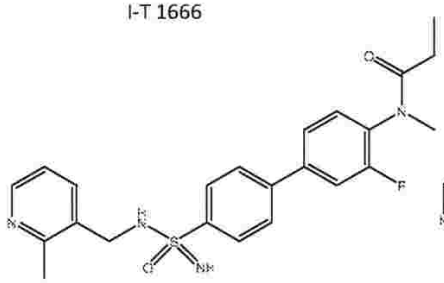
I-T 1665



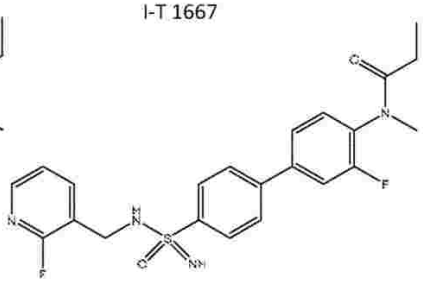
I-T 1666



I-T 1667

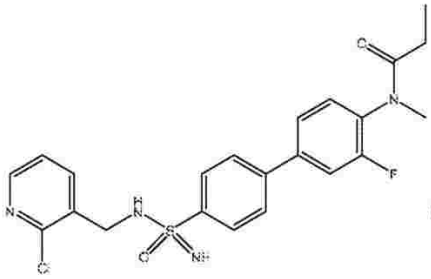


I-T 1668

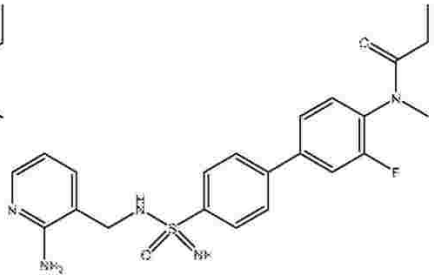


I-T 1669

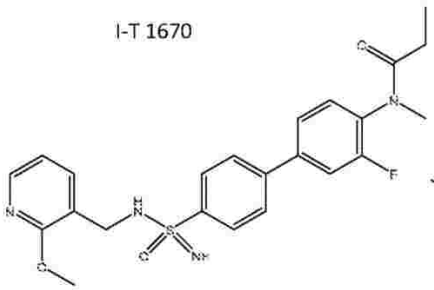
【化３５０】



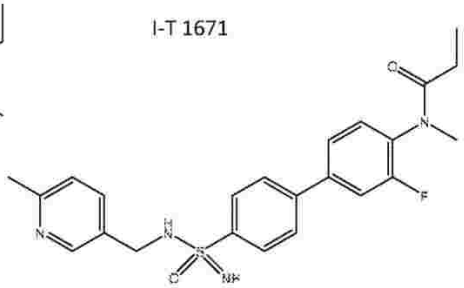
I-T 1670



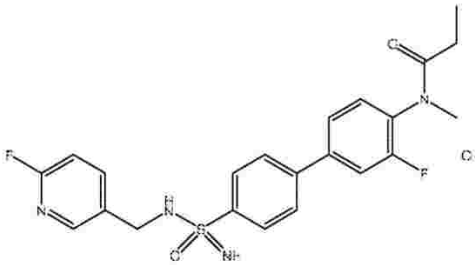
I-T 1671



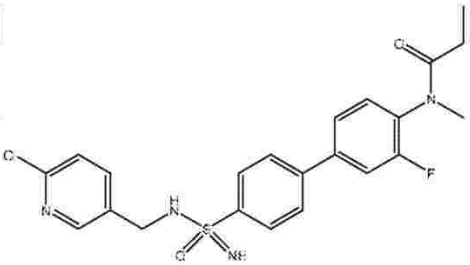
I-T 1672



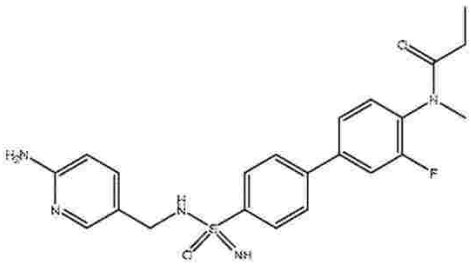
I-T 1673



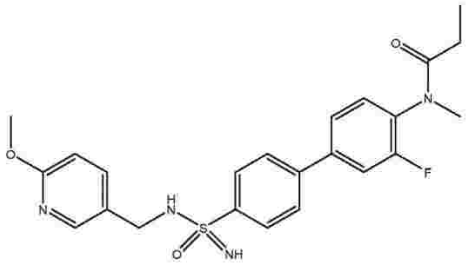
I-T 1674



I-T 1675

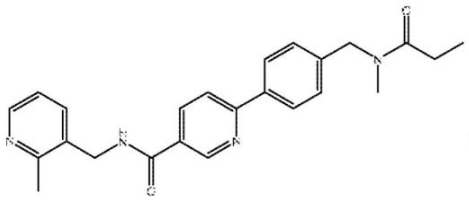


I-T 1676

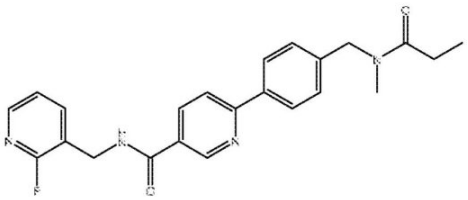


I-T 1677

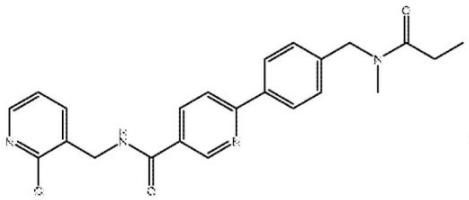
【化３５１】



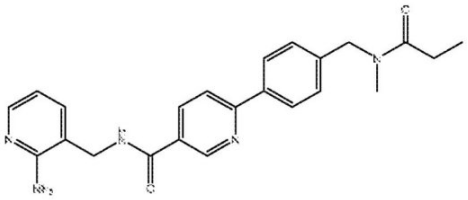
I-T 1678



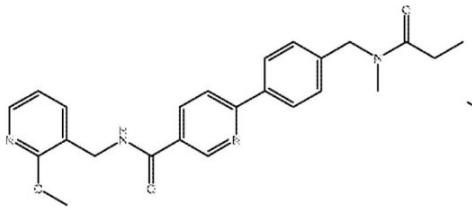
I-T 1679



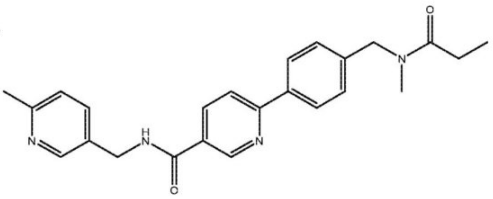
I-T 1680



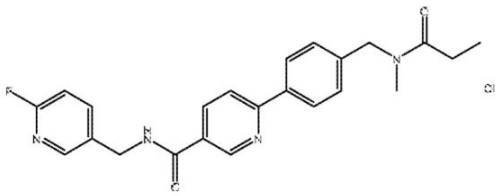
I-T 1681



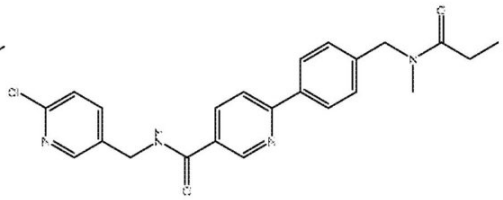
I-T 1682



I-T 1683

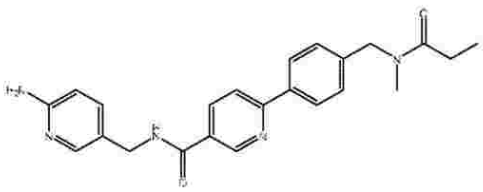


I-T 1684

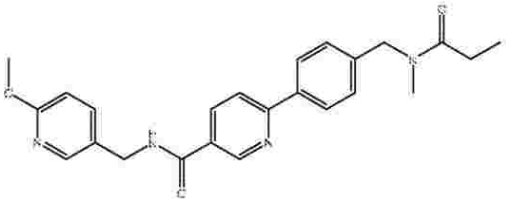


I-T 1685

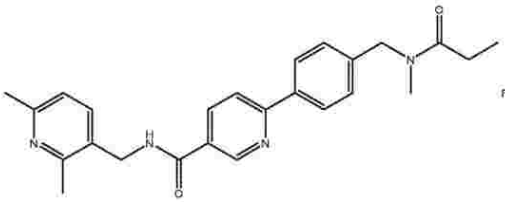
【化３５２】



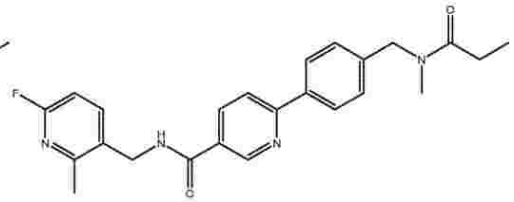
I-T 1686



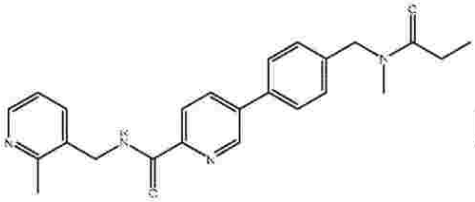
I-T 1687



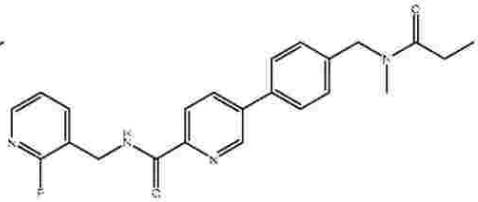
I-T 1688



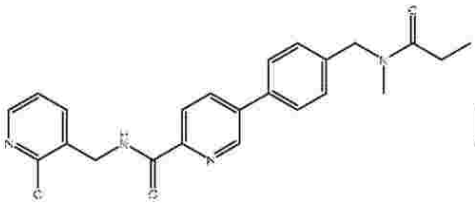
I-T 1689



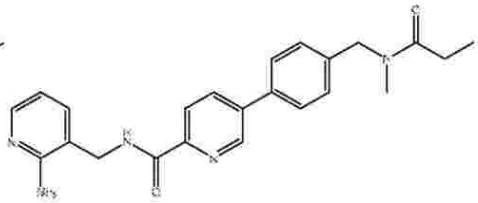
I-T 1690



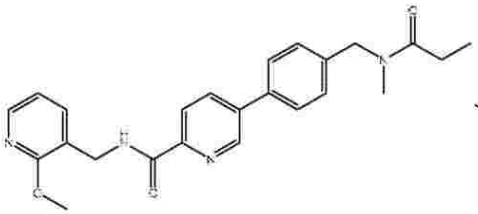
I-T 1691



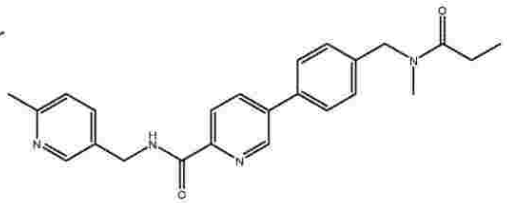
I-T 1692



I-T 1693

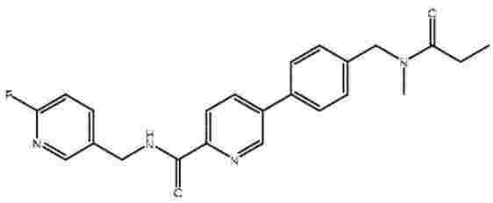


I-T 1694

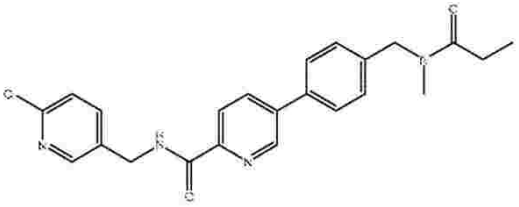


I-T 1695

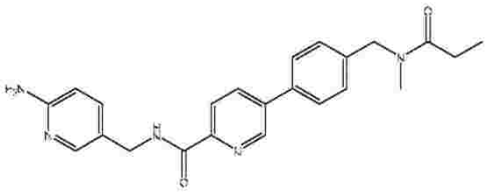
【化３５３】



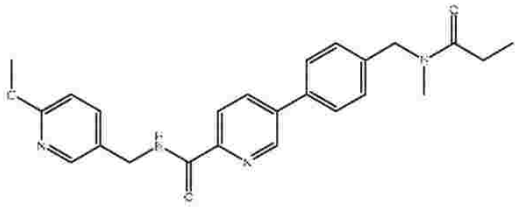
I-T 1696



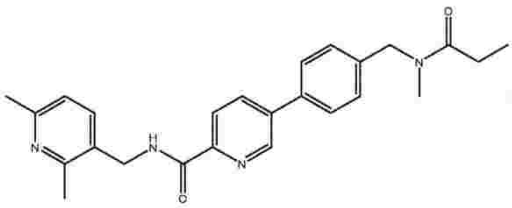
I-T 1697



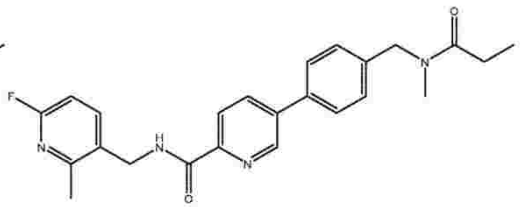
I-T 1698



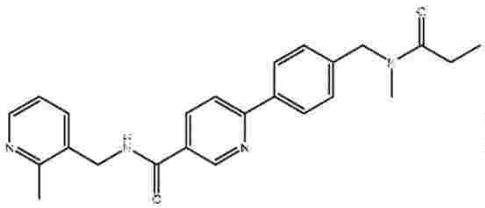
I-T 1699



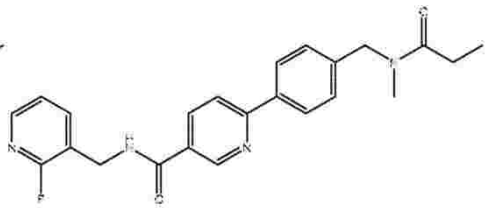
I-T 1700



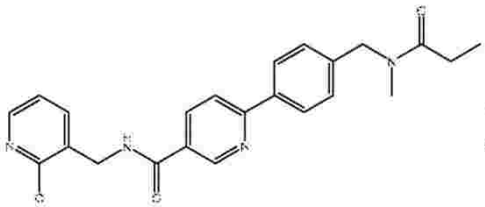
I-T 1701



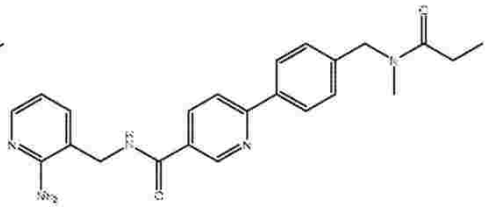
I-T 1702



I-T 1703

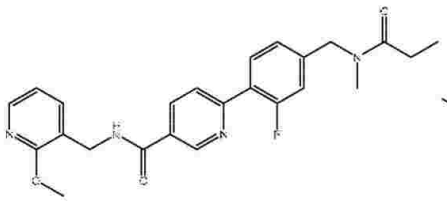


I-T 1704

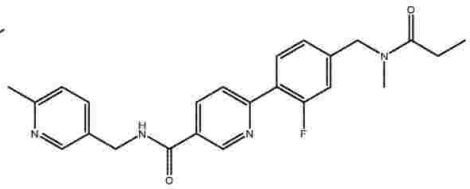


I-T 1705

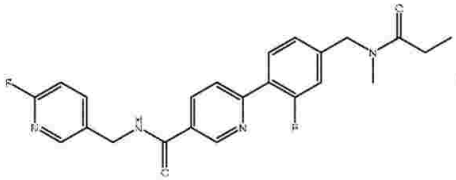
【化３５４】



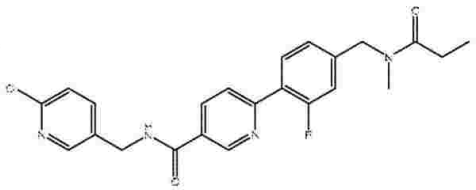
I-T 1706



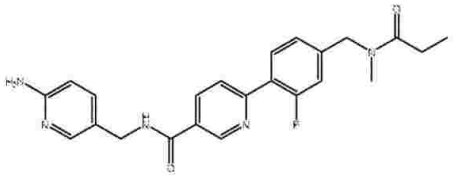
I-T 1707



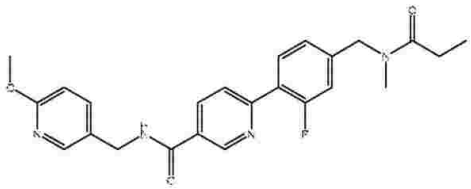
I-T 1708



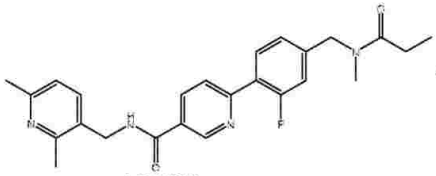
I-T 1709



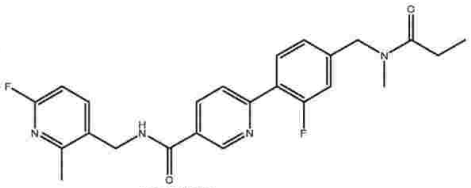
I-T 1710



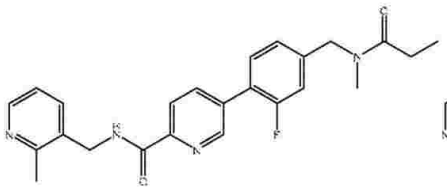
I-T 1711



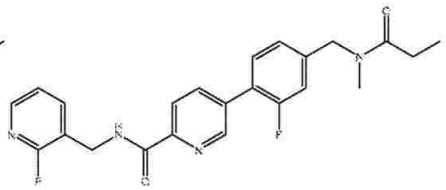
I-T 1712



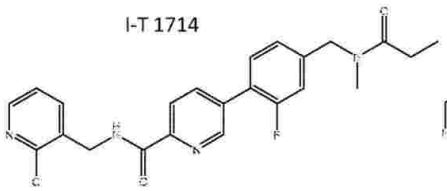
I-T 1713



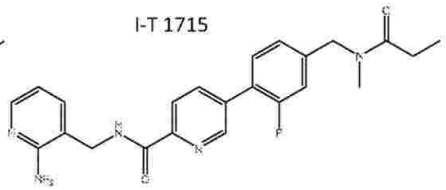
I-T 1714



I-T 1715

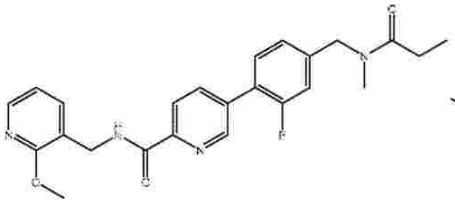


I-T 1716

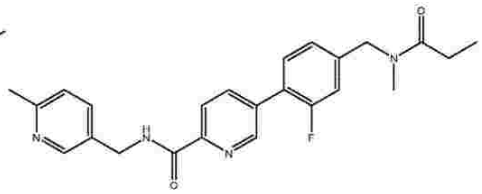


I-T 1717

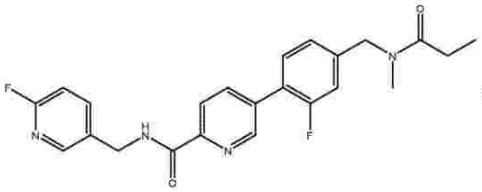
【化３５５】



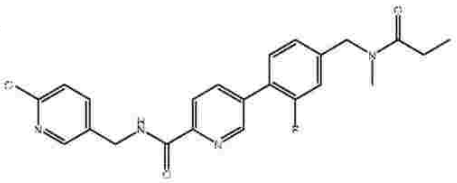
I-T 1718



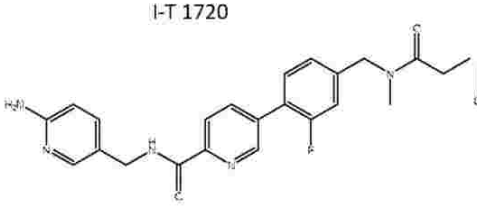
I-T 1719



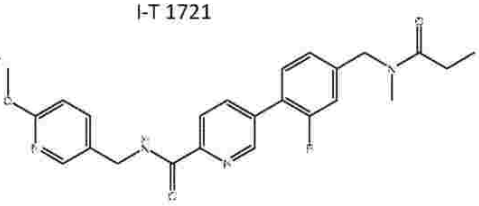
I-T 1720



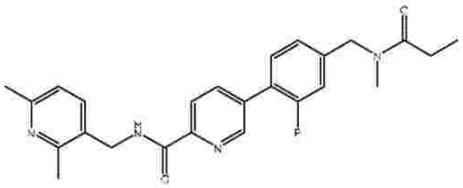
I-T 1721



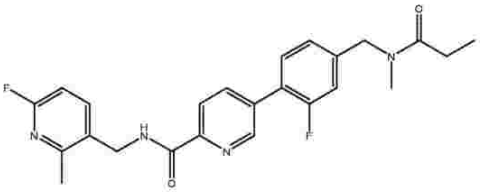
I-T 1722



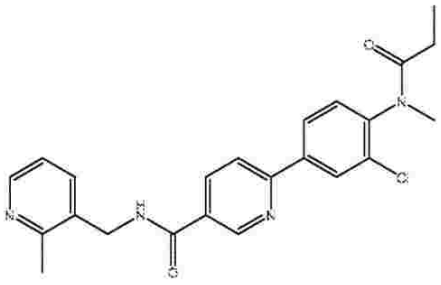
I-T 1723



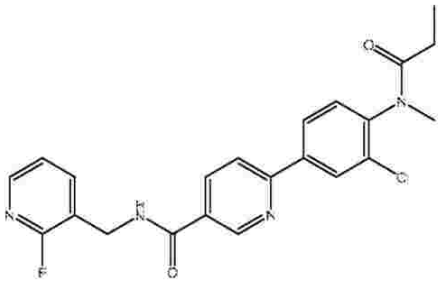
I-T 1724



I-T 1725

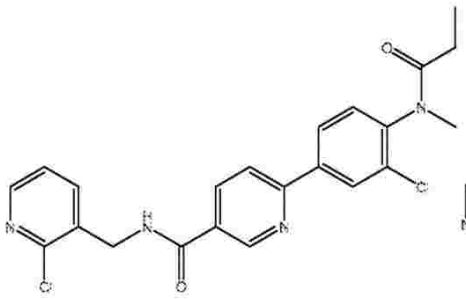


I-T 1726

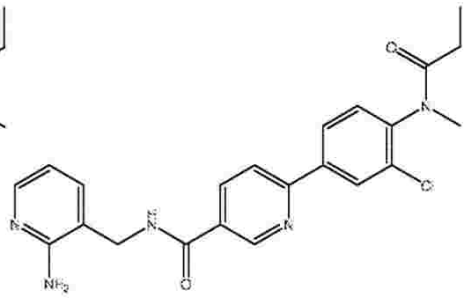


I-T 1727

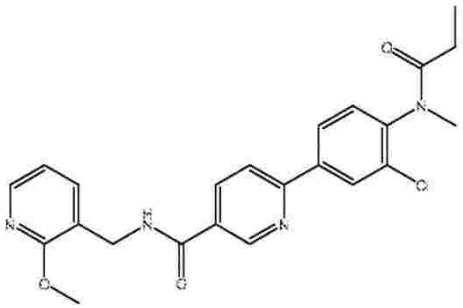
【化３５６】



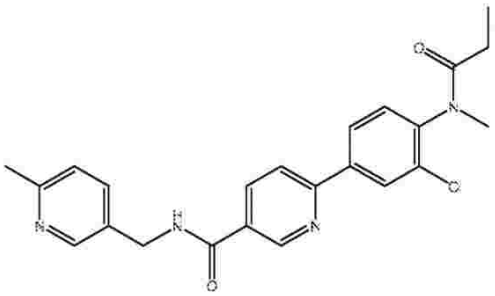
I-T 1728



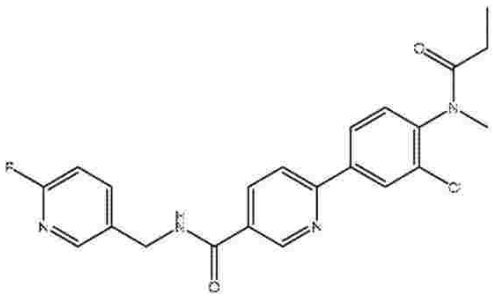
I-T 1729



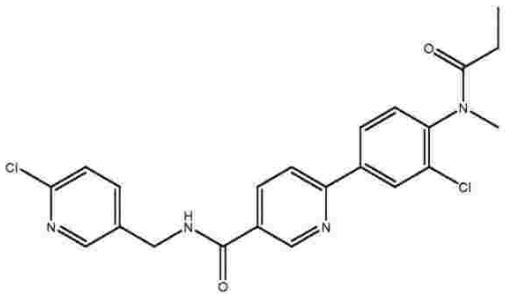
I-T 1730



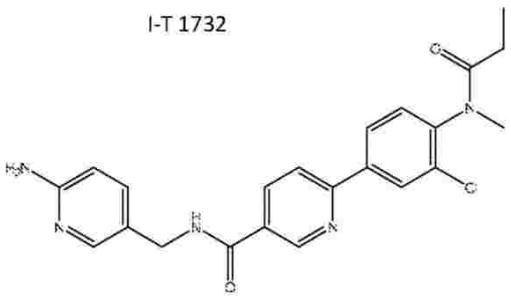
I-T 1731



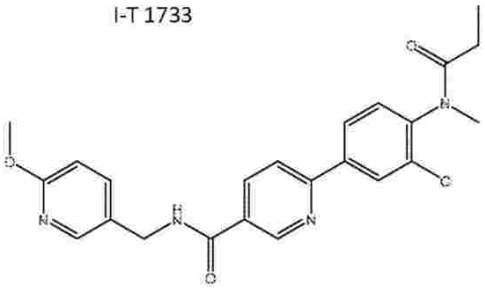
I-T 1732



I-T 1733

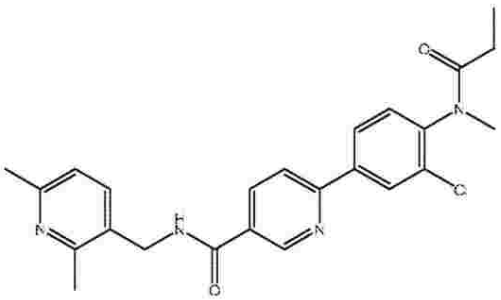


I-T 1734

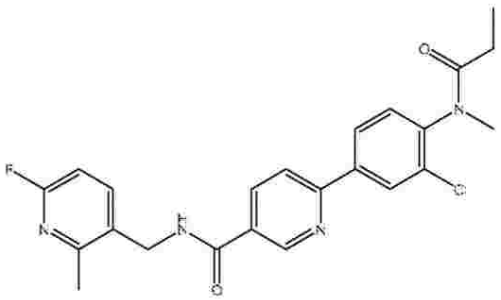


I-T 1735

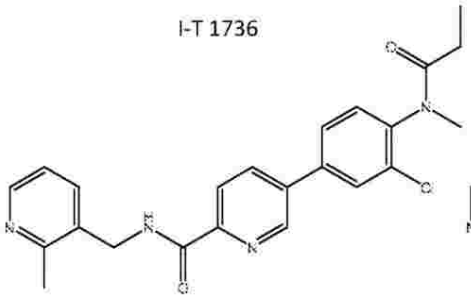
【化３５７】



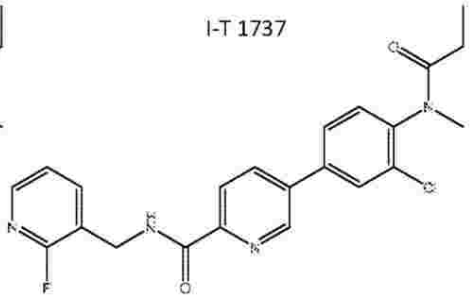
I-T 1736



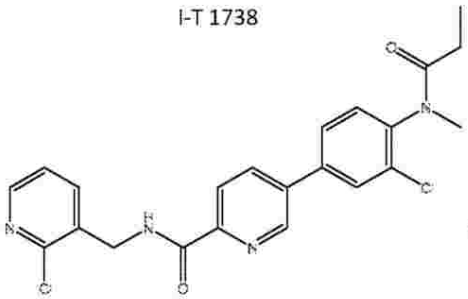
I-T 1737



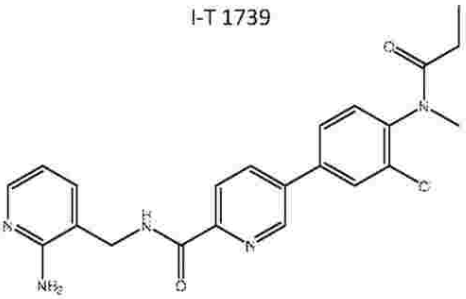
I-T 1738



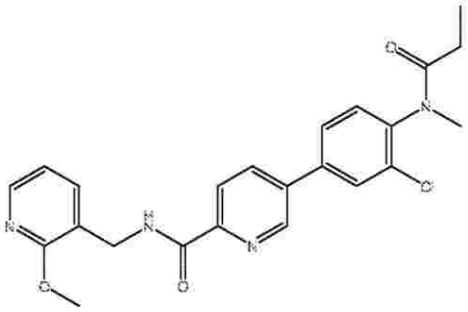
I-T 1739



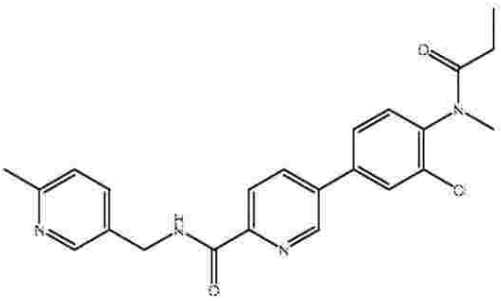
I-T 1740



I-T 1741

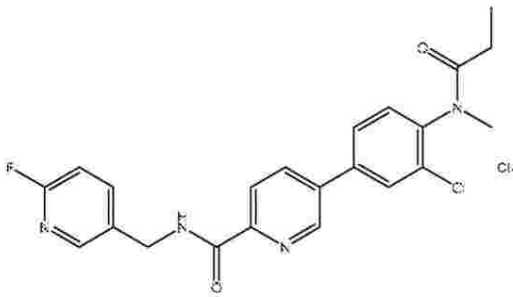


I-T 1742

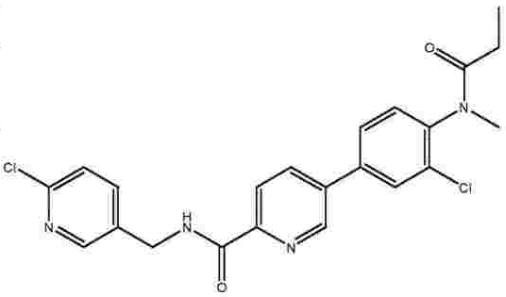


I-T 1743

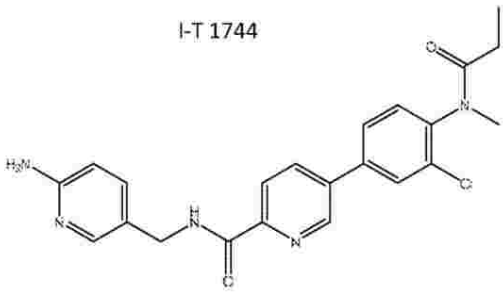
【化３５８】



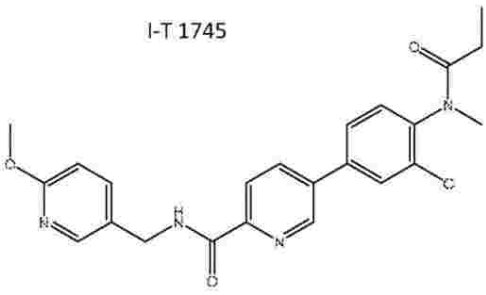
I-T 1744



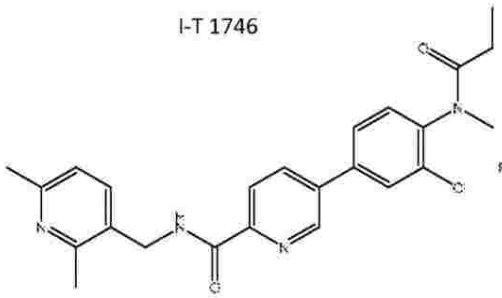
I-T 1745



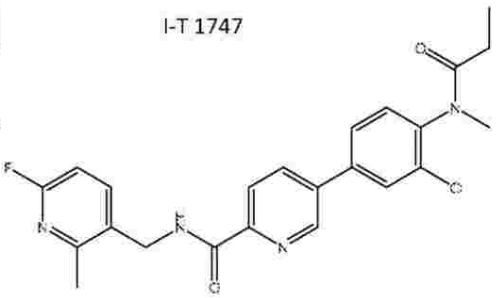
I-T 1746



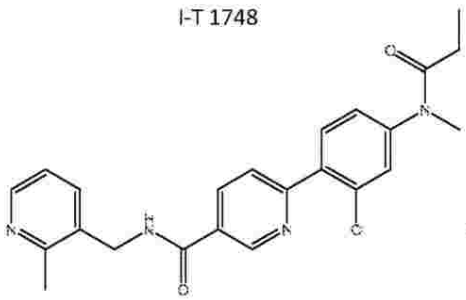
I-T 1747



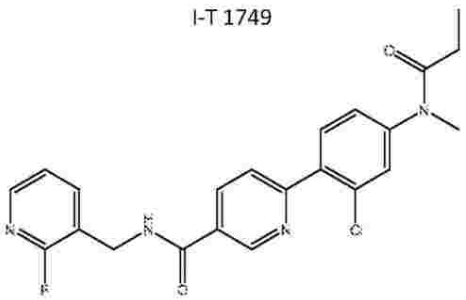
I-T 1748



I-T 1749

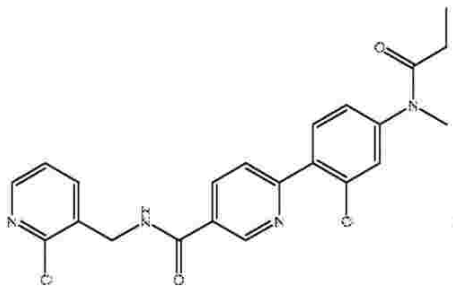


I-T 1750

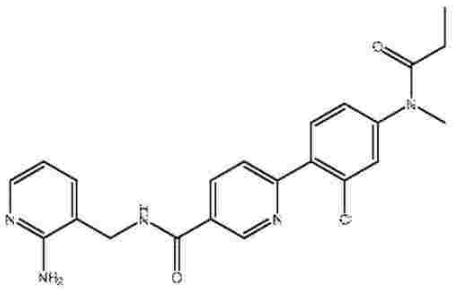


I-T 1751

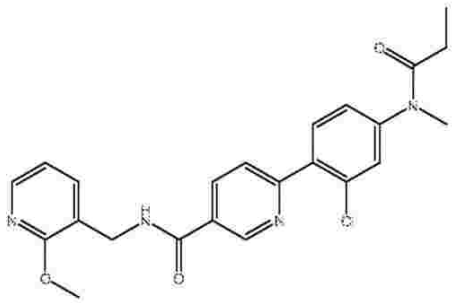
【化３５９】



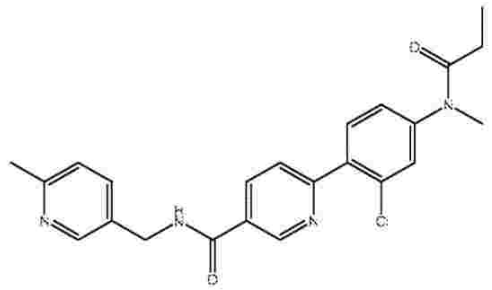
I-T 1752



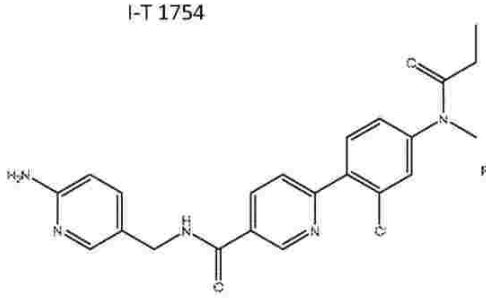
I-T 1753



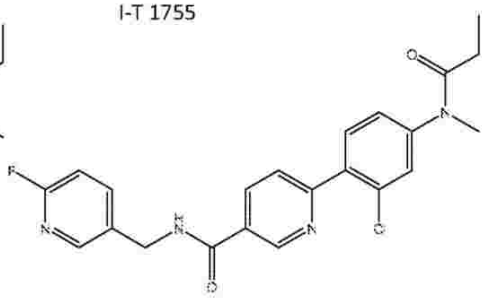
I-T 1754



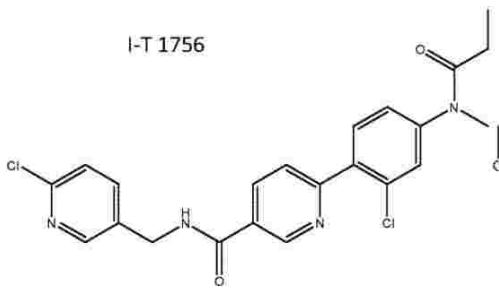
I-T 1755



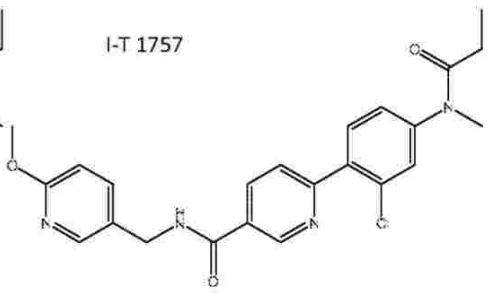
I-T 1756



I-T 1757

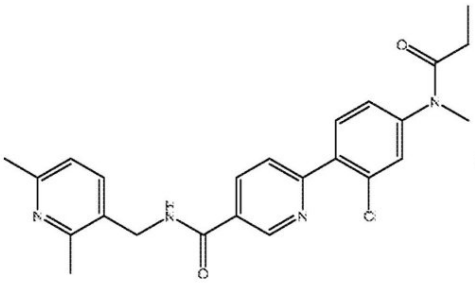


I-T 1758

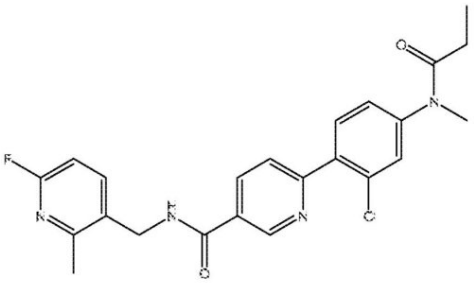


I-T 1759

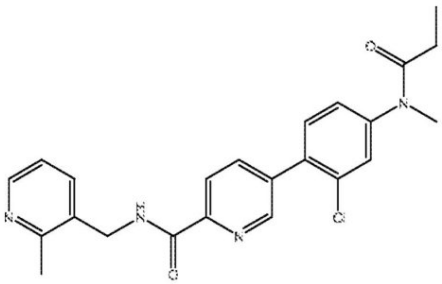
【化３６０】



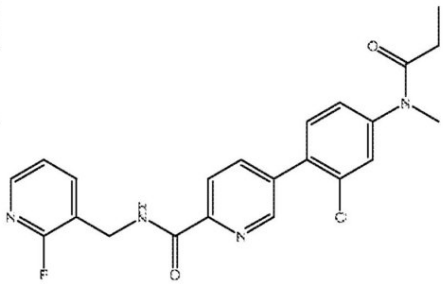
I-T 1760



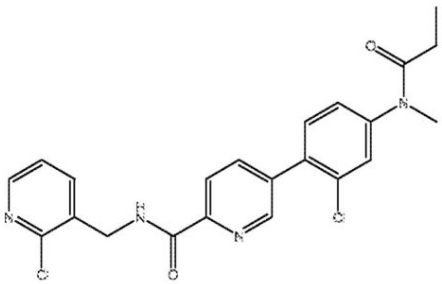
I-T 1761



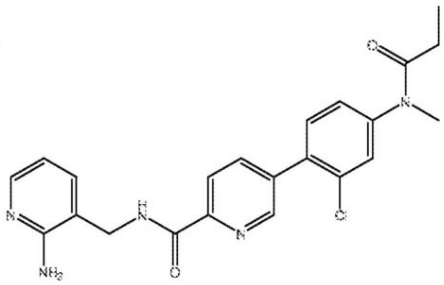
I- T 1762



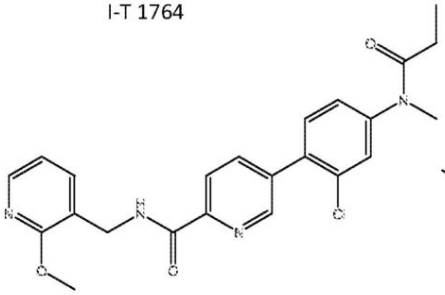
I-T 1763



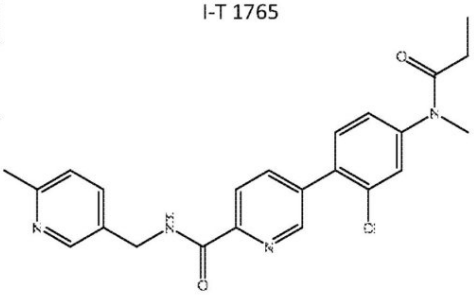
I-T 1764



I-T 1765

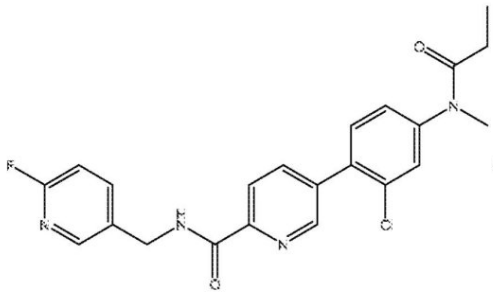


I-T1766

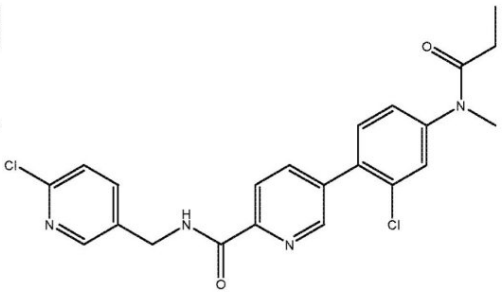


I-T1767

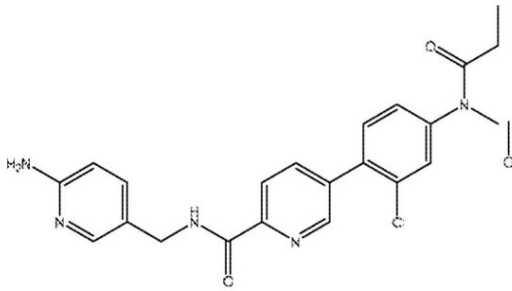
【化３６１】



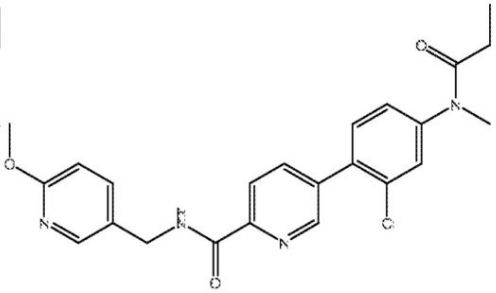
I-T 1768



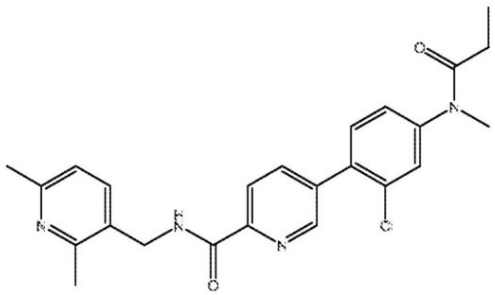
I-T 1769



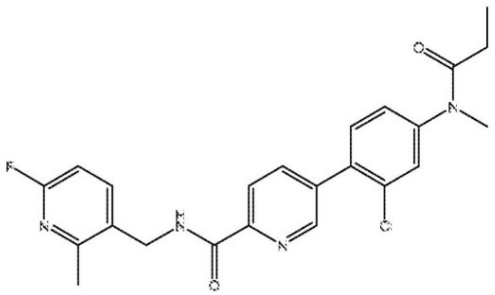
I-T 1770



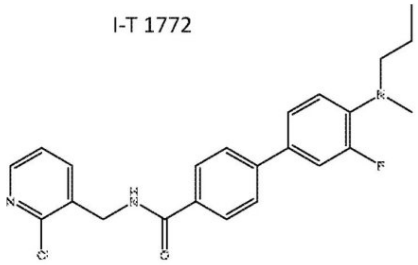
I-T 1771



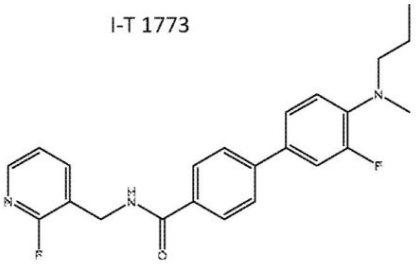
I-T 1772



I-T 1773

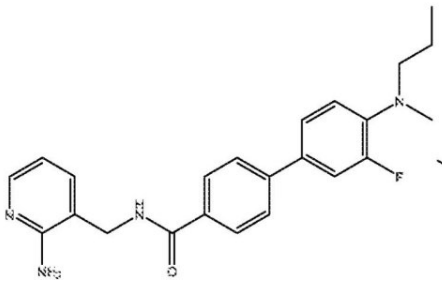


I-T 1774

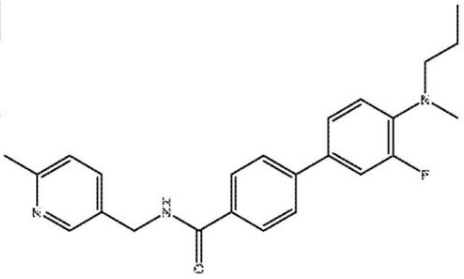


I-T 1775

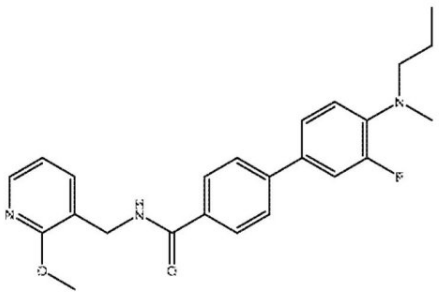
【化３６２】



I-T 1776



I-T 1777

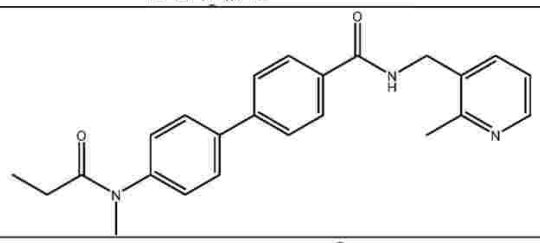
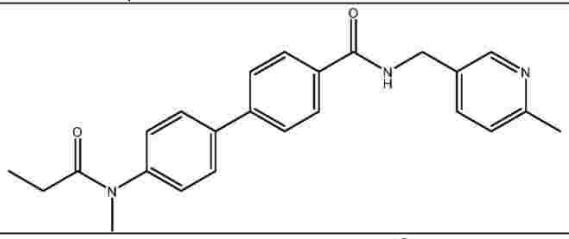
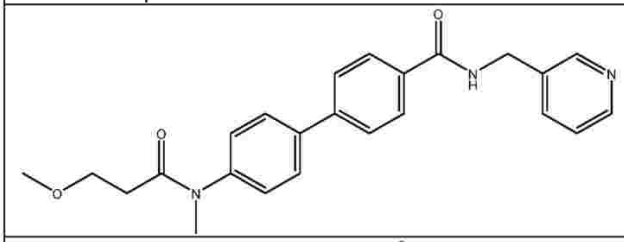
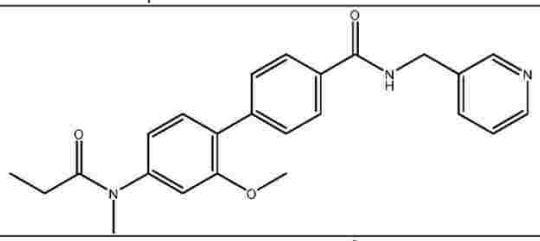
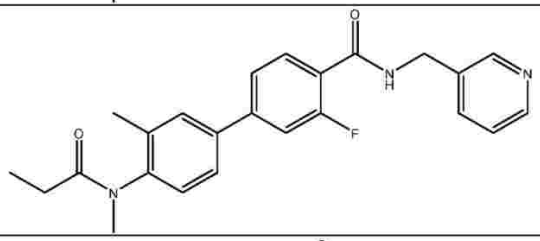
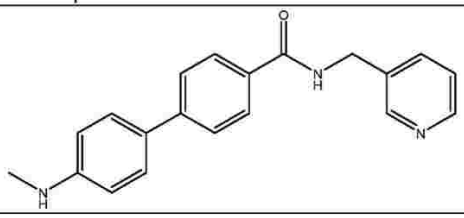


I-T 1778

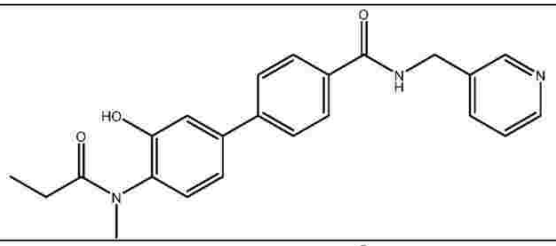
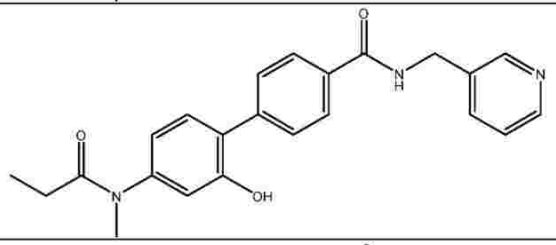
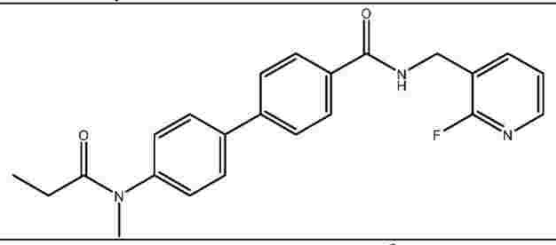
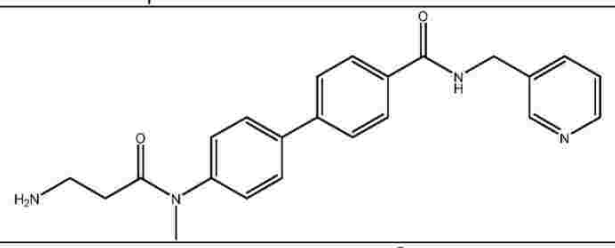
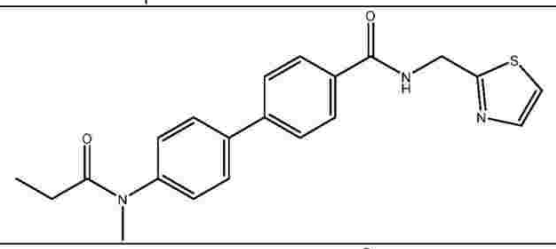
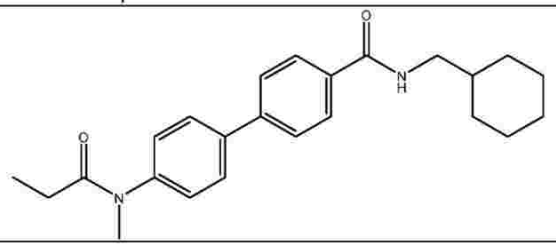
【０１９９】

【表１】

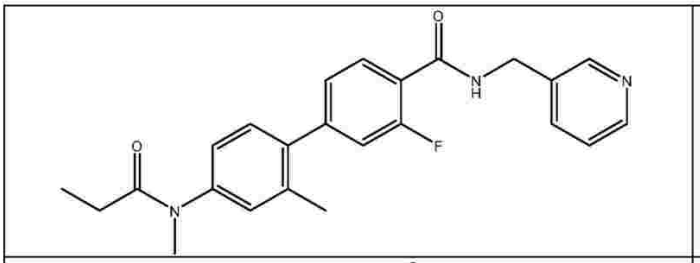
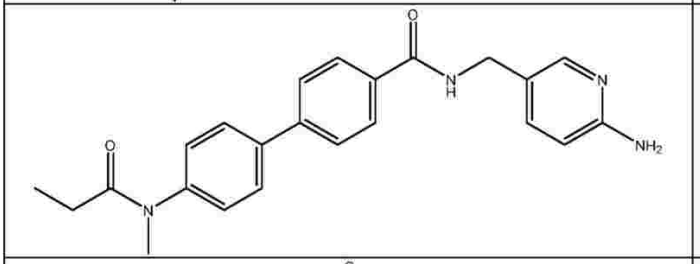
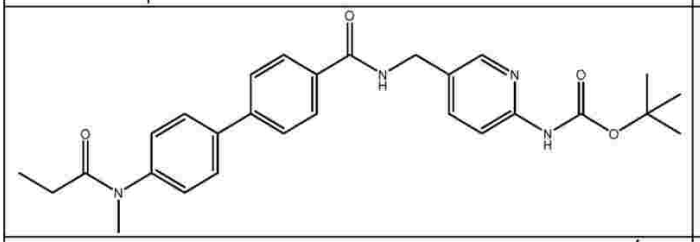
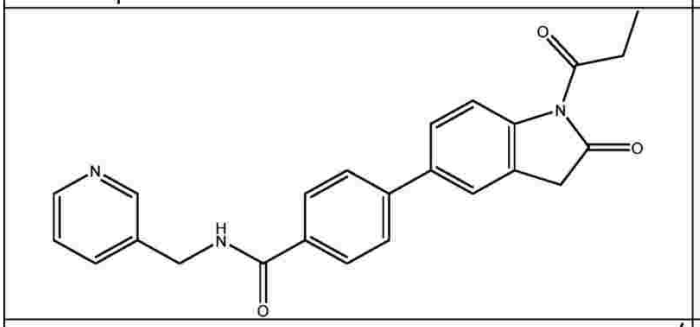
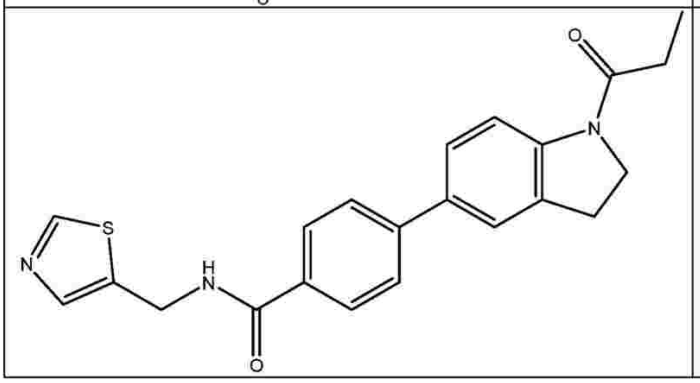
表Ａ.

| 化合物構造 | 化合物名 |
|---|---|
|  | I-252 |
|  | I-253 |
|  | I-256 |
|  | I-257 |
|  | I-258 |
|  | I-259 |

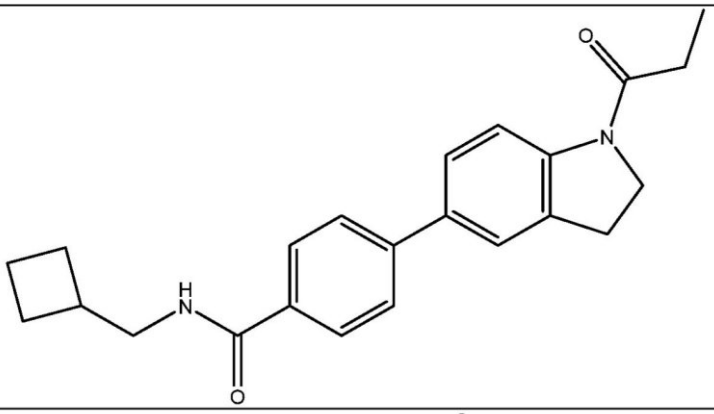
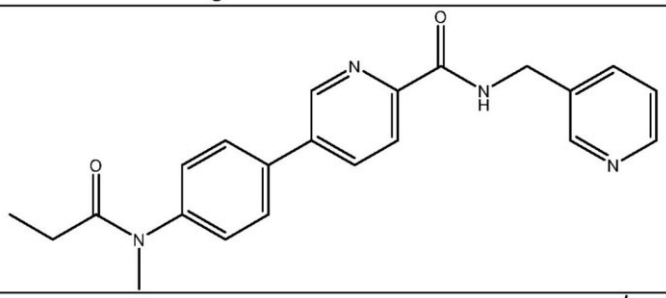
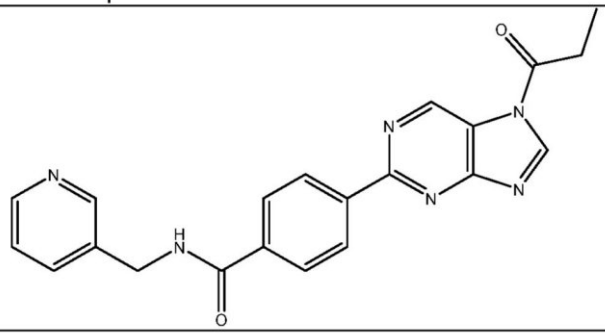
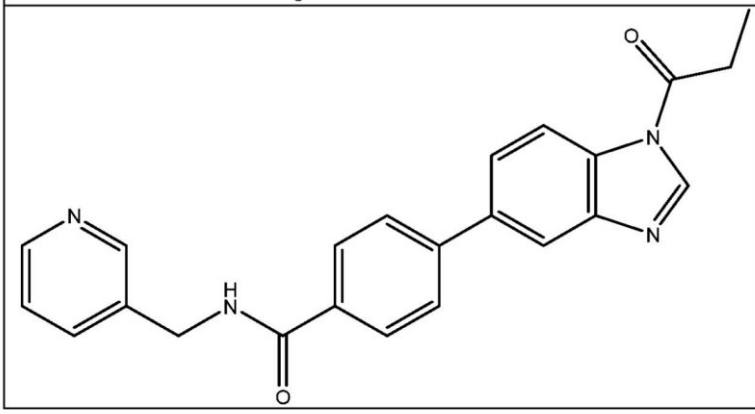
【表２】

| | |
|---|---|
|  | I-260 |
|  | I-263 |
|  | I-264 |
|  | I-266 |
|  | I-267 |
|  | I-268 |

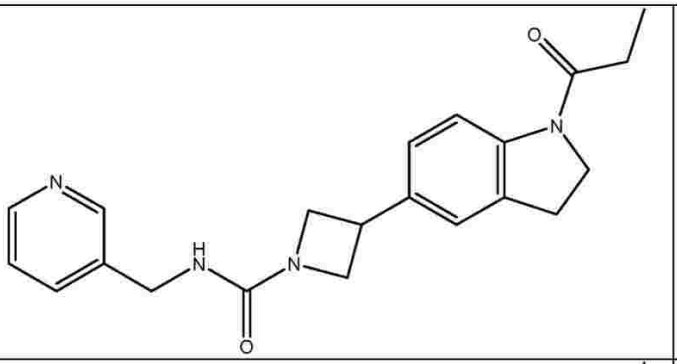
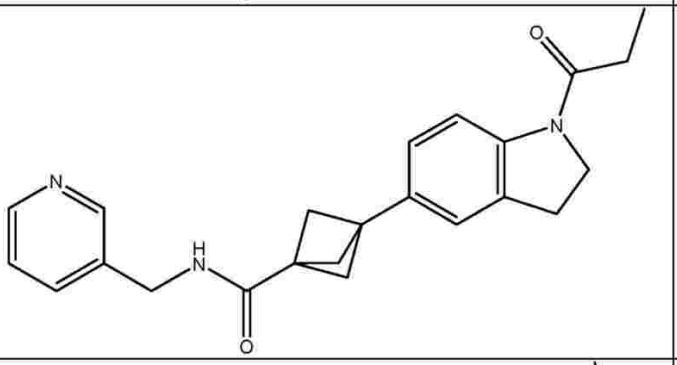
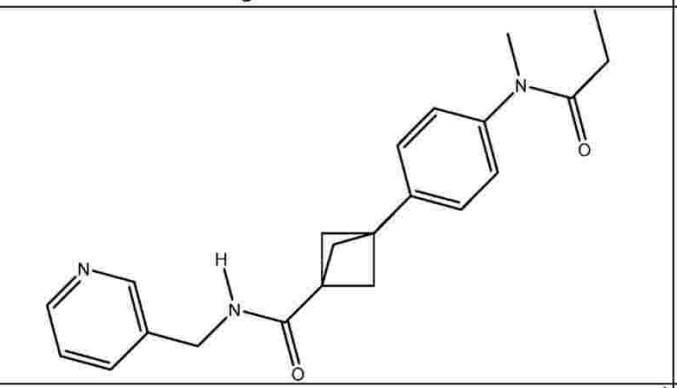
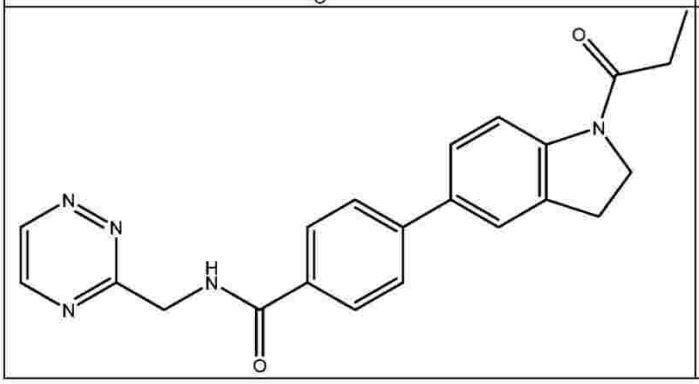
【表３】

| | |
|---|---|
|  | I-271 |
|  | I-272 |
|  | I-278 |
|  | I-T52 |
|  | I-T197 |

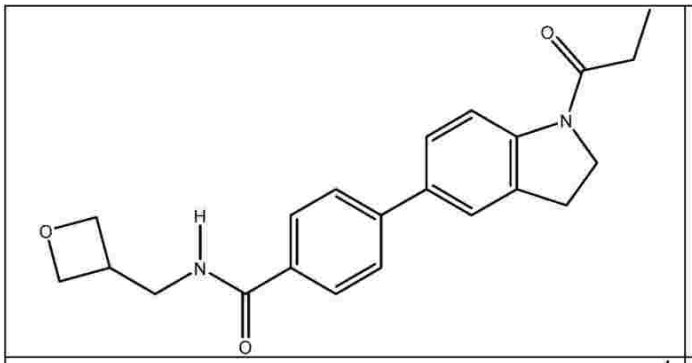
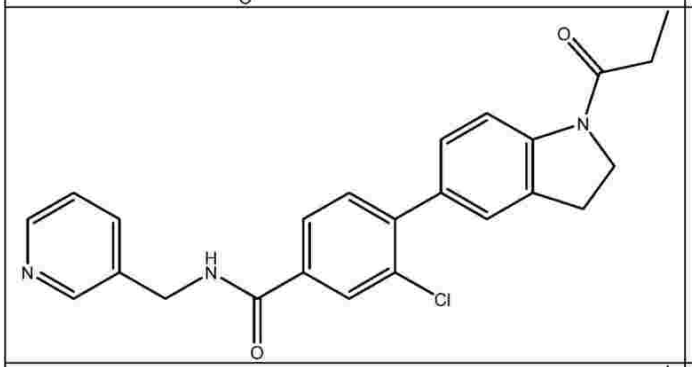
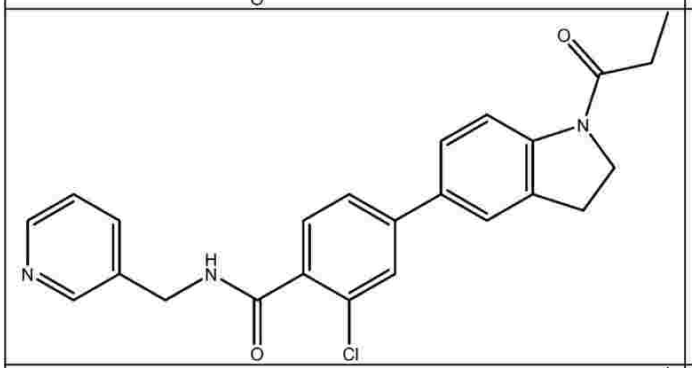
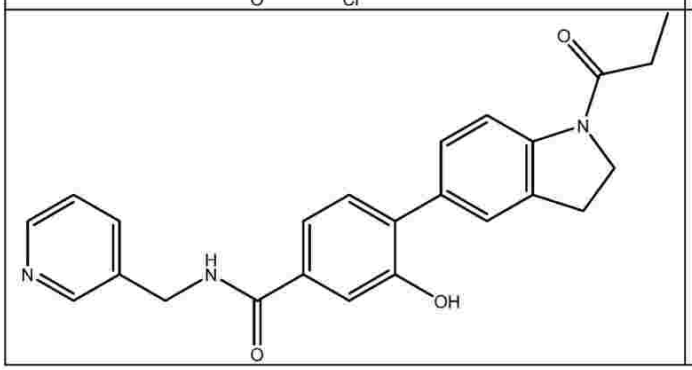
【表４】

| | |
|---|---|
|  | I-T202 |
|  | I-T214 |
|  | I-T216 |
|  | I-T218 |

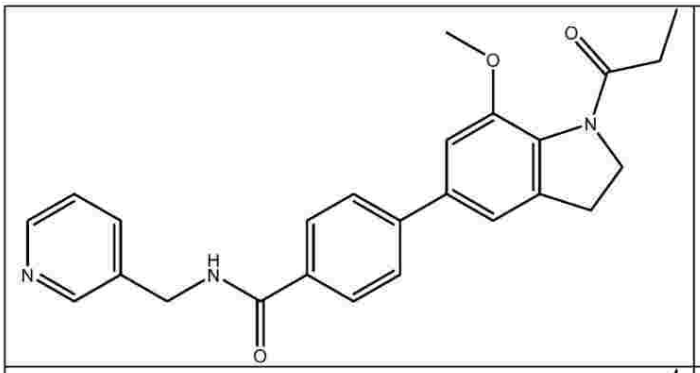
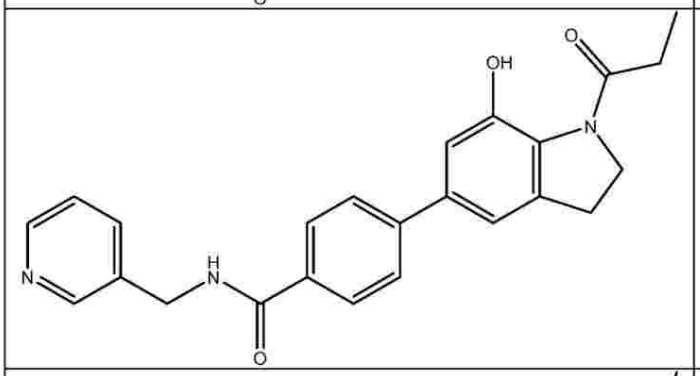
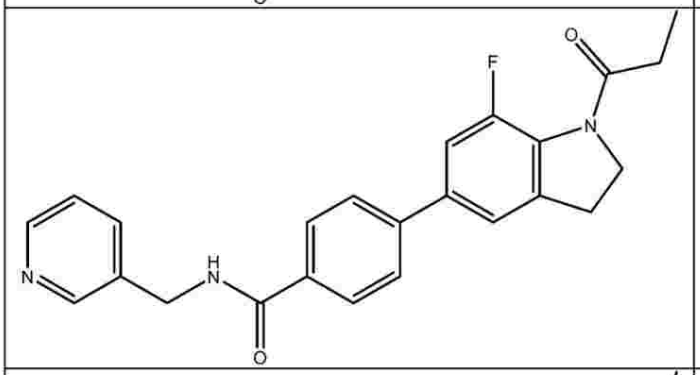
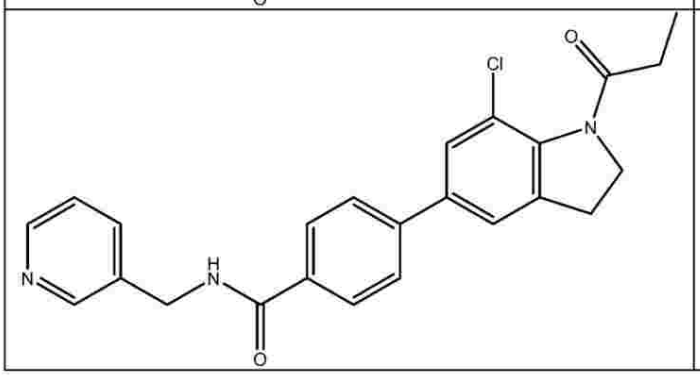
【表５】

| | |
|---|---|
|  | I-T221 |
|  | I-T222 |
|  | I-T234 |
|  | I-T235 |

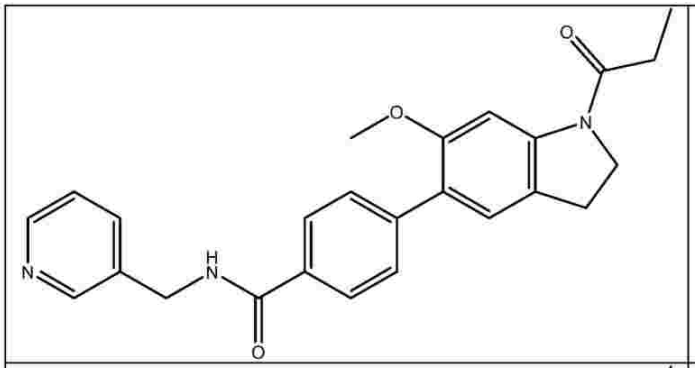
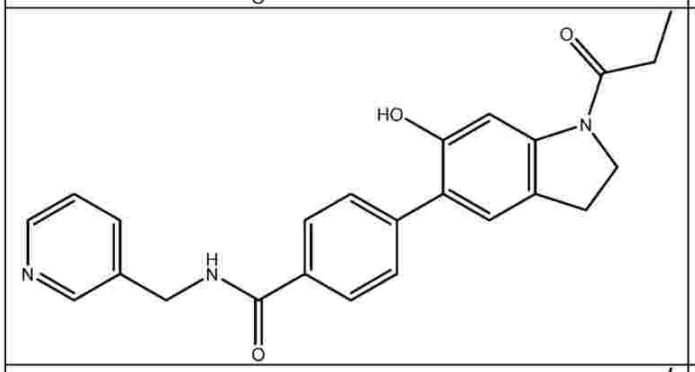
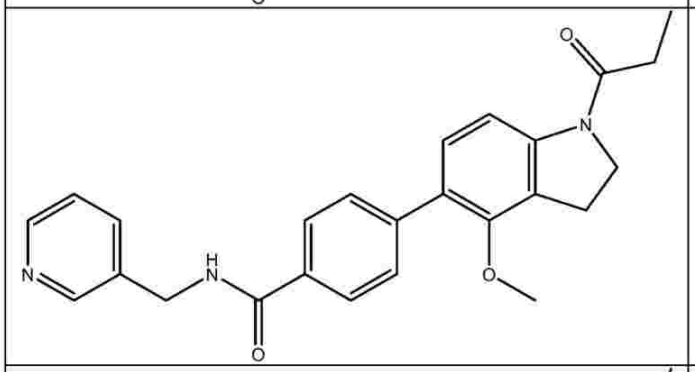
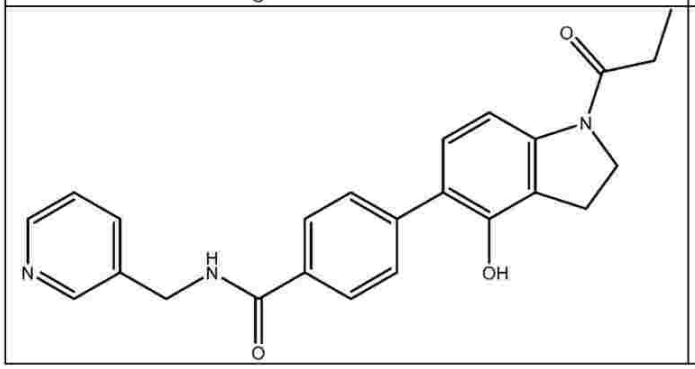
【表６】

| | |
|---|---|
|  | I-T236 |
|  | I-T253 |
|  | I-T254 |
|  | I-T255 |

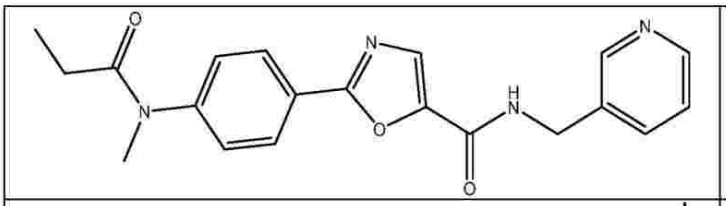
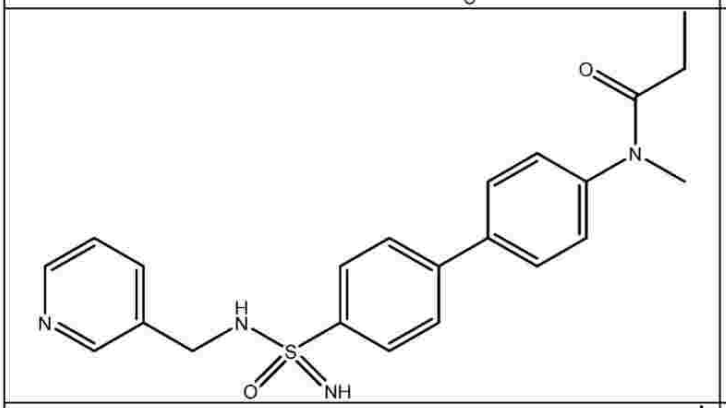
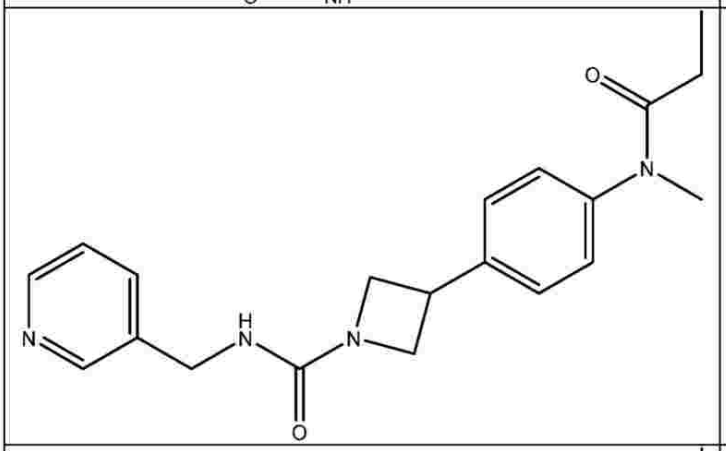
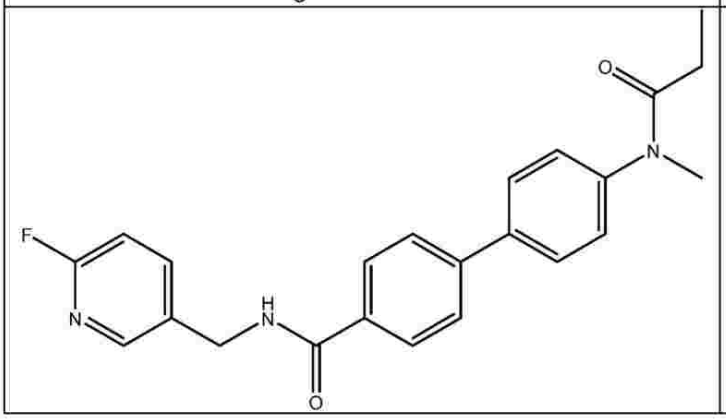
【表７】

| | |
|---|---|
|  | I-T257 |
|  | I-T258 |
|  | I-T259 |
|  | I-T260 |

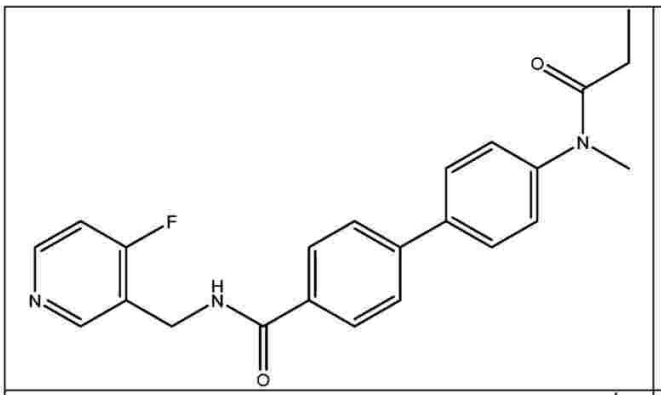
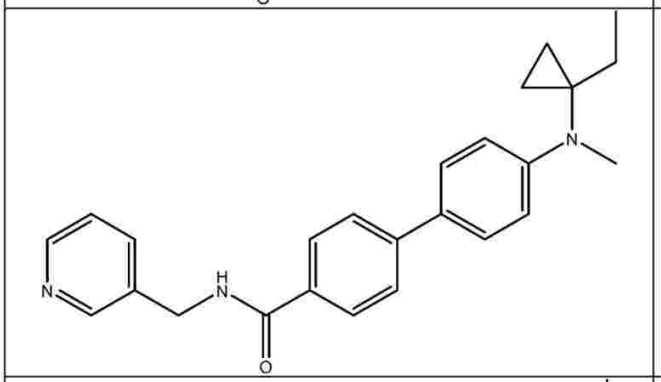
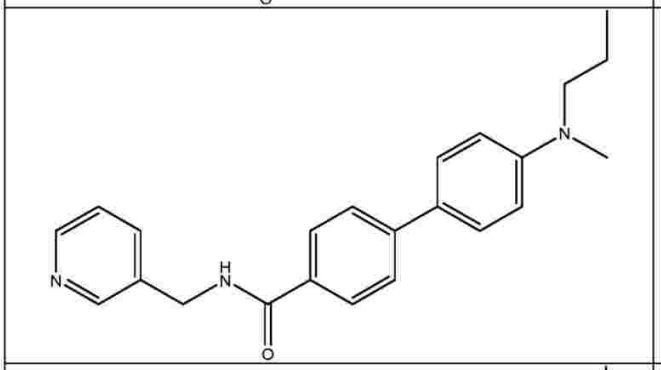
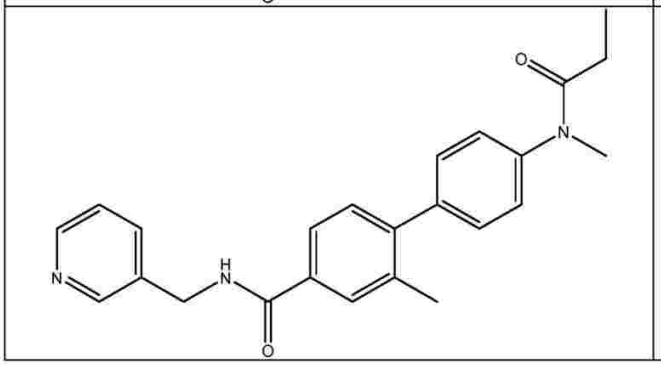
【表８】

| | |
|---|---|
|  | I-T261 |
|  | I-T262 |
|  | I-T265 |
|  | I-T266 |

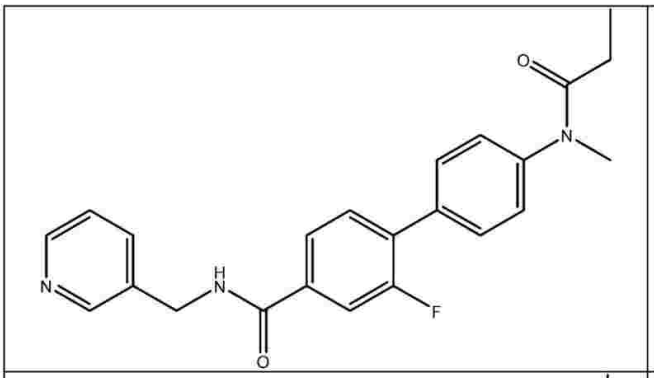
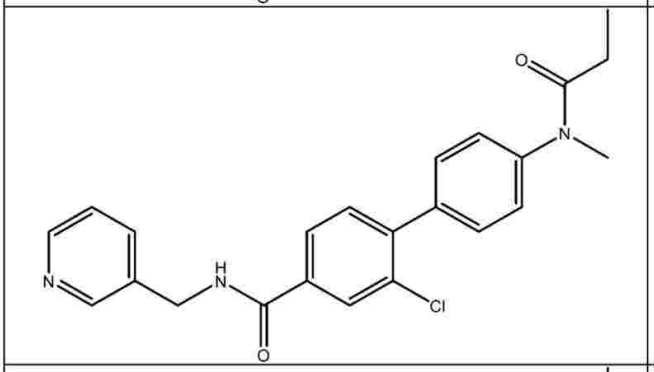
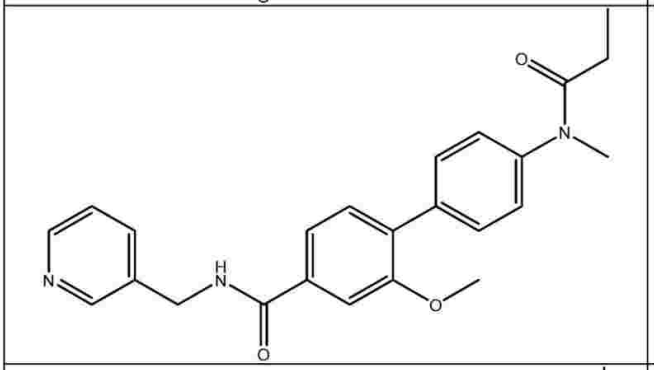
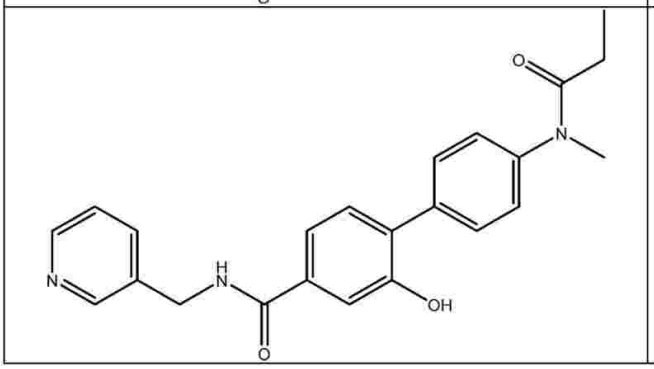
【表９】

| | |
|---|---|
|  | I-T278 |
|  | I-T302 |
|  | I-T305 |
|  | I-T310 |

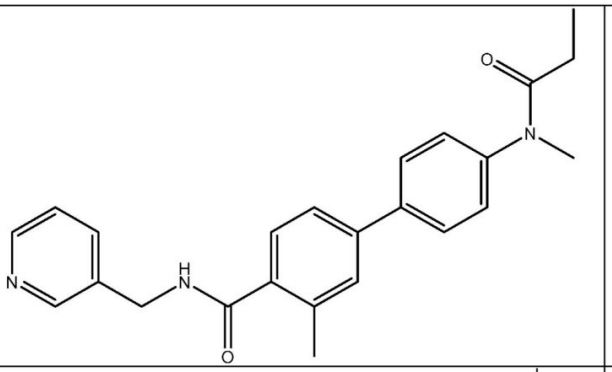
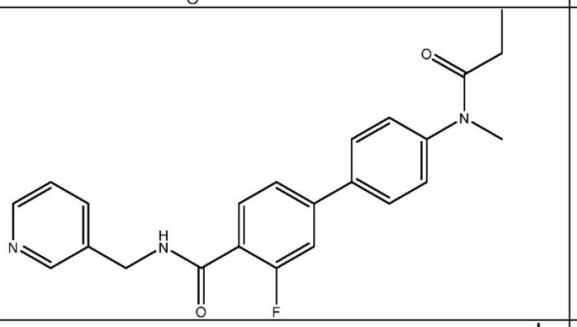
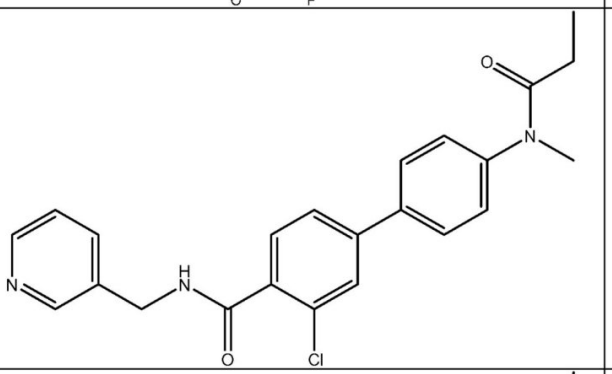
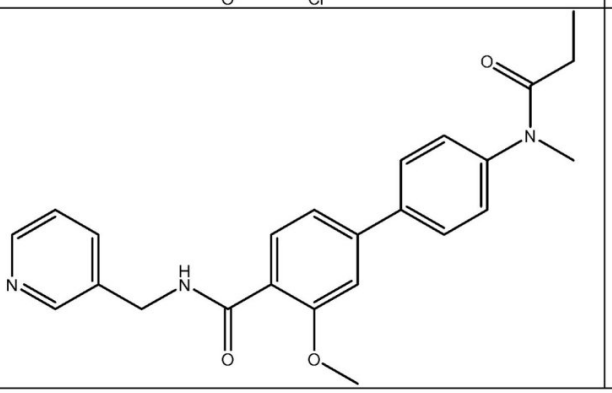
【表１０】

| | |
|---|---|
|  | I-T312 |
|  | I-T314 |
|  | I-T317 |
|  | I-T323 |

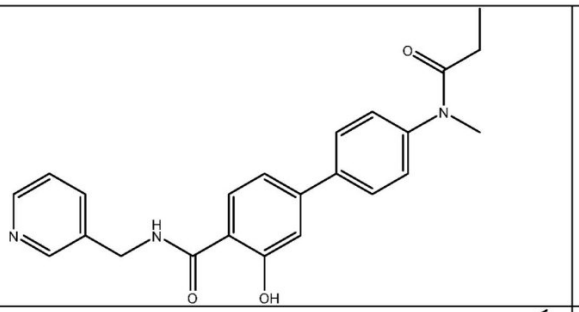
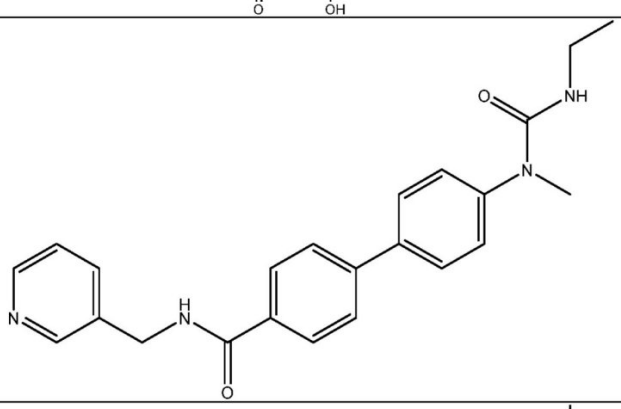
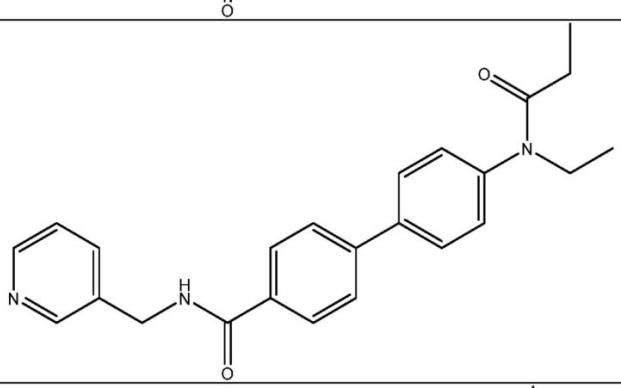
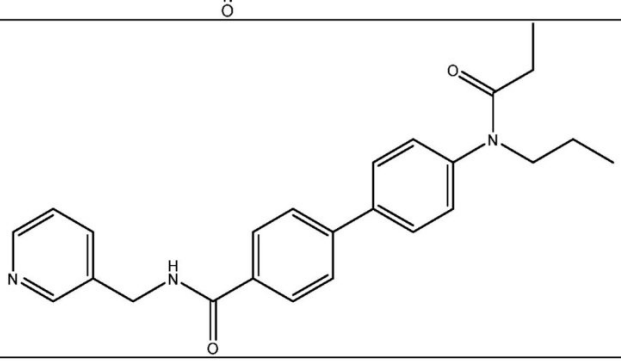
【表１１】

| | |
|---|---|
|  | I-T324 |
|  | I-T325 |
|  | I-T326 |
|  | I-T327 |

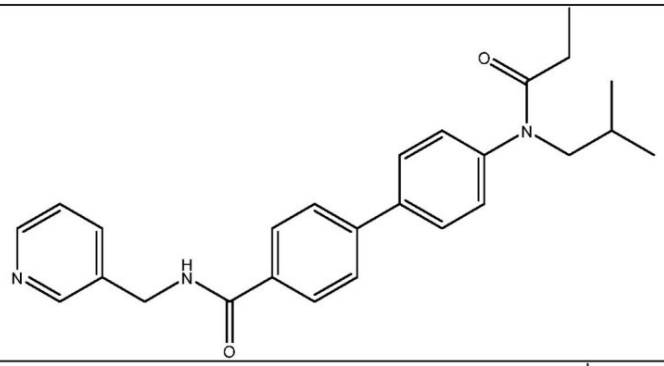
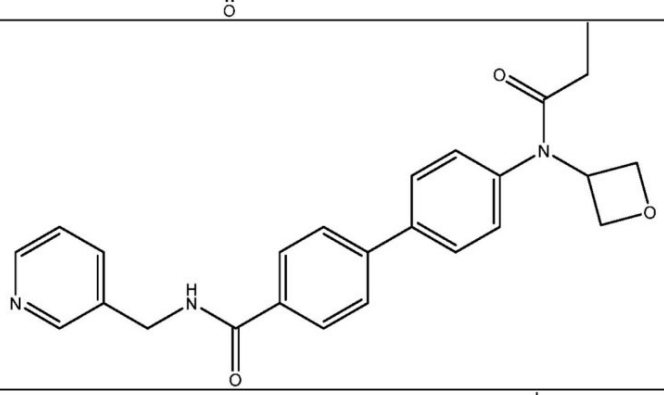
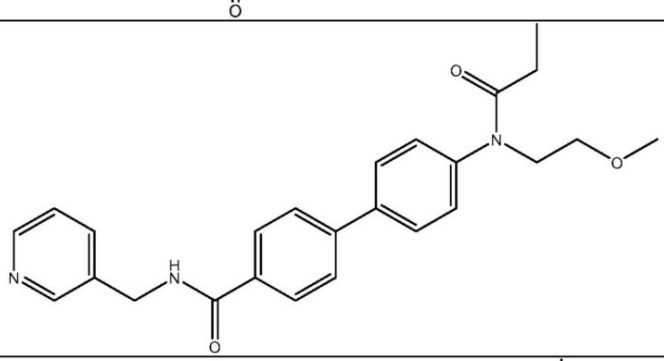
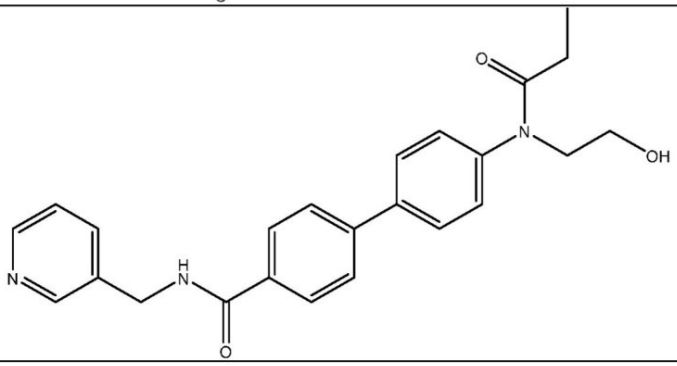
【表１２】

| | |
|---|---|
|  | I-T328 |
|  | I-T329 |
|  | I-T330 |
|  | I-T331 |

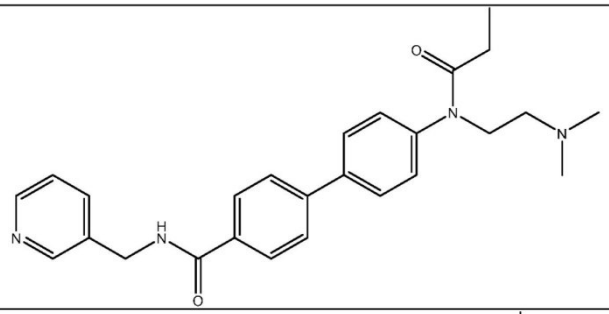
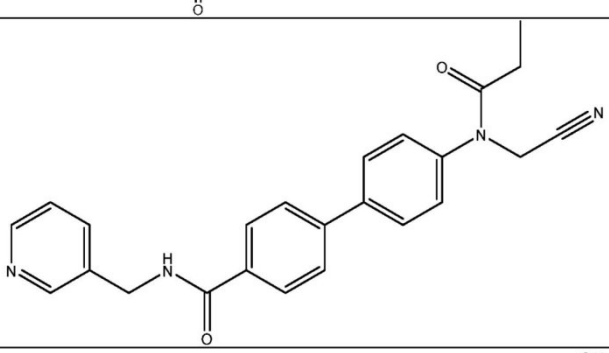
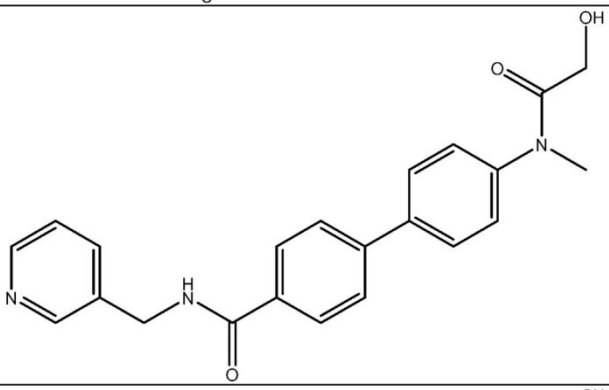
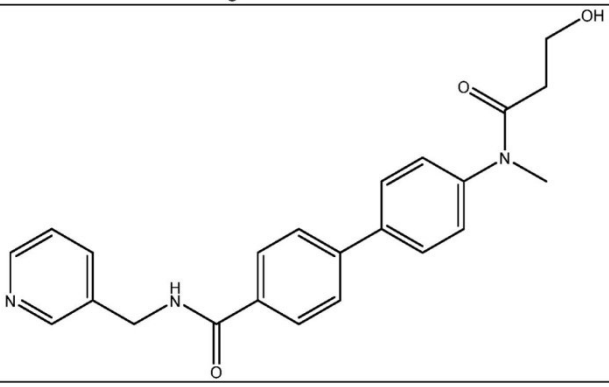
【表１３】

| | |
|---|---|
|  | I-T332 |
|  | I-T334 |
|  | I-T335 |
|  | I-T336 |

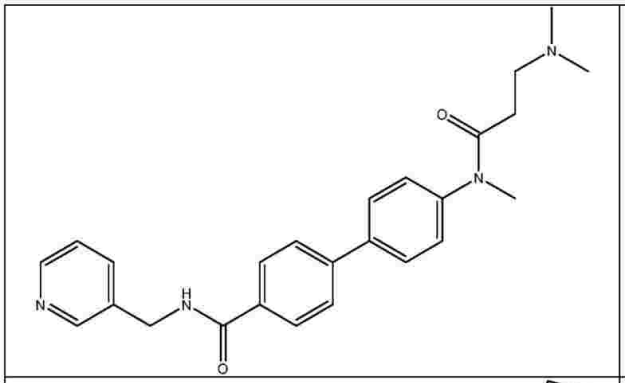
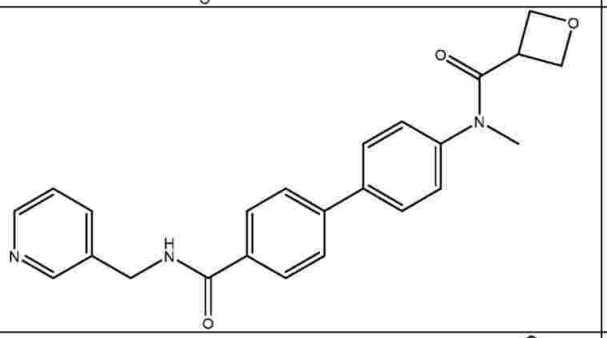
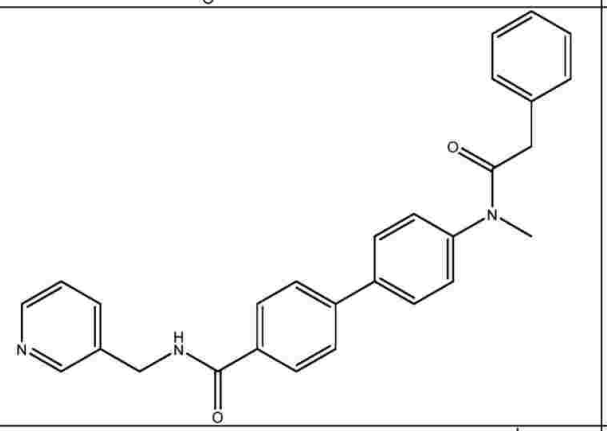
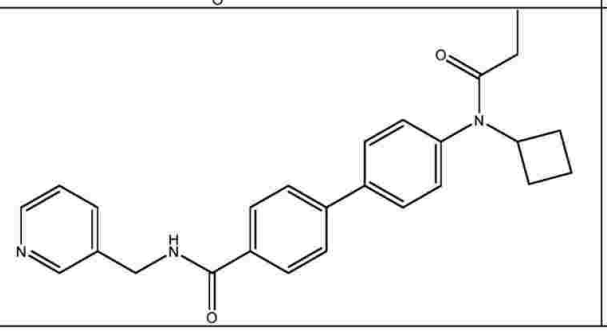
【表１４】

| | |
|---|---|
|  | I-T337 |
|  | I-T338 |
|  | I-T339 |
|  | I-T340 |

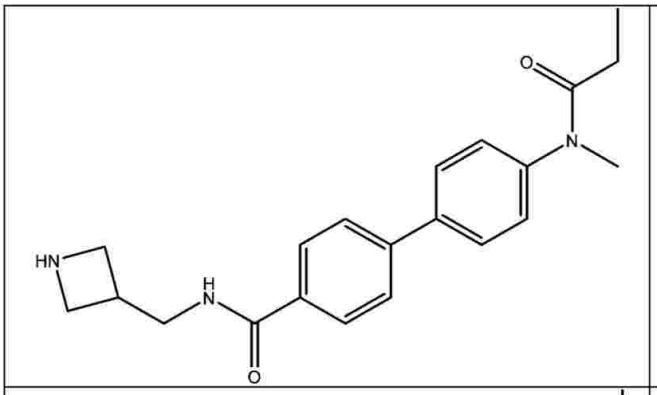
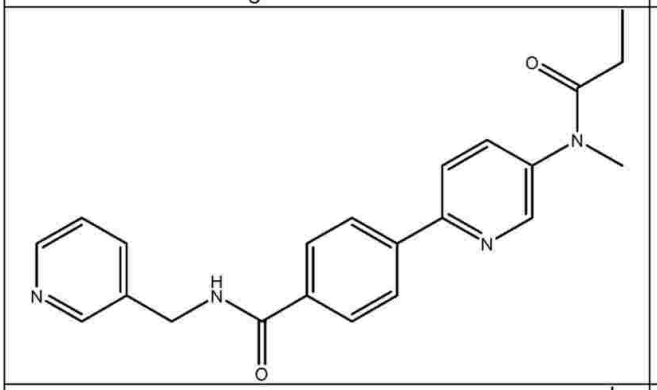
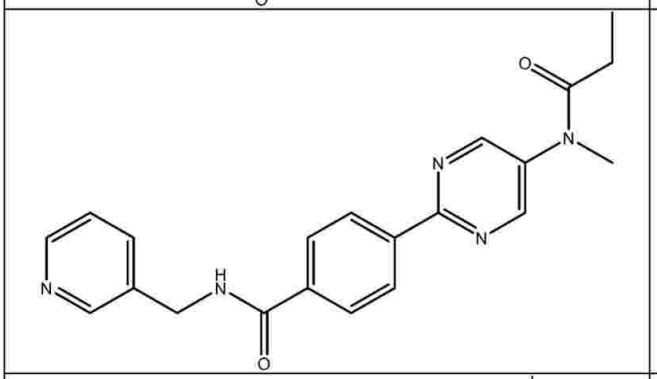
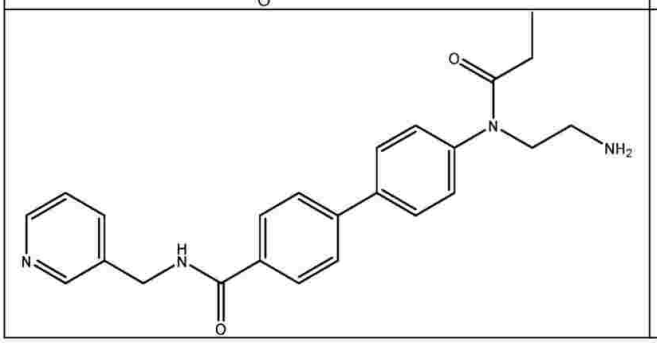
【表１５】

| | |
|---|---|
|  | I-T341 |
|  | I-T342 |
|  | I-T345 |
|  | I-T347 |

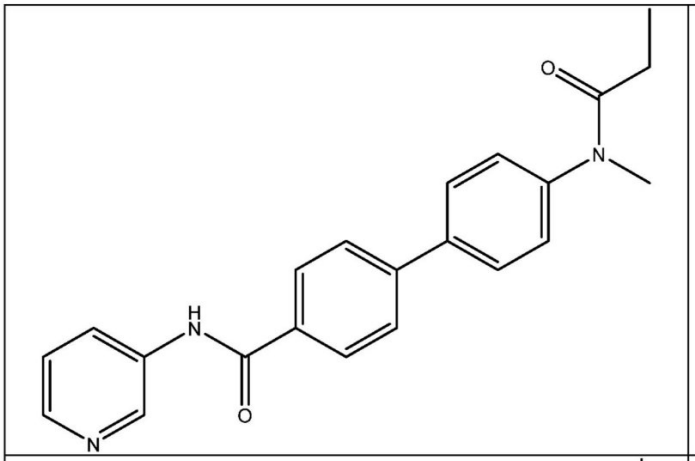
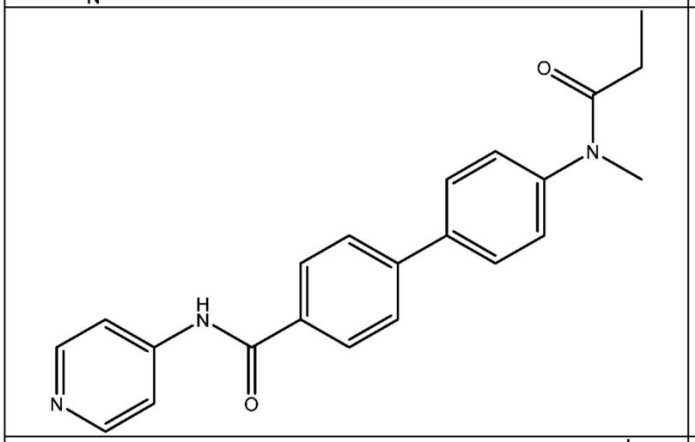
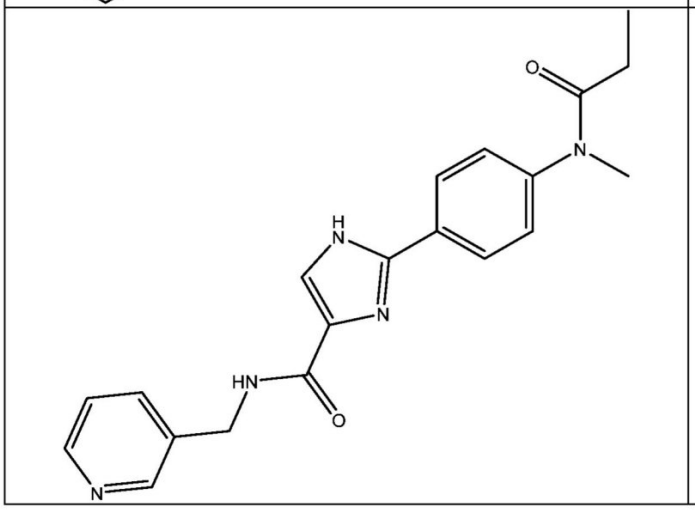
【表１６】

| | |
|---|---|
|  | I-T348 |
|  | I-T350 |
|  | I-T352 |
|  | I-T360 |

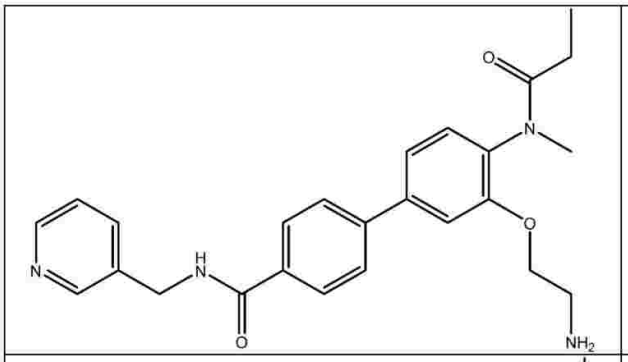
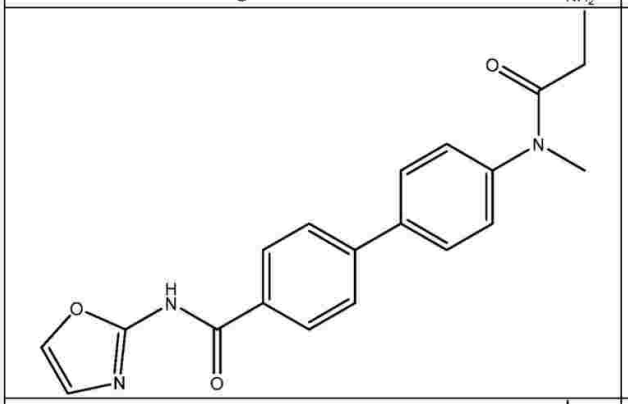
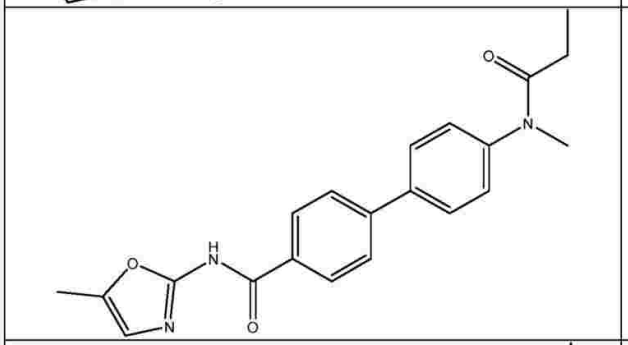
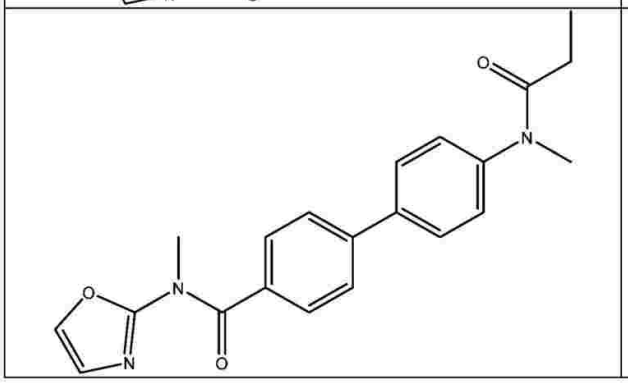
【表１７】

| | |
|---|---|
|  | I-T378 |
|  | I-T383 |
|  | I-T384 |
|  | I-T395 |

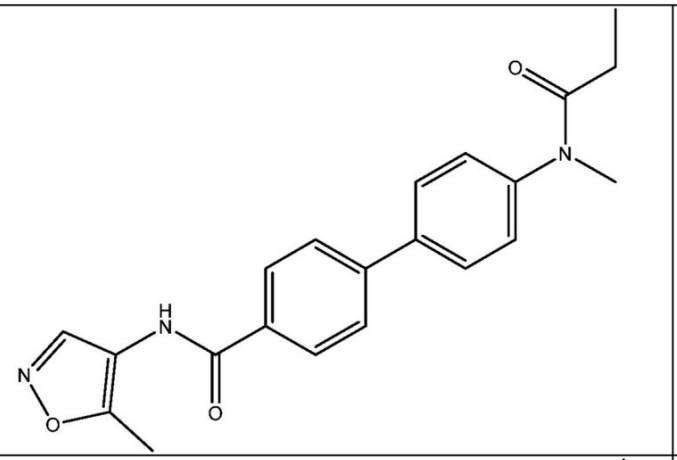
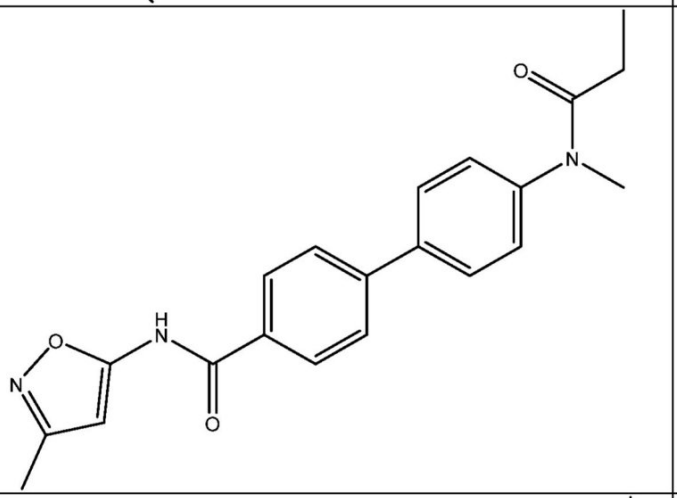
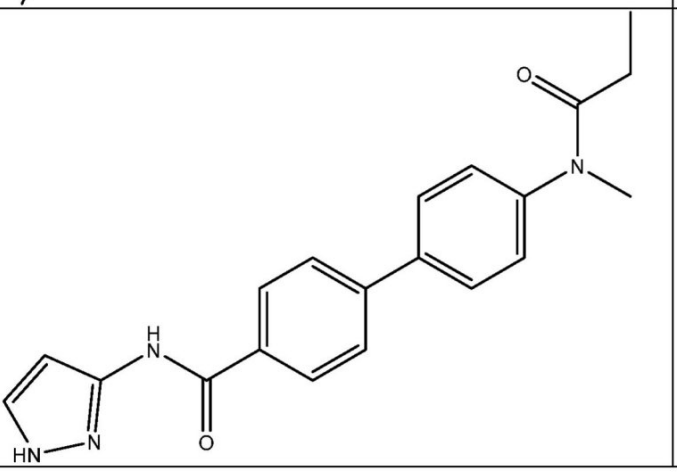
【表１８】

| | |
|---|---|
|  | I-T396 |
|  | I-T397 |
|  | I-T399 |

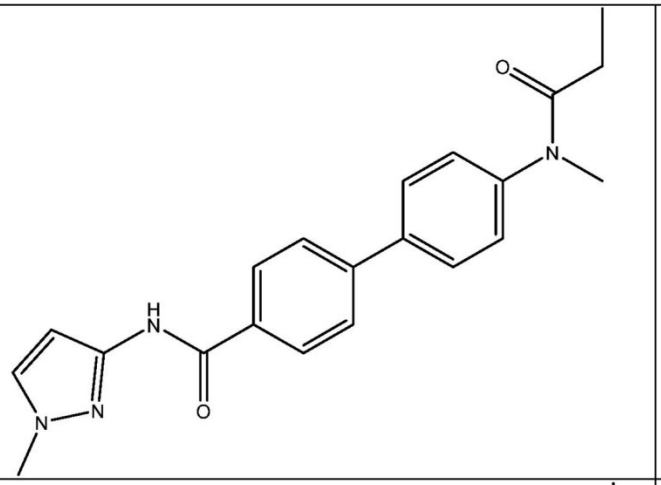
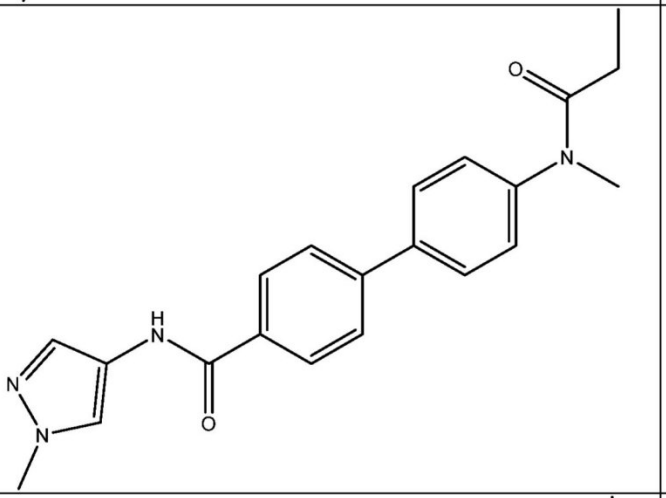
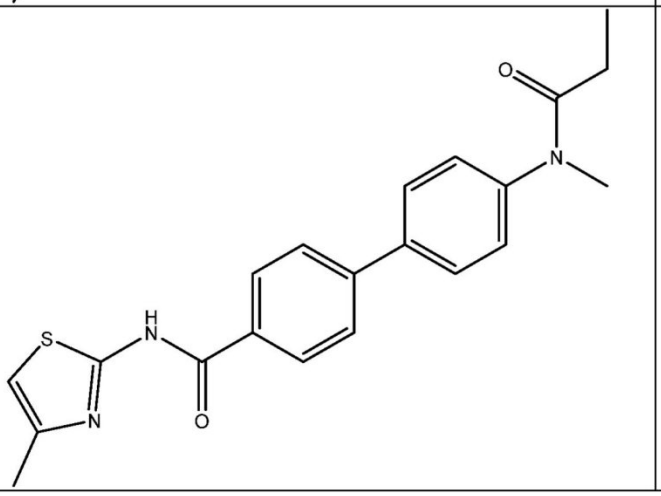
【表１９】

| | |
|---|---|
|  | I-T401 |
|  | I-T402 |
|  | I-T403 |
|  | I-T404 |

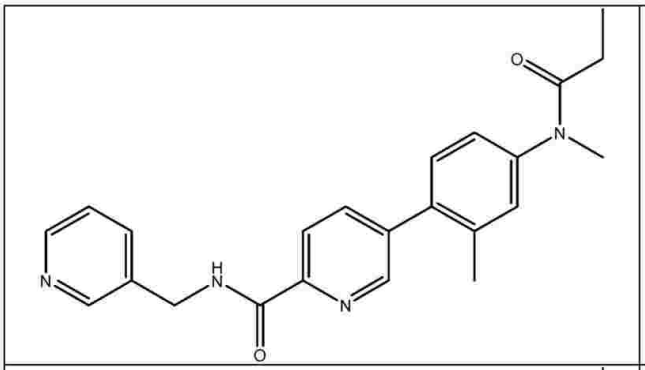
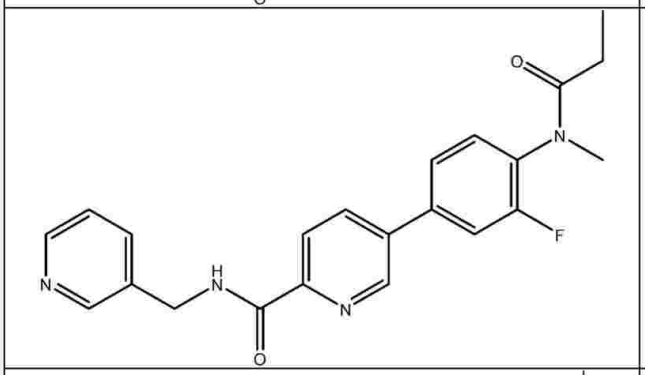
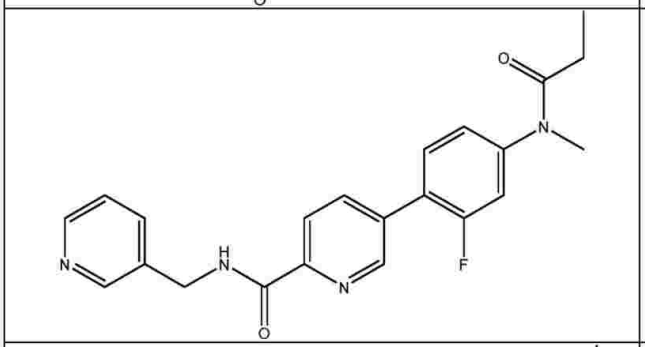
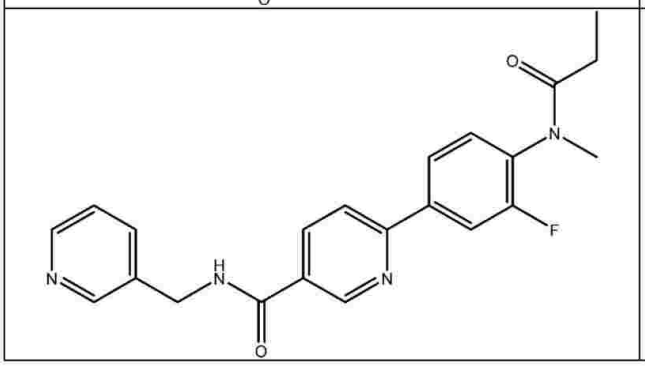
【表２０】

| | |
|---|---|
|  | I-T405<br>(I-281) |
|  | I-T406 |
|  | I-T407 |

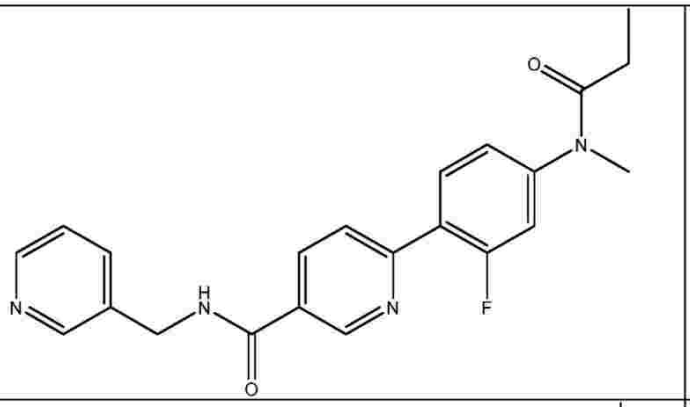
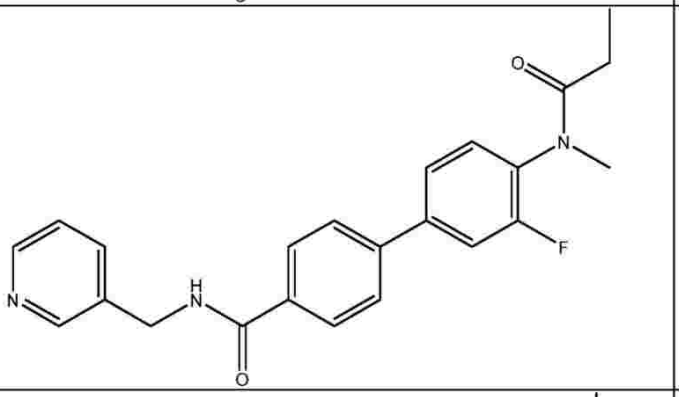
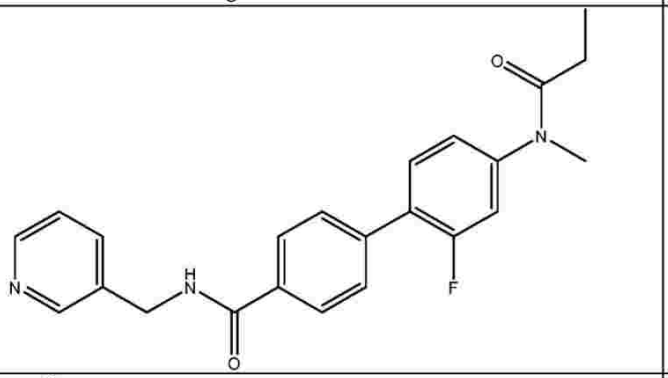
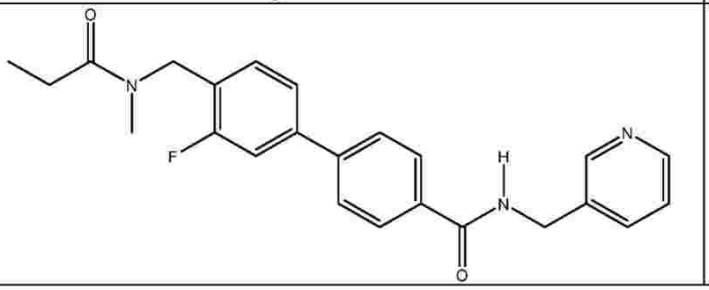
【表２１】

| | |
|---|---|
|  | I-T408<br>(I-282) |
|  | I-T409 |
|  | I-T410<br>(I-283) |

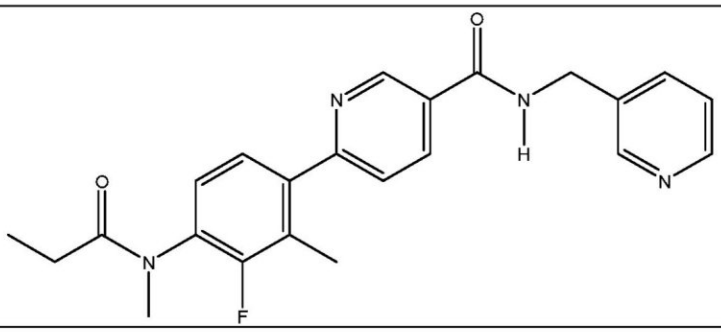
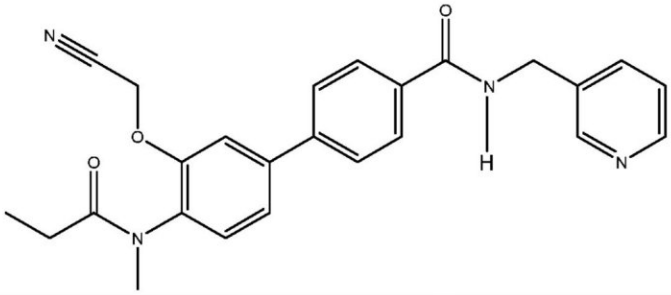
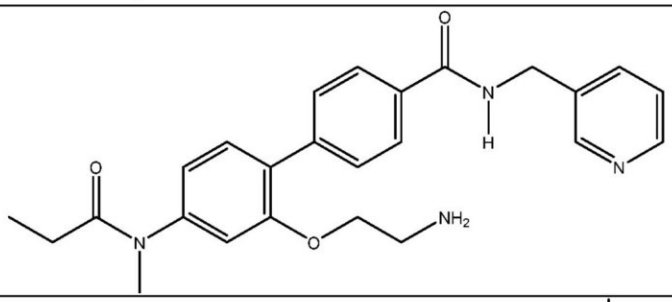
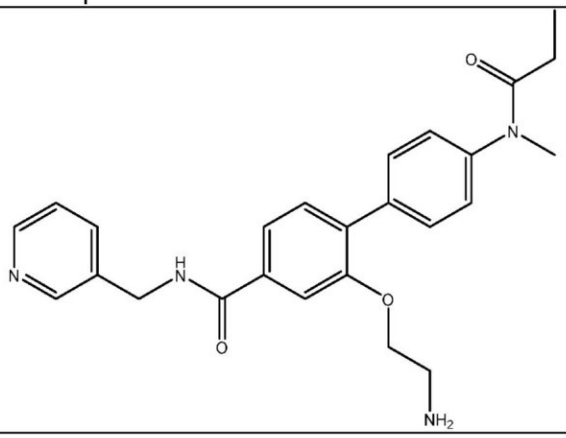
【表２２】

| | |
|---|---|
|  | I-T411 |
|  | I-284 |
|  | I-296 |
|  | I-T418 |

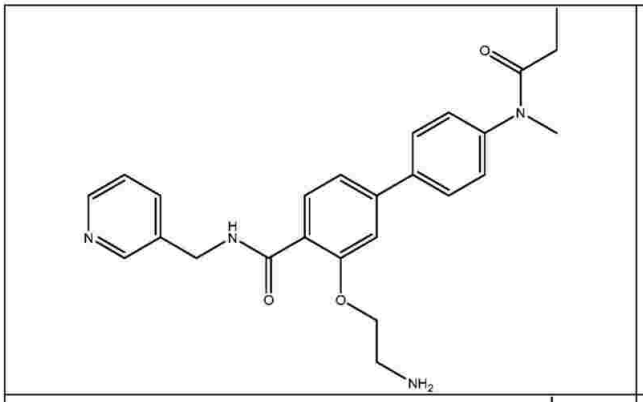
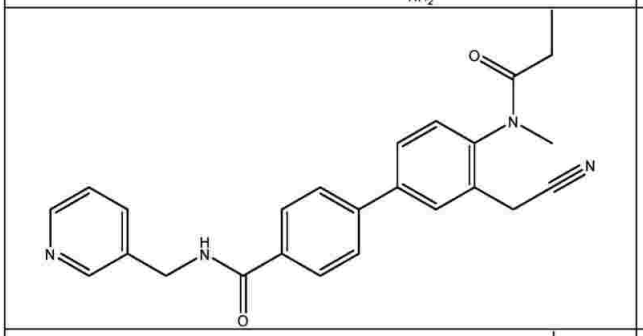
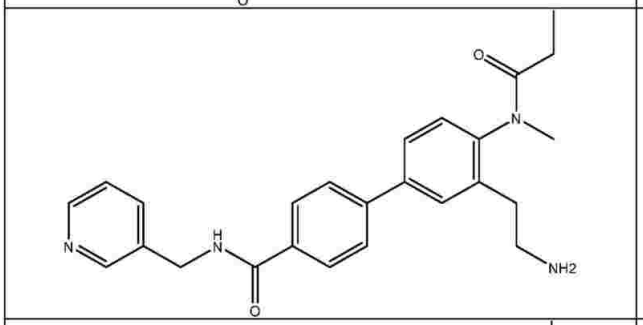
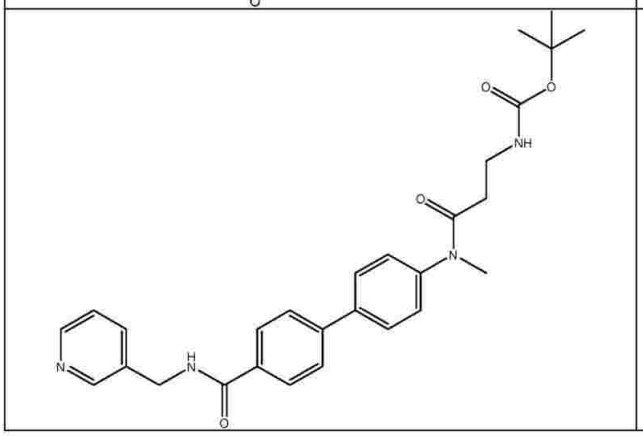
【表２３】

| | |
|---|---|
|  | I-T419 |
|  | I-T420 |
|  | I-T421 |
|  | I-285 |

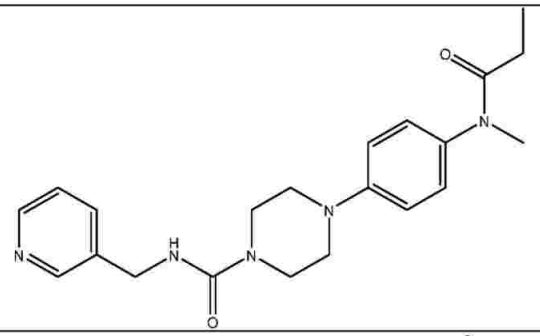
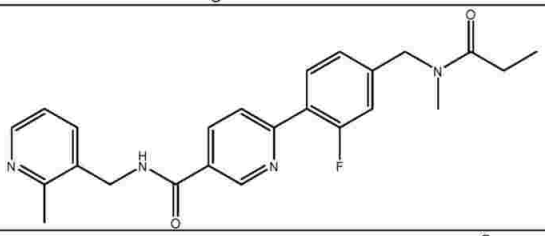
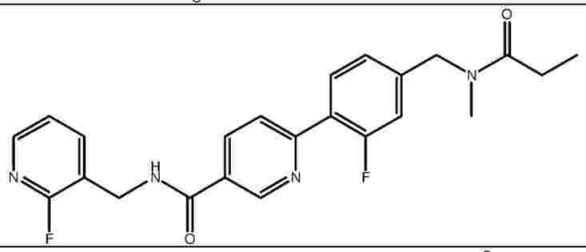
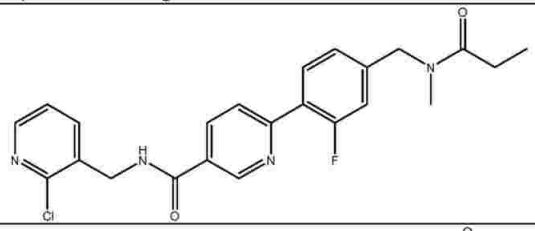
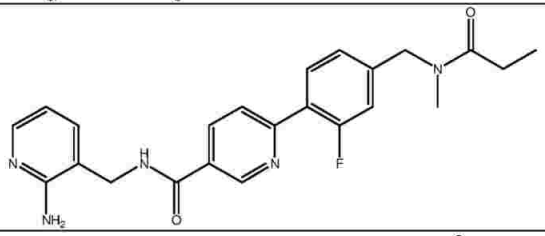
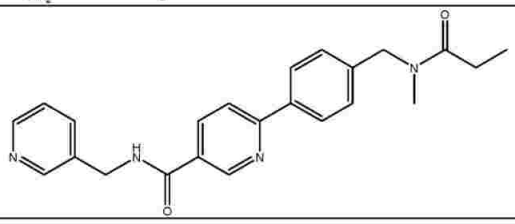
【表２４】

| | |
|---|---|
|  | I-T428 |
|  | I-T429 |
|  | I-T432 |
|  | I-T434 |

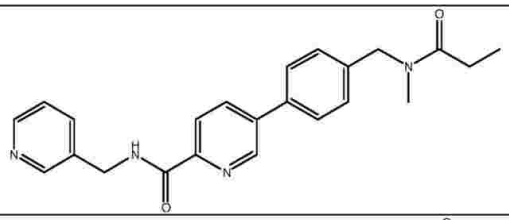
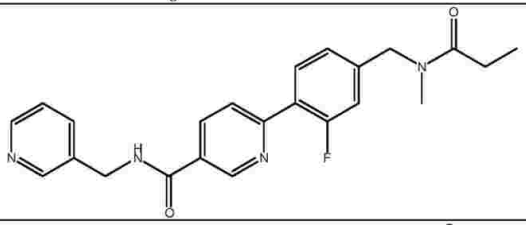
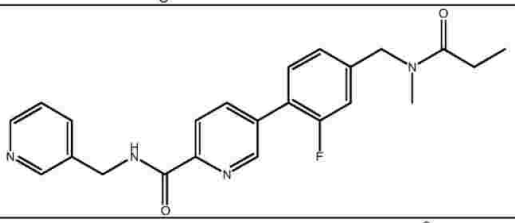
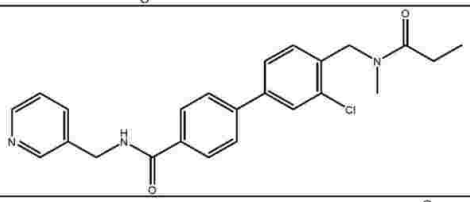
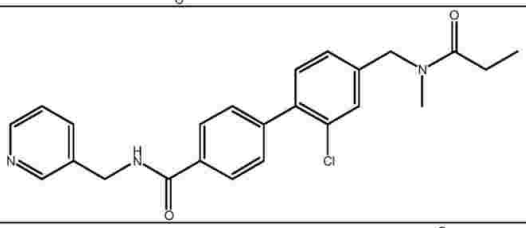
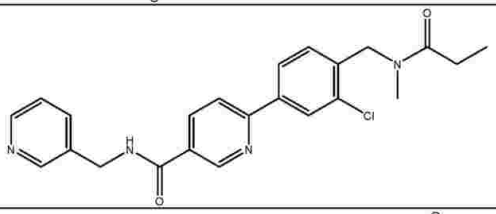
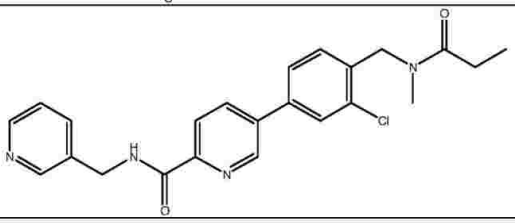
【表２５】

| | |
|---|---|
|  | I-T435 |
|  | I-T445 |
|  | I-T446 |
|  | I-T448 |

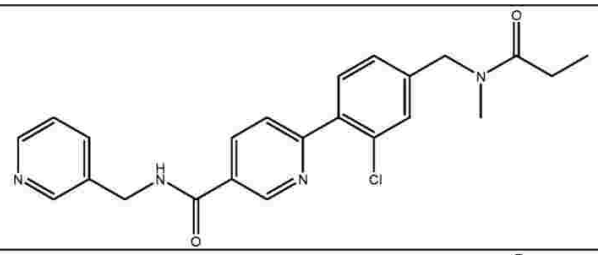
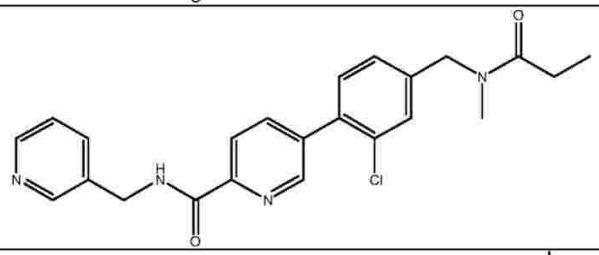
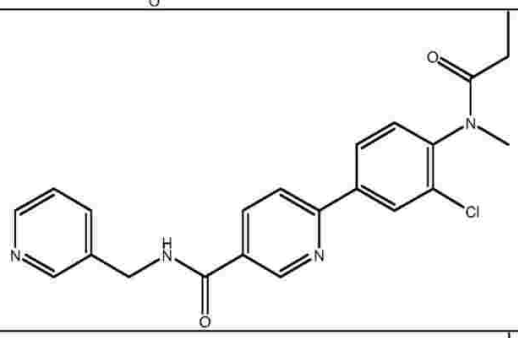
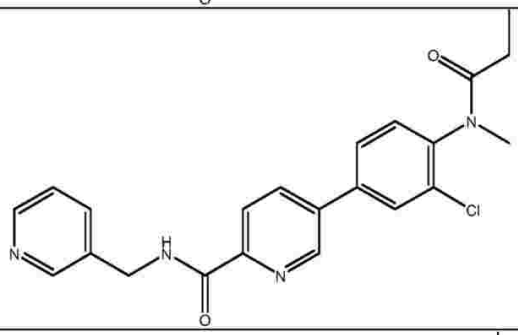
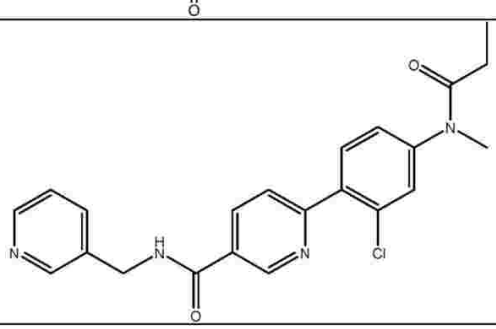
【表２６】

| | |
|---|---|
|  | I-T456 |
|  | I-T1702A |
|  | I-T1703A |
|  | I-T1704A |
|  | I-T1705A |
|  | I-T1779 |

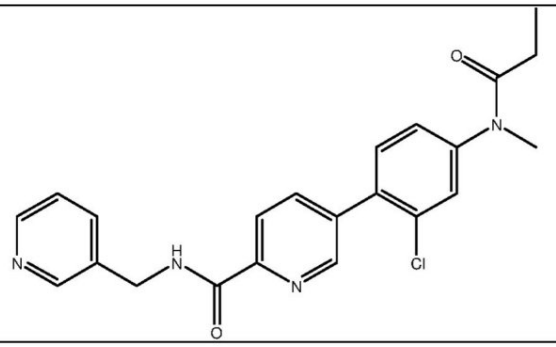
【表２７】

| | |
|---|---|
|  | I-T1780 |
|  | I-T1781 |
|  | I-T1782 |
|  | I-T1783 |
|  | I-T1784 |
|  | I-T1785 |
|  | I-T1786 |

【表２８】

| | |
|---|---|
|  | I-T1787 |
|  | I-T1788 |
|  | I-T1789 |
|  | I-T1790 |
|  | I-T1791 |

【表２９】

| | |
|---|---|
|  | I-T1792 |

【０２００】
組成物及びキット
本開示は、本開示の化合物と、賦形剤（例えば、医薬的に許容される賦形剤）とを含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。ある特定の実施形態において、組成物は、医薬組成物である。ある特定の実施形態において、賦形剤は、医薬的に許容される賦形剤である。
【０２０１】
本明細書で説明される組成物は、当技術分野で知られている任意の方法によって調製することができる。概して、このような調製方法は、本明細書で説明される本開示の化合物を賦形剤と会合させることを含み、また、１つ以上の薬剤または補助成分を含み得、そして、必要及び／または所望に応じて、生成物を成形及び／またはパッケージングして所望の単回用量または多回用量の単位にすることを含み得る。ある特定の実施形態において、薬剤は医薬薬剤である。
【０２０２】
ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグの形態をとる。
【０２０３】
組成物は、単回単位用量として、及び／または複数の単回単位用量として、大量に調製し、パッケージングし、及び／または販売することができる。「単位用量」とは、所定量の薬剤を含む組成物の個別量である。薬剤の量は、対象に投与されると考えられる薬剤の薬用量及び／またはこのような薬用量の好都合な画分（例えば、このような薬用量の半分または１／３）に概ね等しい。
【０２０４】
本明細書で説明される組成物中の本開示の化合物、賦形剤、薬剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、治療を行う対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて、またさらに、組成物を投与する経路に応じて変動する。組成物は、０．１％から１００％（ｗ／ｗ）の間の薬剤を含み得る。
【０２０５】
提供される組成物の製造で使用される賦形剤及び補助成分としては、不活性な希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。また、ココアバター、ＰＥＧ化脂質、リン脂質、坐薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などの賦形剤及び補助成分が組成物中に存在してもよい。
【０２０６】
例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビト

ール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉糖、及びこれらの混合物が挙げられる。

【０２０７】

例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、及び木製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）ナトリウム、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ１５００）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、４級アンモニウム化合物、及びこれらの混合物が挙げられる。

【０２０８】

例示的な界面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）及びＶｅｅｇｕｍ（ケイ酸マグネシウムアルミニウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０）、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０）、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０）、モノパルミチン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ（登録商標）４０）、モノステアリン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ（登録商標）６０）、トリステアリン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ（登録商標）６５）、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン（Ｓｐａｎ（登録商標）８０）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（Ｍｙｒｊ（登録商標）４５）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、及びＳｏｌｕｔｏｌ（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（Ｂｒｉｊ（登録商標）３０））、ポリ（ビニル－ピロリドン）、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８、ポロキサマーＰ－１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、及び／またはこれらの混合物が挙げられる。

【０２０９】

例示的な結合剤としては、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びデンプンペースト）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然及び合成ガム（例えば、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、トチャカ抽出物、パンワーガム、ガハッチガム、イサポール外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

ピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ（登録商標））、及びカラマツアラボガラクタン（ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ））、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／またはこれらのそれらの混合物が挙げられる。

【０２１０】

例示的な防腐剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物防腐剤、抗真菌防腐剤、抗原虫性防腐剤（ａｎｔｉｐｒｏｔｏｚｏａｎ　ｐｒｅｓｅｒｖａｔｉｖｅｓ）、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及びその他の防腐剤が挙げられる。ある特定の実施形態において、防腐剤は抗酸化剤とすることができる。他の実施形態において、防腐剤は、キレート剤とすることができる。

【０２１１】

例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０２１２】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）ならびにその塩及び水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど）、クエン酸ならびにその塩及び水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩及び水和物、リンゴ酸ならびにその塩及び水和物、リン酸ならびにその塩及び水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗微生物防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及びチメロサールが挙げられる。

【０２１３】

例示的な抗真菌防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びソルビン酸が挙げられる。

【０２１４】

例示的なアルコール防腐剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【０２１５】

例示的な酸性防腐剤としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及びフィチン酸が挙げられる。

【０２１６】

その他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Ｇｌｙｄａｎｔ（登録商標）Ｐｌｕｓ、Ｐｈｅｎｏｎｉｐ（登録商標）、メチルパラベン、Ｇｅｒｍａｌｌ（登録商標）１１５、Ｇｅｒｍａｂｅｎ（登録商標）ＩＩ、Ｎｅｏｌｏｎｅ（登録商標）、Ｋａｔｈｏｎ（登録商標）、及びＥｕｘｙｌ（登録商標）が挙げられる。

【０２１７】
例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸二カルシウム、リン酸、リン酸三カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸二カリウム、リン酸一カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及びこれらの混合物が挙げられる。
【０２１８】
例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物が挙げられる。
【０２１９】
例示的な天然油としては、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババスー油、ベルガモット油、カシス種子油、ボラージ油、トショウ油、カミツレ油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、シナモン油、カカオバター、ココナツ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール、ゴード（ｇｏｕｒｄ）油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、ｌｉｔｓｅａ　ｃｕｂｅｂａ油、マカデミアナッツ油、マロー油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ油、パンプキンシード油、菜種油、米ぬか油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ（ｓａｓｑｕａｎａ）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチベル油、クルミ油、及び麦芽油が挙げられる。例示的な合成油としては、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコーン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及びこれらの組み合わせが挙げられる。
【０２２０】
ある特定の実施形態において、組成物はさらに薬剤を含み、当該薬剤の送達（例えば、対象または細胞への送達）に有用である。ある特定の実施形態において、組成物は、疾患の治療を必要とする対象における疾患の治療に有用な医薬組成物である。ある特定の実施形態において、疾患はがんである。ある特定の実施形態において、がんは結腸直腸癌（例えば、結腸癌または直腸癌）である。ある特定の実施形態において、がんは胃癌である。ある特定の実施形態において、がんは胃腸間質腫瘍である。ある特定の実施形態において、がんは卵巣癌（例えば、卵巣腺癌）である。ある特定の実施形態において、がんは肺癌（例えば、小細胞肺癌）である。ある特定の実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。ある特定の実施形態において、がんは乳癌である。ある特定の実施形態において、がんは膵臓癌（例えば、膵臓癌または膵臓腺癌）である。ある特定の実施形態において、がんは前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）である。ある特定の実施形態において、がんは精巣癌である。ある特定の実施形態において、がんは肝臓癌である。ある特定の実施形態において、がんは子宮内膜癌（例えば、子宮癌）である。ある特定の実施形態において、がんは、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫）で

ある。ある特定の実施形態において、がんは、Ｂ細胞リンパ腫（例えば、バーキットＢ細胞リンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）である。ある特定の実施形態において、がんはＴ細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態において、がんは、バーキットリンパ腫（例えば、バーキットのＢ細胞リンパ腫）である。ある特定の実施形態において、がんは大細胞型免疫芽球性リンパ腫である。ある特定の実施形態において、がんは白血病である。ある特定の実施形態において、がんは、急性単球性白血病または急性リンパ性白血病（例えば、Ｂ細胞急性リンパ性白血病）である。ある特定の実施形態において、がんは急性リンパ芽球性白血病（例えば、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病またはＴ細胞急性リンパ芽球性白血病）である。ある特定の実施形態において、がんは多発性骨髄腫（例えば、Ｂ細胞骨髄腫）である。

【０２２１】

本明細書で説明される組成物は、１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与することができる。ある特定の実施形態において、薬剤は有機分子である。ある特定の実施形態において、薬剤は無機分子である。ある特定の実施形態において、薬剤は標的化薬剤である。ある特定の実施形態において、薬剤は同位体標識化学化合物である。ある特定の実施形態において、薬剤は、バイオプロセシングに有用な薬剤である。ある特定の実施形態において、薬剤は医薬薬剤（例えば、治療的及び／または予防的に活性の薬剤）である。医薬薬剤には、治療的に活性の薬剤が含まれる。また、医薬薬剤には、予防的に活性の薬剤も含まれる。医薬薬剤としては、小有機分子、例えば、薬物化合物（例えば、連邦規則集（ＣＦＲ）の定めにおいて米国食品医薬品局によりヒトまたは獣医学的使用が承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、ワクチン、免疫薬剤、及び細胞が挙げられる。

【０２２２】

ある特定の実施形態において、本明細書で説明される本開示の化合物は、組成物中において有効量で提供される。ある特定の実施形態において、有効量は治療有効量である。ある特定の実施形態において、有効量は、がんの治療を必要とする対象におけるがんの治療に有効な量である。ある特定の実施形態において、有効量は、対象または細胞における転移に必要とされるシグナル伝達経路の阻害に有効な量である。

【０２２３】

ある特定の実施形態において、細胞はｉｎ　ｖｉｔｒｏである。ある特定の実施形態において、細胞はｅｘ　ｖｉｖｏである。

【０２２４】

組成物は、経口及び非経口投与向けの液体剤形に製剤化することができ、これには医薬的に許容される乳化剤、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれる。薬剤に加えて、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、例えば、水またはその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、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、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタン脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。経口用組成物は、不活性希釈剤の他に、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、及び着香剤を含むことができる。非経口投与のある特定の実施形態において、本明細書で説明される組成物は、可溶化剤、例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びこれらの混合物と混合される。

【０２２５】

注射用調製物、例えば、水性または油性の滅菌注射用懸濁化剤は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて既知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物は、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の（例えば、１，３－ブタンジオール中溶液としての）滅菌注射用の溶液、懸濁液、または乳濁液とすることができる。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の固定油は、従来から溶媒または懸濁媒体として用いられている。この目的において、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激の固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射液の調製で使用される。

【０２２６】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体中に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌することができる。

【０２２７】

本開示の化合物の効果を延長するには、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶またはアモルファス材料の液体懸濁液を使用することによって達成することができる。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の吸収を遅らせるには、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって遂行することができる。

【０２２８】

経直腸または経膣投与用の組成物は、典型的には坐薬であり、これは、好適な非刺激性の賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスと、本明細書で説明される組成物を混合することによって調製することができる。このような賦形剤または担体は、周囲温度では固体であるが体温では液体となるため、直腸または膣の腔内で融解し、本開示の化合物を放出する。

【０２２９】

組成物は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、及び粒剤を含めた経口投与用の固体剤形に製剤化することができる。このような固形剤形において、本開示の化合物は、少なくとも１つの不活性の医薬的に許容される賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、及び／または（ａ）充填剤もしくは増量剤、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、及びケイ酸、（ｂ）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、及びアカシア、（ｃ）保水剤、例えば、グリセロール、（ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（ｆ）吸収促進剤、例えば、４級アンモニウム化合物、（ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、（ｈ）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ならびに（ｉ）滑沢剤、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、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むことができる。

【０２３０】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、さらに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル内で充填剤として用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び粒剤の固体剤形は、薬理学分野で周知されている腸溶コーティングやその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。これらの剤形は、任意選択で乳白剤を含んでもよく、また、任意選択で遅延方式で、腸管のある特定の部分で限定的にまたは優先的に、本開示の化合物を放出する組成物であってもよい。使用することができるカプセル化組成物の例

としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、さらに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル内で充填剤として用いることができる。

【０２３１】

本開示の化合物は、上述の１つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態をとることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤分野で周知されているその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形の場合、本開示の化合物は、少なくとも１つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合することができる。このような剤形は、通常の慣例のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、製錠滑沢剤及びその他の製錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースを含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むことができる。これらの剤形は、任意選択で乳白剤を含んでもよく、また、任意選択で遅延方式で、腸管のある特定の部分で限定的にまたは優先的に、本開示の化合物を放出する組成物であってもよい。使用することができるカプセル化剤の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【０２３２】

本明細書で説明される組成物の局所及び／または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤、及び／またはパッチが挙げられる。概して、本開示の化合物は、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体もしくは賦形剤及び／または必要に応じて任意の必要な防腐剤及び／または緩衝剤と混合される。

【０２３３】

本明細書で説明される皮内用組成物の送達で使用するための好適なデバイスとしては、短針デバイスが挙げられる。皮内用組成物は、針の皮内への有効な貫通長さを限定するデバイスによって投与することができる。代替的または追加的に、従来のシリンジを古典的なマントー法の皮内投与で使用してもよい。液体ジェット注射器を介し、及び／または角質層を貫通し真皮に到達するジェットをもたらす針を介し、真皮に液体製剤を送達する、ジェット注射デバイスが適している。圧縮ガスを使用して粉末形態のポリマーを皮膚の外層を通って真皮まで加速させる、弾道的粉末／粒子送達装置が適している。

【０２３４】

局所投与に適した製剤としては、液体及び／または半液体の調製物、例えば、リニメント剤、ローション、水中油及び／または油中水エマルション、例えば、クリーム、軟膏、及び／またはペースト、及び／または溶液、及び／または懸濁液が挙げられる。局所投与可能な製剤は、例えば、約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の本開示の化合物を含むことができるが、本開示の化合物の濃度は、本開示の化合物の溶媒中の溶解度限度と同じ程度であり得る。局所投与用の製剤はさらに、本明細書で説明される追加の成分のうちの１つ以上を含むことができる。

【０２３５】

本明細書で説明される組成物は、口腔前庭を介した肺投与に好適な製剤で調製、パッケージ化、及び／または販売することができる。このような製剤は、本開示の化合物を含む乾燥粒子を含むことができる。このような組成物は、好都合には、乾燥粉末の形態をとって、粉末を分散するように推進剤の流れを向けることができる乾燥粉末リザーバーを備えたデバイスを用いて投与する、及び／または自動推進式溶媒／粉末分配容器（例えば、密閉容器内の低沸点噴射剤中に溶解及び／または懸濁した薬剤を含むデバイス）を用いて投与する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を含むことができ、単位剤形で好都合に提供される。

【０２３６】

低沸点推進剤は、概して、大気圧における沸点が６５°Ｆ未満の液体推進剤を含む。概して、推進剤は組成物の５０～９９．９％（ｗ／ｗ）を構成し、本開示の化合物は組成物

の０．１～１００％（ｗ／ｗ）を構成することができる。推進剤はさらに、追加の成分、例えば、液体の非イオン性及び／または固体のアニオン性界面活性剤及び／または固体の希釈剤を含むことができる。

【０２３７】

肺送達用に製剤化された本明細書で説明される組成物は、本開示の化合物を溶液及び／または懸濁液の液滴の形態でもたらすことができる。このような製剤は、本開示の化合物を含む水性及び／または希釈アルコール溶液及び／または懸濁液（任意選択で滅菌）で調製、パッケージ化、及び／または販売することができ、任意の噴霧及び／または微粒化デバイスを用いて好都合に投与することができる。このような製剤はさらに、香味剤（例えば、サッカリンナトリウム）、揮発油、緩衝剤、界面活性剤、及び／または防腐剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル）を含めた１つ以上の追加の成分を含むことができる。

【０２３８】

肺送達に有用なものとして本明細書で説明される製剤は、本明細書で説明される医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、本開示の化合物を含む粗粉末である。このような製剤は、鼻孔付近に保持された粉末容器から鼻腔を通じて急速に吸入することにより、投与される。

【０２３９】

経鼻投与用の製剤は、例えば、わずか約０．１％（ｗ／ｗ）から１００％（ｗ／ｗ）に及ぶ本開示の化合物を含むことができ、本明細書で説明される追加の成分のうちの１つ以上を含むことができる。本明細書で説明される医薬組成物は、頬側投与用の製剤に調製、パッケージ化、及び／または販売することができる。このような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製される錠剤及び／またはロゼンジの形態をとることができ、例えば、０．１～２０％（ｗ／ｗ）の薬剤を含み、残りは、経口で溶解可能及び／または分解可能な組成物と、任意選択で、本明細書で説明される追加の成分のうちの１つ以上とを含むことができる。代替的に、頬側投与用の製剤は、本開示の化合物を含む粉末及び／またはエアロゾル化及び／または微粒化された溶液及び／または懸濁液を含んでもよい。

【０２４０】

本明細書で説明される組成物は、経眼投与用の製剤に調製、パッケージ化、及び／または販売することができる。このような製剤は、例えば、水性または油性の液体の担体または賦形剤中に本開示の化合物の０．１～１００％（ｗ／ｗ）溶液及び／または懸濁液を含む、例えば点眼薬の形態をとることができる。このような液滴はさらに、緩衝剤、塩、及び／または本明細書で説明される追加の成分のうちの１つ以上を含むことができる。その他の有用である経眼投与可能な製剤としては、微結晶形態及び／またはリポソーム調製物における本開示の化合物を含む製剤が挙げられる。点耳薬及び／または点眼薬も、本開示の範囲内にあるものとして企図されている。

【０２４１】

本明細書で提供される組成物の説明は、主として、ヒトへの投与に適した組成物を対象としているが、このような組成物があらゆる種類の動物への投与にも広く適していることが当業者には理解されよう。ヒトへの投与に適した組成物を、様々な動物への投与に好適にするために修飾を行うことは十分理解されており、通常の技量を有する獣医薬理学者は、このような修飾を、通常の実験を用いて、設計及び／または実施することができる。

【０２４２】

本明細書で説明される組成物は、投与を容易にし薬用量を均一にするために、典型的には薬用量単位形態で製剤化される。ただし、本明細書で説明される組成物の１日合計使用量は、医師が妥当な医学的判断の範囲内で決定することを理解されたい。任意の特定の対象または生物に対する特定の治療有効用量レベルは、治療対象となるがん及びがんの重症度、用いる本開示の特定の化合物の活性、用いる特定の組成物、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事、投与時間、投与経路、用いる本開示の特定の化合物の排泄率、治療の持続期間、用いる本開示の特定の化合物と組み合わせてまたは同時期に使用する薬物、ならびに医学分野で周知されている類似因子を含めた、様々な因子に依存する。

【０２４３】
本明細書で提供される組成物は、経腸（例えば、経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、経直腸、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリーム、及び／または液滴による）、経粘膜、経鼻、頬側、舌下を含めた任意の経路により、気管内注入、気管支注入、及び／または吸入により、及び／または経口スプレー、経鼻スプレー、及び／またはエアロゾルにより、投与することができる。具体的には、企図される経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）、血液及び／またはリンパ供給を介した局所投与、及び／または罹患部位への直接投与である。概して、最も適切な投与経路は、本開示の化合物の性質（例えば、胃腸管環境内での安定性）及び／または対象の状態（例えば、対象が経口投与を忍容できるかどうか）を含めた様々な因子に依存する。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される組成物は、対象の目に対する局所投与に適している。
【０２４４】
いくつかの実施形態において、本明細書で説明されるいずれかの組成物の投与は、別のがん療法を用いた治療の少なくとも１時間前に行う。
【０２４５】
組成物は、疾患もしくは障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象における疾患もしくは障害を治療する上で、及び／または対象もしくは細胞におけるシグナル伝達経路を阻害する上で、その活性（例えば、効力及び／または有効性）を改善する、バイオアベイラビリティを改善する、安全性を改善する、薬物耐性を低減する、代謝を低減及び／または変更する、排出を阻害する、及び／または対象または細胞内の分布を変更する、追加の薬剤と組み合わせて投与することができる。また、用いる療法は、同じ疾患に対して所望の効果を達成する場合もあれば、及び／または異なる効果を達成する場合もあることも理解されよう。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される本開示の化合物と薬剤とを含む、本明細書で説明される組成物は、本開示の化合物または薬剤のうちの一方を含むが両方は含まない組成物には存在しない相乗効果を示す。
【０２４６】
組成物は、組成物とは異なり、例えば併用療法として有用であり得る１つ以上の追加の薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。各々の追加の医薬薬剤は、その医薬薬剤について決定された用量及び／または時間スケジュールで投与することができる。追加の医薬薬剤は、互いに一緒に、及び／または本開示の化合物もしくは本明細書で説明される組成物と共に、単回用量で投与することも、異なる用量で別々に投与することができる。レジメンで用いる特定の組合せは、本明細書で説明される本開示の化合物と追加の医薬薬剤（複数可）との適合性、及び／または達成されるべき所望の治療効果及び／または予防効果を考慮に入れる。概して、組み合わせた追加の医薬薬剤（複数可）は、それらが個別に利用されるときのレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの実施形態において、組み合わせて利用されるレベルは、個別に利用されるレベルより低くなる。
【０２４７】
追加の医薬薬剤としては、抗増殖剤、抗がん剤、細胞傷害剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心臓血管剤、コレステロール低下剤、抗糖尿病薬、抗アレルギー剤、避妊剤、及び鎮痛剤が挙げられる。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は抗増殖剤である。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は抗がん剤である。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は化学療法剤である。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は抗ウイルス剤である。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は、プロテインキナーゼの結合剤または阻害剤である。ある特定の実施形態において、追加の医薬薬剤は、エピジェネティックまたは転写モジュレーター（例えば、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ阻害剤）、リジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤）、抗有糸分裂薬（例えば、タキサン及びビンカアルカロイド）、ホルモン受容体モジュレーター（例えば、エストロゲン

受容体モジュレーター及びアンドロゲン受容体モジュレーター）、細胞シグナル伝達経路阻害剤（例えば、チロシンプロテインキナーゼ阻害剤）、タンパク質安定性の阻害剤（例えば、プロテアソーム阻害剤）Ｈｓｐ９０阻害剤、グルココルチコイド、オールトランスレチノイン酸、ならびにその他の分化を促進する薬剤からなる群より選択される。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される本開示の化合物または医薬組成物は、抗がん療法（手術、放射線療法、移植（例えば、幹細胞移植、骨髄移植）、免疫療法、及び化学療法を含む）と組み合わせて投与することができる。いくつかの実施形態において、対象は、１つ以上の追加の薬剤（例えば、１つ以上の追加のがん療法）と同時に、その前に、またはその後に投与される。いくつかの実施形態において、１つ以上の追加のがん療法は免疫療法を含む。概して、免疫療法（生物学的療法とも呼ばれる）とは、がんを治療するために対象の自然防御をブーストする、がん治療の１タイプである。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象によって生物学的に産生された化合物を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象によって生物学的に産生されない化合物を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象からの細胞を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象からのものではない細胞を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象ではない生物によって生物学的に産生された化合物を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象ではない生物によって生物学的に産生された細胞を利用する。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象からの化合物または細胞に対する少なくとも１つの化学修飾を含む。ある特定の実施形態において、免疫療法は、対象からではない化合物または細胞に対する少なくとも１つの化学修飾を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、以下のステップ：がん細胞の成長を防止または阻害すること；がんが身体の他の部分に広がるのを防止すること；ならびにがん細胞を殺滅する免疫系の能力及び活動を改善すること、のうちの１つ以上を伴い得る。免疫療法の非限定的な例としては、モノクローナル抗体、チェックポイント阻害剤、非特異的免疫療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、Ｔ細胞療法、及びがんワクチンが挙げられる。

【０２４９】

ある特定の実施形態において、免疫療法は、モノクローナル抗体を利用する。いくつかの実施形態において、モノクローナル抗体は、がん細胞上の異常なタンパク質を標的化（それに結合）及び／またはブロックする。

【０２５０】

ある特定の実施形態において、免疫療法は、チェックポイント阻害剤を利用する。ある特定の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はモノクローナル抗体である。免疫チェックポイントは、免疫恒常性を維持し自己免疫を防ぐことによる免疫活性化の調節因子である。がん細胞の場合、発生期の抗がん免疫応答を抑制するように免疫チェックポイントメカニズムが活性化されることが多い。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１（プログラム細胞死タンパク質１）の阻害剤である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１（プログラム死リガンド１）の阻害剤である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）の阻害剤である。免疫チェックポイント阻害剤の例としては、限定されるものではないが、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ）、ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ）、ペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ）、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ）、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ）、及びデュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ）が挙げられる。

【０２５１】

ある特定の実施形態において、免疫療法は、非特異的免疫療法（例えば、インターフェロンまたはインターロイキン）である。ある特定の実施形態において、免疫療法は腫瘍溶解性ウイルス療法である。

【０２５２】

ある特定の実施形態において、免疫療法はＴ細胞療法である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞療法はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法である。

【０２５３】

ある特定の実施形態において、免疫療法は抗がんワクチンである。

【０２５４】

抗がん剤は、生物療法抗がん剤及び化学療法剤を包含する。例示的な生物療法抗がん剤としては、限定されるものではないが、インターフェロン、サイトカイン（例えば、腫瘍壊死因子、インターフェロンα、インターフェロンγ）、ワクチン、造血成長因子、モノクローナル血清療法、免疫刺激剤、及び／または免疫調節剤（例えば、ＩＬ－１、２、４、６、または１２）、免疫細胞増殖因子（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ）、及び抗体（例えば、Ｈｅｒｃｐｔｉｎ（トラスツズマブ）、Ｔ－ＤＭ１、ＡＶＡＳＴＩＮ（ベバシズマブ）、ＥＲＢＩＴＵＸ（セツキシマブ）、Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（パニツムマブ）、Ｒｉｔｕｘａｎ（リツキシマブ）、Ｂｅｘｘａｒ（トシツモマブ））が挙げられる。例示的な化学療法剤としては、限定されるものではないが、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、及びメゲストロール）、ＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ゴスクルクリン（ｇｏｓｃｒｃｌｉｎ）及びロイプロリド）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド及びビカルタミド）、光線力学的療法（例えば、ベルトポルフィン（ＢＰＤ－ＭＡ）、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、及びデメトキシ－ヒポクレリンＡ（２ＢＡ－２－ＤＭＨＡ））、ナイトロジェンマスタード（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、エストラムスチン、及びメルファラン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）及びロムスチン（ＣＣＮＵ））、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン及びトレオスルファン）、トリアゼン（例えば、ダカルバジン、テモゾロミド）、白金含有化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビン）、タキソイド（例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル等価物）、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル（ＤＨＡ－パクリタキセル、Ｔａｘｏｐｒｅｘｉｎ）、ポリグルタミン酸結合パクリタキセル（ＰＧ－パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス、ＣＴ－２１０３、ＸＹＯＴＡＸ）、腫瘍で活性化されるプロドラッグ（ＴＡＰ）、ＡＮＧ１００５（３個のパクリタキセル分子に結合したＡｎｇｉｏｐｅｐ－２）、パクリタキセル－ＥＣ－１（ｅｒｂＢ２認識ペプチドＥＣ－１に結合したパクリタキセル）、及びグルコース結合体化パクリタキセル、例えば、２’－パクリタキセルメチル２－グルコピラノシルスクシネート；ドセタキセル、タキソール）、エピポドフィリン（例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、トポテカン、９－アミノカンプトテシン、カンプトイリノテカン、イリノテカン、クリスナトール、ミトマイシンＣ）、抗代謝剤、ＤＨＦＲ阻害剤（例えば、メトトレキサート、ジクロロメトトレキサート、トリメトレキサート、エダトレキサート）、ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤（例えば、ミコフェノール酸、チアゾフリ、リバビリン、及びＥＩＣＡＲ）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤（例えば、ヒドロキシウレア及びデフェロキサミン）、ウラシル類似体（例えば、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、フロクスウリジン、ドキシフルリジン、ラルチトレキセド（ｒａｔｉｔｒｅｘｅｄ）、テガフール－ウラシル、カペシタビン）、シトシン類似体（例えば、シタラビン（ａｒａ　Ｃ）、シトシンアラビノシド、及びフルダラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン及びチオグアニン）、ビタミンＤ３類似体（例えば、ＥＢ　１０８９、ＣＢ　１０９３、及びＫＨ　１０６０）、イソプレニル化阻害剤（例えば、ロバスタチン）、ドーパミン作動性神経毒（例えば、１－メチル－４－フェニルピリジニウムイオン）、細胞周期阻害剤（例えば、スタウロスポリン）、アクチノマイシン（例えば、アクチノマイシンＤ、ダクチノマイシン）、ブレオマイシン（例えば、ブレオマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２、ペプロマイシン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ペグ化リポソームドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン）、ＭＤＲ阻害剤（例えば、ベラパミル）、$Ca^{2+}$　ＡＴＰアーゼ阻害剤（例えば、タプシガルジン）、イ

マチニブ、サリドマイド、レナリドマイド、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ（ＡＧ０１３７３６）、ボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）、セジラニブ（ＲＥＣＥＮＴＩＮ（商標）、ＡＺＤ２１７１）、ダサチニブ（ＳＰＲＹＣＥＬ（登録商標）、ＢＭＳ－３５４８２５）、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）、ＣＧＰ５７１４８Ｂ、ＳＴＩ－５７１）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＴＹＶＥＲＢ（登録商標））、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２）、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（登録商標））、セマキサニブ（セマキシニブ、ＳＵ５４１６）、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、ＳＵ１１２４８）、トセラニブ（ＰＡＬＬＡＤＩＡ（登録商標））、バンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（登録商標）、ＺＤ６４７４）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＰＴＫ／ＺＫ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標））、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ（登録商標））、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標））、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））、ＥＮＭＤ－２０７６、ＰＣＩ－３２７６５、ＡＣ２２０、ドビチニブ乳酸塩（ＴＫＩ２５８、ＣＨＩＲ－２５８）、ＢＩＢＷ ２９９２（ＴＯＶＯＫ（商標））、ＳＧＸ５２３、ＰＦ－０４２１７９０３、ＰＦ－０２３４１０６６、ＰＦ－２９９８０４、ＢＭＳ－７７７６０７、ＡＢＴ－８６９、ＭＰ４７０、ＢＩＢＦ １１２０（ＶＡＲＧＡＴＥＦ（登録商標））、ＡＰ２４５３４、ＪＮＪ－２６４８３３２７、ＭＧＣＤ２６５、ＤＣＣ－２０３６、ＢＭＳ－６９０１５４、ＣＥＰ－１１９８１、チボザニブ（ＡＶ－９５１）、ＯＳＩ－９３０、ＭＭ－１２１、ＸＬ－１８４、ＸＬ－６４７、及び／またはＸＬ２２８）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ））、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシン、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ－００１）、リダフォロリムス、ＡＰ２３５７３（Ａｒｉａｄ）、ＡＺＤ８０５５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＢＥＺ２３５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＢＧＴ２２６（Ｎｏｒｖａｒｔｉｓ）、ＸＬ７６５（Ｓａｎｏｆｉ Ａｖｅｎｔｉｓ）、ＰＦ－４６９１５０２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＧＤＣ０９８０（Ｇｅｎｅｔｅｃｈ）、ＳＦ１１２６（Ｓｅｍａｆｏｅ）、及びＯＳＩ－０２７（ＯＳＩ））、オブリメルセン、ゲムシタビン、カルミノマイシン、ロイコボリン、ペメトレキセド、シクロホスファミド、ダカルバジン、プロカルバジン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、カムパテシン（ｃａｍｐａｔｈｅｃｉｎ）、プリカマイシン、アスパラギナーゼ、アミノプテリン、メトプテリン、ポルフィロマイシン、メルファラン、ロイロシジン（ｌｅｕｒｏｓｉｄｉｎｅ）、ロイロシン、クロラムブシル、トラベクテジン、プロカルバジン、ディスコデルモリド、カルミノマイシン、アミノプテリン、ならびにヘキサメチルメラミンが挙げられる。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、組成物は、水に実質的に可溶性（例えば、親水性）である。いくつかの実施形態において、組成物は、水に実質的に不溶性（例えば、疎水性）である。いくつかの実施形態において、組成物は、水に実質的に不溶性であり、本開示の化合物１部を溶解するのに約１０，０００部を超える水を必要とする。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約１～約１００％（例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約１００％）である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約５０％未満、例えば、約４０％未満、約３５％未満、約３０％未満、約２５％未満、約２０％未満、約１５％未満、または約１０％未満である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約５％～約５

０％、約５％～約４０％、約５％～約３０％、約５％～約２５％、または約５％～約２０％である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約５％～９０％である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約５％～約７５％である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物は、約５％～約５０％である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物を含む組成物のパーセンテージは、約１０％～約２５％である。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、組成物中に存在する本開示の化合物の総量は、組成物の合計のサイズまたは重量の約１％より大きい（例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１２％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、またはそれ以上）。いくつかの実施形態において、組成物中に存在する本開示の化合物の総量は、組成物の合計のサイズまたは重量の約１０％より大きい（例えば、約１２％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、またはそれ以上）。

【０２５８】

理論に束縛されるものではないが、本明細書で開示される組成物は、本開示の化合物の標的細胞（例えば、がんまたは線維細胞；低酸素環境に関連する細胞）への局在化及び／または放出（例えば、優先的放出）を増加させること、あるいは本開示の化合物の半減期を増加させて、標的部位（例えば、腫瘍または肝臓（例えば、肝硬変細胞））に著しく多量の放出された本開示の化合物をもたらすこと、のうちの１つ以上によって、本開示の化合物の効率を改善することができる。したがって、本明細書で開示される組成物は、（例えば、標的組織内で薬物取込みが増強されるために）遊離化合物よりも治療的に有効であり得、及び／または、例えば、標的組織において得られる薬物濃度を実質的に損なうことなく、本開示の化合物の治療用量が少なくて済むようにする。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物は、遊離形態の化合物の全身投与に関連する有害作用を低減することができる。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、所望の効果（例えば、所望の治療効果）を得るのに、遊離形態の当該化合物の用量または量よりも少ない用量で組成物に組み込まれる。ある特定の実施形態において、組成物は、本開示の化合物を送達する必要のある組織または細胞に送達する本開示の化合物の量を、遊離化合物の場合よりも増加させ、非標的組織または細胞に曝露される本開示の化合物の量を、遊離化合物の場合よりも低減する。

【０２６０】

別の態様において、本開示の化合物、または本明細書で説明される医薬組成物と、本開示の化合物または医薬組成物を使用するための説明書とを含む、キットが提供される。

【０２６１】

ある特定の実施形態において、キットの説明書は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）などの規制当局に求められる情報も含み得る。ある特定の実施形態において、キットに含まれる情報は処方情報である。ある特定の実施形態において、キット及び説明書は、本開示の化合物の送達をもたらす。ある特定の実施形態において、キット及び説明書は、組成物の送達をもたらす。ある特定の実施形態において、キット及び説明書は、がんの治療を必要とする対象におけるがんの治療をもたらす。ある特定の実施形態において、キット及び説明書は、対象または細胞におけるシグナル伝達経路の阻害をもたらす。

【０２６２】

治療及び防止の方法ならびに使用

本発明のいくつかの態様は、投与を必要とする対象に投与するための方法、使用、組成物、及びキットに関する。いくつかの実施形態において、対象とは、疾患または障害（例えば、がん）を有するか、有する疑いがあるか、または発症するリスクがある対象である。本明細書で使用する場合、「対象」、「個体」、及び「患者」は互換的に使用することができる。いくつかの実施形態において、対象は哺乳類対象であり、限定されるものでは

ないが、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、げっ歯類、または霊長類がこれに含まれる。いくつかの実施形態において、対象はヒト対象、例えば患者である。ヒト対象は、小児または成人の対象とすることができる。

【０２６３】

本明細書で使用する場合、「治療すること」は、寛解、治癒、悪化の防止、進行速度の緩速化、障害の再発の防止（すなわち、再燃の防止）、または転移の防止もしくは転移速度の緩速化を含む。組成物の有効量とは、治療効果をもたらす組成物の量を意味する。例えば、対象におけるがんを治療するための方法または使用において、化学療法剤の有効量とは、抗がん効果をもたらす（例えば、がん細胞の増殖を低減もしくは防止する、またはがん細胞に対し細胞傷害性である）任意の量である。

【０２６４】

本明細書で開示される方法及び使用は、本開示の化合物または本明細書で説明される組成物のいずれかの有効量を、増殖性疾患を有する対象に投与することを伴う。いくつかの実施形態において、増殖性疾患はがんである。いくつかの実施形態において、増殖性疾患は良性新生物である。

【０２６５】

本明細書で開示される方法及び使用は、本開示の化合物または本明細書で説明される組成物のいずれかの有効量を、がんを有するまたはがんを有するリスクがある対象に投与することを伴う。いくつかの実施形態において、がんは、がん幹細胞の存在によって特徴づけられる。いくつかの実施形態において、がんは、幹細胞を含むか、幹細胞を伴うか、または幹細胞に関連している。いくつかの実施形態において、対象は、がん療法（例えば、化学療法、免疫療法、手術、放射線照射）を受けたことがあるか、または現在受けている。対象が、疾患または障害（例えば、がん）を有する「リスクがある」とみなされるかどうかは、熟練した開業医によって判断することができる。

【０２６６】

ある特定の実施形態において、がんは結腸直腸癌である。結腸直腸癌は、結腸内または直腸内に発生するがんである。これらのがんは、がんの発生場所に応じて結腸癌または直腸癌と称されることもある。結腸癌及び直腸癌は、いくつかの共通する特徴があるため、一緒に分類されることが多い。ほとんどの結腸直腸癌は、結腸または直腸の内層上での成長として開始する。結腸直腸癌（ＣＲＣ）サブタイピングコンソーシアムは、６つの独立した分子分類体系を、遺伝子発現データに基づき、コンセンサス分子サブタイプ（ＣＭＳ：Ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｕｂｔｙｐｅ）として知られる、４つの異なる群を有する１つのコンセンサスシステムに統合した。ＣＭＳを決定し、エピゲノム、トランスクリプトーム、微小環境、遺伝、予後、及び臨床上の特徴と関連づけた。ＣＭＳ１サブタイプは、免疫原性及び超変異性である。ＣＭＳ２腫瘍は、ＷＮＴ－β－カテニン経路によって活性化され、概してより高い全生存率と関連する。ＣＭＳ３は、代謝性がん表現型を特徴とする。ＣＭＳ４がんは、最も低い生存率と関連し、強力な間質遺伝子シグネチャーを有する。分子サブタイプＣＭＳ２及びＣＭＳ４は、最高レベルの胚性シグナル伝達を示す。[11]

【０２６７】

ある特定の実施形態において、がんは胃癌である。胃癌は、胃で開始するがんである。胃癌は、長年にわたりゆっくりと発生する傾向がある。真のがんが発生する前に、胃の内層（粘膜）に前がん性の変化が生じることが多い。このような早期の変化が症状を引き起こすことはめったにないため、検出されないことが多い。胃癌のタイプとしては、腺癌、リンパ腫、胃腸管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、カルチノイド腫瘍、扁平上皮癌、小細胞癌、及び平滑筋肉腫が挙げられる。最近、Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ（ＴＣＧＡ）プロジェクトは、胃癌の４つの分子サブタイプ：エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ）、ゲノム的安定（ＧＳ）、及び染色体不安定性（ＣＩＮ）を明らかにした。ＧＳ（ゲノム的安定）及びＣＩＮ（染色体不安定性）分子サブタイプは、胃癌サブタイプ全体における遺伝子発現パターンの包括的分析による測定にお

いて、最高レベルの胚シグナル伝達を示す。[12,13]

【０２６８】

ある特定の実施形態において、対象は追加の療法を投与されている。ある特定の実施形態において、対象は、（例えば、本明細書で説明される化合物または組成物を投与する前、投与すると同時に、及び／または投与した後、）追加の療法をさらに投与（同時投与）される。追加の療法は、本明細書で説明される化合物または組成物とは異なる。ある特定の実施形態において、追加の治療は、単独の場合、有効ではないか、または、本明細書で説明される方法もしくは使用において、本明細書で説明される化合物もしくは組成物と共に（例えば、その前、それと同時、及び／またはその後に）同時投与する場合と比較して、有効性が低い。

【０２６９】

有効量を達成するために必要な本開示の化合物の正確な量は、対象によって、例えば、対象の種、年齢、及び全身状態、副作用または障害の重症度、本開示の特定の化合物の同一性、投与様式などに応じて変動する。

【０２７０】

有効量は、単回用量（例えば、経口用単回用量）または複数回用量（例えば、経口用複数回用量）に含めることができる。ある特定の実施形態において、複数回用量が対象に投与される場合、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数回用量のうちの任意の２つの用量は、異なるまたは実質的に同じ量の本明細書で説明される薬剤を含む。

【０２７１】

ある特定の実施形態において、複数回用量が対象に投与される場合、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数回用量を対象に投与する頻度、または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、１日に３回用量、１日に２回用量、１日に１回用量、２日に１回用量、３日に１回用量、１週間に１回用量、２週間に１回用量、３週間に１回用量、または４週間以上に１回用量である。ある特定の実施形態において、複数回用量が対象に投与される場合、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数回用量の最初の投与から最後の投与の間の期間は、１日、２日、４日、１週間、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、６ヵ月、９ヵ月、１年、２年、３年、４年、５年、７年、１０年、１５年、２０年、または対象、組織、もしくは細胞の生涯である。ある特定の実施形態において、複数回用量の最初の投与から最後の投与の間の期間は、３ヵ月、６ヵ月、または１年である。ある特定の実施形態において、複数回用量の最初の投与から最後の投与の間の期間は、対象、組織、または細胞の生涯である。

【０２７２】

本明細書で説明されるいずれの組成物も、治療有効量で投与することができる。いくつかの実施形態において、方法及び使用は、本明細書で説明されるいずれかの化合物を含む組成物を、対象の特定の部位において化合物の所望の量（例えば、治療有効量）を達成するように投与することを含む。いくつかの実施形態において、方法及び使用は、本明細書で説明されるいずれかの化合物を含む組成物を、対象の腫瘍部位において化合物の所望の量（例えば、治療有効量）を達成するように投与することを含む。

【０２７３】

薬用量は、化合物における所望の局所レベルを達成するように適切に調整することができる。

【０２７４】

「用量」及び「薬用量」は、本明細書では互換的に使用される。いくつかの実施形態において、対象に投与される化合物の量は、本明細書で説明される本開示の化合物約０．１μｇ～１μｇ、０．００１ｍｇ～０．０１ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．１ｍｇ、０．１ｍｇ～１ｍｇ、１ｍｇ～３ｍｇ、３ｍｇ～１０ｍｇ、１０ｍｇ～３０ｍｇ、３０ｍｇ～１００ｍｇ、１００ｍｇ～３００ｍｇ、３００ｍｇ～１，０００ｍｇ、または１ｇ～１０ｇ（両端値を含む）である。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される用量は、独立的に、本明細書で説明される本開示の化合物１ｍｇ～３ｍｇ（両端値を含む）を含む。あ

る特定の実施形態において、本明細書で説明される用量は、独立的に、本明細書で説明される本開示の化合物３ｍｇ～１０ｍｇ（両端値を含む）を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される用量は、独立的に、本明細書で説明される本開示の化合物１０ｍｇ～３０ｍｇ（両端値を含む）を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で説明される用量は、独立的に、本明細書で説明される本開示の化合物３０ｍｇ～１００ｍｇ（両端値を含む）を含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、対象に、本明細書で説明されるいずれか１つの組成物の初回用量が投与され、次に、本明細書で説明されるいずれかの組成物の１つ以上の追加用量が投与される。いくつかの実施形態において、初回用量は、１つ以上の追加用量と比較して異なる量の、本明細書で説明されるいずれかの化合物を含むことができる。いくつかの実施形態において、初期用量は、１つ以上の追加用量よりも高い用量である（例えば、本明細書で説明されるいずれか１つの化合物をより多く含む）。

【０２７６】

本明細書で説明される用量範囲は、提供された組成物を成人に投与するための指針を提供する。例えば、小児または青年に投与する量は、医療実施者または当業者が決定することができ、この量は成人に投与する量より少ない場合も同じ場合もある。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される用量は、体重７０ｋｇの成人に対する用量である。

【０２７７】

がんの治療における有効性は、例えば、１つ以上のがん細胞の成長、複製、増殖、転移、及び／または遺伝子発現プロファイルを決定することにより、測定することができる。そのため、有効量とは、臨床医によって毒物学的に許容でき、かつ有効であるとみなされる量である。

【０２７８】

特定の理論に束縛されるものではないが、本明細書で開示される化合物は、胚性細胞及び／または胚性細胞の特徴を示す細胞の分化を誘導すると考えられている。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される方法及び使用は、再生医療または再生療法を必要とする対象に、本明細書で説明されるいずれかの組成物を有効量で投与することを伴う。いくつかの実施形態において、対象は、機能不全のまたは異常な細胞、組織、及び／または臓器における１つ以上の生物学的機能の回復または改善を必要としている。いくつかの実施形態において、対象は、組織操作及び臓器再生を必要としている。いくつかの実施形態において、本明細書で説明される組成物は、損傷の可能性がある細胞、組織、及び／または臓器を再生または分化する。いくつかの実施形態において、対象は、脳外傷（例えば、脳の組織または細胞への外傷または損傷）及び／または中枢神経系への傷害（例えば、中枢神経系の組織または細胞への外傷または損傷）を経験し、当該組織または細胞の修復を必要としている。いくつかの実施形態において、対象は、心臓外傷（例えば、心臓の組織または細胞への外傷または損傷）を経験しており、当該組織または細胞の修復を必要としている。

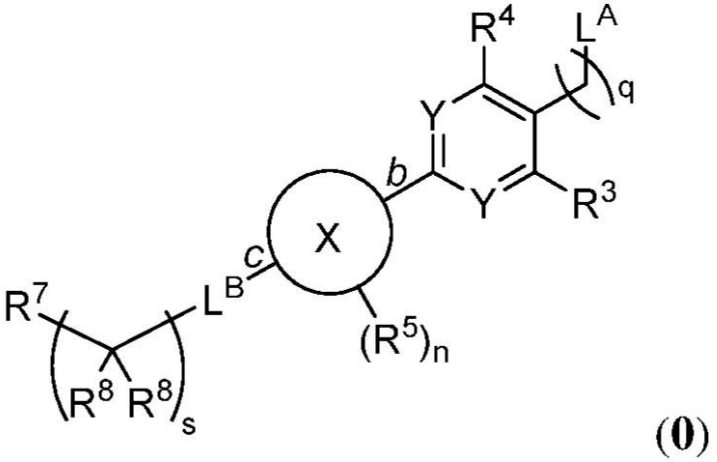
【０２７９】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明されるいずれかの組成物の投与は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）、非経口（ｐａｒｅｎｔａｌ）投与、皮下投与、筋肉内投与、経粘膜投与、経皮投与、皮内投与、膣内投与、腹腔内投与、局所投与、経鼻投与、頬側投与、舌下投与；血液及び／またはリンパ供給を介した気管内局所投与、及び／または患部への直接投与によるものである。

【０２８０】

本開示は、がんを治療する方法であって、対象に、式（０）の化合物：

【化３６３】



(0)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、式中、

$L^A$は、－Ｎ（$R^2$）（$L^1R^1$）または－Ｃ（＝Ｏ）$NR^1R^2$であり、

$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、

$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、

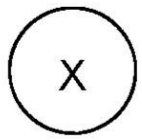
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員または６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、

ｑは０または１であり、

Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、

$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、

【化３６４】

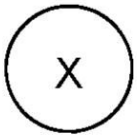


は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または

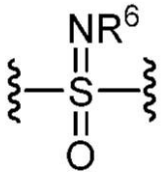
【化３６５】



であり、
結合ｂ及び結合ｃは、
【化３６６】

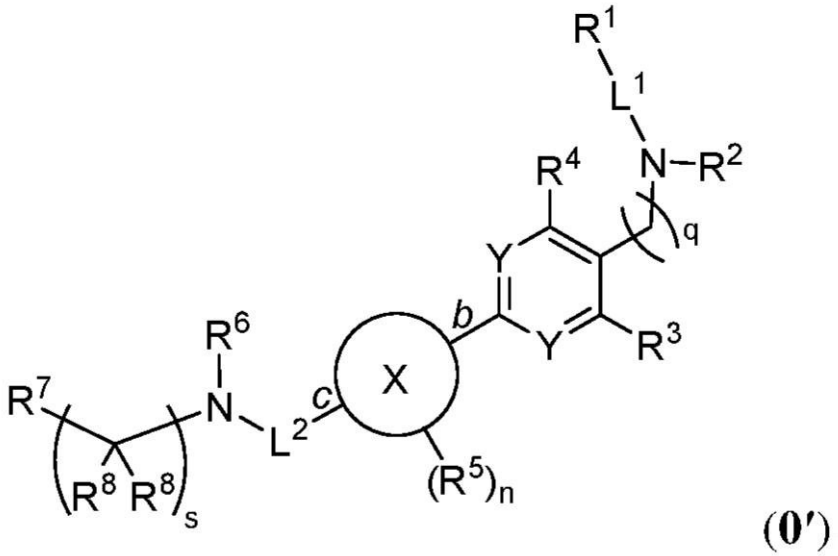


がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルの場合は互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^B$は、－Ｎ（$R^6$）$L^2$－または－$L^2$Ｎ（$R^6$）－であり、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－、
【化３６７】




、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
各$R^6$は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
ｓは０または１であり、

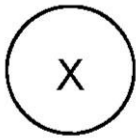
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
$R^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－CNである。
【０２８１】
ある特定の態様において、本開示はさらに、がんを治療する方法であって、対象に、式（０’）の化合物：
【化３６８】



(0′)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、式中、
$L^1$は、単結合または－C（＝O）－であり、
$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$L^1$が－C（＝O）－である場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－$OR^a$、－$N(R^a)_2$、または－CNであり、
$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、

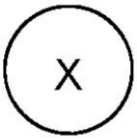
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員または６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
ｑは０または１であり、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ$R^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
【化３６９】



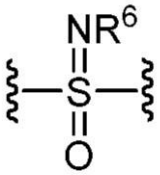

は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または
【化３７０】



であり、
結合ｂ及び結合ｃは、
【化３７１】

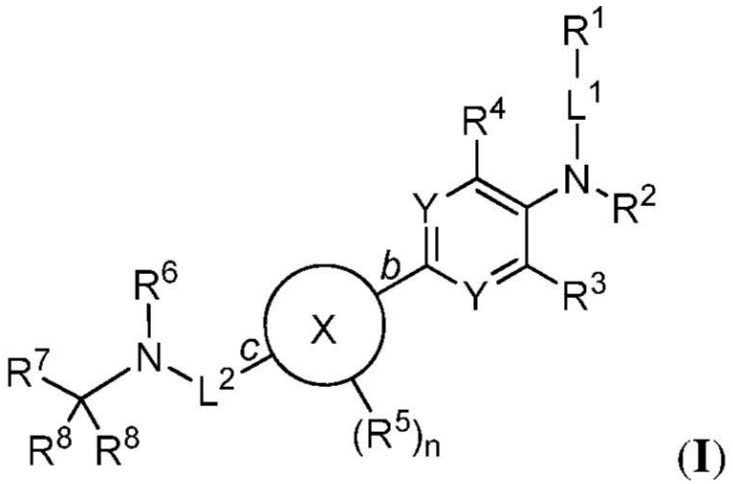



がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルの場合は互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ$R^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－、
【化３７２】




、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
各$R^6$は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

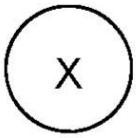
ｓは０または１であり、
Ｒ$^{7}$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
Ｒ$^{8}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮである。
【０２８２】
また、本開示は、がんを治療する方法であって、対象に、式（Ｉ）の化合物：
【化３７３】



(I)

またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、方法も提供し、式中、
Ｌ$^{1}$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｌ$^{1}$が単結合の場合、Ｒ$^{1}$は、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
Ｌ$^{1}$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ$^{1}$は、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換Ｃ$_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
Ｒ$^{2}$は、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
Ｒ$^{3}$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{a}$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、Ｒ$^{2}$及びＲ$^{3}$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員または６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣＲ$^{4}$であり、
Ｒ$^{4}$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$、または－ＣＮであり、

【化３７４】




は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、アゼチジニル、－Ｃ≡Ｃ－、または

【化３７５】

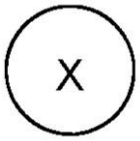


であり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
$R^6$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
$R^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。

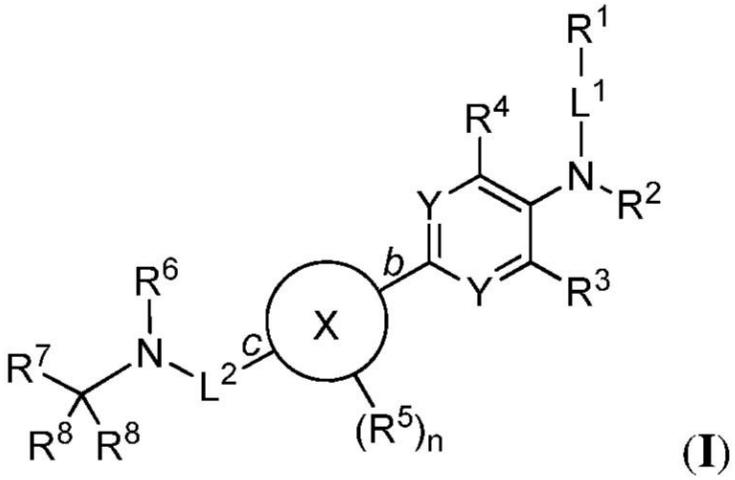
【０２８３】

「治療及び防止の方法」のある特定の実施形態において、
$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、

$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員または６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ$R^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
【化３７６】

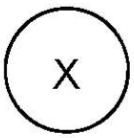



は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ$R^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
$R^6$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
$R^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ$R^a$、－Ｎ（$R^a$）$_2$、または－ＣＮである。
【０２８４】
ある特定の態様において、本開示は、がんを治療する方法であって、対象に、式（Ｉ）の化合物：
【化３７７】




(I)

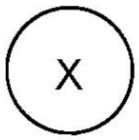
またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、式中、
$L^1$は、単結合または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
$L^1$が単結合の場合、$R^1$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、または置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、
$R^2$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキルまたは窒素保護基であり、
$R^3$は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
$R^a$の各事例は独立的に、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、
あるいは、$R^2$及び$R^3$はそれらの介在する原子と連結して、置換または非置換５員または６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
Ｙの各事例は独立的に、ＮまたはＣ$R^4$であり、
$R^4$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
【化３７８】




は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、
結合ｂ及び結合ｃは、互いにメタまたはパラであり、
$R^5$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮであり、
ｎは、原子価が許容する限り、０、１、２、３、または４であり、このとき、ｎが１、２、３、または４である場合、$R^5$が窒素原子に結合する事例はなく、
$L^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、
$R^6$は、水素、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルケニル、置換もしくは非置換$C_{2-6}$アルキニル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～１３員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換６～１１員単環式もしくは二環式アリール、置換もしくは非置換５～１１員単環式もしくは二環式ヘテロアリール、または窒素保護基であり、
$R^7$は、置換もしくは非置換３～７員単環式カルボシクリル、置換もしくは非置換３～７員単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換５もしくは６員単環式ヘテロアリールであり、
$R^8$の各事例は独立的に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換$C_{1-6}$アルキル、－ＯＲ$^a$、－Ｎ（Ｒ$^a$）$_2$、または－ＣＮである。
【０２８５】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$L^1$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^a$、$R^4$、Y、

【化３７９】




、結合ｂ及び結合ｃ、$R^5$、ｎ、$L^2$、$R^6$、$R^7$、ならびに$R^8$は、「化合物」セクションで説明されている通りである。

【０２８６】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$L^1$が単結合である場合、$R^1$は水素である。「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は置換$C_{1-6}$アルキルである。「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$L^1$が－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、$R^1$は非置換$C_{1-6}$アルキル（例えば、ＭｅまたはＥｔ）である。

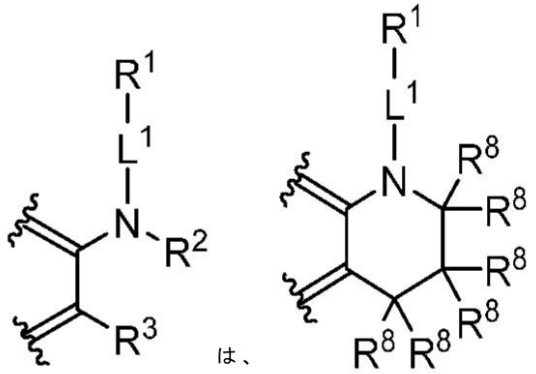
【０２８７】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$R^3$は水素である。

【０２８８】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$は、それらの介在する原子と連結して、置換または非置換６員単環式ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、$R^2$及び$R^3$は、それらの介在する原子と連結して、非置換６員単環式ヘテロシクリルを形成する。「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、

【化３８０】



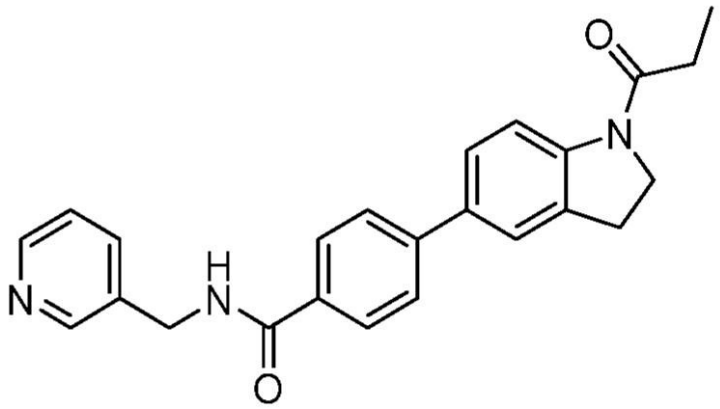

は、

である。

【０２８９】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式

【化３８１】

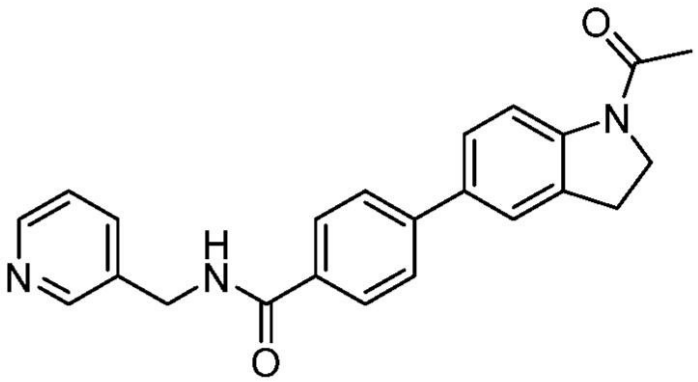


の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０２９０】

「治療及び防止の方法ならびに使用」セクションのある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式

【化３８２】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグである。

【０２９１】

追加の方法

本開示は、細胞を本開示の化合物の有効量に接触させるための方法も提供する。本開示は、細胞を本開示の化合物の有効量に接触させるための使用も提供する。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明されるいずれかの化合物をｉｎ　ｖｉｖｏで、例えば生物の体内で細胞に接触させる。いくつかの実施形態において、本明細書で説明されるいずれかの化合物をｉｎ　ｖｉｔｒｏで、例えば細胞培養物内で細胞に接触させる。いくつかの実施形態において、本明細書で説明されるいずれかの化合物をｅｘ　ｖｉｖｏで細胞に接触させる。これは、接触させる前に生物から細胞を取り出すことを意味する。当業者には明らかであるように、細胞という用語は、単一の細胞及び細胞の集団を意味するように使用することができる。いくつかの実施形態において、細胞集団は、細胞集団中の１つ以上の細胞を再生または分化させるために、本明細書で説明されるいずれかの化合物に接触させる。いくつかの実施形態において、細胞集団は、例えば診断及び／または治療目的において、個別化医療で使用するために、本明細書で説明されるいずれかの化合物に接触させる。

【０２９３】

概して、当技術分野で知られている任意の細胞を本明細書で説明される方法及び使用で使用することができる。いくつかの実施形態において、細胞は、細胞株の細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は、生物（例えば、対象）から得られる。いくつかの実施形態において、細胞はがん細胞（例えば、がん幹細胞）である。いくつかの実施形態において、細胞は幹細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は胚性幹細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は誘導多能性幹細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は神経細胞（例えば、神経幹細胞）である。いくつかの実施形態において、細胞は成体幹細胞（例えば、胃幹細胞または腸幹細胞）である。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、方法及び使用はさらに、細胞の成長を阻害することを含む。他の実施形態において、方法及び使用は、細胞を殺滅することを含む。いくつかの実施形態において、細胞は幹細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は、がん幹細胞、胚性幹細胞、誘導多能性幹細胞、神経幹細胞、または成体幹細胞からなる群より選択される。ある特定の実施形態において、細胞はがん幹細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は胚性幹細胞である。ある特定の実施形態において、本開示は、本開示の化合物の有効量で、細胞の成長を阻害する及び／または細胞を殺滅する方法及び使用を提供する。ある特定の態様において、細胞の成長を阻害する及び／または細胞を殺滅することは、がんを含めた増殖性疾患の治療に有用である。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、方法及び使用はさらに、細胞の１つ以上の胚性特性のレベルを測定または評価することを含む。いくつかの実施形態において、細胞の１つ以上の胚性特性のレベルは、細胞を本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させた後に評価される。いくつかの実施形態において、細胞を本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させた後の１つ以上の胚性特性のレベルは、参照試料の、または細胞を組成物に接触させる前の１つ以上の胚性特性のレベルと比較される。いくつかの実施形態において、細胞を本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させることは、細胞の１つ以上の胚性特性を低減する。いくつかの態様において、本明細書で説明される方法及び使用は、細胞が、本明細書で説明される組成物を用いた治療に対し感受性を有する（ｓｕｓｐｅｃｔｉｂｌｅ）かどうかを判定するために使用することができる。いくつかの実施形態において、細胞を、本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させた後に１つ以上の胚性特性のレベルが低減した場合、細胞は、組成物を用いた治療に対し感受性を有すると判定される。いくつかの実施形態において、細胞を本明細書で説明されるいずれかの組成物と接触させた後に１つ以上の胚性特性のレベルが低減した場合、組成物は、細胞に関連する疾患または障害に対する候補であると判定される。

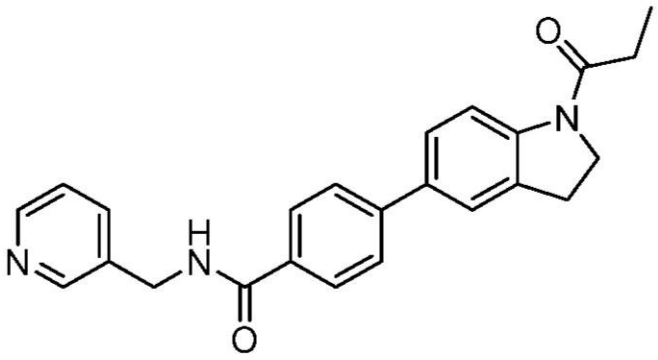
【０２９６】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される方法及び使用は、再生医療に使用することができる。いくつかの実施形態において、細胞を、本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させて、分化及び／または細胞の１つ以上の胚性特性の喪失を促進する。いくつかの実施形態において、細胞を、本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させて、細胞の再生能力を促進する。いくつかの実施形態において、細胞を、本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させることは、細胞の再生能力を増強する。いくつかの実施形態において、細胞を、本明細書で説明されるいずれかの組成物に接触させることは、細胞集団（例えば、組織または臓器）を再生する。いくつかの実施形態において、再生された細胞集団（例えば、組織または臓器）は、対象に投与または移植することができる。いくつかの実施形態において、対象は、細胞の取得元と同じ対象である。いくつかの実施形態において、対象は、細胞の取得元とは異なる対象である（例えば、自家移植）。いくつかの実施形態において、対象は、細胞の取得元とは異なるが、同じ種に属する対象である（例えば、同種移植）。いくつかの実施形態において、対象は、細胞の取得元とは異なり、かつ異なる種に属する対象である（例えば、異種移植）。

【実施例】

【０２９７】
本開示をより十分に理解できるようにするため、以下の実施例を示す。本出願で説明される合成及び生物学的実施例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、方法、及び使用を説明するために示すものであり、いかなる形においてもそれらの範囲を限定するものとして解釈すべきではない。
【０２９８】
実施例１．ＡＧＳ細胞における動態学的細胞生存率
ＰＲＯＭＥＧＡのＲｅａｌＴｉｍｅ Ｇｌｏ ＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔで提供されるＮａｎｏＬｕｃルシフェラーゼ及びＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅを含む培地に、９６ウェルプレートのウェル当たり約５０，０００個のＡＧＳ細胞を播種した。平板培養から４時間後、細胞をＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）、または漸減濃度で２０、１０、５、及び２．５μＭの最終濃度を達成する本開示の化合物で処置した。ＳｙｎｅｒｇｙＨＴＸプレートリーダーを３０ミリ秒積分で用いて１６～２０時間ごとに発光単位（ＲＬＵ）を測定した（図１参照）。
【０２９９】
実施例２．ヒトマイクロアレイ試験
ＡＧＳヒト胃腺癌細胞を、化合物Ｉ－１またはＤＭＳＯのみ（陰性対照として）で２日間処置した。２日後、ＲＮＡを化合物Ｉ－１処置細胞及びＤＭＳＯ処置細胞から２連で単離し、ＡＦＦＹＭＥＴＲＩＸ ＣＬＡＲＩＯＭ Ｓマイクロアレイを用いてマイクロアレイ分析にかけた。データは、化合物Ｉ－１処置細胞に対する倍数変化として表されており、負の値は、ＤＭＳＯ処置細胞よりも化合物Ｉ－１処置細胞の方が高かった遺伝子を表し、正の値は、化合物Ｉ－１処置細胞よりもＤＭＳＯ処置細胞の方が高かった遺伝子を表す。値は、２連の試料を平均したものである。発現が化合物Ｉ－１に応答して上方または下方のいずれかに３倍より大きく変化した遺伝子をデータに含めた。
【０３００】
表１は、ＡＧＳヒト胃癌細胞株を化合物Ｉ－１で処置したときに上方調節される遺伝子のリストを示している（下記参照）。負の数は、薬物処置時に上方調節された倍数を示す。正の数は、薬物処置時に下方調節された倍数を示す。全体として、これらのデータは、腫瘍抑制遺伝子の再活性化と、腫瘍促進遺伝子の発現減少とを表すものであった。例えば、ＤＵＳＰ１０、ＮＲ１Ｄ１、及びＰｅｒ１はいずれも、制御不能な細胞増殖を防止する腫瘍抑制活性を有することが示され、これら３つ全ての遺伝子の発現が化合物Ｉ－１処置によって大幅に増加した。加えて、Ｃｈａｃ１、ＰＣＫ２、及びＳＬＣ７Ａ１１はいずれも、腫瘍促進活性を有することと、より危険で致命的ながん形態と関連することとが示され、これら３つの遺伝子は、この分析の測定では最も強力に抑制された３つの遺伝子であった。このモデルを支持するデータには他の例が存在するが、全体的なモデルは、化合物Ｉ－１が腫瘍抑制遺伝子の発現を増加させ、腫瘍促進遺伝子の発現を減少させるというものであった。

【化３８３】



I-1

【０３０１】

【表３０】

表1

| 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 |
|---|---|---|---|---|---|
| DUSP10 | -27.17 | RHOV | -4.66 | TKT | -3.56 |
| NR1D1 | -23.3 | TIAL1 | -4.62 | SQSTM1 | -3.5 |
| AKR1C1 | -16.86 | PRSS22 | -4.6 | PADI1 | -3.48 |
| PER1; MIR6883 | -16.75 | EPHA4 | -4.56 | SUSD6 | -3.48 |
| ABHD4 | -15.57 | TMEM2 | -4.49 | DHCR24 | -3.44 |
| HMOX1 | -14.23 | LNX1 | -4.32 | TAF5 | -3.41 |
| FGA | -13.67 | SQLE | -4.32 | MTSS1L | -3.41 |
| MICB | -12.71 | SQSTM1 | -4.27 | NEURL3 | -3.41 |
| DBP | -10.5 | AKR1B10 | -4.25 | SC5D | -3.39 |
| HMGCS1 | -9.9 | UGDH | -4.16 | RYBP | -3.38 |
| MSMO1 | -9.47 | TNFSF13B | -4.12 | F2RL1 | -3.37 |
| DHCR7 | -8.77 | FGG | -4.11 | NFAT5 | -3.32 |
| AKR1C3 | -8.57 | CA5B | -4.1 | PVRL4 | -3.32 |
| INSIG1 | -8.5 | CXCL17 | -4.1 | JAG1 | -3.31 |
| ACSS2 | -8.4 | LYPD3 | -4.09 | CSF1 | -3.31 |
| BHLHE40 | -7.94 | IL1RN | -4.04 | OTUD1 | -3.29 |
| FDFT1 | -7.56 | OVOL1 | -4.01 | NSDHL | -3.29 |
| ZNF114 | -7.07 | DNMBP | -4 | ZSWIM6 | -3.28 |
| AKR1C2 | -6.95 | BCL2L11 | -4 | SPATA5 | -3.26 |
| ARHGEF3 | -6.93 | SAT2 | -3.99 | MID1 | -3.25 |
| PDGFRL | -6.65 | MYLIP; MIR4639 | -3.88 | CBFA2T2 | -3.24 |
| RBM26 | -6.5 | FAM160A1 | -3.86 | LPIN1; MIR548S | -3.22 |
| TEF | -6.45 | TGFBR3 | -3.86 | OCLM | -3.22 |
| HK1 | -6.34 | SEC24D | -3.84 | GNE | -3.21 |
| STK17B | -6.26 | DNAJB5 | -3.84 | ILF2 | -3.2 |
| MXD1 | -6.23 | MVD | -3.82 | PSCA | -3.18 |
| ARRDC3 | -5.99 | RAB30 | -3.82 | GALM | -3.17 |
| RASSF5 | -5.9 | PCDH7 | -3.81 | LEMD1 | -3.16 |
| FASN | -5.82 | EYA3 | -3.81 | ANO6 | -3.15 |
| IDI1 | -5.77 | CDA | -3.79 | AVPI1 | -3.14 |
| SLN | -5.63 | KAT6B | -3.77 | POLR2L | -3.14 |

【表３１】

| 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 |
|---|---|---|---|---|---|
| CREBRF | -5.55 | PGM2L1 | -3.76 | ZNRF3 | -3.14 |
| ACAT2 | -5.41 | CDC42EP4 | -3.75 | PLK2 | -3.13 |
| HSPA1A; HSPA1B | -5.34 | PLPP3 | -3.74 | INPP5D | -3.12 |
| RND1 | -5.3 | SLC25A25 | -3.73 | MVK | -3.11 |
| EFNA1 | -5.15 | PIM1 | -3.7 | G6PD | -3.11 |
| TMPRSS2 | -5.06 | EBP | -3.69 | CDKN1A | -3.11 |
| HSPA1B; HSPA1A | -5.04 | CNNM2 | -3.68 | DNAJB4 | -3.09 |
| NFKBIA | -4.97 | MICA | -3.66 | PRDM1 | -3.06 |
| GRHL3 | -4.96 | LIPG | -3.65 | AKR1B15 | -3.05 |
| NEU1 | -4.89 | OSGIN1 | -3.63 | REG1A | -3.05 |
| SLC20A1 | -4.87 | YBX1 | -3.62 | MT1E | -3.03 |
| SLC30A1 | -4.84 | RSRP1 | -3.61 | RRAGC | -3.01 |
| GDF15 | -4.83 | JAK2 | -3.6 | NR1D2 | -3.01 |
| LY6D | -4.81 | FAM46C | -3.6 | BCL6 | -3.01 |
| HMGCR | -4.8 | HHLA2 | -3.59 | TRIM24 | -3.01 |
| FAM46A | -4.76 | CCNG2 | -3.58 | TMEM263 | -3.01 |
| CYP51A1 | -4.74 | GATSL2 | -3.58 | MT1L | -3 |
| HSPB8 | -4.71 | PVRL1 | -3.57 | EDN2 | -3 |

【０３０２】

表２は、ＡＧＳヒト胃癌細胞株を化合物Ｉ－１で処置したときに下方調節される遺伝子のリストを示している。

【０３０３】

【表３２】

表２

| 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 |
|---|---|---|---|
| STAMBPL1 | 3 | PKDCC | 3.89 |
| NCOA5 | 3 | ZCCHC8 | 3.9 |
| FAM216A | 3 | PTER | 3.93 |
| NPIPA7; NPIPA8; PKD1P1 | 3.01 | HIST2H4A; HIST2H4B | 3.94 |
| CDC7 | 3.01 | RNF170; MIR4469 | 3.95 |
| HIST1H4D | 3.02 | PTPRB | 3.96 |
| YAE1D1 | 3.02 | STPG1 | 3.97 |
| SLC38A1 | 3.03 | EEF2KMT | 4.01 |
| HIST1H3A | 3.04 | GSTM4 | 4.02 |
| REG4 | 3.04 | SLC1A5 | 4.04 |
| DEPTOR | 3.05 | ZC3H8 | 4.04 |
| MINA | 3.05 | ZNF518A | 4.12 |
| RBBP9 | 3.05 | RFXAP | 4.14 |
| HIST1H2BE | 3.05 | HIST2H3D | 4.21 |
| NPIPA2 | 3.06 | BRCA1 | 4.22 |
| LGALS4 | 3.06 | PSPH | 4.23 |

【表３３】

| 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 - 倍数変化 |
|---|---|---|---|
| HIST1H2BK | 3.06 | HIST1H1C | 4.26 |
| CDX2 | 3.07 | GTPBP2 | 4.3 |
| CCDC138 | 3.07 | C17orf80 | 4.3 |
| HIST2H2AA4; HIST2H2AA3 | 3.08 | RBCK1 | 4.36 |
| FAIM | 3.09 | S100P | 4.36 |
| HIST1H2BB | 3.09 | FAM27E3 | 4.39 |
| HIST1H2BH | 3.09 | METTL4 | 4.39 |
| GRB10 | 3.1 | C5orf28 | 4.4 |
| LMO4 | 3.1 | PRIM1 | 4.42 |
| NEDD4 | 3.11 | HIST1H3I | 4.49 |
| AARS | 3.12 | SH2B3 | 4.5 |
| NPIPA5 | 3.15 | IZUMO1 | 4.5 |
| CTNS | 3.16 | ZBED8 | 4.58 |
| KLHL5 | 3.17 | HMMR | 4.62 |
| NPIPA3 | 3.17 | IFT88 | 4.63 |
| THOC1 | 3.18 | MB21D2 | 4.66 |
| FAM86C1 | 3.18 | CDH11 | 4.69 |
| MIR17HG; MIR17; MIR18A; MIR19A; MIR19B1; MIR20A; MIR92A1 | 3.18 | ARHGEF2 | 4.73 |
| RASGRP3 | 3.19 | IL20RB | 4.75 |
| SLC7A1 | 3.19 | ST6GALNAC3 | 4.78 |
| ZNF780B | 3.19 | HIST1H3D; HIST1H2AD | 4.82 |
| ZNF780B | 3.19 | HIST1H2BJ | 4.83 |
| NPIPA8 | 3.2 | ZNF302 | 4.83 |
| NCOA7 | 3.2 | FIGNL1 | 4.84 |
| HIST2H2AA3; HIST2H2AA4 | 3.2 | WARS | 4.85 |
| SYNPO | 3.2 | HIST1H1B | 4.91 |
| RASIP1 | 3.21 | JDP2 | 4.94 |
| SHMT2 | 3.22 | BTC | 5.04 |
| GARS | 3.24 | MAT2A | 5.04 |
| HIST1H4H | 3.25 | HIST1H2AG | 5.06 |
| GSTM2 | 3.25 | HIST1H1D | 5.18 |
| XPA | 3.25 | IGF2BP3 | 5.34 |
| DMBT1 | 3.25 | SLC46A1 | 5.39 |
| MTHFD2 | 3.26 | HIST1H2BL | 5.51 |
| CEBPG | 3.29 | CARS | 5.53 |
| IARS | 3.29 | HOXB9 | 5.66 |
| ZFAND1 | 3.29 | HIST1H4A | 5.75 |
| TMEM218 | 3.29 | NUPR1 | 5.76 |
| ORAOV1 | 3.3 | HIST1H2AI | 5.81 |
| UNC93A | 3.31 | TUBE1 | 5.83 |

【表３４】

| 遺伝子記号 | I-1<br>倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1<br>倍数変化 |
|---|---|---|---|
| CCDC125 | 3.31 | MOCOS | 5.87 |
| SETMAR | 3.32 | HIST1H2AE | 5.92 |
| ERICH2 | 3.35 | HIST1H3B | 5.94 |
| PKD1; MIR6511B2;<br>MIR6511B1 | 3.36 | NOX1 | 6.01 |
| DCLRE1A | 3.36 | SERPINB8 | 6.07 |
| TADA2A | 3.37 | IFRD1 | 6.11 |
| AKTIP | 3.39 | HIST1H3F | 6.21 |
| GEN1 | 3.39 | ATF5; MIR4751 | 6.55 |
| C12orf4 | 3.45 | EIF4EBP1 | 6.66 |
| FAM111B | 3.46 | HIST1H2AB | 6.88 |
| FUT1 | 3.48 | HIST1H2AM; HIST1H3J | 6.91 |
| PDK1 | 3.5 | SLC7A5 | 7.31 |
| TSEN15 | 3.5 | ASS1 | 7.34 |
| XRCC2 | 3.5 | CRNDE | 7.6 |
| HIST1H2AK | 3.52 | HIST1H3H | 7.63 |
| KIF21B | 3.52 | SLC6A9 | 7.78 |
| FAM86B1 | 3.53 | PSAT1 | 7.92 |
| LYRM7 | 3.58 | HIST1H2BI | 8.02 |
| IRAK1BP1 | 3.59 | TNFRSF9 | 8.19 |
| H1F0 | 3.59 | SLC43A1 | 8.25 |
| SLCO1B3 | 3.61 | SLC1A4 | 8.26 |
| WBP4 | 3.63 | AJUBA | 8.65 |
| SLC16A4 | 3.65 | HIST2H3A; HIST2H3C | 8.95 |
| KIF15 | 3.66 | HIST1H3G | 9.34 |
| EFHC1 | 3.67 | HIST2H3A | 10.31 |
| EXOSC8 | 3.68 | TFF1 | 11.81 |
| HAX1 | 3.68 | CTH | 12.23 |
| C14orf79 | 3.68 | HIST1H2BM | 12.33 |
| C4BPB | 3.69 | CYP1A1 | 12.34 |
| GPX8 | 3.7 | INHBE | 12.74 |
| FILIP1L | 3.7 | ASNS | 12.78 |
| HIST1H2AL; HIST1H2BN | 3.72 | DDIT4 | 14.73 |
| PYROXD1 | 3.74 | SLC7A11 | 15.27 |
| PHLDB2; PLCXD2 | 3.75 | PCK2 | 17.83 |
| HIST1H1E | 3.75 | CHAC1 | 43.64 |
| HIST1H2BF | 3.75 | | |
| DDIT3 | 3.76 | | |
| PKD2 | 3.76 | | |
| HIST1H2AJ | 3.77 | | |
| MARS; MIR6758 | 3.79 | | |
| HIST2H4B; HIST2H4A | 3.79 | | |

【表３５】

| 遺伝子記号 | I-1 -<br>倍数変化 | 遺伝子記号 | I-1 -<br>倍数変化 |
|---|---|---|---|
| HIST1H2BG | 3.8 | | |
| LRRC8D | 3.82 | | |

【０３０４】

実施例３．ＡＧＳ細胞における動態学的細胞生存率

化合物Ｉ－１において、様々な異なるタイプのヒトのがんに由来するさらなる１２種の細胞株の成長を阻害する能力を試験した。胃腺癌及び胃腸管間質細胞の成長を強力に阻害すること（実施例１に示される胃腺癌のデータ、表３に示される胃腸管間質腫瘍のデータ）に加えて、化合物Ｉ－１は、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、膵臓癌、胃腸管間質及び卵巣腺癌細胞にも最も強力な効果を及ぼした。例示的な結果を表３に示す。結果は、がん細胞の成長を５０％阻害した化合物Ｉ－１の最低濃度であるＩＣ$_{50}$値として列挙されている。

【０３０５】

【表３６】

表３．

| 細胞株 | がんのタイプ | $IC_{50}$(μM) |
|---|---|---|
| IGROV-1 | 卵巣腺癌 | 4.54 |
| NCI-H69 | 小細胞肺癌 | 1.50 |
| RL | 非ホジキンリンパ腫 | 0.13 |
| MCF-7 | 乳癌 | 6.00 |
| Colo205 | デュークスタイプD、結腸直腸腺癌 | >10 |
| DLD-1 | デュークスタイプC、結腸直腸腺癌 | >10 |
| MiaPaca-2 | 膵臓癌 | 3.38 |
| PC-3 | 前立腺腺癌 | 5.52 |
| A549 | 肺腺癌 | >10 |
| CFPAC-1 | 膵臓腺癌 | 8.24 |
| UACC-62 | 黒色腫 | >10 |
| A498 | 腎臓癌 | >10 |
| GIST T1 | 胃腸管間質腫瘍 | 0.98 |

【０３０６】

実施例４～１０及び１１で用いられている一般的方法

別段の定めがない限り、実施例４～１０及び１１は、このサブセクションで説明される一般的方法に従って実施した。

【０３０７】

ＲＴ－ｑＰＣＲ

およそ２．５×１０$^{5}$個のＡＧＳ細胞を、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）またはＤＭＳＯ中１０μＭの化合物Ｉ－１で４日間処置した。ＺｙｍｏのＱｕｉｃｋ ＲＮＡ－Ｍｉｃｒｏｐｒｅｐを製造業者の指示に従って用いて、細胞を溶解しＲＮＡを抽出した。ＭｕＬＶ逆転写酵素（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ，ＵＳＡ）を用いて１００ｎｇのＲＮＡを逆転写した。Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ Ｍｘ３００５Ｐで２ｕｌのｃＤＮＡ及びＮＥＢのＬｕｎａ Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ｑＰＣＲ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘを用いてｑＰＣＲを実施した。

【０３０８】

肝細胞毒性アッセイ

ＸｅｎｏＴｅｃｈから、灌流の翌日の９６ウェルプレートに入った新鮮な初代ＣＤ－１マウス肝細胞を入手した。ＯｐｔｉＣｕｌｔｕｒｅ Ｈｅｐａｔｏｃｙｔｅ Ｍｅｄｉａを用いて３７℃で２４時間回復させた後、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）または１０μＭの化合物Ｉ－１のいずれかを含む培地を４日間毎日置き換えた。ＰＲＯＭＥＧＡのＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ ２．０ Ｋｉｔを用いて、製造業者の指示に従って細胞生存率を測定した。ＳｙｎｅｒｇｙＨＴＸプレートリーダーを１秒積分で用いて発光を測定した。

【０３０９】
動態学的細胞生存率
ＰＲＯＭＥＧＡのＲｅａｌＴｉｍｅ Ｇｌｏ ＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔで提供されるＮａｎｏＬｕｃルシフェラーゼ及びＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅを含む培地に、９６ウェルプレートのウェル当たり約５０，０００個のＡＧＳ細胞を播種した。平板培養から４時間後、細胞をＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）、または漸減濃度で２０、１０、５、及び２．５μＭの最終濃度を達成する化合物Ｉ－１で処置した。ＳｙｎｅｒｇｙＨＴＸプレートリーダーを３０ミリ秒積分で用いて１６～２０時間ごとに発光単位（ＲＬＵ）を測定した。
【０３１０】
吸収、分布、代謝、及び排泄（ＡＤＭＥ）プロファイリング
血漿安定性。ＤＭＳＯ溶液中に供給した試料を用いて、ＱｕｉｎｔａｒａＢｉｏの安定性アッセイによって血漿安定性を決定した。簡潔に説明すると、最終濃度１μＭの化合物を、マウス血漿の存在下３７℃で２連でインキュベートした。４つの異なる時点において、各ウェルに、内部標準物質を含む３００μＬのクエンチ溶液（５０％アセトニトリル、５０％メタノール、及び０．０５％ギ酸、３７℃に加温）を添加した。プレートを密封し、ボルテックスし、４０００ｒｐｍで１５分間、４℃で遠心分離した。上清をＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析用の新たなプレートに移した。Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０ＡＤ ＬＣ Ｐｕｍｐ ｓｙｓｔｅｍに接続したＡＢ Ｓｃｉｅｘ ＡＰＩ ４０００装置を用いて、全ての試料をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで分析した。代謝の程度は、０分間の対照反応インキュベートと比較した試験化合物の消失として計算した。化合物濃度に対し初速度を計算し、$t_{1/2}$値の決定に使用した。
【０３１１】
ミクロソーム安定性。ＤＭＳＯ溶液中に供給した試料を用いて、ＱｕｉｎｔａｒａＢｉｏの安定性アッセイによってミクロソーム安定性を決定した。簡潔に説明すると、アッセイは、３７℃において９６ウェルマイクロタイタープレートで実施した。３ｍＭのＭｇＣｌ$_2$を含む１００ｍＭのリン酸カリウムｐＨ７．４緩衝液中最終濃度１μＭの試験化合物、０．５ｍｇ／ｍＬの肝臓マイクロソームタンパク質、ならびに１ｍＭのＮＡＤＰＨ及び／または１ｍＭのウリジン５’－ジホスホ－α－Ｄ－グルクロン酸（ＵＤＰＧＡ）（アラメチシンを含む）を含む反応混合物（２５μＬ）をインキュベートした。各時点（０．２５、０．５、１、２、４、６、８、及び２４分）において、各ウェルに、内部標準物質を含む１５０μＬのクエンチ溶液（１００％アセトニトリル及び０．１％ギ酸）を移した。プレートを密封し、４０００ｒｐｍで１５分間、４℃で遠心分離した。上清をＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析用の新たなプレートに移した。Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０ＡＤ ＬＣ Ｐｕｍｐ ｓｙｓｔｅｍに接続したＡＢ Ｓｃｉｅｘ ＡＰＩ ４０００装置を用いて、全ての試料をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで分析した。代謝の程度は、０分の時間インキュベートと比較した試験化合物の消失として計算した。化合物濃度に対し初速度を計算し、$t_{1/2}$値の決定、続いて固有クリアランスＣＬｉｎｔ＝（０．６９３）（１／$t_{1/2}$（分））（肝臓ｇ／体重ｋｇ）（ｍＬインキュベート／マイクロソームタンパク質ｍｇ）（マイクロソームタンパク質４５ｍｇ／肝臓重量ｇ）の決定に使用した。
【０３１２】
動態学的溶解度。ＤＭＳＯ溶液中に供給した試料を用いたＱｕｉｎｔａｒａＢｉｏの溶解度アッセイにより、溶解度を決定した。簡潔に説明すると、１０ｍＭの化合物Ｉ－１を適切な量の緩衝液（ＰＢＳ、ｐＨ７．４）で希釈し、振とうによって１．５時間混合し、次に真空濾過を行った。次いで、ＵＶ検出を備えた逆相ＨＰＬＣを介して試料をアッセイした。定量化は、１００％のＤＭＳＯに溶解した原薬の系列希釈で構築した３点標準曲線を参照することによって達成した。
【０３１３】
薬物動態プロファイル
化合物Ｉ－１の薬物動態プロファイルは、新規に調製した製剤を用いて、雄ＣＤ１マウ

ス（ｎ＝３）に１００ｍｇ／ｋｇを強制経口投与した後に決定した。投薬後１５分、３０分、ならびに１、２、４、６、８、及び２４時間時に、背側中足静脈からおよそ０．０２５ｍＬの血液を収集した。薬物の血漿中濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳ法によって分析した。

【０３１４】

最大耐用用量試験

化合物Ｉ－１の最大耐用用量プロファイルは、新規に調製した製剤を用いて、雌ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスにビヒクル対照（ｎ＝３）または化合物Ｉ－１（ｎ＝９）のいずれかを強制経口投与した後に決定した。動物に５０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３）、２５ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３）、または１２ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３）を連続５日間投与し、その後さらに５日間臨床観察を行った。

【０３１５】

実施例４．

ＡＧＳ胃癌細胞を、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）または１０μＭの化合物Ｉ－１のいずれかで４日間処置した。ＲＮＡを単離し、ＲＴ－ｑＰＣＲによってｏｃｔ４　ＲＮＡレベルを測定した。例示的な結果を図２に示す。

【０３１６】

実施例５．

ＡＧＳ胃癌細胞を、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）または１０μＭの化合物Ｉ－１のいずれかで４日間処置した。ＲＮＡを単離し、ＲＴ－ｑＰＣＲによってｎａｎｏｇ　ＲＮＡレベルを測定した。例示的な結果を図３に示す。

【０３１７】

実施例６．

正常で健康なマウス肝細胞を、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）または１０μＭの化合物Ｉ－１で４日間処置した。総ＡＴＰ濃度の測定値として発光読出し値を示すＣＥＬＬＴＩＴＥＲ　ＧＬＯ試薬を用いて、細胞の健康状態を測定した。例示的な結果を図４に示す。

【０３１８】

実施例７．

ＡＧＳ胃癌細胞を、ＤＭＳＯのみ（薬物処置なし）または様々な濃度の化合物Ｉ－１（２．５μＭ、５μＭ、１０μＭ、及び２０μＭを含む）のいずれかで４日間処置した。細胞数及び健康状態の測定値として発光読出し値を示すＲＥＡＬＴＩＭＥ－ＧＬＯ　ＭＴ　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙを用いて、細胞の健康状態及び複製を測定した。例示的な結果を図５に示す。

【０３１９】

実施例８．

化合物Ｉ－１における選択化学的特性を測定した。ｐＨ１．２または７．４いずれかの水溶液で溶解度を測定した。マウス肝臓マイクロソーム安定性は、測定された半減期（$t_{1/2}$（分））として収載し、血漿安定性は、４時間後にマウス血漿中に残存する化合物Ｉ－１のパーセンテージとして列挙した。例示的な結果を図６に示す。

【０３２０】

実施例９．

マウスに１００ｍｇ／ｋｇの単回ＰＯ（経口）注射を行った後、血漿中の化合物Ｉ－１の濃度を２４時間にわたって測定した。例示的な結果を図７に示す。半減期はおよそ６時間であった。

【０３２１】

実施例１０．

ヌードＢＡＬＢ／ｃマウスを１日１回、ビヒクル対照か、または５０ｍｇ／ｋｇの化合物Ｉ－１、２５ｍｇ／ｋｇの化合物Ｉ－１、もしくは１２．５ｍｇ／ｋｇの化合物Ｉ－１のいずれかで５日間（経口）処置した。マウス３頭をビヒクル対照、マウス３頭を化合物Ｉ－１に用いた。マウスを合計１０日間モニターし、全体的な健康状態を評価するために体重を測定した。例示的な結果を図８に示す。

【０３２２】
実施例１１．ＡＧＳ細胞における動態学的細胞生存率
化合物Ｉ－１において、様々な異なるタイプのヒトのがんに由来するさらなる１１種の細胞株の成長を阻害する能力を試験した。例示的な結果を表４に示す。結果は、がん細胞の成長を５０％阻害した化合物Ｉ－１の最低濃度であるＩＣ$_{50}$値として列挙されている。
【０３２３】
【表３７】

表４．

| 細胞株 | がんのタイプ | $IC_{50}$（μM） |
|---|---|---|
| SW620 | 結腸 | 2.79 |
| MM.1R | 造血性-B細胞骨髄腫 | 5.44 |
| Ramos(RA 1) | 造血性-バーキットB細胞リンパ腫 | 3.41 |
| SU-DHL-10 | 造血性-大細胞型B細胞リンパ腫 | 2.61 |
| HepG2 | 肝臓 | 4.02 |
| NCI-H520 | NSCLC | 3.66 |
| RL95-2 | 子宮/子宮内膜 | 2.5 |
| Thp1 | ヘム(急性単球性白血病) | 5.17 |
| NALM-6 | ヘム(前駆B細胞白血病、ALL) | 0.675 |
| Raji | ヘム(バーキットリンパ腫) | 2.52 |
| SR | ヘム(大細胞型免疫芽球性リンパ腫-B細胞またはT細胞の起源は不明) | 0.489 |

【０３２４】
実施例１２．例示的な化合物の調製
化合物Ｉ－１５２、Ｉ－１５６、Ｉ－１５７、Ｉ－１６０、Ｉ－１６８、Ｉ－１７１、Ｉ－１７４、Ｉ－１７５、Ｉ－１７６、Ｉ－１７８、Ｉ－１７９、Ｉ－１８０、及びＩ－１８１を商用ベンダーから購入した。
【０３２５】
以下のＬＣ－ＭＳ法（分析）を、化合物Ｉ－２１５、Ｉ－２２４、Ｉ－２２５、Ｉ－２２７、Ｉ－２２８、Ｉ－２３０、Ｉ－２３１、Ｉ－２３２、Ｉ－２４１、Ｉ－２４６、Ｉ－２４８、Ｉ－２５２、Ｉ－２５７、Ｉ－２５８、Ｉ－２６０、Ｉ－２６３、Ｉ－２６４、Ｉ－２７１、Ｉ－２７２、Ｉ－２８４、Ｉ－２８５、及びＩ－２９６の調製で使用した。
【０３２６】
方法１（ＬＣ－ＭＳ）２ｍｉｎ＿ｌｏｗ＿３＿９７＿ＢＥＨ：ＬＣ／ＭＳシステム：ＳＱＤ質量分析計に接続したＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ；カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ内径、１．７μｍパッキング直径）；移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、移動相Ｂ：アセトニトリル中０．１％ギ酸；勾配：０．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．５分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．９分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；２．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．０５ｍｌ／分；カラム温度：４０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ～３５０ｎｍ；ＭＳ条件：イオン化モード：交互スキャンポジティブ及びネガティブエレクトロスプレー（ＥＳ＋／ＥＳ－）；スキャン範囲：１００～１０００ＡＭＵ。
【０３２７】
方法２（ＬＣ－ＭＳ）：２ｍｉｎ＿ｈｉｇｈ＿３＿９７＿ＢＥＨ：ＬＣ／ＭＳシステム：ＳＱＤ質量分析計に接続したＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ；カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ内径、１．７μｍパッキング直径）；移動相Ａ：重炭酸アンモニウムの１０ｍＭ水溶液（アンモニアでｐＨ１０に調整）、移動相Ｂ：

アセトニトリル；勾配：０．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．５分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．９分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；２．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．０５ｍｌ／分；カラム温度：４０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ～３５０ｎｍ；ＭＳ条件：イオン化モード：交互スキャンポジティブ及びネガティブエレクトロスプレー（ＥＳ＋／ＥＳ－）；スキャン範囲：１００～１５００ＡＭＵ。

【０３２８】

方法５（ＬＣ－ＭＳ）：１２ｍｉｎ＿ｌｏｗ＿３＿９７＿ＢＥＨ：ＬＣ／ＭＳシステム：ＳＱＤ質量分析計に接続したＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ；カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ内径、１．７μｍパッキング直径）；移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、移動相Ｂ：アセトニトリル中０．１％ギ酸；勾配：０．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．５分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１１．５分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１２．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．０５ｍｌ／分；カラム温度：４０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ～３５０ｎｍ；ＭＳ条件：イオン化モード：交互スキャンポジティブ及びネガティブエレクトロスプレー（ＥＳ＋／ＥＳ－）；スキャン範囲：１００～１５００ＡＭＵ。

【０３２９】

方法６（ＬＣ－ＭＳ）：１２ｍｉｎ＿ｈｉｇｈ＿３＿９７＿ＢＥＨ：ＬＣ／ＭＳシステム：ＳＱＤ質量分析計に接続したＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ；カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ内径、１．７μｍパッキング直径）；移動相Ａ：重炭酸アンモニウムの１０ｍＭ水溶液（アンモニアでｐＨ１０に調整）、移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：０．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１．５分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１１．５分　３％　Ａ、９７％　Ｂ、流量０．９ｍｌ／分；１２．０分　９７％　Ａ、３％　Ｂ、流量０．０５ｍｌ／分；カラム温度：４０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ～３５０ｎｍ；ＭＳ条件：イオン化モード：交互スキャンポジティブ及びネガティブエレクトロスプレー（ＥＳ＋／ＥＳ－）；スキャン範囲：１００～１５００ＡＭＵ。

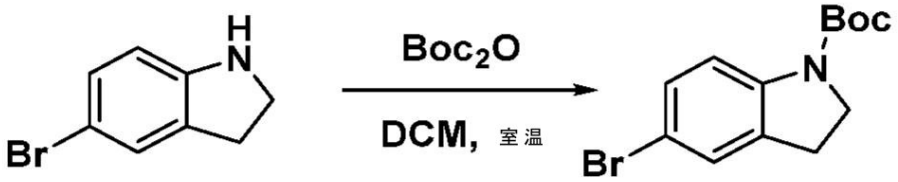
【０３３０】

４－（１－アセチルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４２）の合成

【０３３１】

５－ブロモインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化３８４】



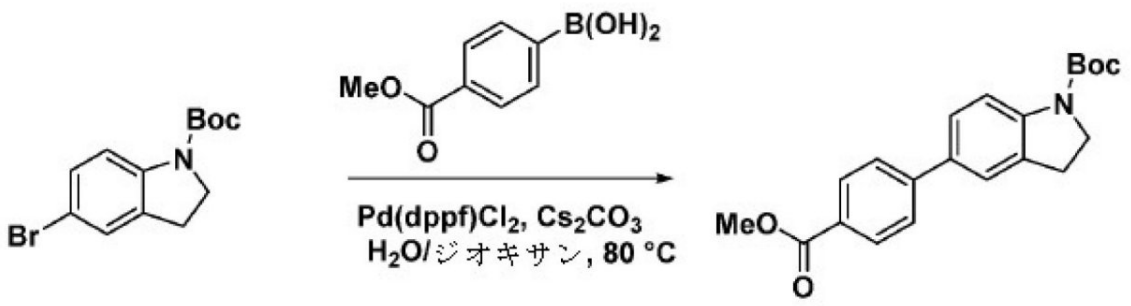

【０３３２】

手順Ａ：５－ブロモインドリン（１０．０ｇ、５０．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中混合物に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１１．２ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、真空中で濃縮して、５－ブロモインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の油として得た（１８．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２９７．１２／２９９．３３．

【０３３３】

５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化３８５】



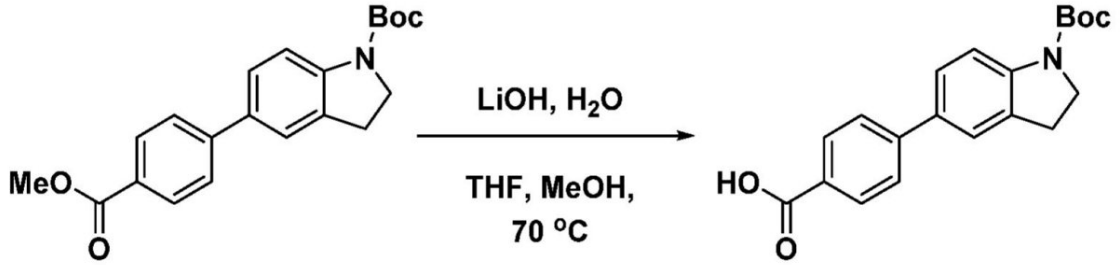

【０３３４】

手順Ｂ：５－ブロモインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８．０ｇ、５０．８ｍｍｏｌ）のジオキサン／$H_2O$（１３５ｍＬ）中混合物に、（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（１３．２ｇ、７６．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（４．２ｇ、５．１ｍｍｏｌ）、及び$Cs_2CO_3$（４９．４ｇ、１５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２０時間撹拌し、次いでＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の固体として得た（１１．２ｇ、６２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$ ＝ ２９８．１４．

【０３３５】

４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化３８６】



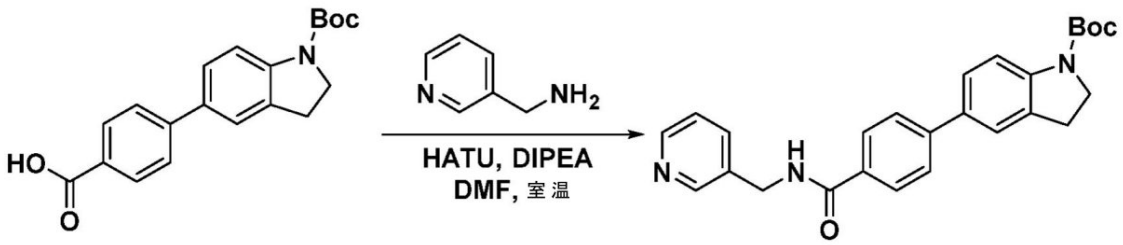

【０３３６】

手順Ｃ：５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ　１：１（６０ｍＬ）中混合物に、ＬｉＯＨ（１Ｎ、３０ｍｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で３時間撹拌した。次いでこれを真空中で濃縮し、水性ＨＣｌ（１Ｎ）で酸性化した。濾過後、固体を乾燥して、４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（５．６ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$ ＝ ２８４．０９．

【０３３７】

５－（４－（（ピリジン－３－イルメチル）カルバモイル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化３８７】



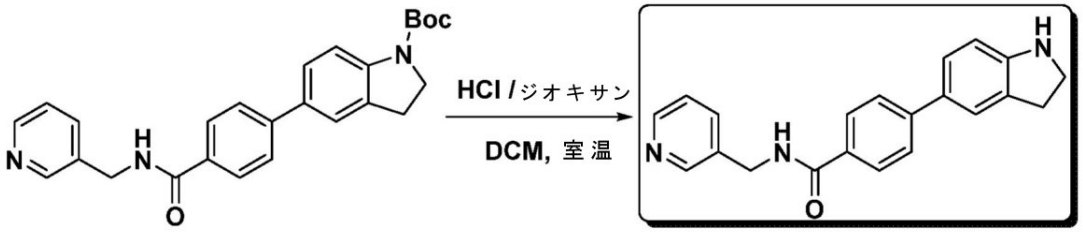

【０３３８】

手順Ｄ：４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－５－イル）安息香酸（３．０ｇ、８．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中混合物に、ピリジン－３－イルメタンアミン（１．１ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５．０ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３．４ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、５－（４－（（ピリジン－３－イルメチル）カルバモイル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを固体として得た（３．２ｇ、８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝４３０．２８．

【０３３９】

４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドの調製

【化３８８】



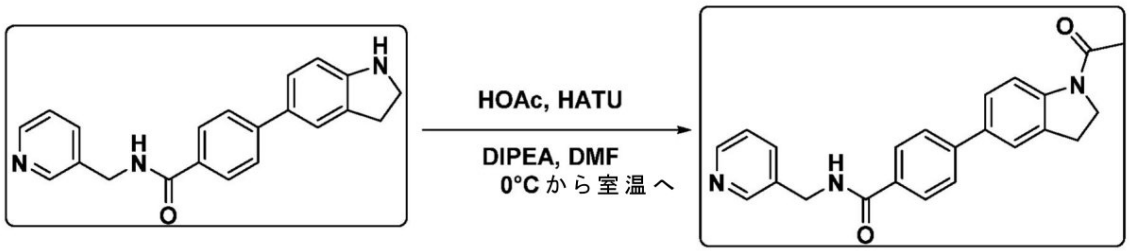

【０３４０】

手順Ｅ：５－（４－（（ピリジン－３－イルメチル）カルバモイル）フェニル）インドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物に、ジオキサン（４Ｎ、２０ｍＬ）中ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して赤色の固体を得た（２．４ｇ）。残渣（１００ｍｇ）を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％のＭｅＣＮ）により精製して、４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（２７ｍｇ、３５％）。

【０３４１】

４－（１－アセチルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４２）の調製

【化３８９】




【０３４２】

手順Ｄに従い、４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｃ（３６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、試薬を０℃で添加し、反応混合物を室温まで加温した。（１－アセチルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（４７ｍｇ、２５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７２．２１．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０６（ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９２（ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，Ｊ＝９．０，５．１Ｈｚ，３Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，Ｊ＝７．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．

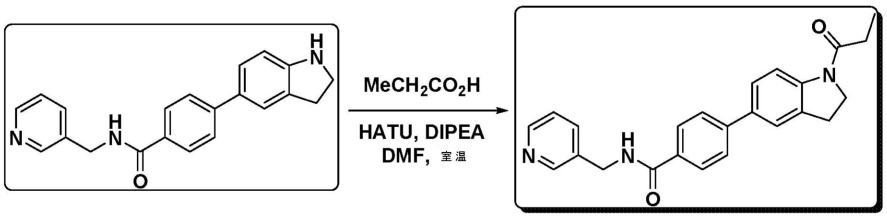
【０３４３】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４３）の合成

【０３４４】

３．４．１　４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４３）の調製

【化３９０】




【０３４５】

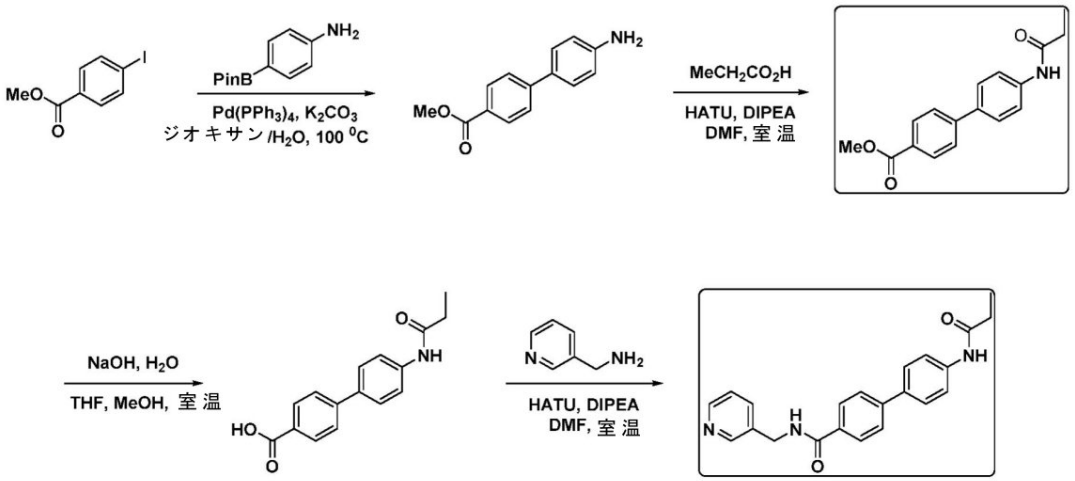
一般手順Ｄに従い、４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（１．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（３４０ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（６９０ｍｇ、３６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８６．２３．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１７－９．０９（ｍ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７１（ｍ，５．２Ｈｚ，３Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）

，３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４６】

４’－プロピオンアミド－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－４４）の合成

【化３９１】




【０３４７】

４－ヨード安息香酸メチル（３．０ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、４－（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（３．０３ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、及び$K_2CO_3$（３．２ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／$H_2O$（２５／５　ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．３３ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を１００℃で１０時間撹拌した。次いでこれをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４’－アミノ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを白色の固体として得た（２．５ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２２０．１９．

【０３４８】

一般手順Ｄに従い、４’－アミノ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（２．４ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（１．１８ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）から出発して、４’－プロピオンアミド－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを白色の固体として単離した（２．１ｇ、７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２８４．１４．

【０３４９】

４’－プロピオンアミド－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２／２ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（３．５ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。これをＨＣｌ　４Ｎで酸性化し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４’－プロピオンアミド－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸を白色の固体として得た（１５０ｍｇ、７９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２７０．０９．

【０３５０】

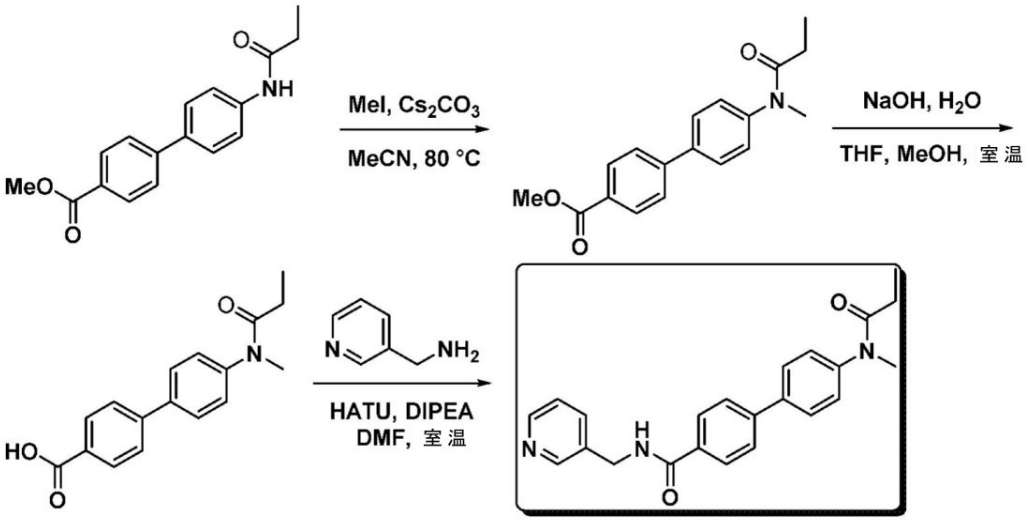
化合物Ｉ－４４は、一般手順Ｄに従い、４’－プロピオンアミド－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（９１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）から出発して調製した。分取ＨＰＬＣによる精製により、４’－プロピオンアミド－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフ

ェニル］－４－カルボキサミドを白色の固体として得た（３２ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６０．２５．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．００（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．６５（ｍ，７Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５１】

４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－４５）の合成

【化３９２】




【０３５２】

４’－プロピオンアミド－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．３６ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（０．２２ｍＬ、３．５４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を８０℃で１０時間撹拌した。次いでこれをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを白色の固体として得た（４７５ｍｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９８．１４．

【０３５３】

４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２／２ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（３．４ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。次いでこれをＨＣｌ　４Ｎで酸性化し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸を白色の固体として得た（１４０ｍｇ、７３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８４．１４．

【０３５４】

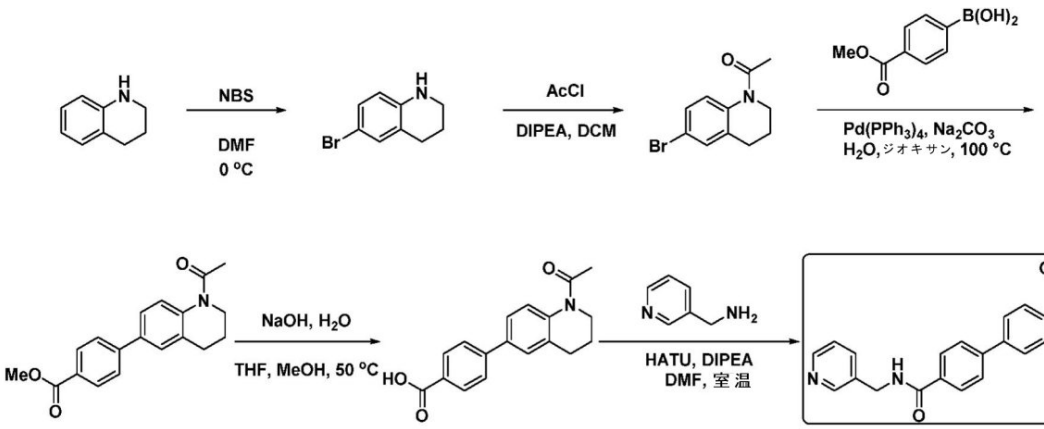
一般手順Ｄに従い、４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（１４０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（８２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から出発して、４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドを

白色の固体として単離した（３０ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７４．３０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１７（ｔ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．９０－７．６６（ｍ，５Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．３２－１．８９（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５５】

４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４６）の合成

【化３９３】




【０３５６】

１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（２．０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（２．６７ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いでこれをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリンを黄色の油として得た（３．１ｇ、９７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２１２．０８／２１４．０８．

【０３５７】

６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（１３．１ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６．５ｍＬ、３６．５ｍｍｏｌ）の０℃のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、ＡｃＣｌ（１．７２ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、次に水でクエンチした。これをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮して、１－（６－ブロモ－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オンを薄黄色の油として得た（３．３３ｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２５４．０６／２５６．０６．

【０３５８】

１－（６－ブロモ－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（１．０８ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８５０ｍｇ、８．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（１０／２ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（４６６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１０時間撹拌した。次いでこれをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（１．２５ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１０．１３．

【０３５９】

手順Ｆ：４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）安

息香酸メチル（５００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（２．１ｍＬ、８．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌し、ＨＣｌ（４Ｎ）で酸性化し、次いでＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）安息香酸を白色の固体として得た（４４５ｍｇ、９３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９６．１５．

【０３６０】

一般手順Ｄに従い、４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（６６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（５３ｍｇ、２７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８６．２５．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．１７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，２Ｈ）．

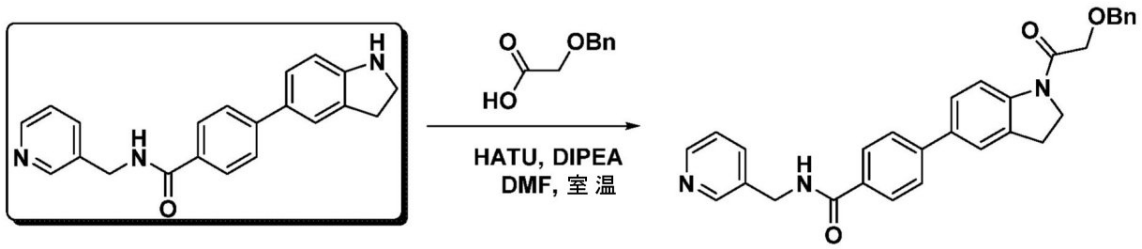
【０３６１】

４－（１－（２－ヒドロキシアセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４７）の合成

【０３６２】

４－（１－（２－（ベンジルオキシ）アセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドの調製

【化３９４】



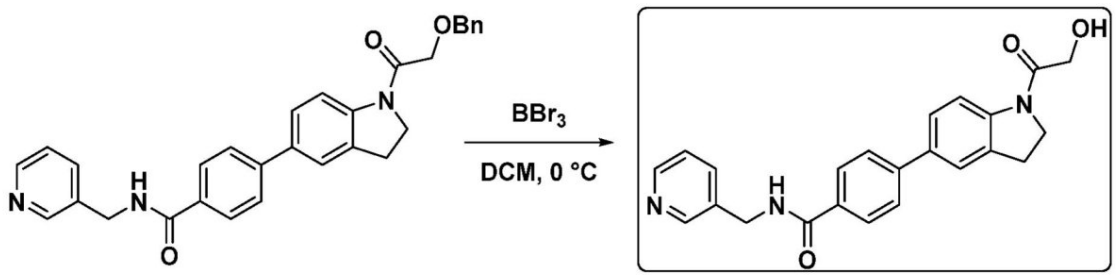

【０３６３】

一般手順Ｄに従い、４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び２－（ベンジルオキシ）酢酸（６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－（２－（ベンジルオキシ）アセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１４０ｍｇ、６５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$＝４７８．３２．

【０３６４】

４－（１－（２－ヒドロキシアセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４７）の調製

【化３９５】




【０３６５】

４－（１－（２－（ベンジルオキシ）アセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（１００ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、$BBr_3$（２６２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、$N_2$下、０℃で２時間撹拌した。水性$NaHCO_3$でクエンチした後、混合物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％　ＭｅＣＮ）により精製して、４－（１－（２－ヒドロキシアセチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１５ｍｇ、１８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８８．６１．$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ９．１４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８２－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｓ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）．

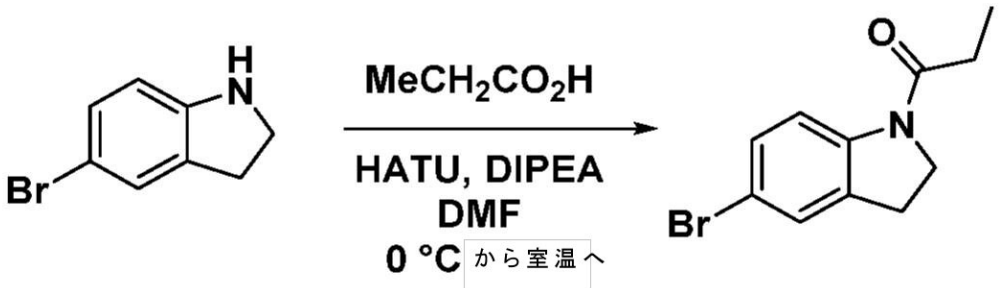
【０３６６】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉ－４８）の合成

【０３６７】

１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

【化３９６】



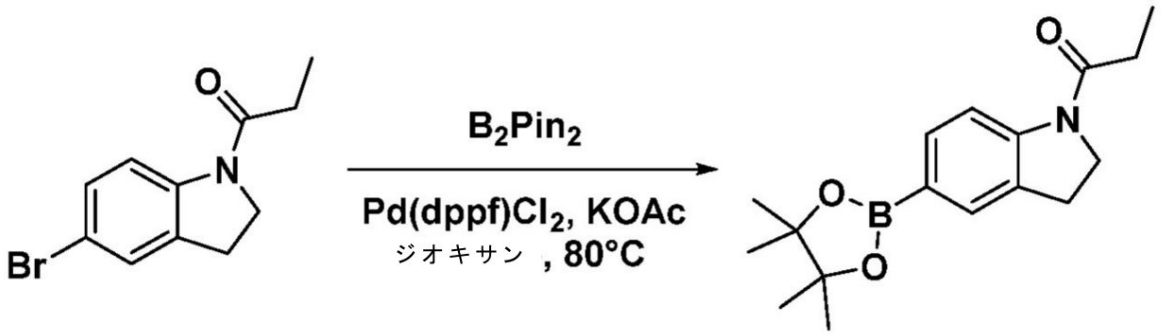

【０３６８】

一般手順Ｄに従い、５－ブロモインドリン（３．０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（１．３７ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、試薬を０℃で添加し、反応混合物を室温まで加温した。１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オンを白色の固体として単離した（３．０ｇ、７８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝２５３．０１，２５５．５２．

【０３６９】

１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

【化３９７】



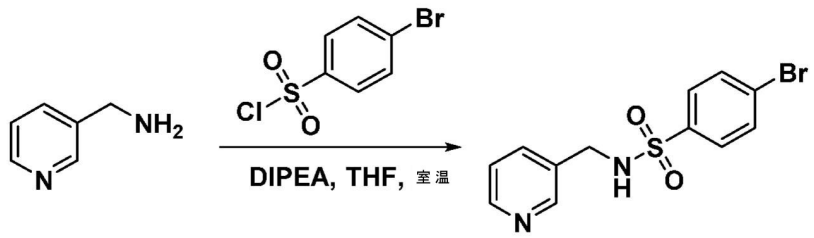

【０３７０】

手順Ｇ：１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（１．５ｇ、５．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）中混合物に、$B_2Pin_2$（１．６５ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（２４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１．７ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２０時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オンを黄色の固体として得た（８００ｍｇ、４５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$ ＝ ２５４．２０．

【０３７１】

４－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化３９８】



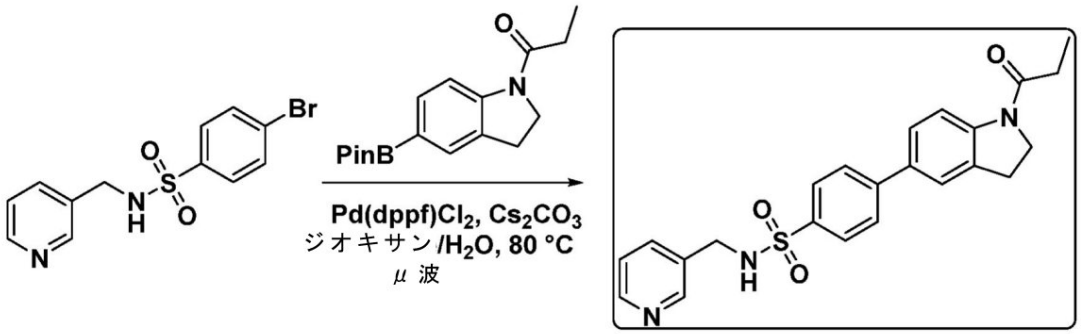

【０３７２】

４－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物に、ピリジン－３－イルメタンアミン（９２．９ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０３．１ｍｇ、２．３４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。これを水でクエンチし、ブラインで洗浄し、ＥＡで抽出した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、４－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミドを黄色の固体として得た（１４０ｍｇ、５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$ ＝ ３２６．０２，３２８．３３．

【０３７３】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉ－４８）の調製

【化３９９】




【０３７４】

手順Ｂに従い、４－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミド（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オンから出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、８０℃で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％　ＭｅＣＮ）により精製して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンゼンスルホンアミドを白色の固体として得た（１８ｍｇ、１３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝４２２．２３．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ８．４７－８．４０（ｍ，２Ｈ），８．３１－８．２５（ｍ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１３（ｍ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，４Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，Ｊ＝１１．３，３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，Ｊ＝７．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３７５】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４９）の合成

【０３７６】

４－（インドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４００】



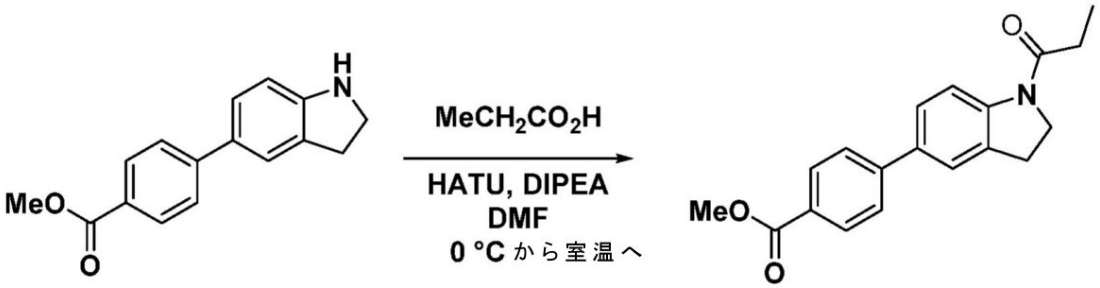

【０３７７】

手順Ｅに従って、４－（インドリン－５－イル）安息香酸メチルを固体として得た（１．５ｇ、９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$＝２５４．１４．

【０３７８】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４０１】



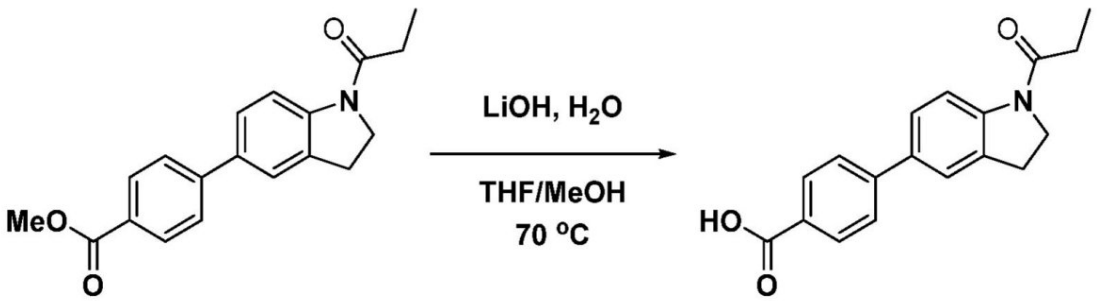

【０３７９】

一般手順Ｄに従い、４－（インドリン－５－イル）安息香酸メチル（４．８ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（１．７ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、試薬を０℃で添加し、反応混合物を室温まで加温した。４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを固体として単離した（４．４ｇ、７５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$ ＝ ３１０．１４．

【０３８０】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化４０２】



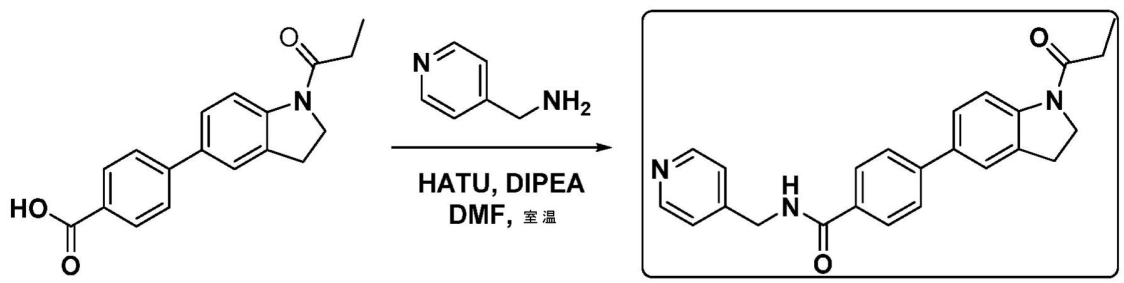

【０３８１】

手順Ｃに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（１．８ｇ、５．８ｍｍｏｌ）から４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（中間体Ｂ）を白色の固体として得た（１．３ｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$ ＝ ２９６．０９．

【０３８２】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－４９）の調製

【化４０３】




【０３８３】

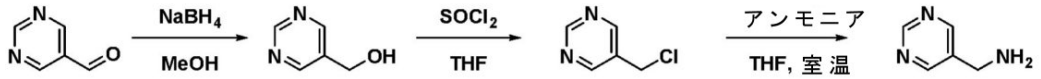
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン－４－イルメタンアミン（４４ｍｇ、０．４１ｍ

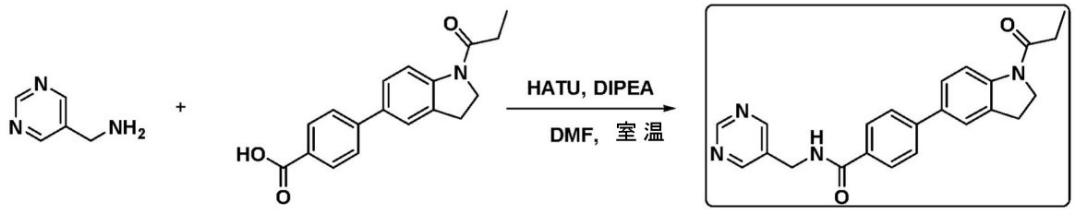
ｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（７０ｍｇ、５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８６．２２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５－８．４５（ｍ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９３（ｍ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８４】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５１）の合成

【化４０４】




【０３８５】

ピリミジン－５－カルバルデヒド（５００ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）の０℃のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ$_{4}$（２６２ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。次いでこれをブラインで洗浄し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮して、ピリミジン－５－イルメタノールを白色の固体として得た（４５６ｍｇ、８９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝１１１．１３．

【０３８６】

ピリミジン－５－イルメタノール（４１０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＳＯＣｌ$_{2}$（１．３３ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。次いでこれをＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$でクエンチし、混合物をＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮して、５－（クロロメチル）ピリミジンを白色の固体として得た（４５６ｍｇ、９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝１２９．０２／１３１．０７．

【０３８７】

５－（クロロメチル）ピリミジン（２００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に、ＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ（４ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（ピリミジン－５－イルメタンアミンを白色の固体として得た（１３０ｍｇ、３８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝１１０．１３．

【０３８８】

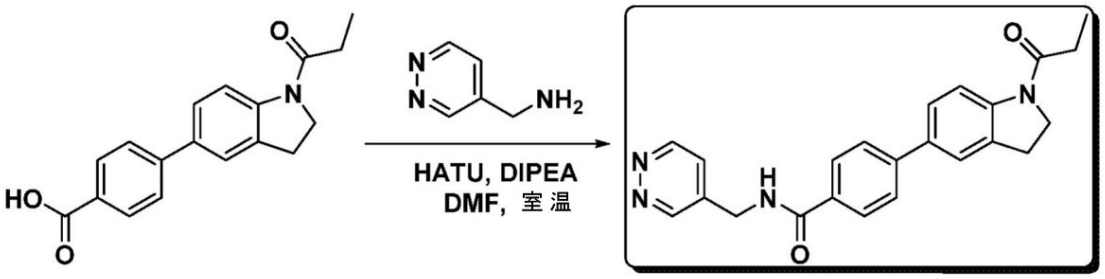
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（２３８

ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びピリミジン－５－イルメタンアミン（１３０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリミジン－５－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（３８ｍｇ、１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝３８７．２４．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２１－９．０６（ｍ，２Ｈ），８．８０（ｓ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，３Ｈ）．

【０３８９】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリダジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５２）の合成

【化４０５】



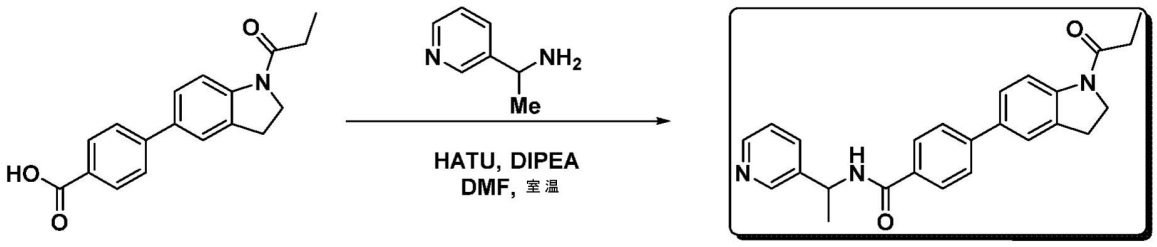

【０３９０】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１０６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びピリダジン－４－イルメタンアミン（５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリダジン－４－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（５９ｍｇ、４２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８７．２２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２９－９．２４（ｍ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０－８．１３（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３９１】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（１－（ピリジン－３－イル）エチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５７）の合成

【化４０６】




【０３９２】

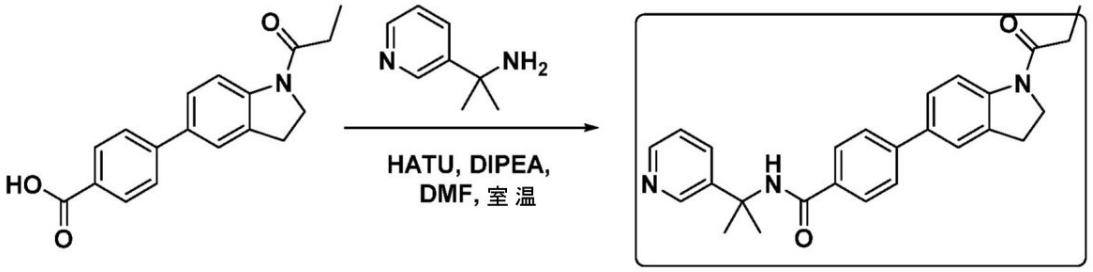
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００

ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－アミン（３８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（１－（ピリジン－３－イル）エチル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（５０ｍｇ、４０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．２０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３９３】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５８）の合成

【化４０７】




【０３９４】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（８０ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）及び２－（ピリジン－３－イル）プロパン－２－アミン（４０ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（６３ｍｇ、５６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１４．３２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

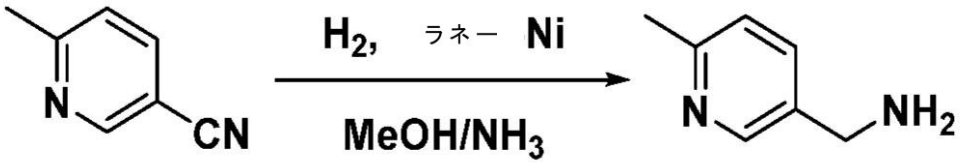
【０３９５】

Ｎ－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５９）の合成

【０３９６】

（６－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【化４０８】



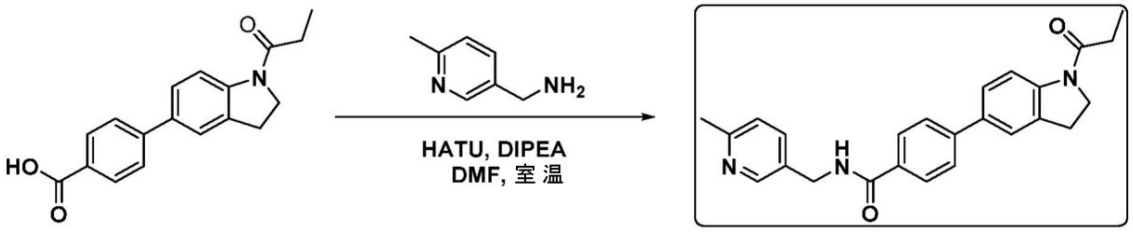

【０３９７】

手順Ｈ：６－メチルニコチノニトリル（３００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／$NH_3$（７Ｎ、１０ｍＬ）中混合物に、ラネーＮｉ（５０ｍｇ）を添加した。反応混合物を、$H_2$下、室温で３時間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で濃縮して、６－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンを黄色の油として得た（２８０ｍｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝１２３．３０．

【０３９８】

Ｎ－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５９）の調製

【化４０９】




【０３９９】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び（６－メチルピリジン－３－イル）メタンアミン（５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（５０ｍｇ、３６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４００．３２．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．０８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

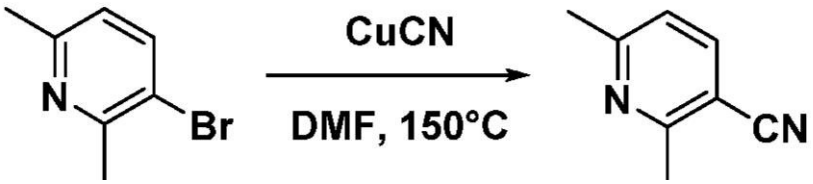
【０４００】

Ｎ－（（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６０）の合成

【０４０１】

２，６－ジメチルニコチノニトリルの調製

【化４１０】



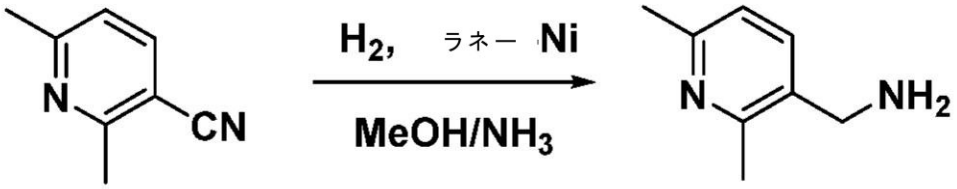

【０４０２】

手順Ｉ：３－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（５００ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物に、ＣｕＣＮ（４８０ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１５０℃で１２時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水性$NH_4Cl$（８５％）／$NH_3$．$H_2O$（１５％）、水、及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１０：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、２，６－ジメチルニコチノニトリルを黄色の固体として得た（２１０ｍｇ、５９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝１３３．１７．

【０４０３】

（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【化４１１】



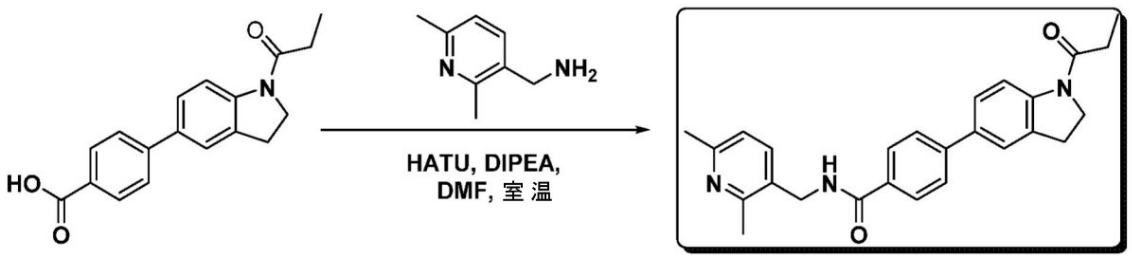

【０４０４】

手順Ｈに従い、２，６－ジメチルニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）から（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）メタンアミンを黄色の油として得た（６０ｍｇ、５８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝１３７．２０．

【０４０５】

Ｎ－（（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６０）の調製

【化４１２】




【０４０６】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び（２．６－ジメチルピリジン－３－イル）メタンアミン（５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（２．６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（４１ｍｇ、２９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）

$^{+}$＝４１４．３２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９６（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

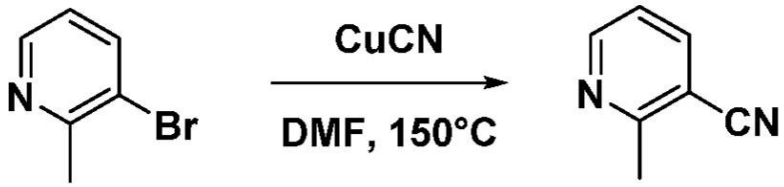
【０４０７】

Ｎ－（（２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６１）の合成

【０４０８】

２－メチルニコチノニトリルの調製

【化４１３】



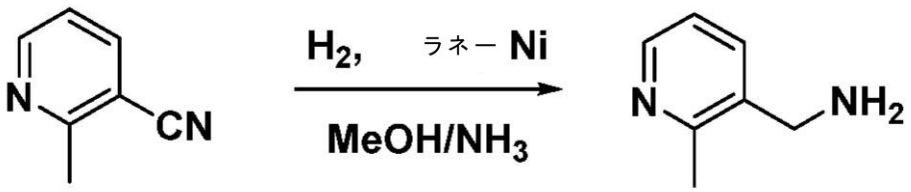

【０４０９】

手順Ｉに従い、３－ブロモ－２－メチルピリジン（５００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）から２－メチルニコチノニトリルを黄色の固体として得た（１１０ｍｇ、３２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１１９．２０．

【０４１０】

（２－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【化４１４】



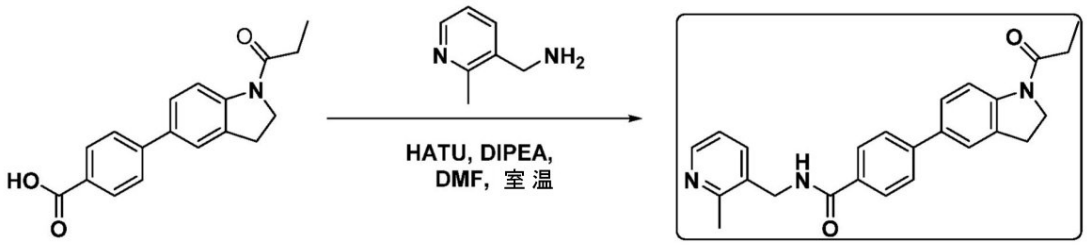

【０４１１】

手順Ｈに従い、２－メチルニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）から（２－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンを黄色の固体として得た（８０ｍｇ、７７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１２３．７１．

【０４１２】

Ｎ－（（２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６１）の調製

【化４１５】




【０４１３】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１４５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及び（２－メチルピリジン－３－イル）メタンアミン（６０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（４１ｍｇ、２９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．３１．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｔ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

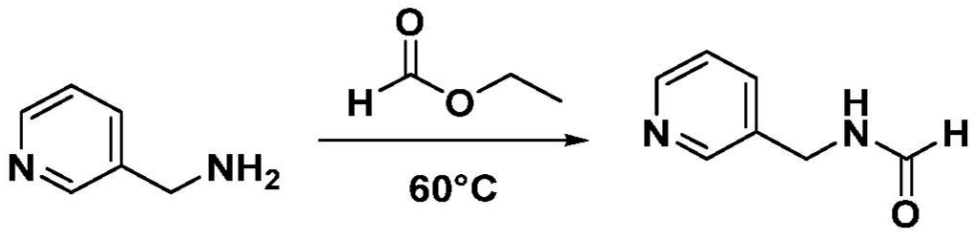
【０４１４】

Ｎ－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６２）の合成

【０４１５】

Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ホルムアミドの調製

【化４１６】



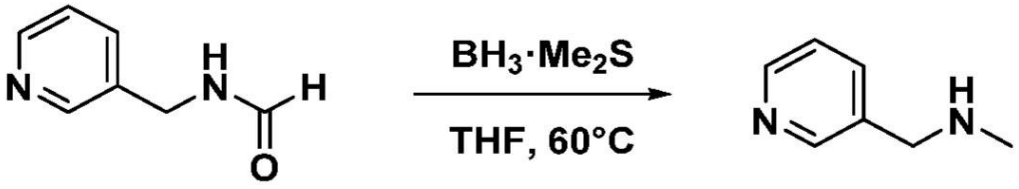

【０４１６】

ピリジン－３－イルメタンアミン（１．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）のギ酸エチル（１０ｍＬ）中混合物を６０℃で４時間撹拌した。次いでこれを減圧下で濃縮して、Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ホルムアミドを無色の油として得た（１．０ｇ、７９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１３７．０６．

【０４１７】

Ｎ－メチル－１－（ピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【化４１７】



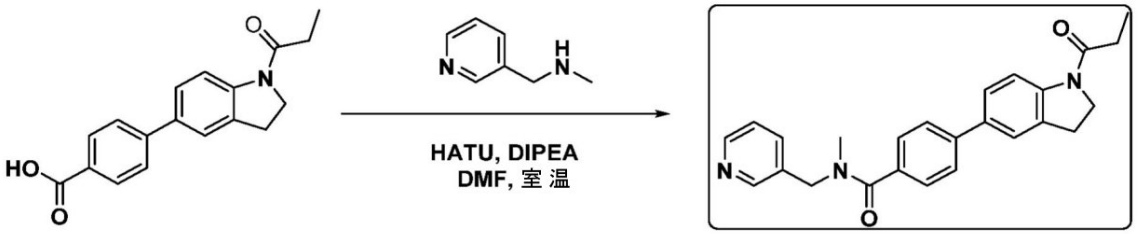

【０４１８】

Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ホルムアミド（５００ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（１０Ｎ、３ｍＬ）中の$BH_3$・ＭｅＳを添加した。反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水性$NH_4Cl$及びブラインで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％　ＭｅＣＮ）により精製して、Ｎ－メチル－１－（ピリジン－３－イル）メタンアミンを黄色の油として得た（６００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１５１．３１．

【０４１９】

Ｎ－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６２）の調製

【化４１８】




【０４２０】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＮ－メチル－１－（ピリジン－３－イル）メタンアミン（６２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを黄色の固体として得た（３６ｍｇ、２６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４００．３１．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ８．９０ － ８．６８（ｍ，２Ｈ），８．４４ － ８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１８ － ８．１３（ｍ，１Ｈ），７．９２ － ７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６ － ７．４７（ｍ，４Ｈ），４．８９ － ４．７１（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．４９ － ２．４５（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

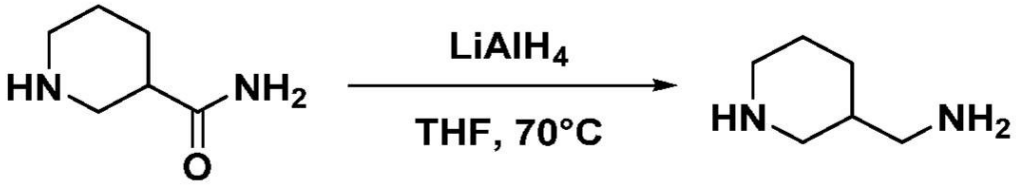
【０４２１】

Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６３）の合成

【０４２２】

ピペリジン－３－イルメタンアミンの調製

【化４１９】



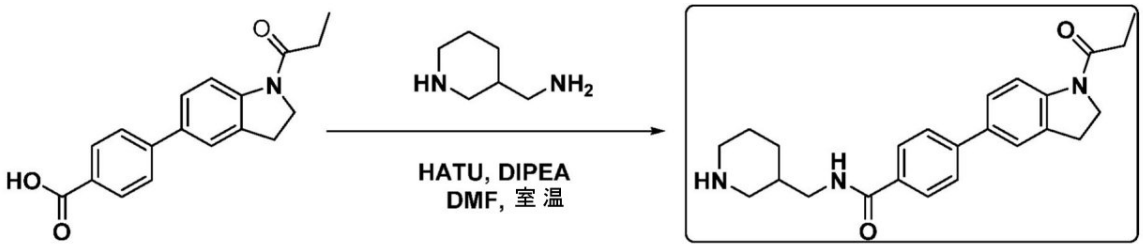

【０４２３】

４ピペリジン－３－カルボキサミド（５００ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（３００ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。水（０．３ｍＬ）を添加し、次にＮａＯＨ（１０％、０．３ｍＬ）を添加した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ピペリジン－３－イルメタンアミンを無色の油として得た（２００ｍｇ、４４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１１５．２０．

【０４２４】

Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６３）の調製

【化４２０】




【０４２５】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピペリジン－３－イルメタンアミン（４３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（３１ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９２．３３．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

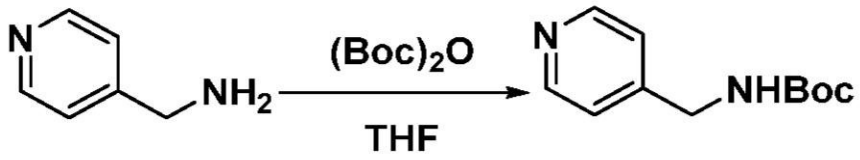
【０４２６】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６９）の合成

【０４２７】

（ピリジン－４－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４２１】




【０４２８】

ピリジン－４－イルメタンアミン（１．０ｇ、９．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中混合物に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ、９．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。次いでこれを真空中濃縮して、（ピリジン－４－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無色の油として得た（粗製１．９ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２０９．３３．

【０４２９】

１－ベンジル－４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－１－イウムブロミドの調製

【化４２２】



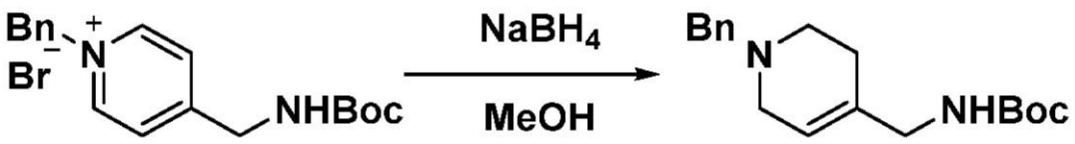

【０４３０】

（ピリジン－４－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９ｇ、９．３ｍｍｏｌ）のアセトン（４０ｍＬ）中混合物に、ＢｎＢｒ（２．４ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、１－ベンジル－４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－１－イウムブロミドを青色の油として得た（粗製２．５ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２９９．２４．

【０４３１】

（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４２３】




【０４３２】

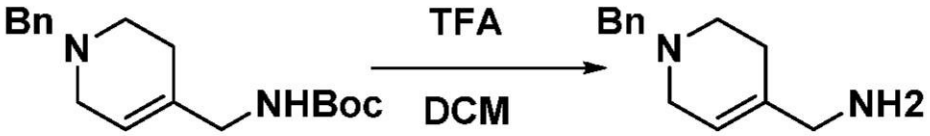
－ベンジル－４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－１－イウムブロミド（粗製２．５ｇ、９．３ｍｍｏｌ）の０℃のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中混合物に、$NaBH_4$（１．０ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で３時間撹拌した。次いでこれをＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　３：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、（（１－ベン

ジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の油として得た（１．７ｇ、６０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^{+}$＝３０４．２９．

【０４３３】

（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メタンアミンの調製

【化４２４】



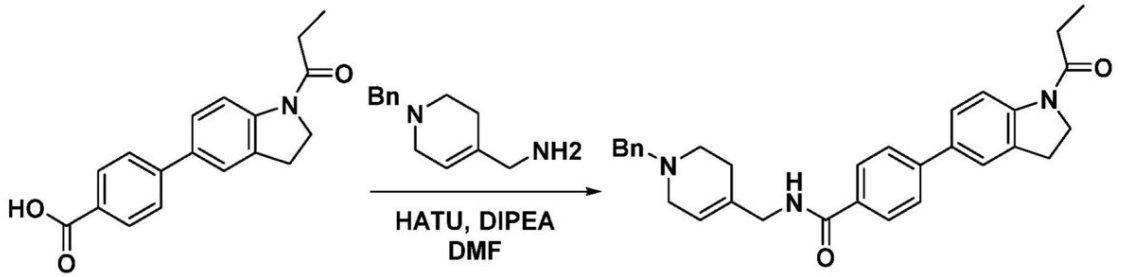

【０４３４】

（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物にＴＦＡ（５ｍＬ）を添加し、次いで反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メタンアミンを紫色の固体として得た（粗製２５０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２０４．５０．

【０４３５】

Ｎ－（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドの調製

【化４２５】



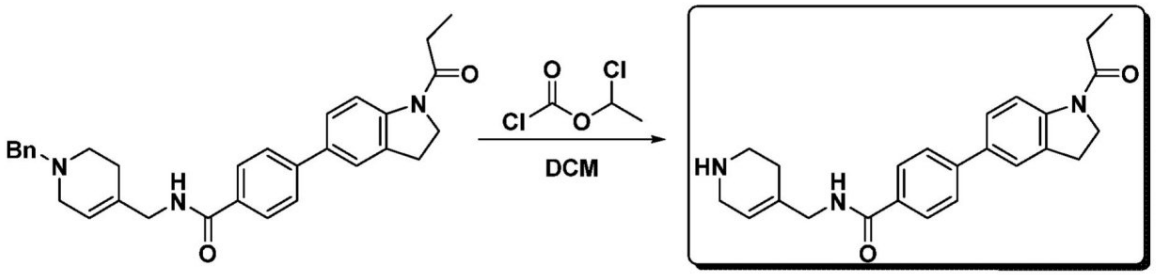

【０４３６】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（２３３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メタンアミン（粗製２５０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを固体として得た（２３０ｍｇ、７２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝４８０．３０．

【０４３７】

モノホルメート４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６９のモノホルメート）の調製

【化４２６】




【０４３８】

Ｎ－（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、カルボノクロリド酸１－クロロエチル（４４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％ ＭｅＣＮ）により精製して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１１ｍｇ、１３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ＝ ３９０．２２．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ８．７４（ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０ － ２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

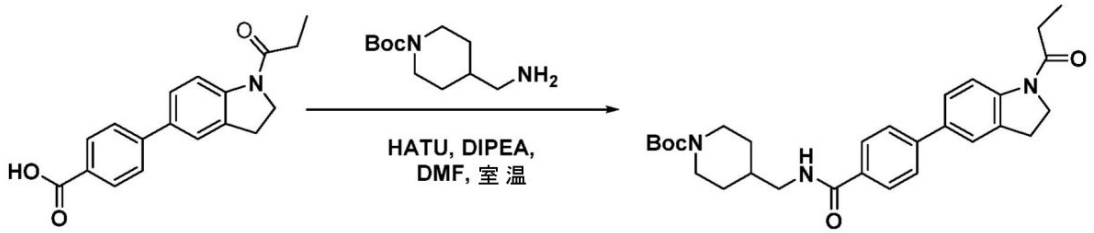
【０４３９】

Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７０）の合成

【０４４０】

４－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

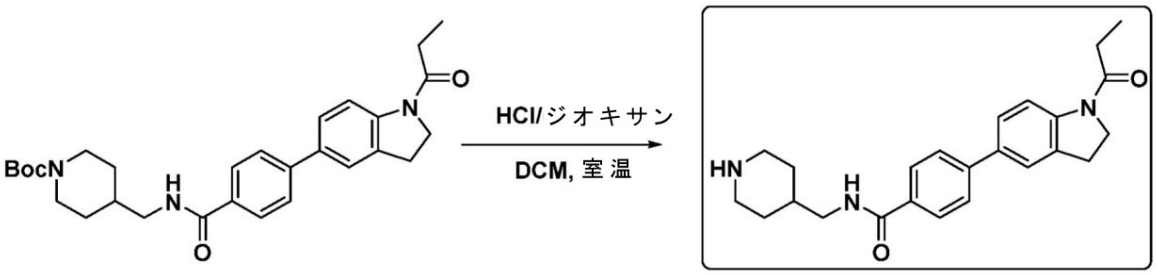
【化４２７】



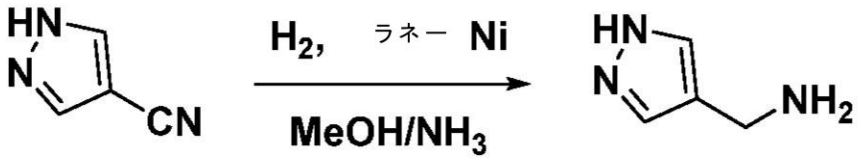

【０４４１】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１２０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び４－（アミノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から出発して、４－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（２００ｍｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$ ＝ ４３６．３６．

【０４４２】
Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７０）の調製
【化４２８】

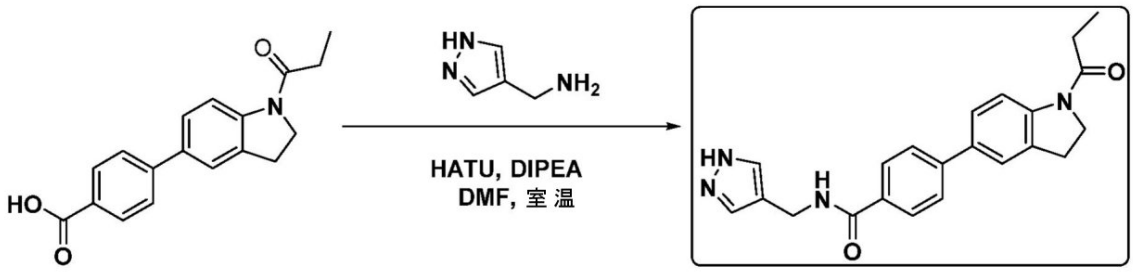



【０４４３】
手順Ｅに従い、４－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）から出発した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％ＭｅＣＮ）により精製して、Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（７６ｍｇ、４８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９２．３１．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ８．５６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，６Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４４４】
Ｎ－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７２）の合成
【０４４５】
（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタンアミンの調製
【化４２９】




【０４４６】
手順Ｈに従い、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）から（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタンアミンを黄色の油として得た（６０ｍｇ、６６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝９８．２０．
【０４４７】
Ｎ－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７２）の調製

【化４３０】




【０４４８】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１８２ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及び（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタンアミン（６０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（２８ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７５．３０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．６６（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．４７（ｍ，４Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

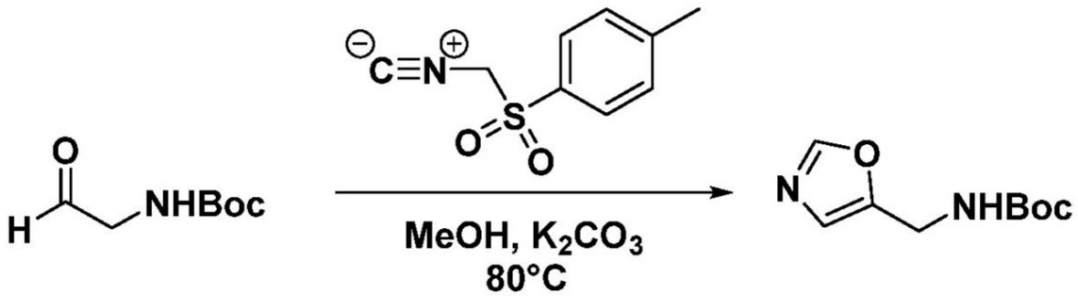
【０４４９】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）メチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７３）の合成

【０４５０】

（オキサゾール－５－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４３１】




【０４５１】

（ピリジン－４－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中混合物に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５２１ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及び１－（（イソシアノメチル）スルホニル）－４－メチルベンゼン（２５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いでこれをＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、（オキサゾール－５－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無色の油として得た（粗製８０ｇ、６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１９９．２０

【０４５２】

オキサゾール－５－イルメタンアミンヒドロクロリドの調製

【化４３２】



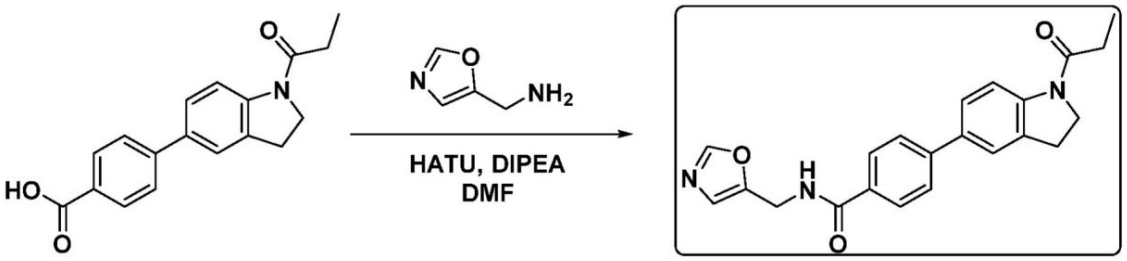

【０４５３】

手順Ｅに従い、（オキサゾール－５－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から出発して、オキサゾール－５－イルメタンアミンヒドロクロリドを黄色の固体として得た（粗製４０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$ ９９．２０．

【０４５４】

Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７３）の調製

【化４３３】



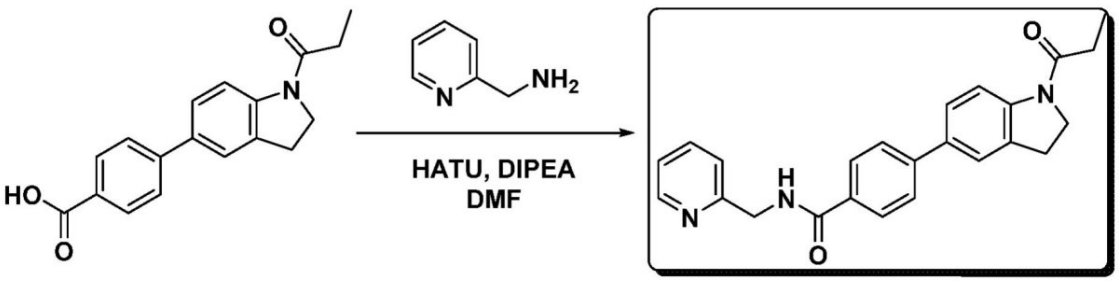

【０４５５】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びオキサゾール－５－イルメタンアミンヒドロクロリド（４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（オキサゾール－５－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として単離した（１２ｍｇ、９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ３７６．２５．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０４（ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９ － ２．４３（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５６】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１８５）の合成

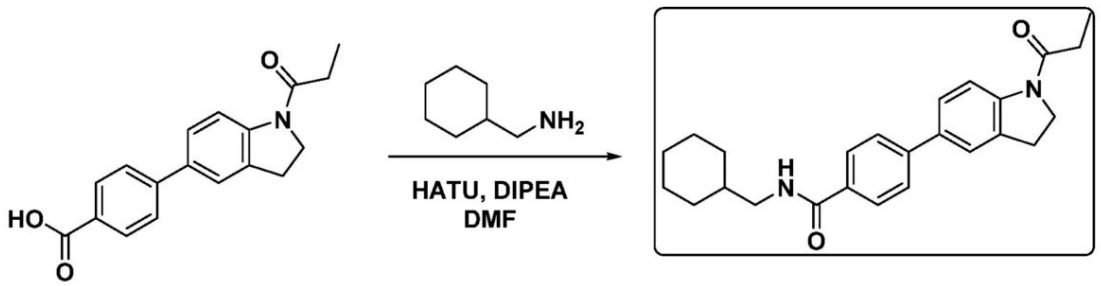
【化４３４】



【０４５７】
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン－２－イルメタンアミン（４８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（６５ｍｇ、４９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３８６．１８．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８３－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５８】
Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１８６）の合成

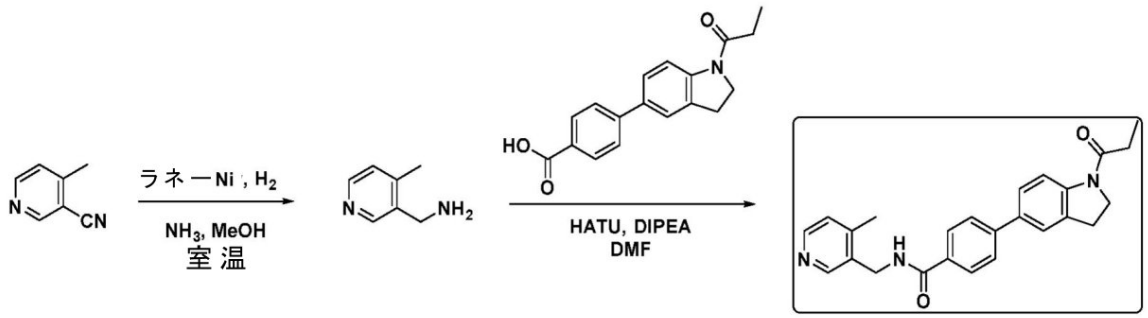
【化４３５】




【０４５９】
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びシクロヘキシルメタンアミン（５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（４５ｍｇ、３４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３９１．１７．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．４４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，２Ｈ）．

【０４６０】
Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１８８）の合成

【化４３６】




【０４６１】

（４－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【０４６２】

手順Ｈに従い、４－メチルニコチノニトリル（３００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）から出発して、（４－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンを無色の油として得た（４００ｍｇ、定量的収率）。

【０４６３】

Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドの調製

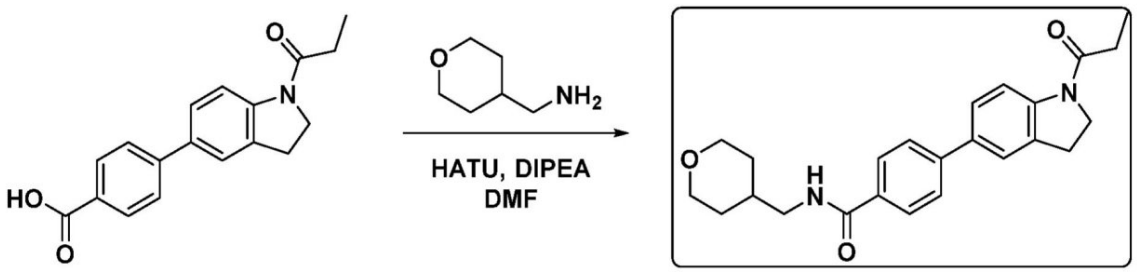
【０４６４】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及び（４－メチルピリジン－３－イル）メタンアミン（２５０ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３０ｍｇ、７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝４００．３０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６５】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９１）の合成

【化４３７】




【０４６６】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタンアミン

（５１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（４７ｍｇ、３５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３９３．３２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．５０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，２．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．１５（ｍ，６Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１６（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

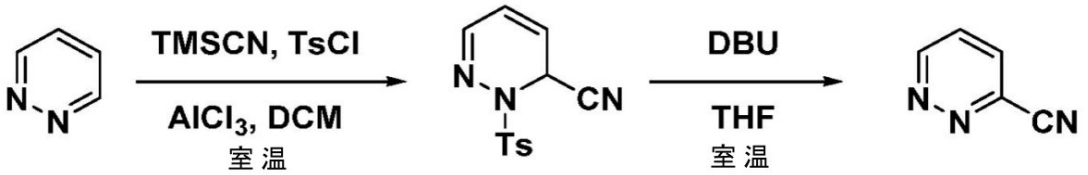
【０４６７】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリダジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９７）の合成

【０４６８】

ピリダジン－３－カルボニトリルの調製

【化４３８】




【０４６９】

ピリダジン（２．０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液に、トリメチルシリルシアニド（６ｍＬ、４５ｍｍｏｌ）及び塩化アルミニウム（１０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した後、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（８．２ｇ、４３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を、添加漏斗を介し３０分かけて滴下添加した。得られた薄橙色の溶液を室温で一晩撹拌したままにした。反応混合物を濃縮して、薄褐色の固体を得た。この材料にＥｔＯＨ（５０ｍＬ）を添加した。白色の沈殿物が認められ、これを濾過し、エタノールで洗浄して、２－トシル－２，３－ジヒドロピリダジン－３－カルボニトリル（粗製６．０ｇ、定量的収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２６２．

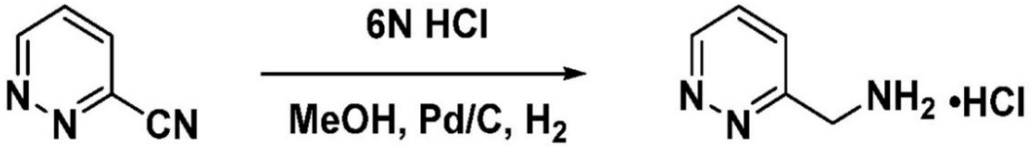
【０４７０】

２－トシル－２，３－ジヒドロピリダジン－３－カルボニトリル（粗製６．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＤＢＵ（４ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）の添加により反応をクエンチした。得られた混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、ピリダジン－３－カルボニトリルを白色の固体として得た（１．４ｇ、５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝１０６．１３．

【０４７１】

ピリダジン－３－イルメタンアミンヒドロクロリドの調製

【化４３９】



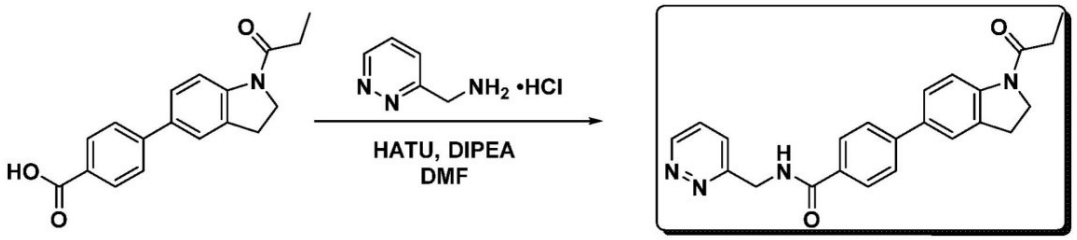

【０４７２】

ピリダジン－３－カルボニトリル（５００ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ　６Ｎ（２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を添加し、次にＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を添加した。反応混合物を、４０ｐｓｉｇの水素で２時間、Ｐａｒｒシェーカー上に保持した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）（珪藻土）で濾過し、１００ｍＬのＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をトルエンで数回共沸させて、ピリダジン－３－イルメタンアミンヒドロクロリドを暗褐色の固体として得た（粗製５００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝１１０．１５．

【０４７３】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリダジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９７）の調製

【化４４０】




【０４７４】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びピリダジン－３－イルメタンアミンヒドロクロリド（８８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリダジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３５ｍｇ、１８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８７．２８．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），９．１５（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

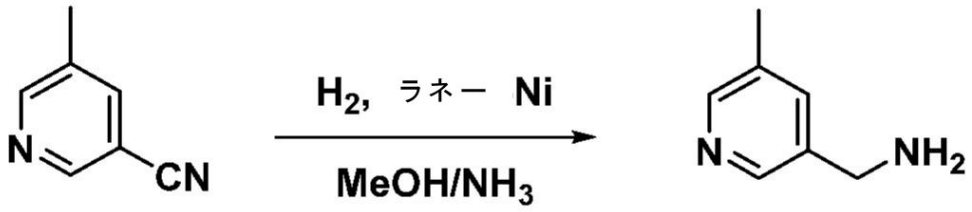
【０４７５】

Ｎ－（（５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９８）の合成

【０４７６】

（５－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンの調製

【化４４１】



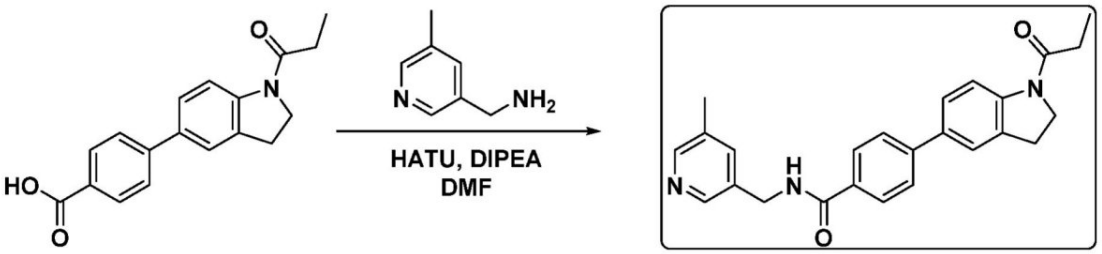

【０４７７】

手順Ｈに従い、５－メチルニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）から（５－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンを黄色の固体として得た（７０ｍｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１２３．１２．

【０４７８】

Ｎ－（（５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９８）の調製

【化４４２】




【０４７９】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び（５－メチルピリジン－３－イル）メタンアミン（７５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（６０ｍｇ、２９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．３８．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０９（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

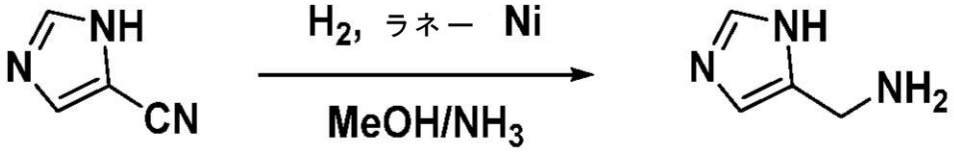
【０４８０】

Ｎ－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９９）の合成

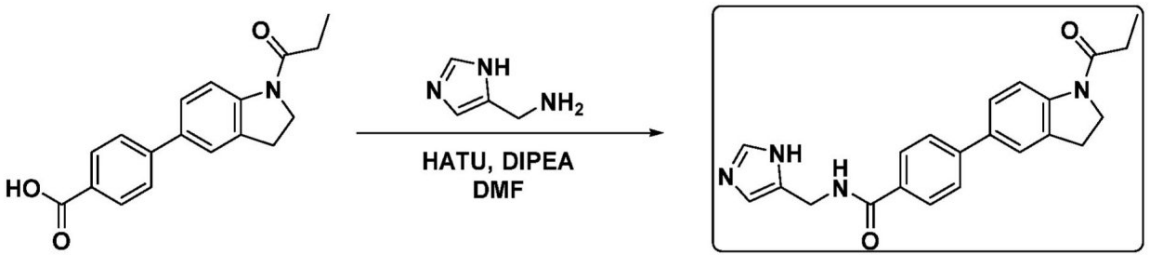
【０４８１】

（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メタンアミンの調製

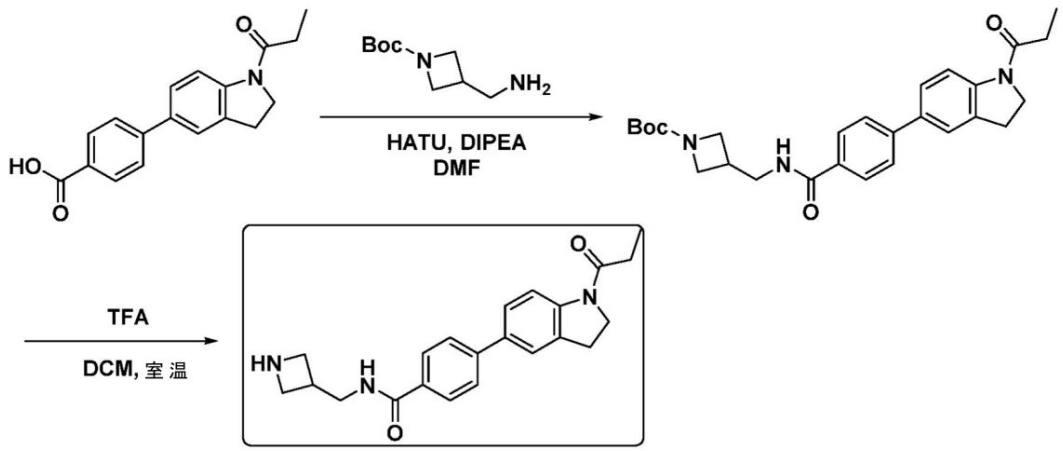
【化４４３】



【０４８２】
手順Ｈに従い、１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリル（１００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）から（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メタンアミンを黄色の固体として得た（１００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝９８．２２．
【０４８３】
Ｎ－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１９９）の調製
【化４４４】

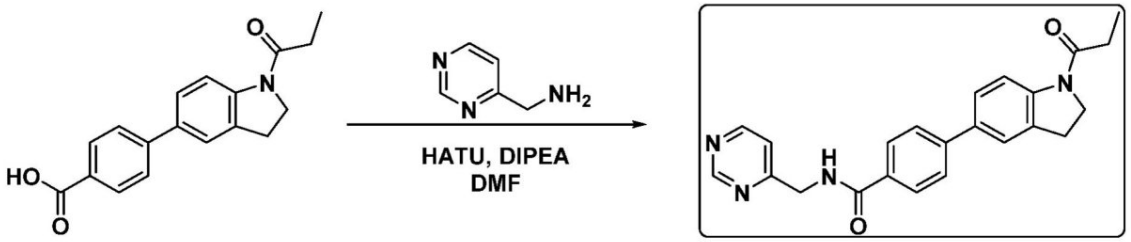



【０４８４】
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及び（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メタンアミン（６０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して、Ｎ－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（７．８ｍｇ、４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７５．１４．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．８６（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４８５】
Ｎ－（アゼチジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－２００）の合成
【化４４５】




【０４８６】
３－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【０４８７】
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、３－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（１２０ｍｇ、７５％）。
【０４８８】
Ｎ－（アゼチジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ－２００）の調製
【０４８９】
３－（（４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミド）メチル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。混合物を真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む水中１０～１００％アセトニトリル）により精製して、Ｎ－（アゼチジン－３－イルメチル）－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１２．９ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３６４．２２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７７－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４９０】
４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリミジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－２０４）の合成
【化４４６】




【０４９１】
一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びピリミジン－４－イルメタンアミン（６１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリミジン－４－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３３ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８７．２３．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２２（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ

，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

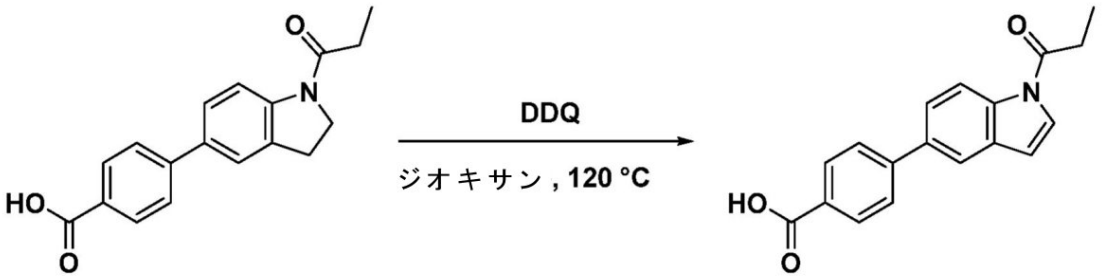
【０４９２】

４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９０）の合成

【０４９３】

４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）安息香酸の調製

【化４４７】



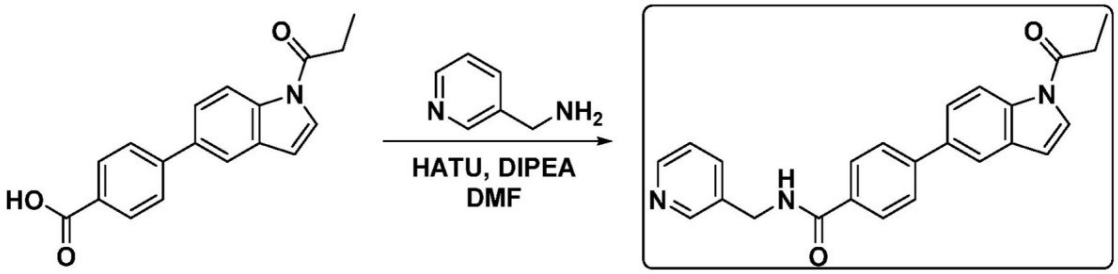

【０４９４】

４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中混合物に、ＤＤＱ（３１０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で４０時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）安息香酸を赤色の固体として得た（１５０ｍｇ、７５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝２９４．１３．

【０４９５】

４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９０）の調製

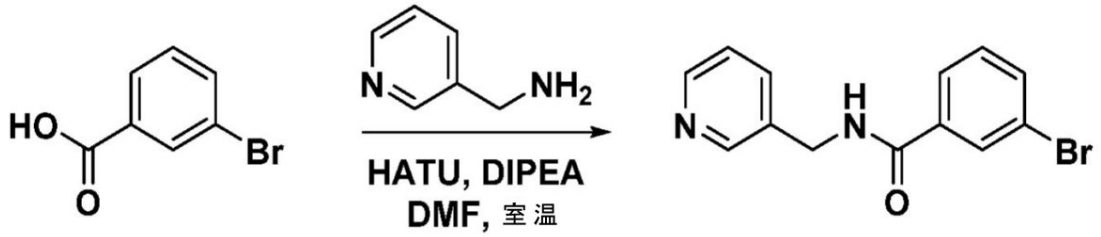
【化４４８】



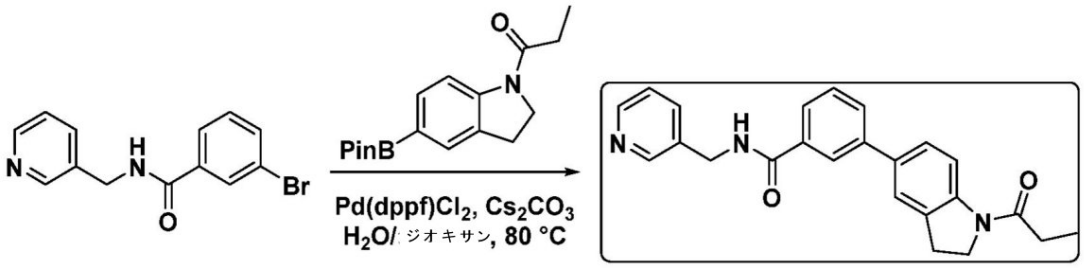

【０４９６】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びオキサゾール４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）安息香酸から出発して、４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（２４ｍｇ、１８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８２．００．$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ９．２４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９４（ｍ，４Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４９７】
３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５０）の合成
【０４９８】
３－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドの調製
【化４４９】

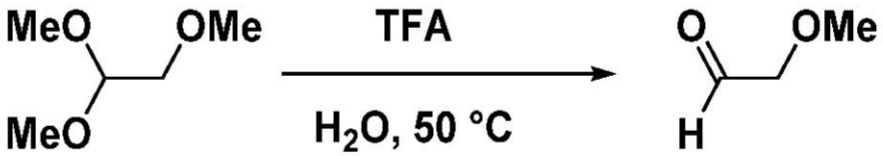



【０４９９】
一般手順Ｄに従い、３－ブロモ安息香酸（３００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（１４６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）から出発して、３－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを無色の油として得た（６００ｍｇ、定量的収量）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２９０．２０，２９２．３３．
【０５００】
３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５０）の調製
【化４５０】




【０５０１】
手順Ｂに従い、３－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（１５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（２３３ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、８０℃で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含むＨ$_2$Ｏ中４０～１００％％ＭｅＣＮ）による精製後、３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１７ｍｇ、８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３８６．２２．
【０５０２】
４－（１－（２－メトキシエチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５３）の合成
【０５０３】
２－メトキシアセトアルデヒドの調製

【化４５１】



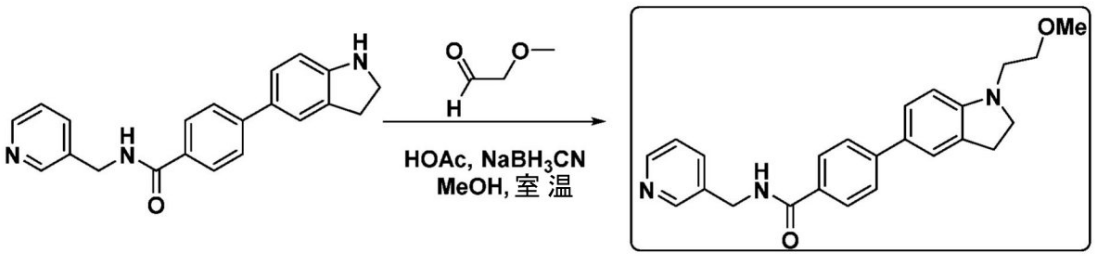

【０５０４】

１，１，２－トリメトキシエタン（１３２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の$H_2O$（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を５０℃で５分間撹拌した。得られた無色の溶液をそのまま次のステップで使用した。

【０５０５】

４－（１－（２－メトキシエチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５３）の調製

【化４５２】




21

【０５０６】

４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（１９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、ＡｃＯＨ（３４ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加し、次に、上記で得られた２－メトキシアセトアルデヒド（０．４６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で５分間撹拌し、０℃に冷却した後、$NaBH_3CN$を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。水性$NaHCO_3$でクエンチした後、混合物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％ ＭｅＣＮ）によって精製して、４－（１－（２－メトキシエチル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（２０ｍｇ、８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８８．２５．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．０９－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，３Ｈ），６．６１－６．５４（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ）．

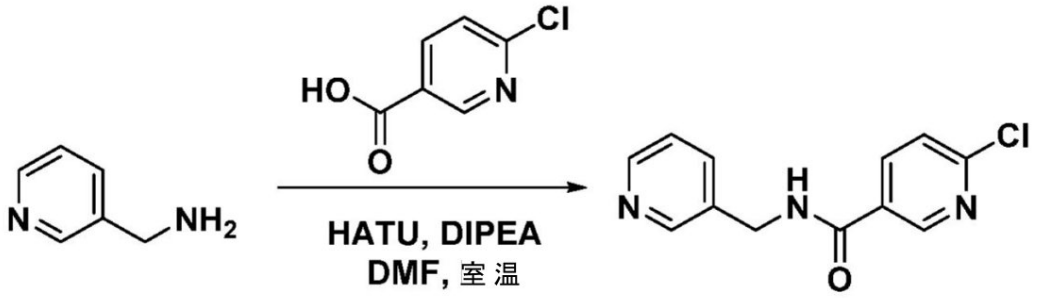
【０５０７】

６－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－５４）の合成

【０５０８】

６－クロロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミドの調製

【化４５３】



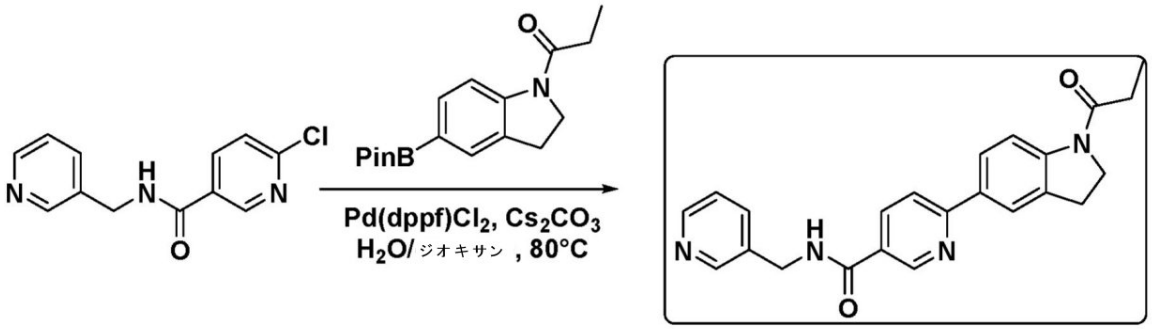

【０５０９】

一般的手順Ｄに従い、６－クロロニコチン酸（３００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（２２６ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）から出発して、６－クロロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミドを白色の固体として得た（３２０ｍｇ、６８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２４７．２０，２４９．３３

【０５１０】

６－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－５４）の調製

【化４５４】



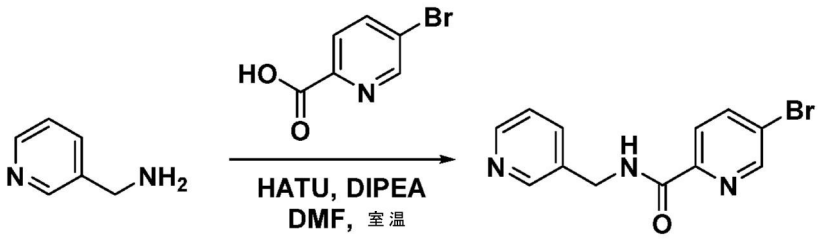

【０５１１】

手順Ｂに従い、６－クロロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（１３６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、８０℃で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％ＭｅＣＮ）による精製後、６－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミドを白色の固体として得た（２０ｍｇ、９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３８７．２０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．２９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－７．９７（ｍ，３Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｔ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

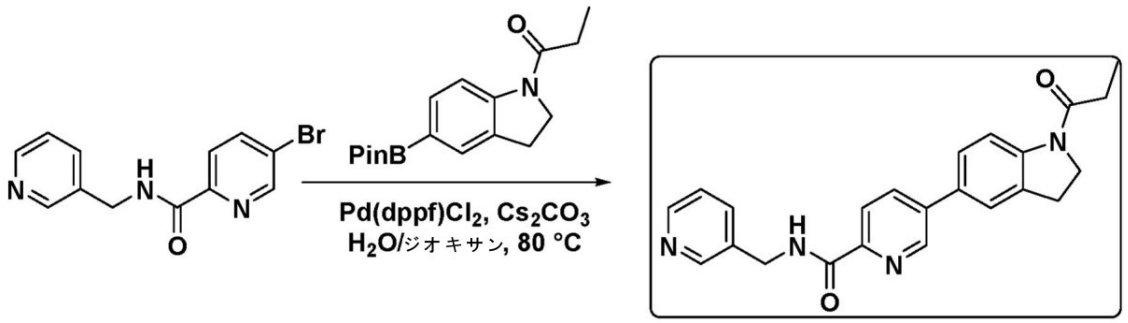
【０５１２】

５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－５５）の合成

【０５１３】
５－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミドの調製
【化４５５】



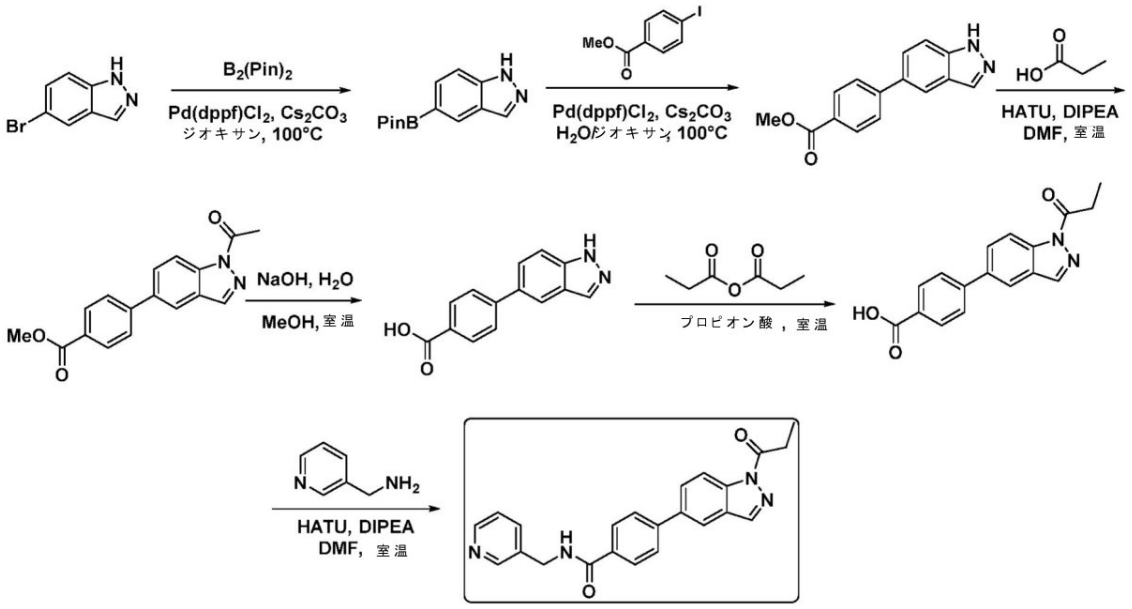

【０５１４】
一般手順Ｄに従い、５－ブロモピコリン酸（３００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（１４７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）から出発して、５－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミドを固体として得た（２２０ｍｇ、５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２９１．９９，２９３．９８．
【０５１５】
５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－５５）の調製
【化４５６】




【０５１６】
手順Ｂに従い、５－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（１６０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、８０℃で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む$H_2O$中４０～１００％ＭｅＣＮ）による精製後、５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミドを白色の固体として得た（３５ｍｇ、１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３８７．１２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ８．７３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５１７】
４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル

メチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－５６）の合成

【化４５７】




【０５１８】

５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（３．０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７．７ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）、及び$Cs_2CO_3$（９．９ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１．２４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を１００℃で１０時間撹拌し、次いでブラインで洗浄し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、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）－１Ｈ－インダゾールを白色の固体として得た（定量的収量）。粗製物を次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２４５．３７．

【０５１９】

手順Ｊ：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）－１Ｈ－インダゾール（３．７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、４－ヨード安息香酸メチル（４．４ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_3$（８５０ｍｇ、８．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／$H_2O$（４０／８ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１．２４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を１００℃で１０時間撹拌した。これをＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（２．８ｇ、７３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２５３．４６．

【０５２０】

一般手順Ｄに従い、４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸メチル（２．８ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（１．３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（１．２ｇ、３５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝３０９．３３．

【０５２１】

４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸メチル（７００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ　４Ｎ（２．８ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌し、次いでＨＣｌ　４Ｎで酸性化した。粗製物をＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－

（１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（４７０ｍｇ、８６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２３９．３３．

【０５２２】

４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸（４５０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）のプロピオン酸（１０ｍＬ）溶液に、プロピオン酸無水物（４９５ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。次いでこれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（３７０ｍｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝２９５．５７．

【０５２３】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（７４ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３０ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＝３８５．３３．$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

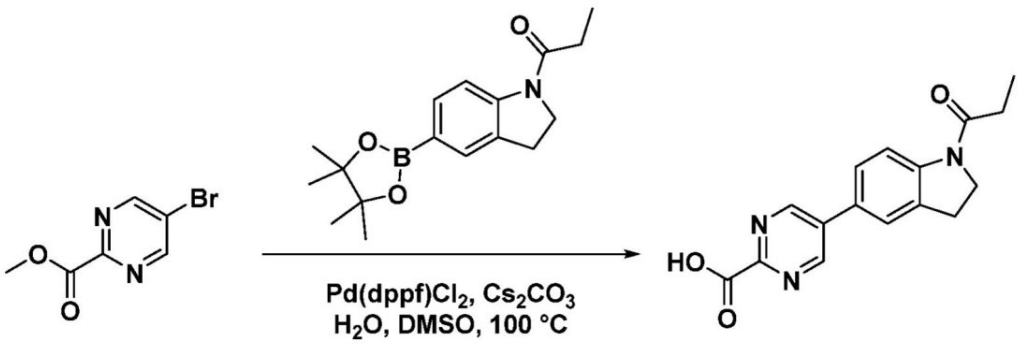
【０５２４】

５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－２－カルボキサミド（化合物Ｉ－６５）の合成

【０５２５】

５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸メチルの調製

【化４５８】




【０５２６】

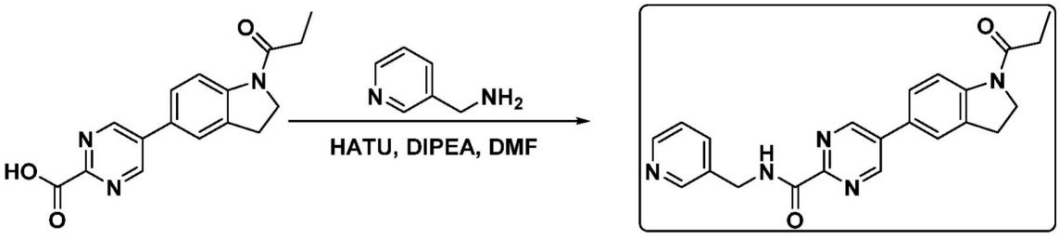
５－ブロモピリミジン－２－カルボン酸４メチル（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ／Ｈ$_{2}$Ｏ中混合物に、１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（１３８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４５０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をマイクロ波中、１００℃で４０分間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸を黄色の固体として得た（１９０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ

（Ｍ）$^{+}$ ＝ ２９８．３５．

【０５２７】

５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－２－カルボキサミド（化合物Ｉ－６５）の調製

【化４５９】




【０５２８】

一般手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）から出発して、５－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た（３７ｍｇ、２８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ＝ ３８８．５９．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．５８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），９．２５（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

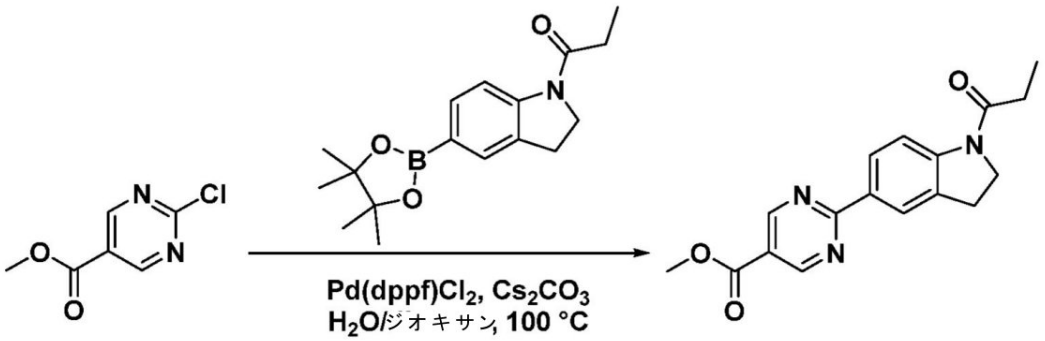
【０５２９】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｉ－６６）の合成

【０５３０】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸メチルの調製

【化４６０】




【０５３１】

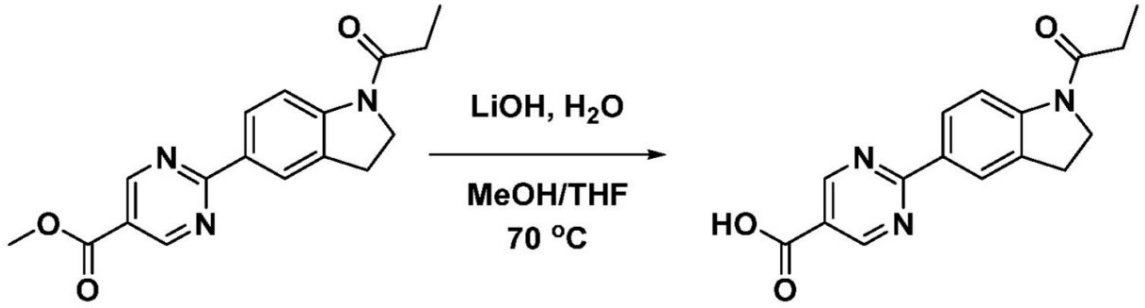
手順Ｊに従い、２－クロロピリミジン－５－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及び１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（３９８ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、１００℃で１時間撹拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製した後、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸メチルを黄色の固体として得た（５０ｍｇ、１２％）。ＬＣ－ＭＳ（Ｅ

ＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝３１２．１３．

【０５３２】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸の調製

【化４６１】



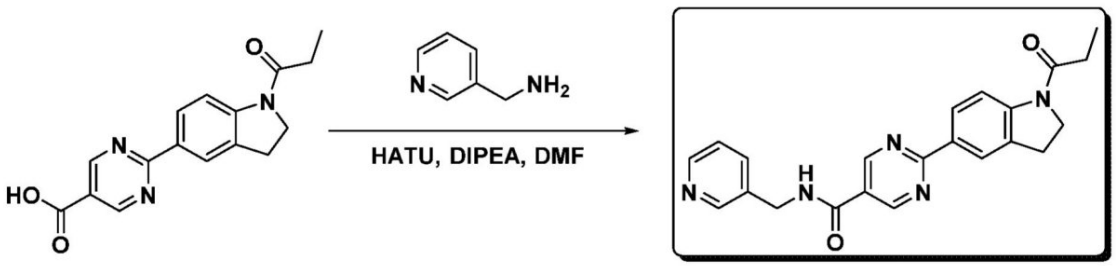

【０５３３】

手順Ｃに従い、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸メチル（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）から２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸を黄色の固体として得た（４０ｍｇ、８４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２９８．１４．

【０５３４】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｉ－６６）の調製

【化４６２】




【０５３５】

一般手順Ｄに従い、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ピリミジン－５－カルボン酸及びピリジン－３－イルメタンアミン（１６．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から出発して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－５－カルボキサミドを白色の固体として得た（１１ｍｇ、２２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８８．７７．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．３９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．２３（ｓ，２Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．２４－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３６】

４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６８）の合成

【０５３７】

１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオンの調製

【化４６３】



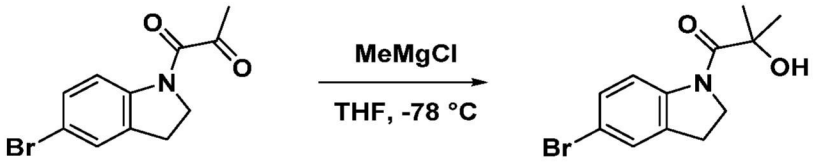

【０５３８】

一般手順Ｄに従い、５－ブロモインドリン（１．５ｇ、７．６ｍｍｏｌ）及び２－オキソプロパン酸（８００ｍｇ、９．０ｍｍｏｌ）から出発して、１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオンを白色の固体として得た（２５０ｍｇ、２０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^{+}$＝２６８．００．

【０５３９】

１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオンの調製

【化４６４】



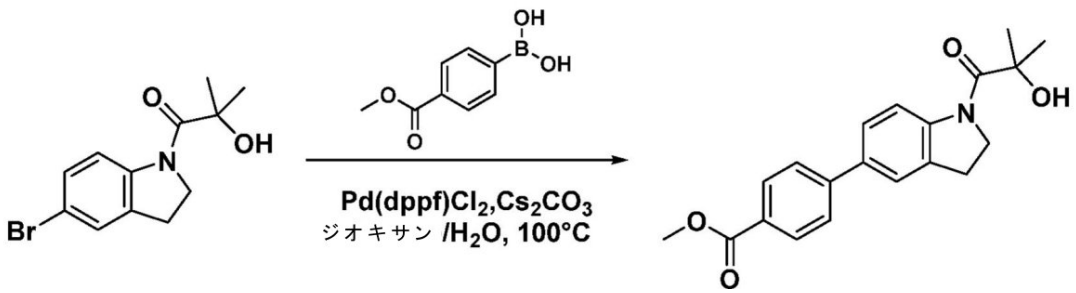

【０５４０】

１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオン（１．２ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の－７８℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中混合物に、ＴＨＦ中のＭｅＭｇＣｌ（３Ｍ、２．３ｍＬ、６．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で５時間撹拌した。水性$NH_4Cl$でクエンチした後、反応混合物をＥＡで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオンを白色の固体として得た（１．０ｇ、７７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^{+}$＝２８４．１２．

【０５４１】

４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４６５】




【０５４２】

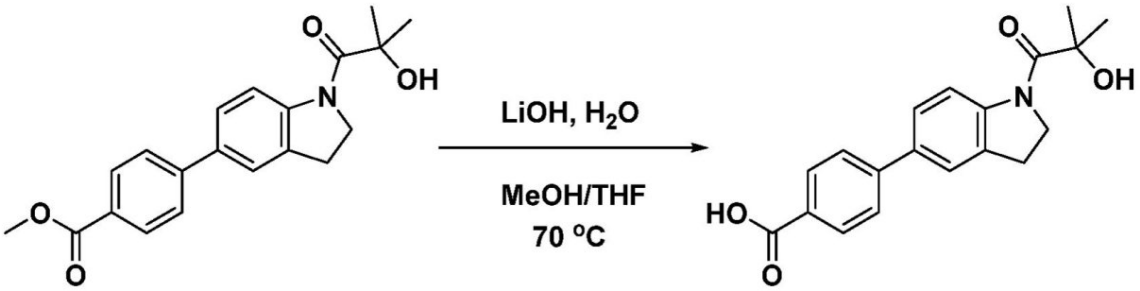
手順Ｊに従い、１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１，２－ジオン（３００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及び（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（２８６ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）から出発した。フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲルで行った（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））後、４－（１－（２－ヒドロキ

シ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２００ｍｇ、５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３４０．２５．

【０５４３】

４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化４６６】



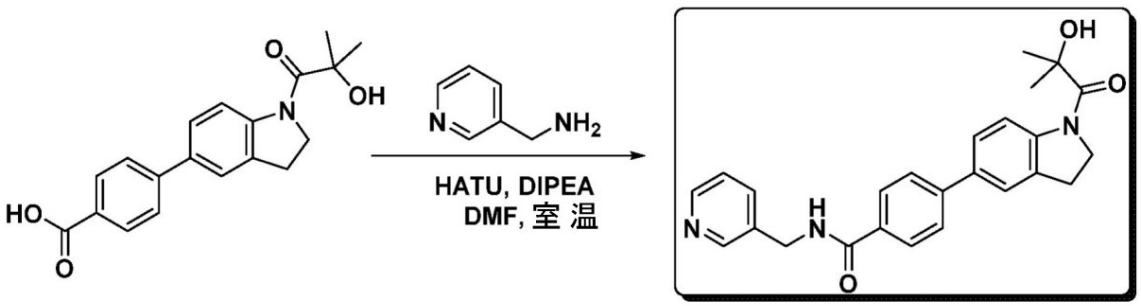

【０５４４】

手順Ｃに従い、４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸メチル（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）から４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（２００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３２６．４１．

【０５４５】

４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－６８）の調製

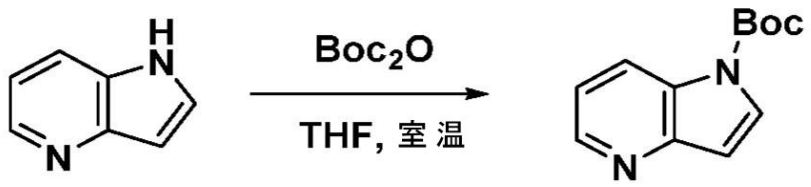
【化４６７】



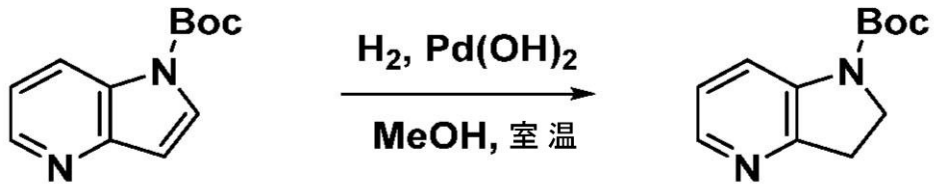

【０５４６】

一般手順Ｄに従い、４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）安息香酸（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（１５ｍｇ、６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１６．３０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１３（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），１

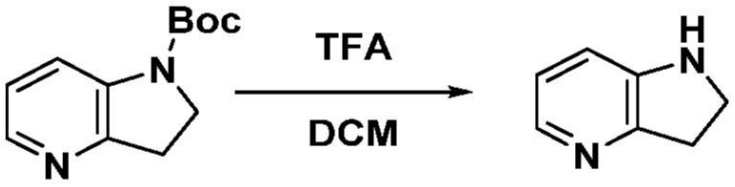
．４２（ｓ，６Ｈ）．
【０５４７】
４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７１）の合成
【０５４８】
１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化４６８】




【０５４９】
１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（１．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中混合物に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ、９．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。次いでこれを真空中で濃縮して、５－ブロモインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の油として得た（１．９ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２０９．２３．
【０５５０】
２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化４６９】



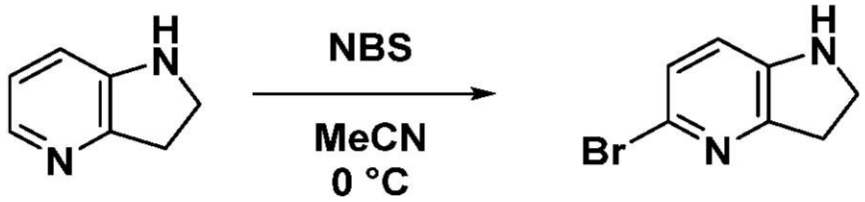

【０５５１】
５－ブロモインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（粗製５．０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中混合物に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（２００ｍｇ）を添加した。反応混合物を、Ｈ$_{2}$下、室温で１２時間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で濃縮して、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黒色の油として得た（粗製５．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２２１．１９．
【０５５２】
２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジンの調製
【化４７０】



【０５５３】
２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（粗製５．０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中混合物に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、真空中で濃縮した。水性$NaHCO_3$及びＭｅＯＨを添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジンを赤色の油として得た（粗製５．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－５６）$^+$＝１２１．１２．

【０５５４】
５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジンの調製

【化４７１】




【０５５５】
手順Ｋ：４　２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（粗製５．０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中混合物に、ＮＢＳ（２５．２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を２０分以内に添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。次いでこれをＩＰＡで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　４：１（ｖ／ｖ））により精製して、５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジンを赤色の固体として得た（１．５ｇ、３３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝１９９．０７，２０１．０６．

【０５５６】
１－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

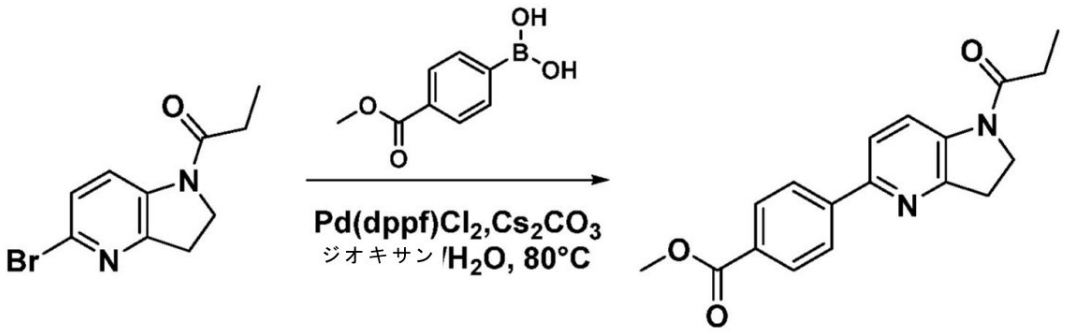
【化４７２】




【０５５７】
一般手順Ｄに従い、５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（５００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸（２２２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）から出発して、１－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）プロパン－１－オンを赤みがかった固体として得た（４００ｍｇ、６３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝２５５．０４，２５７．０４．

【０５５８】
４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４７３】



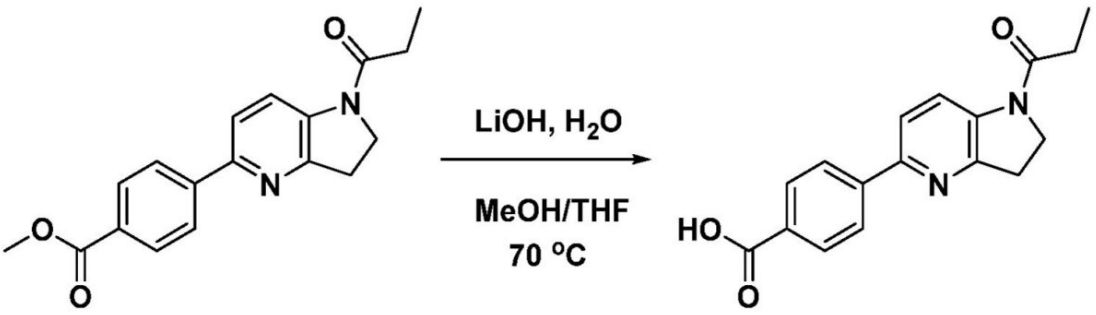

【０５５９】

手順Ｂに従い、１－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）プロパン－１－オン（１５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（１２８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）から出発した。この場合、反応混合物をマイクロ波中、８０℃で１時間撹拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製した後、４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾエートを白色の固体として得た（９０ｍｇ、５０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　（Ｍ＋１）$^{+}$ ＝ ３１１．２３．

【０５６０】

４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸の調製

【化４７４】



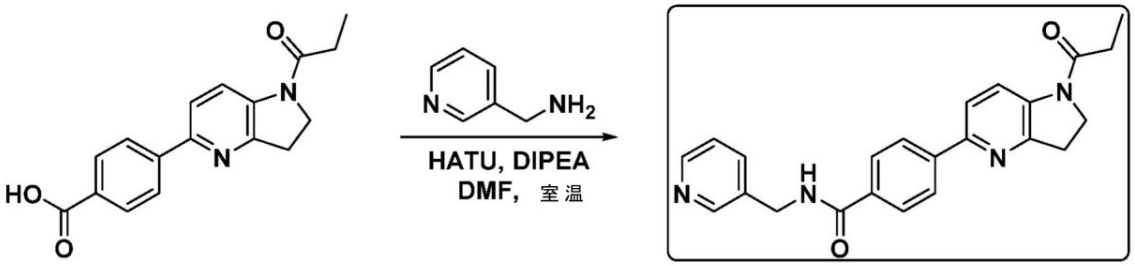

【０５６１】

手順Ｃに従い、４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾエート（９０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（５０ｍｇ、５８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$ ＝ ２９７．１４．

【０５６２】

４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７１）の調製

【化４７５】



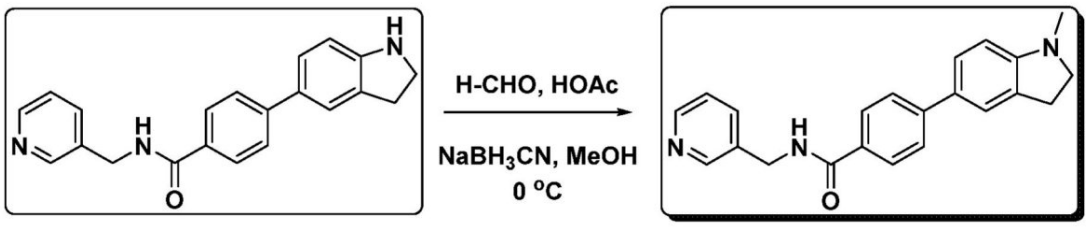

【０５６３】

手順Ｄに従い、４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸（５０ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（２２ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）から出発して、４－（１－プロピオニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体（２０ｍｇ、３０％）として単離した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８７．３３．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$））δ ９．１９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｔ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６４】

４－（１－メチルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－７５）の合成

【化４７６】




【０５６５】

４－（インドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の０℃のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ホルムアルデヒド（２２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｃ（３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いでＮａＢＨ$_{3}$ＣＮを添加した。混合物を０℃でさらに３０分間撹拌した。次いでこれを水性ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチし、混合物をＤＣＭで抽出し、次いでブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含むＨ$_{2}$Ｏ中４０～１００％ ＭｅＣＮ）によって精製して、４－（１－メチルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３１ｍｇ、１８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３４４．２０．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１１－９．０３（ｍ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７

５－７．７０（ｍ，Ｊ＝７．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，Ｊ＝１０．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，Ｊ＝７．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．５５（ｍ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）．

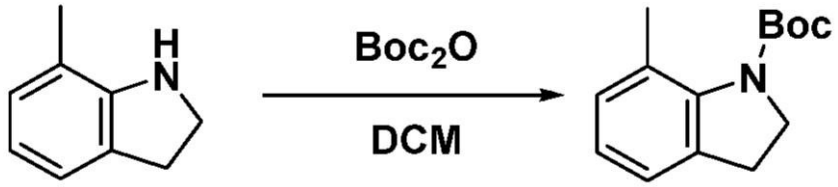
【０５６６】

４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１７）の合成

【０５６７】

７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４７７】



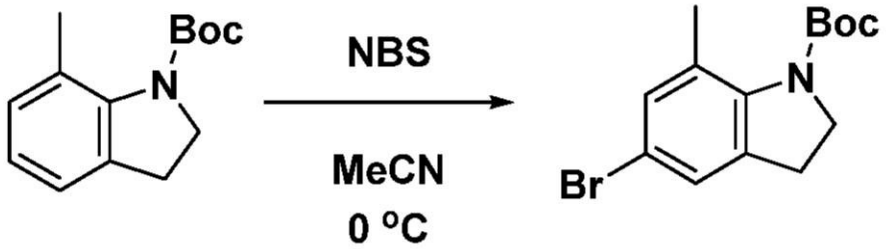

【０５６８】

手順Ａに従い、７－メチルインドリン（５．２ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）から出発して、７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（６．０ｇ、６６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝１３４．１７．

【０５６９】

５－ブロモ－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４７８】



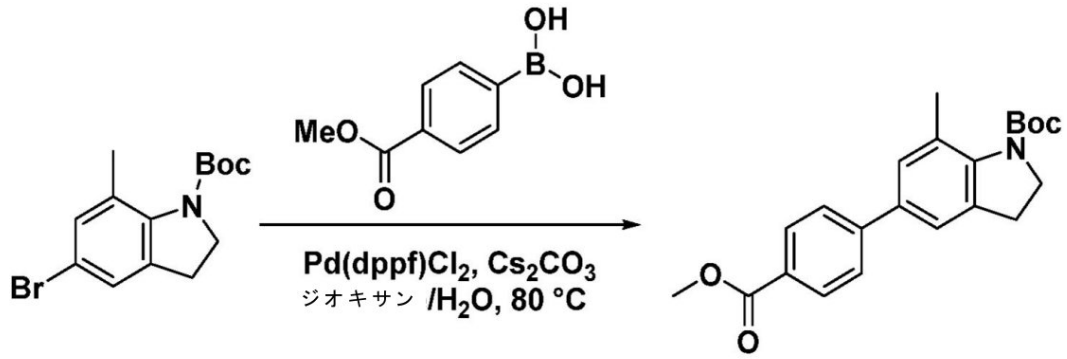

【０５７０】

手順Ｋに従い、７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（粗製、２５．８ｍｍｏｌ）から５－ブロモ－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の固体として得た（１１．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１３．３３，３１５．２２．

【０５７１】

５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４７９】



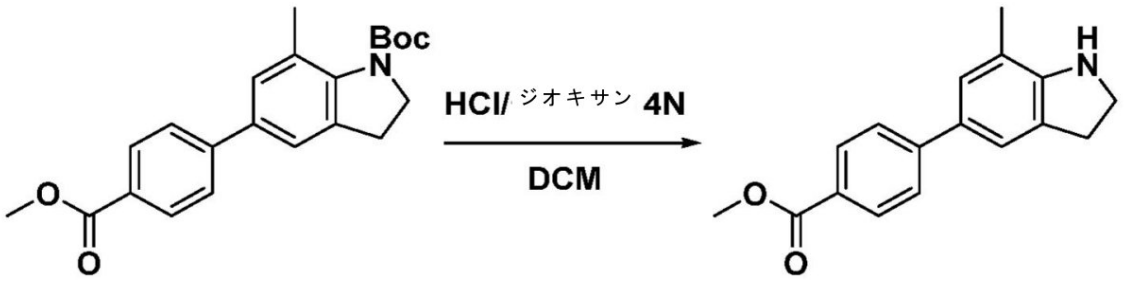

【０５７２】

手順Ｂに従い、５－ブロモ－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）及び（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（１．７ｇ、９．６ｍｍｏｌ）から、５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（１．８ｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－１００）$^{+}$＝２６８．２１．

【０５７３】

４－（７－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４８０】



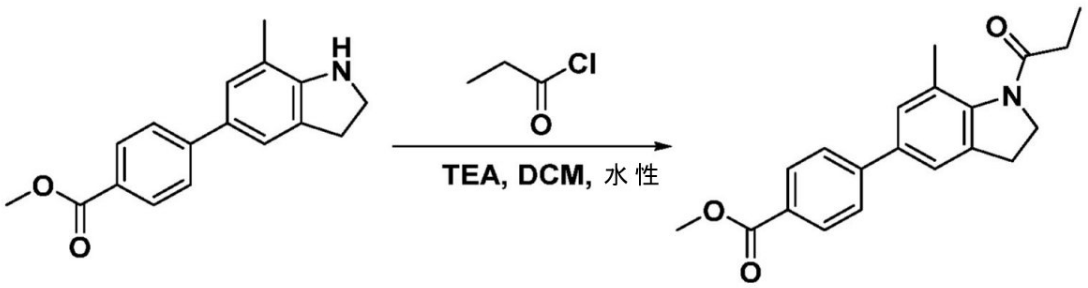

【０５７４】

手順Ｅに従い、５－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）－７－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．７ｍｍｏｌ）から出発して、４－（７－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（８００ｍｇ、定量的収量）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２６８．３２．

【０５７５】

４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４８１】




【０５７６】

手順Ｌ：４－（７－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（５００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（８８０ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ）を添加

し、次いで塩化プロピオニル（３８０ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。混合物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（９００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝３２４．２２．

【０５７７】

４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化４８２】



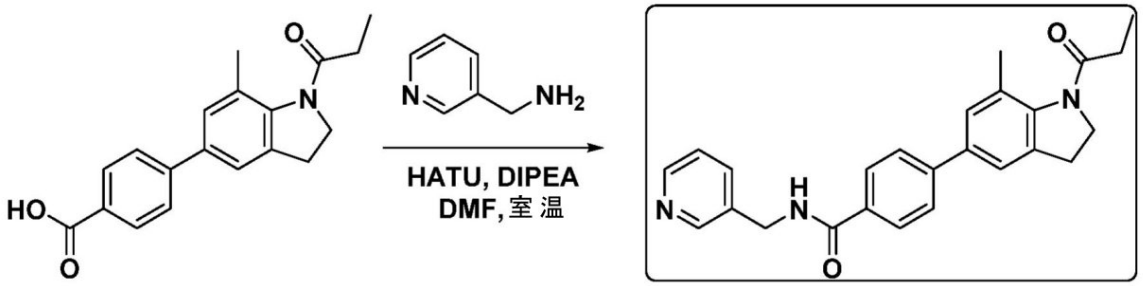

【０５７８】

手順Ｆに従い、４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（５００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）から出発して、４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（４２１ｍｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝３１０．２１．

【０５７９】

４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－１７）の調製

【化４８３】




【０５８０】

一般手順Ｄに従い、４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（２２０ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（９２ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（７－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（２１ｍｇ、７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４００．３８．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．１４（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ

），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

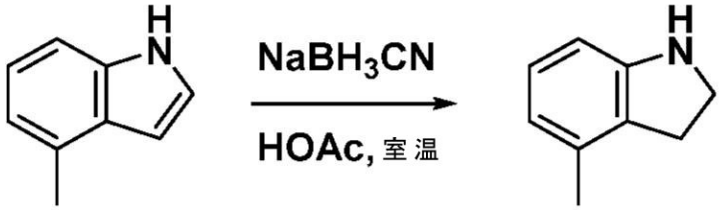
【０５８１】

４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－８０）の合成

【０５８２】

４－メチルインドリンの調製

【化４８４】



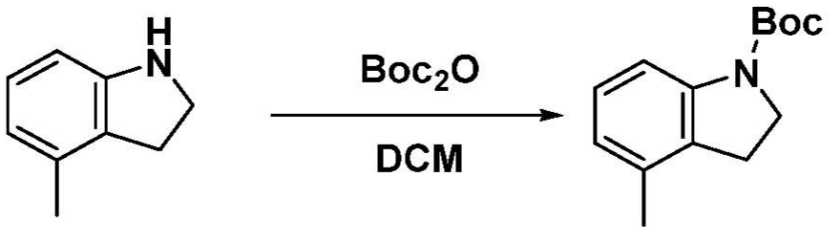

【０５８３】

４－メチル－１Ｈ－インドール（５．０ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（５０ｍＬ）中混合物に、０℃でＮａＢＨ$_3$ＣＮ（４．８ｇ、７６．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、４－メチルインドリンを白色の固体として得た（５．１ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝１３４．１２．

【０５８４】

４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４８５】



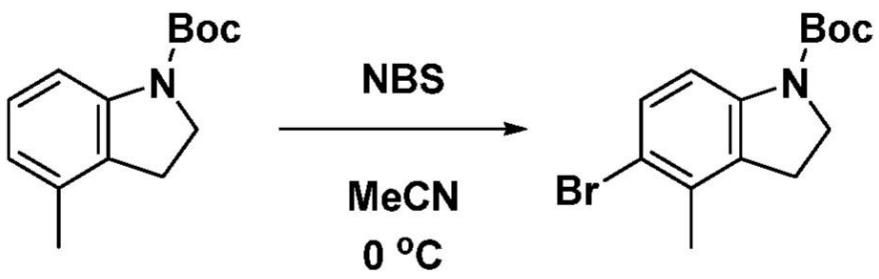

【０５８５】

手順Ａに従い、４－メチルインドリン（２．５ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）から出発して、４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の油として得た（４．６ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝２３４．１２．

【０５８６】

５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４８６】



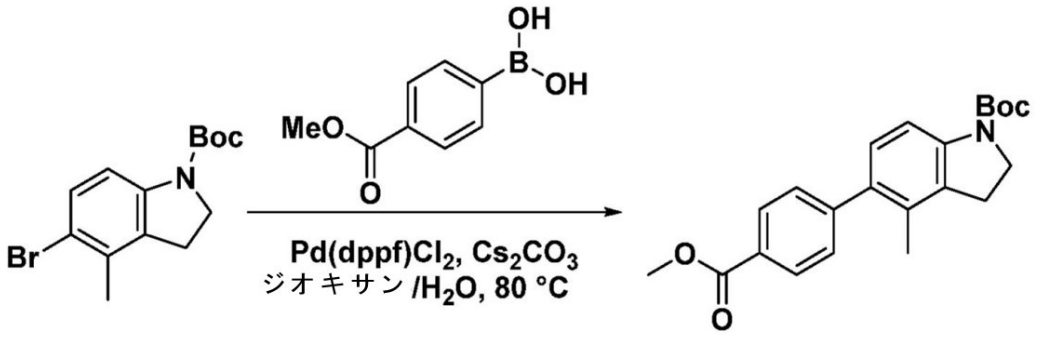

【０５８７】

手順Ｋに従い、４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（粗製４．６ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）から出発して、５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（４．３ｇ、７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝１５６．１６，２５８．１１．

【０５８８】

５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化４８７】



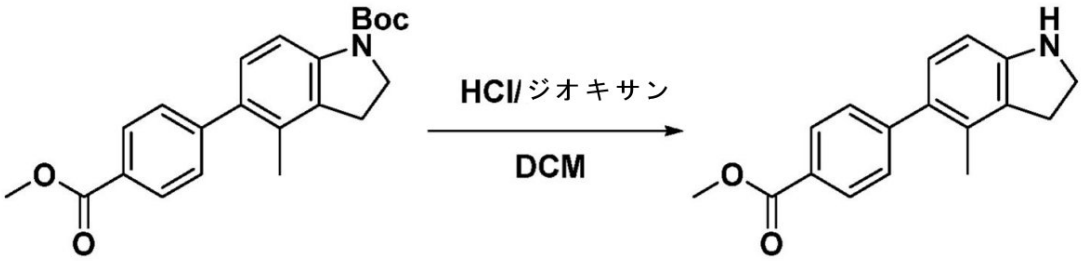

【０５８９】

手順Ｂに従い、５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）から５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（１．７ｇ、７２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３６８．４２．

【０５９０】

４－（４－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４８８】



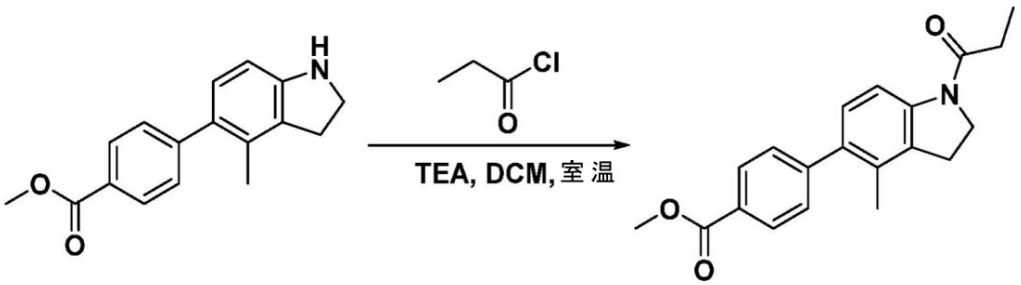

【０５９１】

手順Ｅに従い、５－ブロモ－４－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．７ｍｍｏｌ）から４－（４－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（１．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２６８．３２．

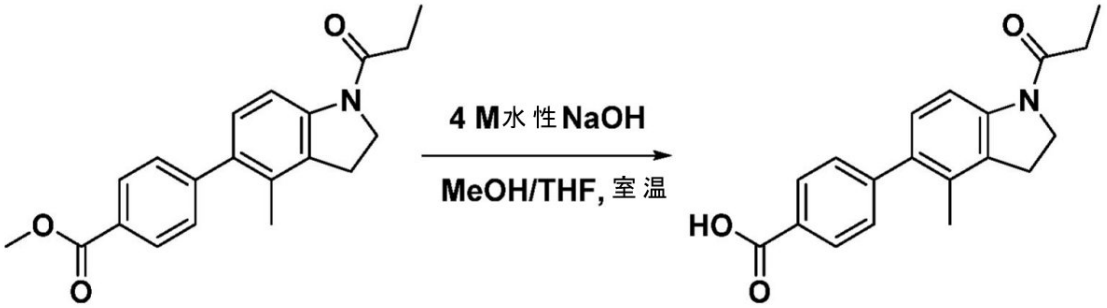
【０５９２】

４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

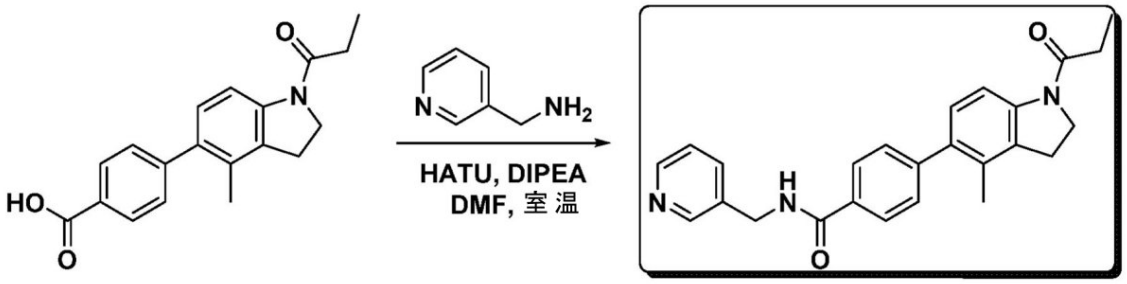
【化４８９】



【０５９３】
手順Ｌに従い、４－（４－メチルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（７２０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）から４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（１．０ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝３２４．３９．
【０５９４】
４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製
【化４９０】




【０５９５】
手順Ｆに従い、４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）から４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（４６５ｍｇ、５０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１０．２６．
【０５９６】
４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－８０）の調製
【化４９１】



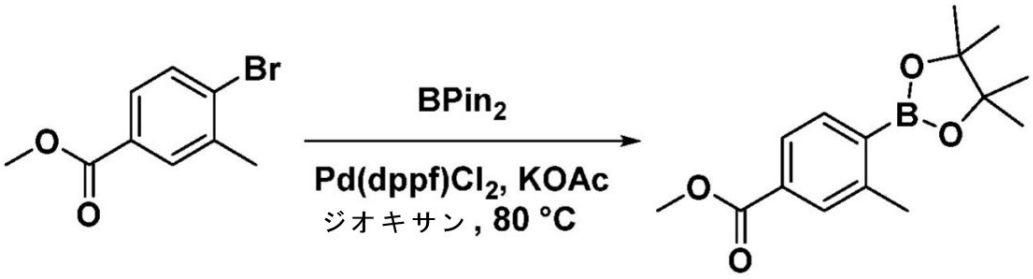

【０５９７】
一般手順Ｄに従い、４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（２２０ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（９２ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）から出発して、４－（４－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（６６ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．２２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．３９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．２３（ｓ，２Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．２４－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５９８】

３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９１）の合成

【０５９９】

３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルの調製

【化４９２】



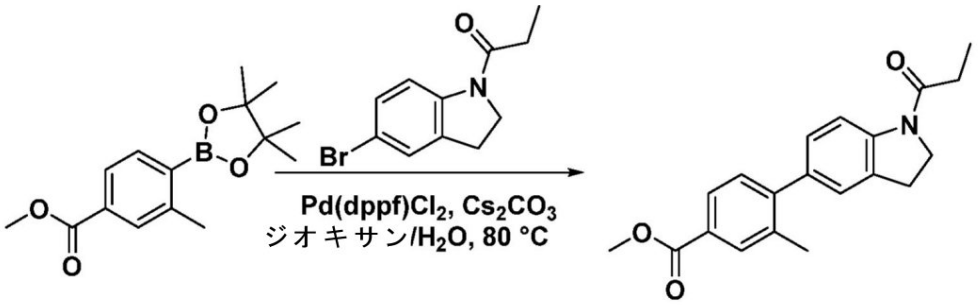

【０６００】

手順Ｇに従い、４－ブロモ－３－メチル安息香酸メチル（２．０ｇ、８．７ｍｍｏｌ）から３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２．１ｇ、８７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２７７．２１．

【０６０１】

３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４９３】



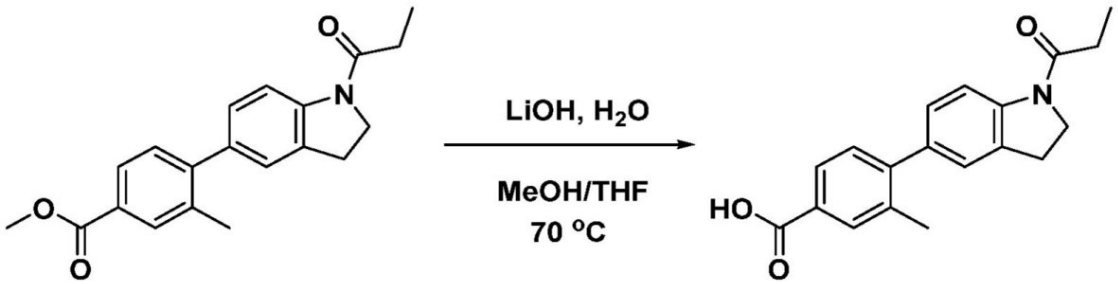

【０６０２】

手順Ｂに従い、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエート（８１７ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）から３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として単離した（７００ｍｇ、７３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３２４．３３．

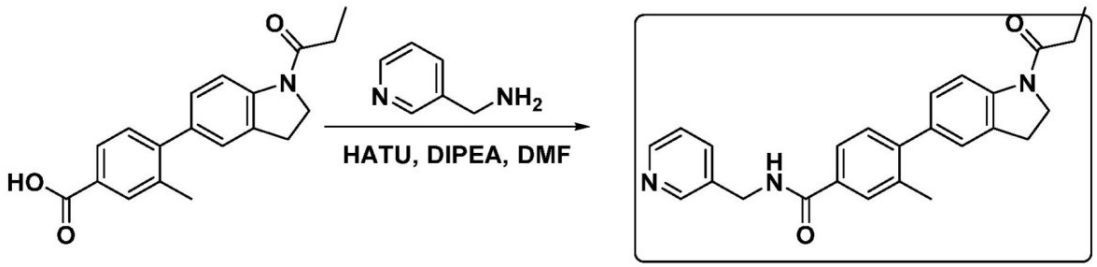
【０６０３】

３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化４９４】

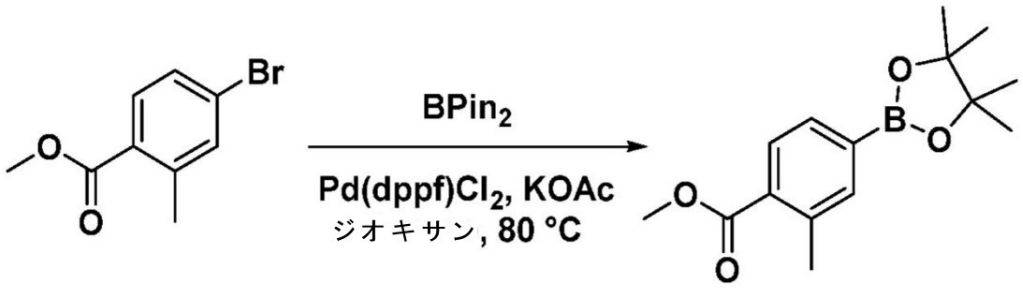


【０６０４】
手順Ｃに従い、３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）から３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（１７１ｍｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１０．２６．
【０６０５】
３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９１）の調製
【化４９５】




【０６０６】
一般手順Ｄに従い、３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（３３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から出発して、３－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを２つのアトロプ異性体の形態で得た。いずれも白色の固体である（４３ｍｇ、４１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．３３．異性体１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０９（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．異性体２：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２０（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．
【０６０７】
２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９３）の合成
【０６０８】
２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルの調製

【化４９６】



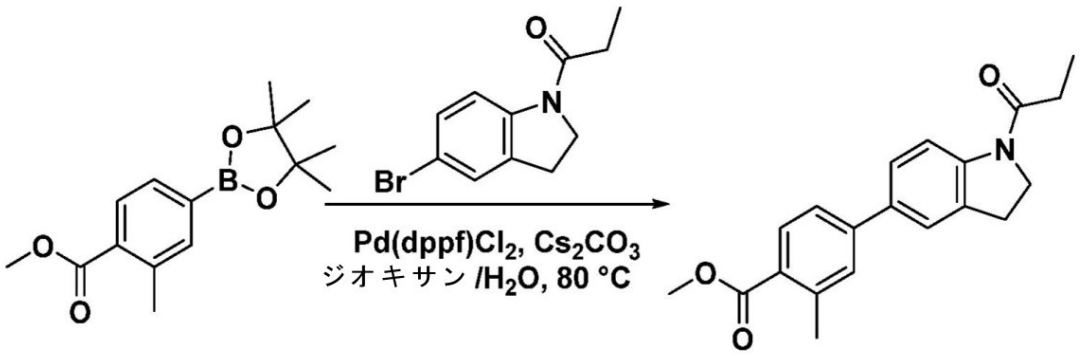

【０６０９】

手順Ｇに従い、４－ブロモ－２－メチル安息香酸メチル（２．０ｇ、８．７ｍｍｏｌ）から２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２．５ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２７７．２１．

【０６１０】

２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化４９７】



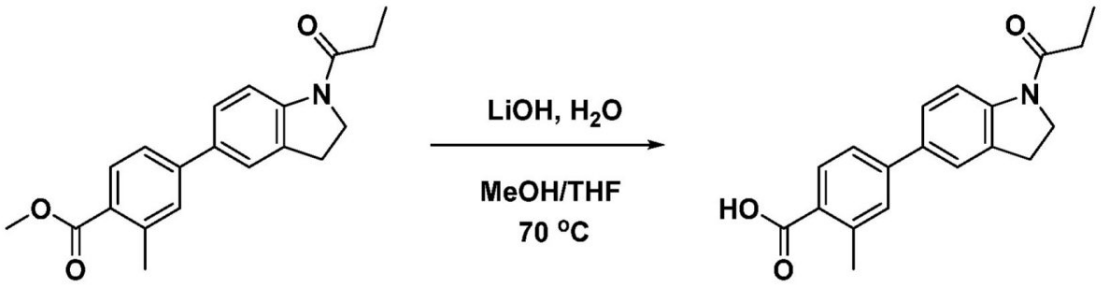

【０６１１】

手順Ｂに従い、２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（８１７ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）から２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（４５０ｍｇ、４７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３２４．４０．

【０６１２】

２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化４９８】




【０６１３】

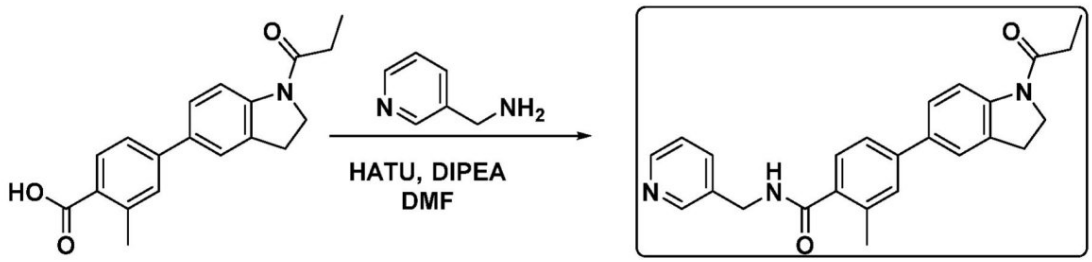
手順Ｃに従い、２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）から２－メチル－４－（１－プロピオニルイン

ドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（１３０ｍｇ、９１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１０．２６．

【０６１４】

２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９３）の調製

【化４９９】




【０６１５】

一般手順Ｄに従い、２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（３３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から出発して、２－メチル－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを２つのアトロプ異性体の形態で単離した。いずれも白色の固体である（５６ｍｇ、５４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．３３．異性体１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．異性体２：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．４５（ｍ，５Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

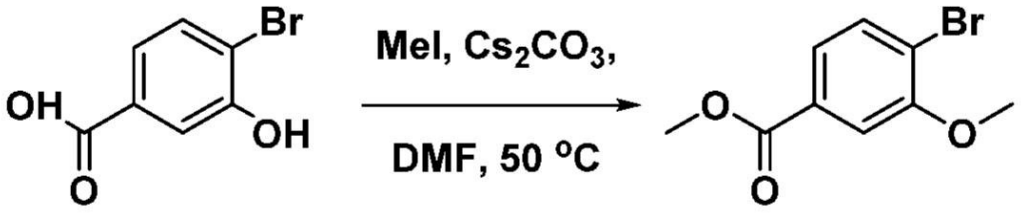
【０６１６】

３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９４）の合成

【０６１７】

４－ブロモ－３－メトキシ安息香酸メチルの調製

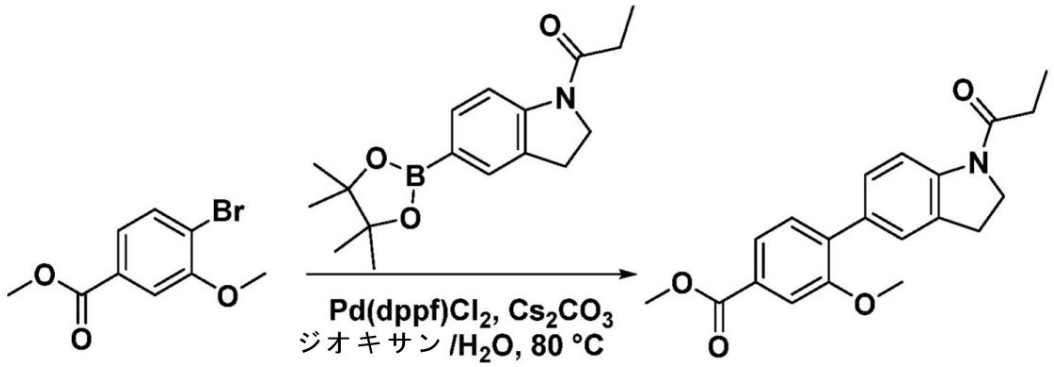
【化５００】



【０６１８】
手順Ｍ：２－４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸（２．５ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中混合物に、$Cs_2CO_3$（１２．０ｇ、６９．０ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（４．１ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、４－ブロモ－３－メトキシ安息香酸メチルを白色の固体として得た（２．４ｇ、８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^+$＝２４５．１１，２４７．１６．

【０６１９】
３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

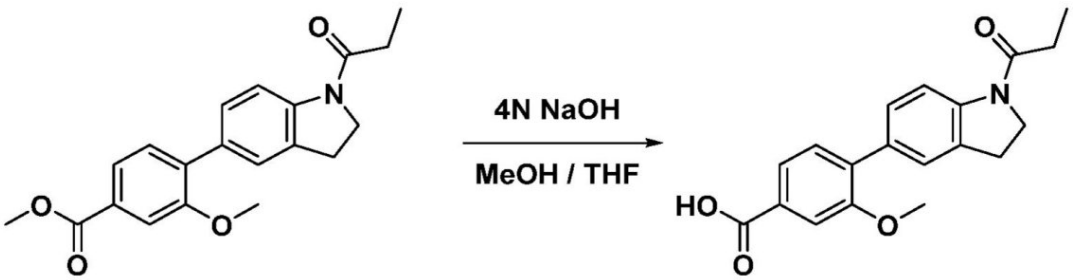
【化５０１】




【０６２０】
手順Ｂに従い、４－ブロモ－３－メトキシ安息香酸メチル（３４０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）から３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（３８５ｍｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝３４０．２２．

【０６２１】
３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

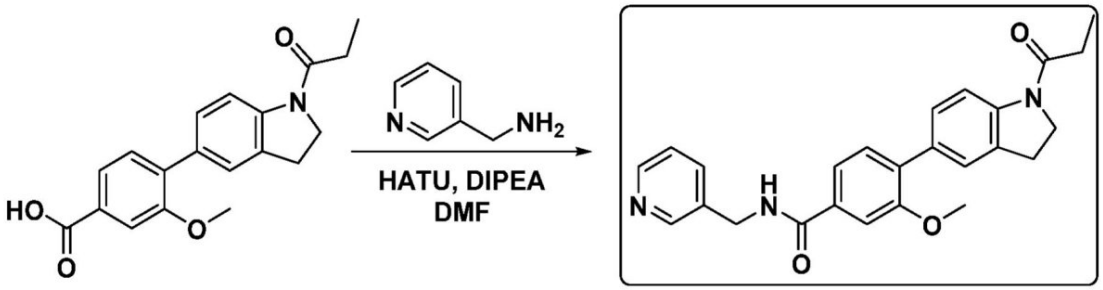
【化５０２】




【０６２２】
手順Ｆに従い、３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）から出発して、３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（１６０ｍｇ、８３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝３２６．２６．

【０６２３】
３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９４）の調製

【化５０３】




【０６２４】

一般手順Ｄに従い、３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から出発して、３－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを２つのアトロプ異性体の形態で得た。いずれも白色の固体である（３２ｍｇ、２５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１６．３９．異性体１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１４（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．異性体２：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２５（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

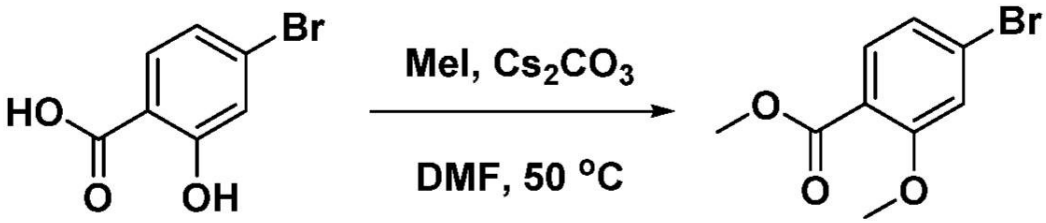
【０６２５】

２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９６）の合成

【０６２６】

４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸メチルの調製

【化５０４】




【０６２７】

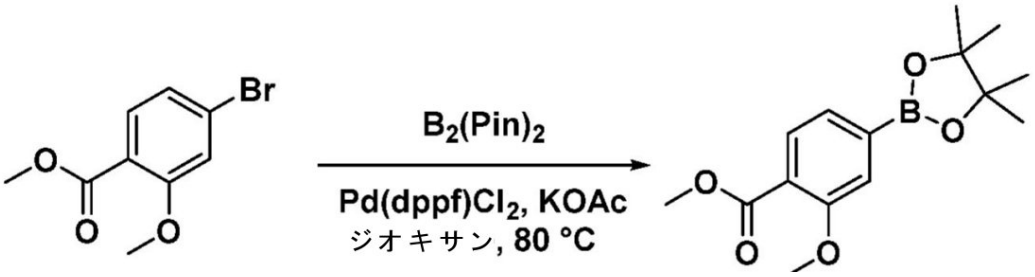
手順Ｍに従い、４－ブロモ－２－ヒドロキシ安息香酸（５．０ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）から４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸メチルを白色の固体として得た（４．４ｇ、７８

％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２４５．０１，２４７．０１．

【０６２８】

２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルの調製

【化５０５】



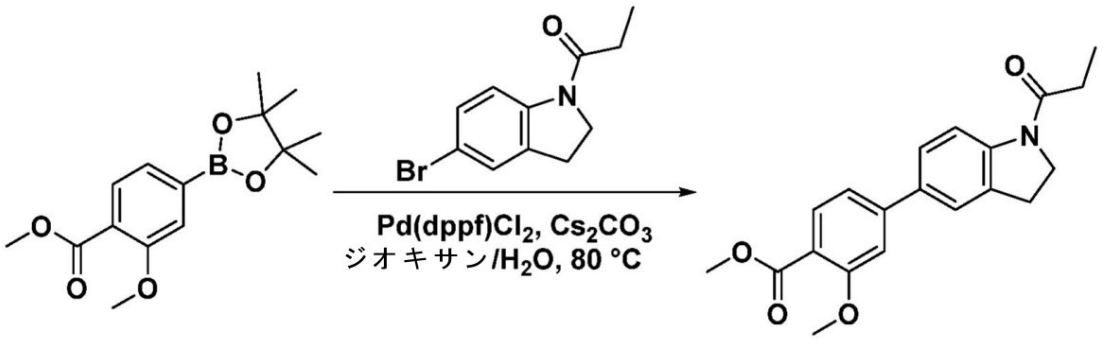

【０６２９】

手順Ｇに従い、４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸メチル（２．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）から２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２．１ｇ、８４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２９３．１６．

【０６３０】

２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化５０６】



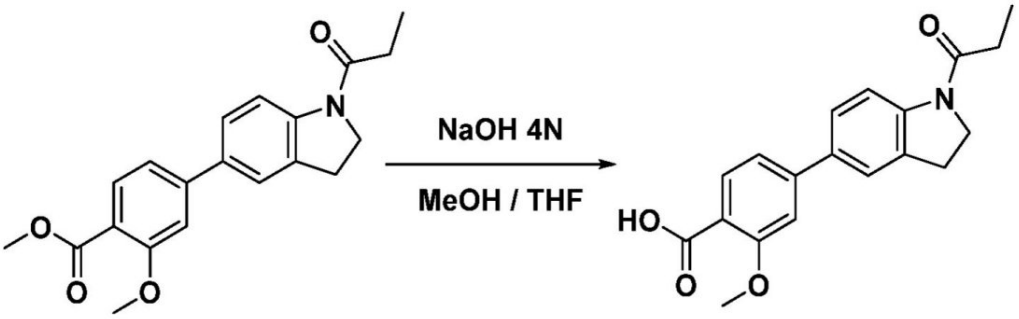

【０６３１】

手順Ｂに従い、２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（５００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）から２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（７００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３４０．２２．

【０６３２】

２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化５０７】



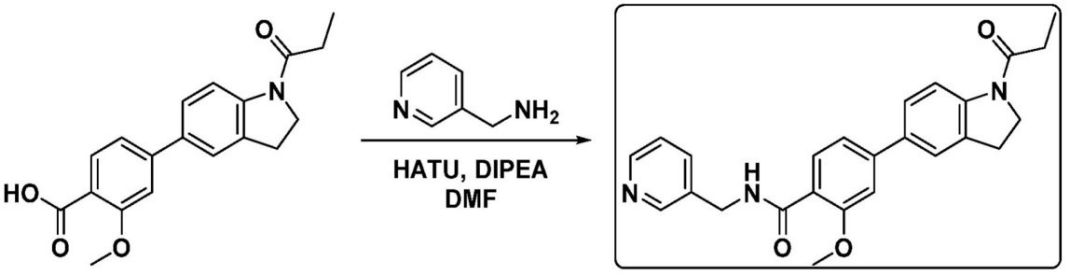

【０６３３】

手順Ｆに従い、２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（３００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）から出発して、２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（２２０ｍｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３２６．３３．

【０６３４】

２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９６）の調製

【化５０８】




【０６３５】

一般手順Ｄに従い、２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から出発して、２－メトキシ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３３ｍｇ、２５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１６．２１．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，３Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６３６】

３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９７）の合成

【０６３７】

４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸メチルの調製

【化５０９】



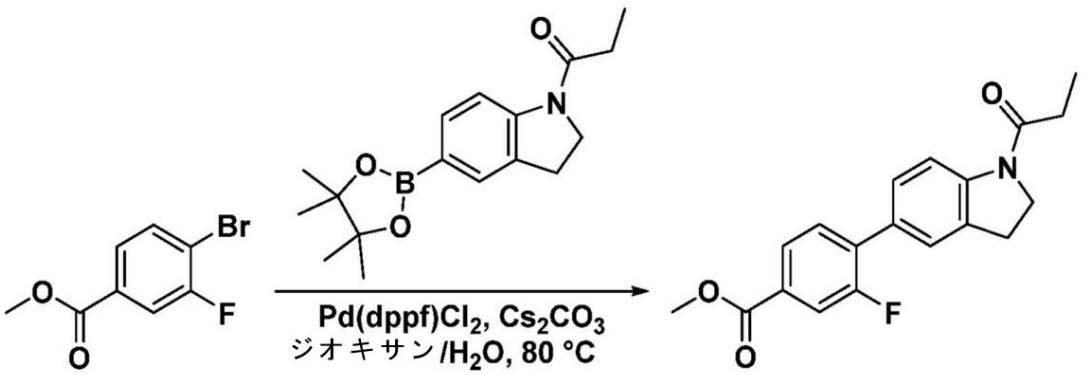

【０６３８】

手順Ｎ：４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（２．５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中混合物に、ＳＯＣｌ$_2$（４．０ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。これをＤＣＭで希釈し、水性ＮａＨＣＯ$_3$及びブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２．６ｇ、９８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝２３３．０１．

【０６３９】

３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化５１０】



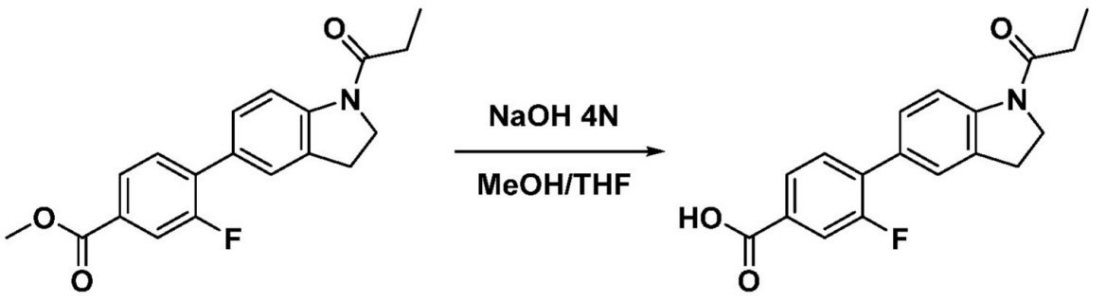

【０６４０】

手順Ｂに従い、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸メチル（３２１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）から３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（３２０ｍｇ、９７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝３２８．２７．

【０６４１】

３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化５１１】




【０６４２】

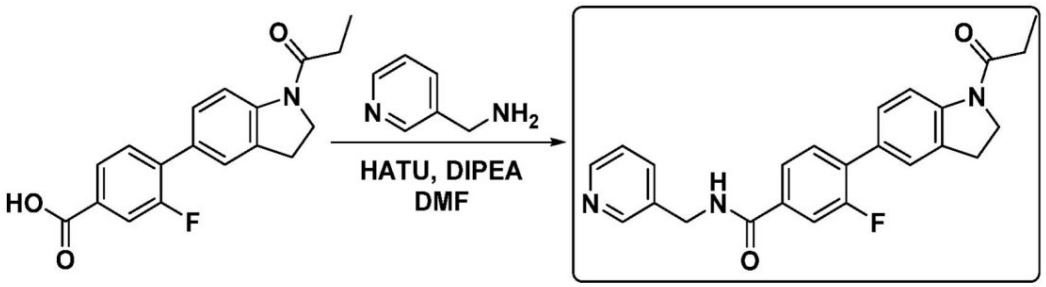
手順Ｆに従い、３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ベンゾエート（３２０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）から出発して、３－フルオロ－４－（１－プロ

ピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（２２０ｍｇ、７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１４．４１．

【０６４３】

３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９７）の調製

【化５１２】




【０６４４】

一般手順Ｄに従い、３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）から出発して、３－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３５ｍｇ、２７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０４．３３．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

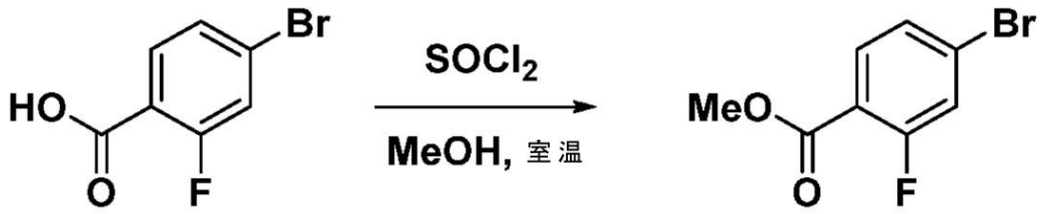
【０６４５】

２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９８）の合成

【０６４６】

４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸メチルの調製

【化５１３】



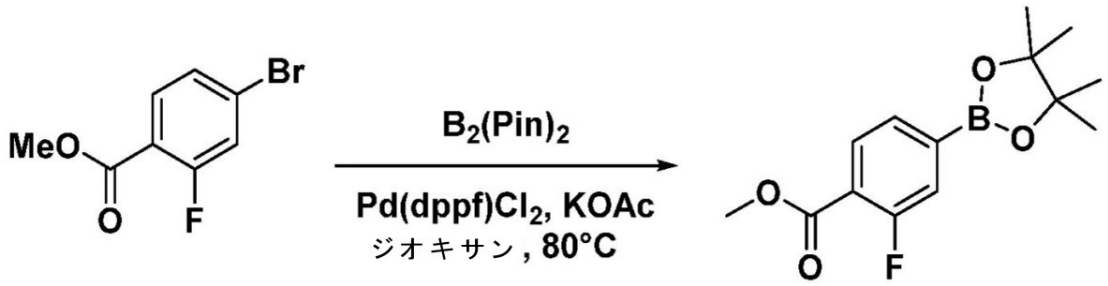

【０６４７】

手順Ｎに従い、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（５．０ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）から４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸メチルを黄色の固体として得た（４．５ｇ、８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２３３．１１，２３５．０２．

【０６４８】

２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルの調製

【化５１４】



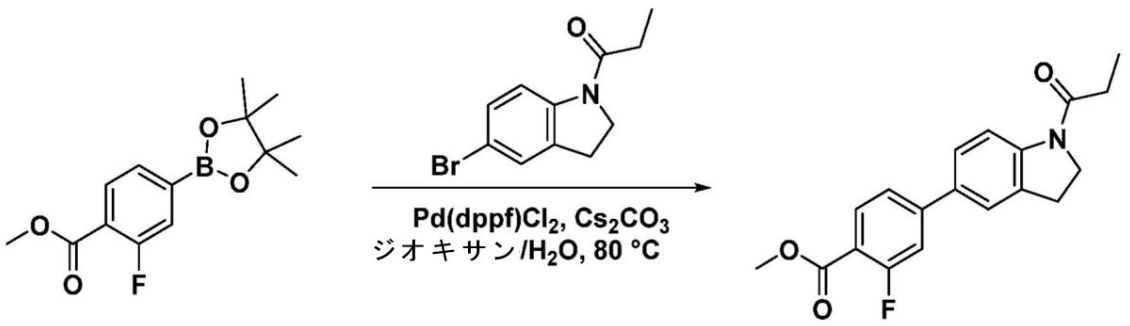

【０６４９】

手順Ｇに従い、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸メチル（２．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）から２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチルを黄色の固体として得た（２．２ｇ、９１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２８１．１６．

【０６５０】

２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化５１５】



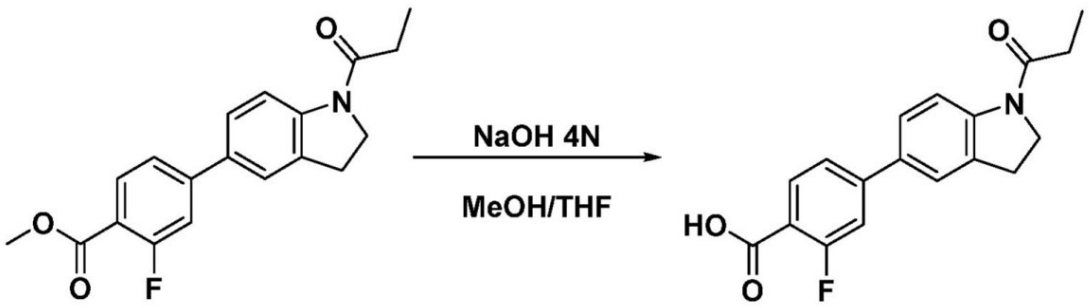

【０６５１】

手順Ｂに従い、２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（５００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）及び１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（３７８ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）から２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを白色の固体として得た（５００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３２８．１７．

【０６５２】

２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化５１６】



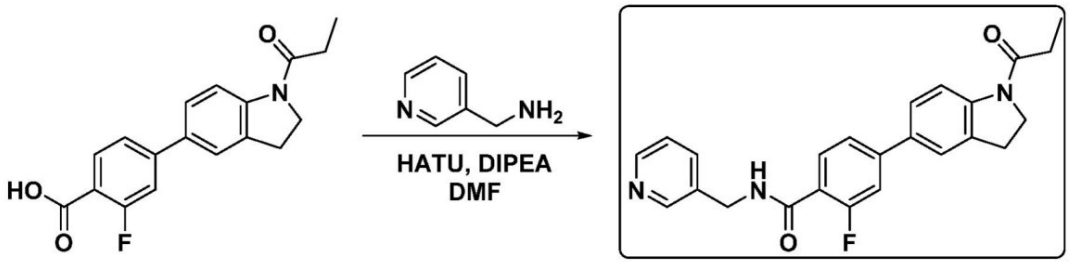

【０６５３】

手順Ｆに従い、２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（２５０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）から出発して、２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（１８０ｍｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１４．３３．

【０６５４】

２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－９８）の調製

【化５１７】




【０６５５】

一般手順Ｄに従い、２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）から出発して、２－フルオロ－４－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として得た（３８ｍｇ、２９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０４．７４．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

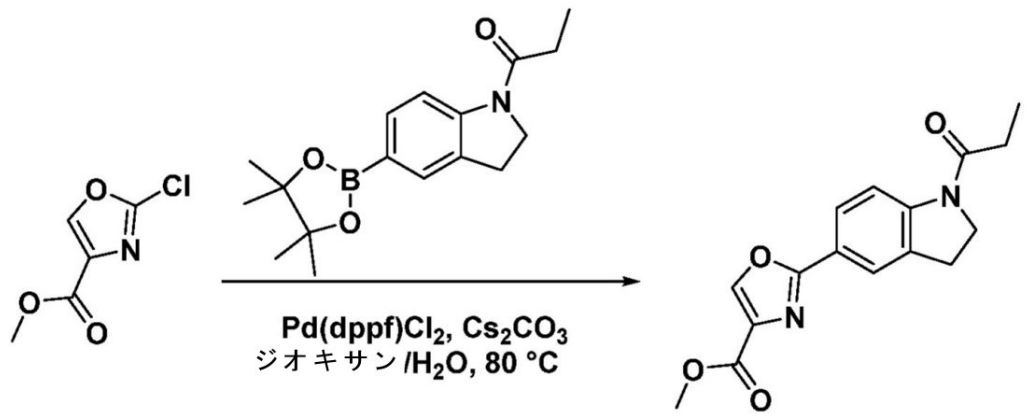
【０６５６】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）オキサゾール－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－１８７）の合成

【０６５７】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸メチルの調製

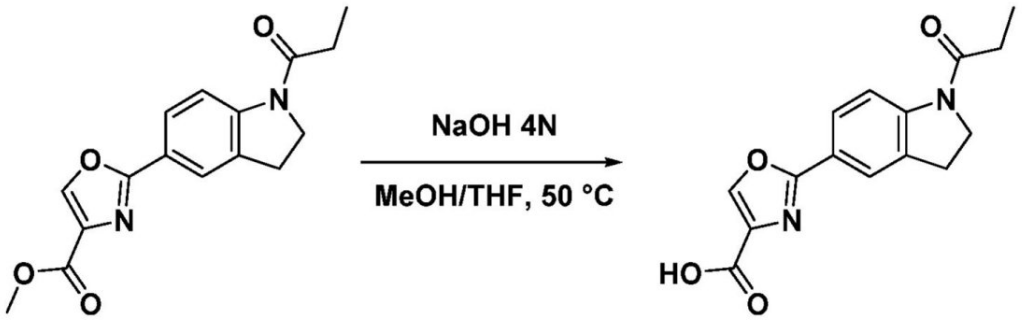
【化５１８】



【０６５８】
手順Ｂに従い、２－クロロオキサゾール－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（５００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）から２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸メチルを白色の固体として得た（３４０ｍｇ、７４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１５．３３．

【０６５９】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸の調製

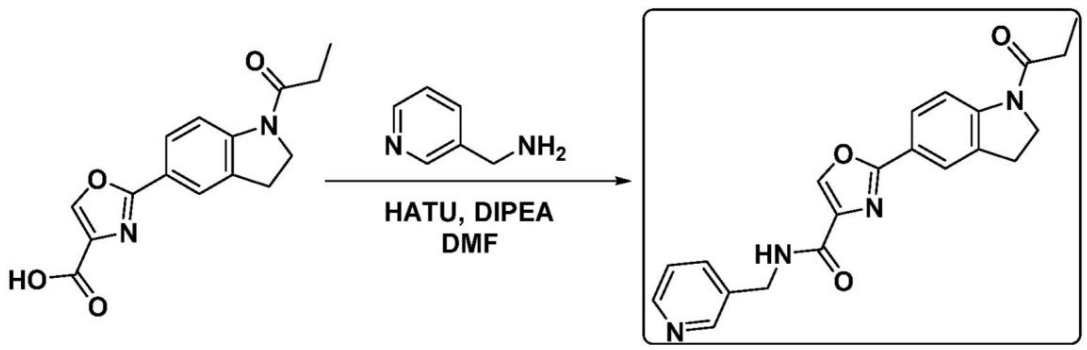
【化５１９】




【０６６０】
手順Ｆに従って、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）から出発して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸を白色の固体として得た（２８６ｍｇ、６６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２８７．２２．

【０６６１】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）オキサゾール－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－１８７）の調製

【化５２０】




【０６６２】
一般手順Ｄに従い、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）オキサゾール－４－カルボン酸（９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）から出発して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）オキサゾール－４－カルボキサミドを白色の固体として得た（５０ｍｇ、４３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７７．３３．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９６（ｔ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝４．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１

Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

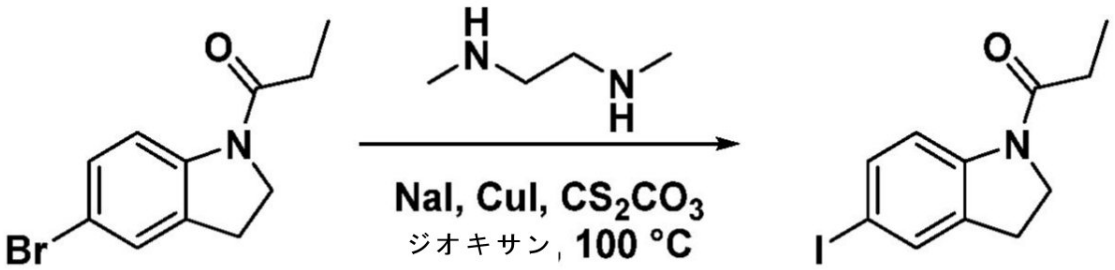
【０６６３】

３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）プロピオルアミド（化合物Ｉ－２０１）の合成

【０６６４】

１－（５－ヨードインドリン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

【化５２１】



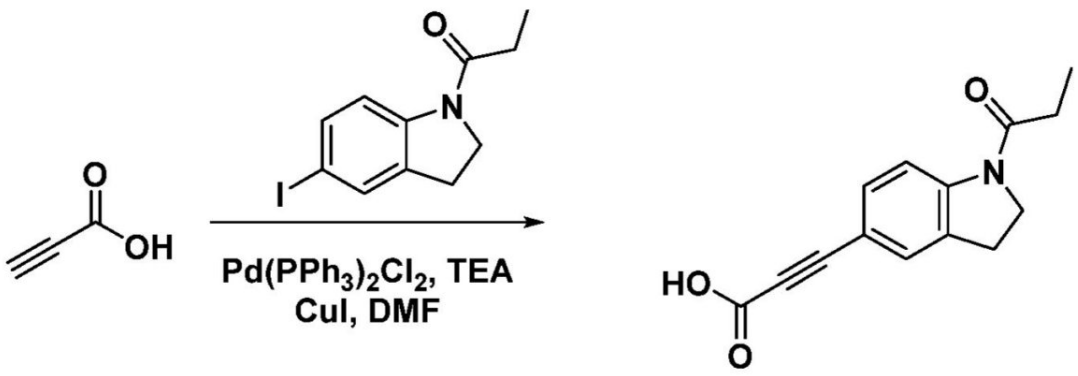

【０６６５】

１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（１．２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のジオキサン中混合物に、Ｎ、Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１２４ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（２．１ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２．６ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、及び$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（１．４ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で５０時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭ／ＩＰＡで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、１－（５－ヨードインドリン－１－イル）プロパン－１－オンを白色の固体として得た（１．３ｇ、９１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝３０１．１１．

【０６６６】

３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）プロピオル酸の調製

【化５２２】




【０６６７】

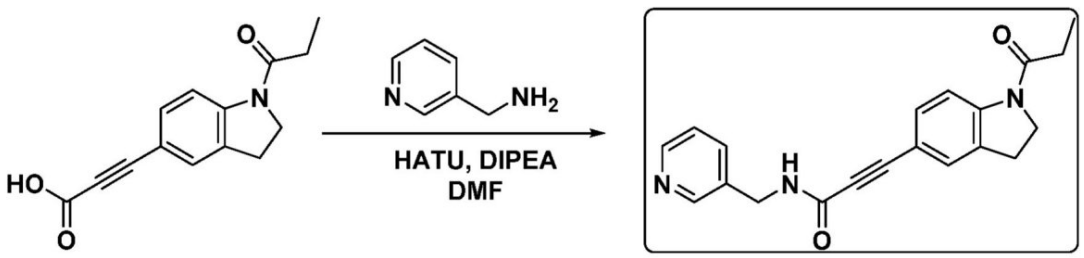
１－（５－ヨードインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（１０５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／ＴＥＡ（１：１、４ｍＬ）中混合物に、ＣｕＩ（２．６ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）及び$Ｐｄ（ＰＰｈ_3）_2Ｃｌ_2$（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反

応混合物を室温で０．５時間撹拌した。次いでこれをＤＣＭ／ＩＰＡで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）プロピオル酸を黄色の固体として得た（粗製２００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝２４４．１２．

【０６６８】

３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）プロピオルアミド（化合物Ｉ－２０１）の調製

【化５２３】




【０６６９】

一般手順Ｄに従い、３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）プロピオル酸（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から出発して、３－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）プロピオルアミドを白色の固体として得た（５．９ｍｇ、３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３３４．２２．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ９．２７（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

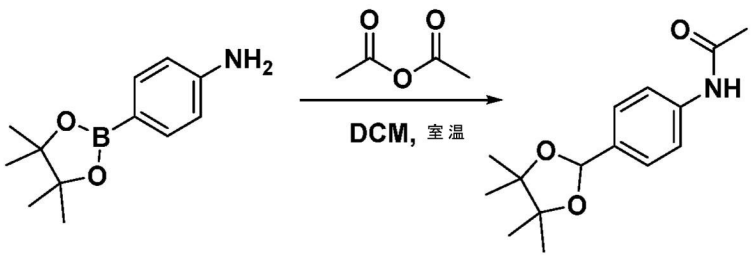
【０６７０】

５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－２０２）の合成

【０６７１】

Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【化５２４】




【０６７２】

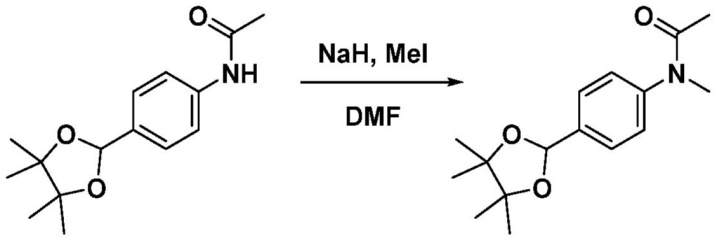
４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（３．０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）中混合物に、酢酸無水物（７．０ｇ、６８．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。次いでこれを減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／

ＥＡ　１：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを黄色の固体として得た（３．１ｇ、８７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２６２．３１．

【０６７３】

Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【化５２５】



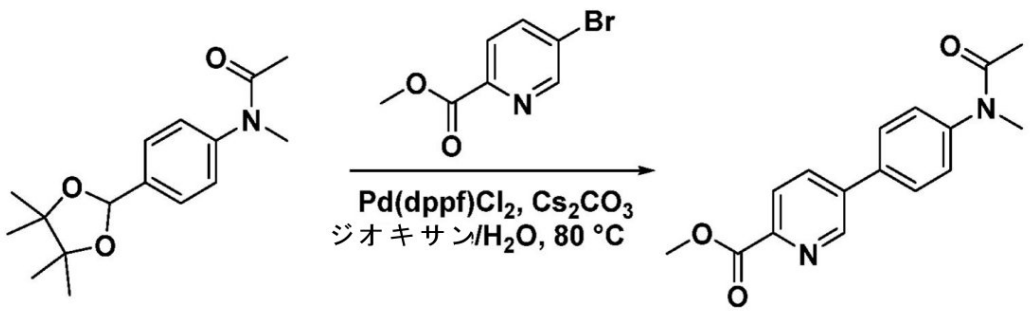

【０６７４】

Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（１．５ｇ、５．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中混合物に、ＮａＨ（６０％、３４４ｍｇ、８．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で５分間撹拌した。次いでＭｅＩ（６．５ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。これをＤＣＭで希釈し、水性$NH_4Cl$及びブラインで洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　４：１（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、Ｎ－メチル－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを白色の固体として得た（１．７ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ）$^{+}$＝２７６．２２．

【０６７５】

５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸メチルの調製

【化５２６】



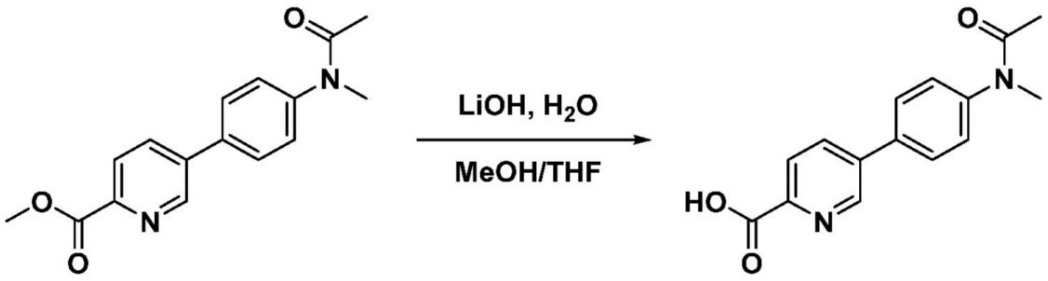

【０６７６】

手順Ｂに従い、Ｎ－メチル－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）から５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸メチルを白色の固体として得た（８００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ－１００）$^{+}$＝２８５．３３．

【０６７７】

５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸の調製

【化５２７】



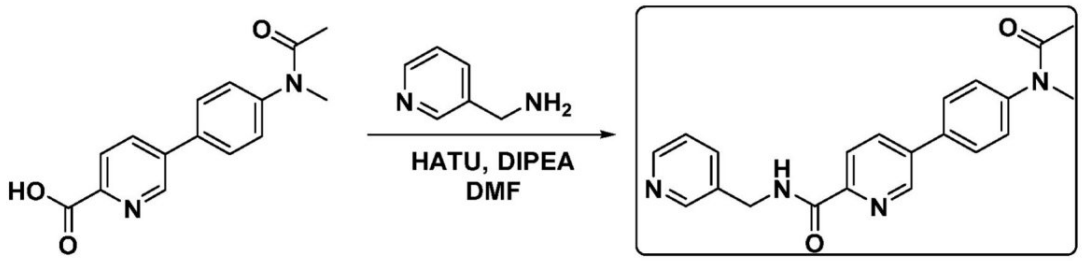

【０６７８】

手順Ｃに従い、５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸（８００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）から５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸を白色の固体として得た（粗製８００ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２７１．２９．

【０６７９】

５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－２０２）の調製

【化５２８】




【０６８０】

一般手順Ｄに従い、５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）ピコリン酸（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（７２ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）から出発して、５－（４－（Ｎ－メチルアセトアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミドを白色の固体として得た（４６．７ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６１．２７．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．５２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ）．

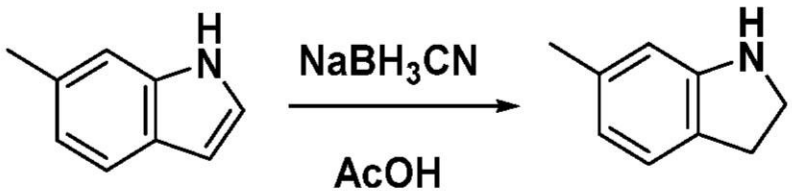
【０６８１】

４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－２０３）の合成

【０６８２】

６－メチルインドリンの調製

【化５２９】



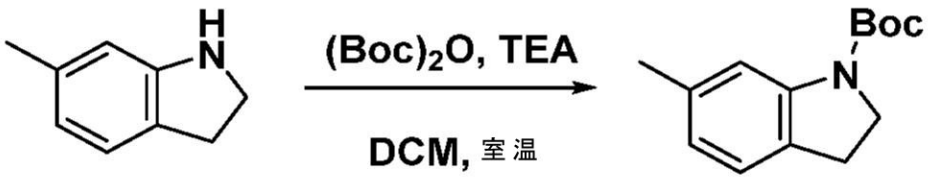

【０６８３】

６－メチル－１Ｈ－インドール（２．０ｇ、１５．２５ｍｍｏｌ）の０℃のＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中混合物に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１．９ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応完了を示した。これをＮａＯＨで中和し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、６－メチルインドリンを無色の油として得た（２．０９ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝１３４．１５．

【０６８４】

６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５３０】



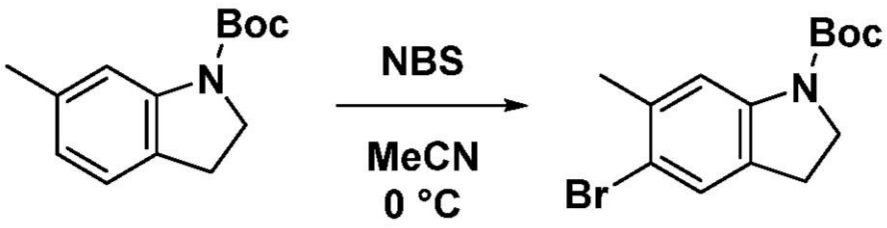

【０６８５】

６－メチルインドリン（２．０９ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３０ｍＬ）溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（５．１４ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（４．３６ｍＬ、３１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応完了を示し、次いで反応物をブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ　１０～２０％（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色の固体として得た（３．９２ｇ、定量的収率）。

【０６８６】

５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５３１】




【０６８７】

手順Ｋに従い、６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）から５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色の固体（６．０ｇ、定量的収率）として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．３５

（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）．

【０６８８】

５－ブロモ－６－メチルインドリンの調製

【化５３２】



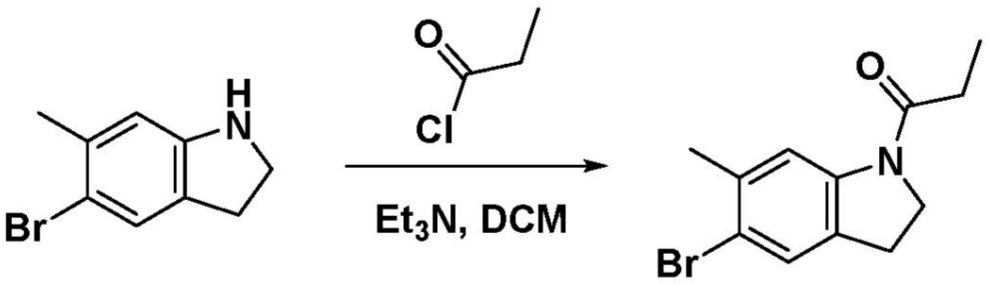

【０６８９】

手順Ｅに従い、５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）から出発した。反応混合物を濃縮し、次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$／（Ｍ＋２）$^{+}$＝２１２．１１／２１４．１６．

【０６９０】

１－（５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

【化５３３】



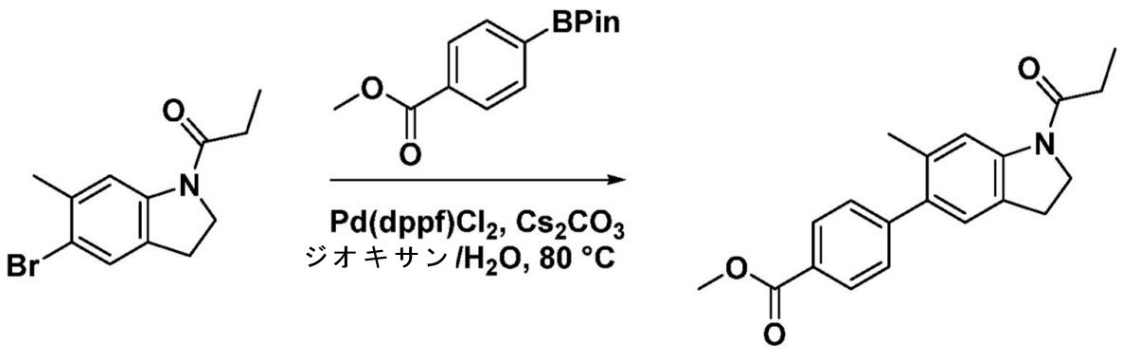

【０６９１】

手順Ｌに従い、５－ブロモ－６－メチルインドリン（３．６８ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）から出発して、１－（５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－イル）プロパン－１－オンを白色の固体として得た（２．３ｇ、４９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$／（Ｍ＋２）$^{+}$＝２６８．１１／２７０．１１．

【０６９２】

４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルの調製

【化５３４】




【０６９３】

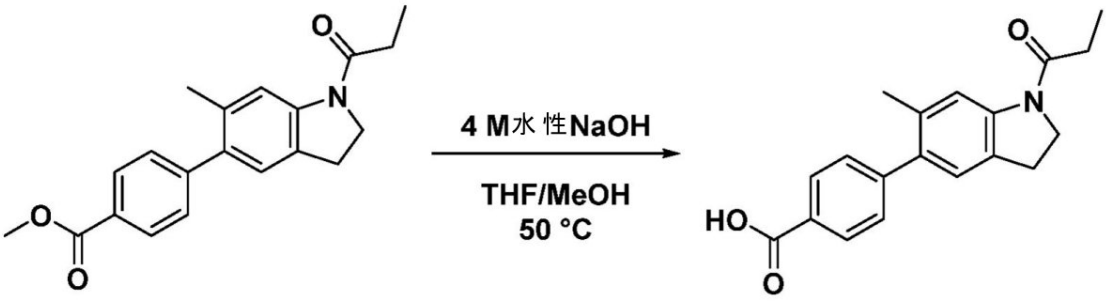
手順Ｂに従い、１－（５－ブロモ－６－メチルインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（２．３ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３

，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（２．３ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ）から、４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチルを淡黄色の固体として得た（２．３６ｇ、８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２４．２２．

【０６９４】

４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸の調製

【化５３５】



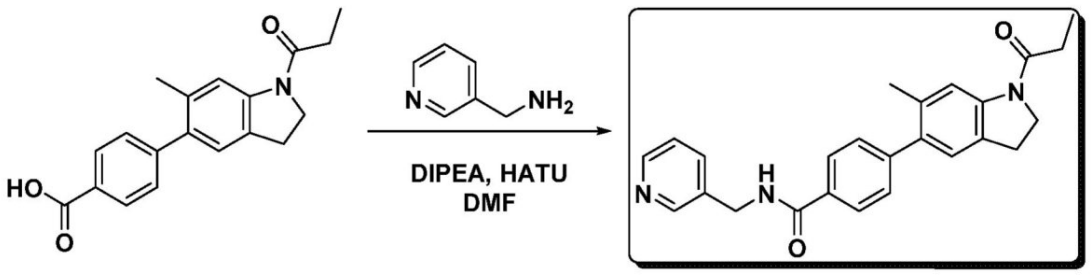

【０６９５】

４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸メチル（２．３６ｇ、７．３０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２０／２０ｍＬ）溶液に、４Ｎ　ＮａＯＨ（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。混合物を室温に冷却し、ＨＣｌで中和し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸を白色の固体として得た（６１０ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３１０．２１．

【０６９６】

４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｉ－２０３）の調製

【化５３６】




【０６９７】

手順Ｄに従い、４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（７８ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）から出発した。分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む水中１０～１００％アセトニトリル）により精製して、４－（６－メチル－１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを白色の固体として２つのアトロプ異性体の形態で得た（５１．４ｍｇ、２６％及び４７．３ｍｇ、２４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$／ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝４００．０５／４００．３２．異性体１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．１４（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ

），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．異性体２：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ δ ９．２５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

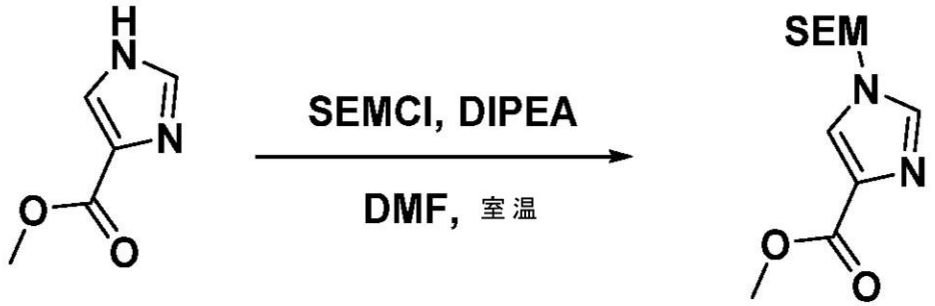
【０６９８】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２０８）の合成

【０６９９】

１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルの調製

【化５３７】



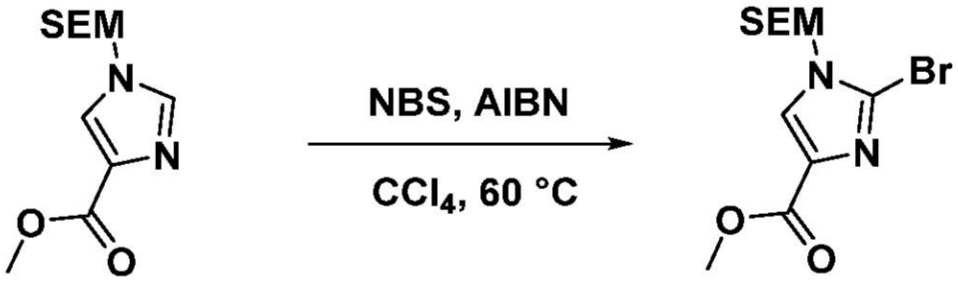

【０７００】

１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２．０ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中混合物に、ＤＩＰＥＡ（４．１ｇ、３１．７２ｍｍｏｌ）、次いでＳＥＭ－Ｃｌ（４．０ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ　３０～５０％（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルを無色の油として得た（２．１３ｇ、５２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２５７．２１．

【０７０１】

２－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルの調製

【化５３８】



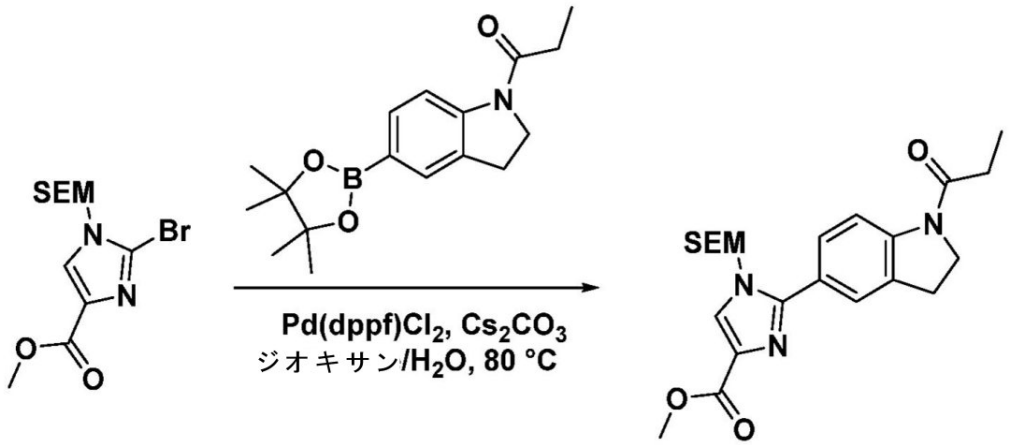

【０７０２】

１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）のＣＣｌ$_4$（５０ｍＬ）中混合物に、ＮＢＳ（６４９ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（触媒量）を添加した。反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。これを室温に冷却し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌで洗浄し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ　４０～６０％（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、２－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルを淡黄色の固体として得た（７００ｍｇ、５３％）。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７７（ｓ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，７．７ Ｈｚ，２Ｈ），０．９５－０．９１（ｍ，２Ｈ），０．００４（ｓ，９Ｈ）．

【０７０３】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルの調製

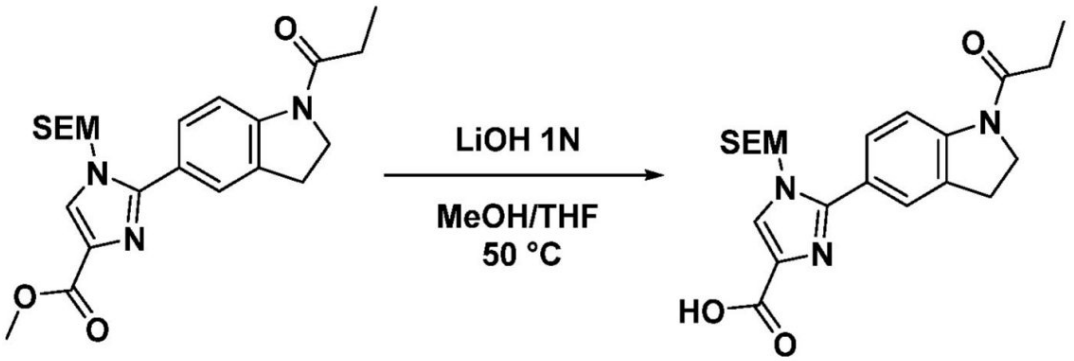
【化５３９】



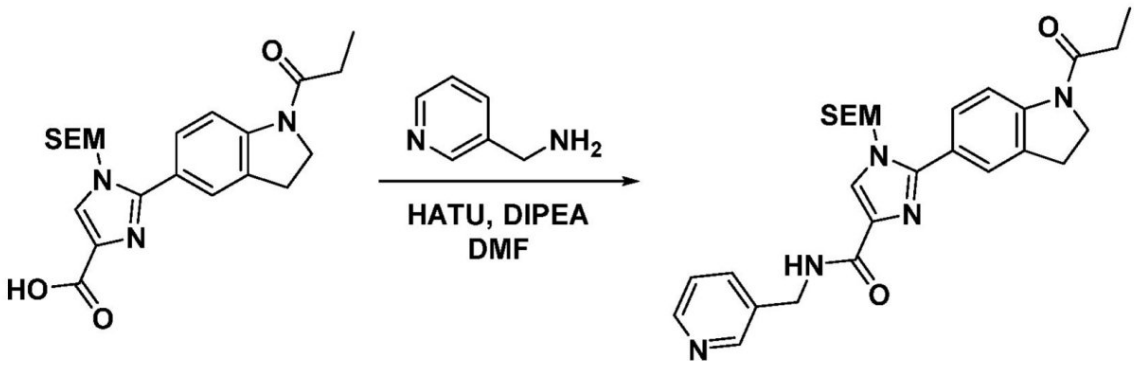

【０７０４】

手順Ｂに従い、２－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（３８０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（３４０ｍｇ、１．１３）から、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチルを白色の固体として得た（１３５ｍｇ、２７％）。

【０７０５】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸の調製
【化５４０】



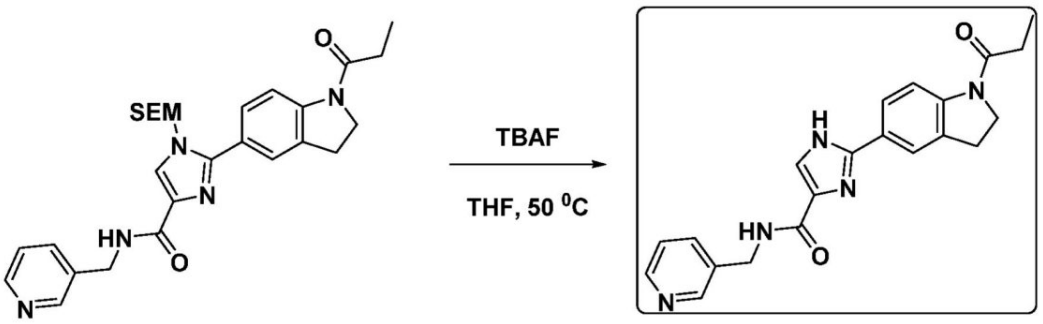

【０７０６】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１３５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（５／５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ　１Ｎ（１ｍＬ）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。これを室温に冷却し、ＨＣｌで中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を白色の固体として得た（１２０ｍｇ、９３％）。
【０７０７】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミドの調製
【化５４１】




【０７０８】
一般手順Ｄに従い、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から出発して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミドを白色の固体として得た（１３０ｍｇ、８９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^+$＝５０６．３１．
【０７０９】
２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－

１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２０８）の調製

【化５４２】




【０７１０】

２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ（５ｍＬ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。これを室温に冷却し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を含む水中１０～１００％アセトニトリル）により精製して、２－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミドを白色の固体として得た（３．４ｍｇ、２６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$／（Ｍ＋１）$^{+}$／２＝３７６．２３／１８８．６２．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．８４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

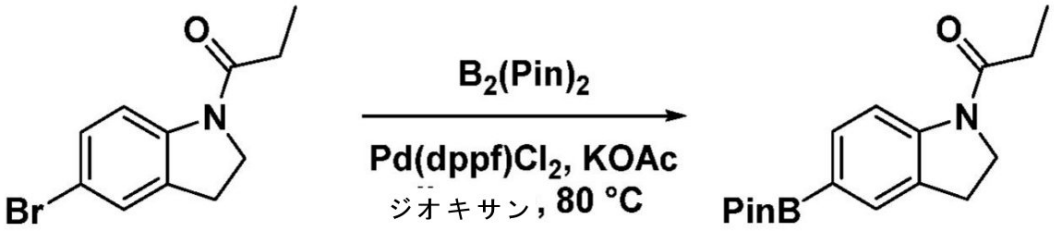
【０７１１】

１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－カルボキサミド（化合物Ｉ－２０９）の合成

【０７１２】

１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オンの調製

【化５４３】




【０７１３】

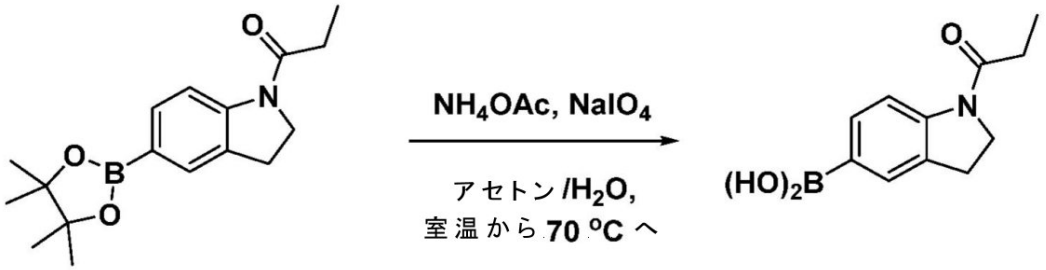
手順Ｇに従って、１－（５－ブロモインドリン－１－イル）プロパン－１－オン（１．０ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．５ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）から、１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イン

ドリン－１－イル）プロパン－１－オンを白色の固体として得た（１．２４ｇ、定量的収率）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３０２．２６．

【０７１４】

（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ボロン酸の調製

【化５４４】



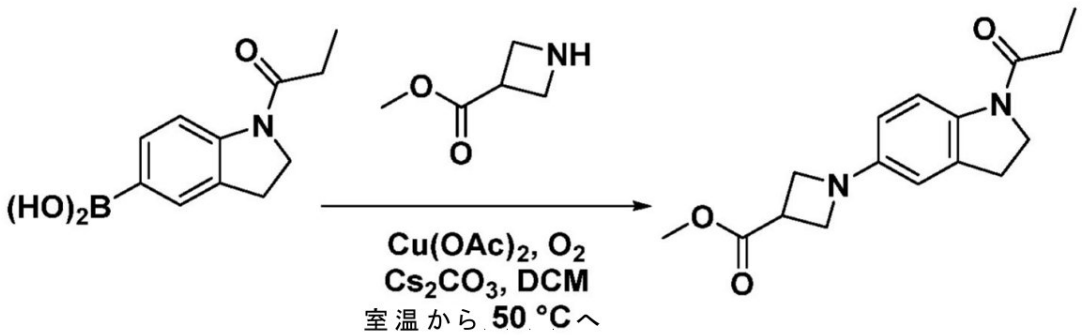

【０７１５】

１－（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）インドリン－１－イル）プロパン－１－オン（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のアセトン／水（１０／１０ｍＬ）中混合物に、ＮａＩＯ$_{4}$（８００ｍｇ、３．７４）及びＮＨ$_{4}$ＯＡｃ（２８８ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間、次いで７０℃で４時間撹拌した。これを減圧下で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＨで洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ボロン酸を白色の固体として得た（２６０ｍｇ、７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２２０．２１．

【０７１６】

１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化５４５】



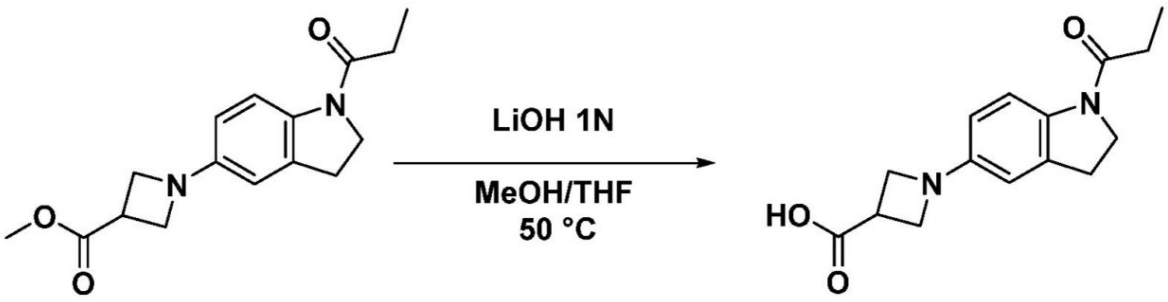

【０７１７】

（１－プロピオニルインドリン－５－イル）ボロン酸（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５ｍＬ）中混合物に、アゼチジン－３－カルボン酸メチル（１０６ｍｇ、０．９３）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（９４ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、及びＣｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＯ$_{2}$下、室温で１６時間、次いで５０℃で２時間撹拌した。次いでこれをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ　３０～５０％（ｖ／ｖ））によりシリカゲルで精製して、１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸メチルを白色の固体として得た（７０ｍｇ、５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２８９．１６．

【０７１８】

１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸の調製

【化５４６】



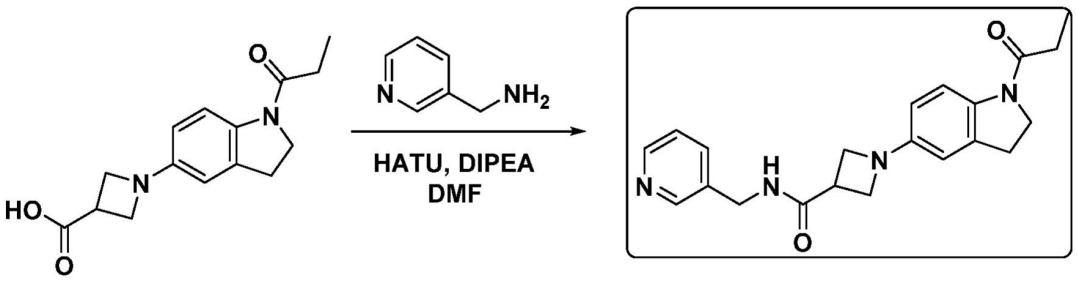

【０７１９】

１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸メチル（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（５／５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ　１Ｎ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。次いでこれを室温に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌで中和し、減圧下で濃縮して、１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸を白色の固体として得た（６０ｍｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝２７４．１６．

【０７２０】

１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－カルボキサミド（化合物Ｉ－２０９）の調製

【化５４７】



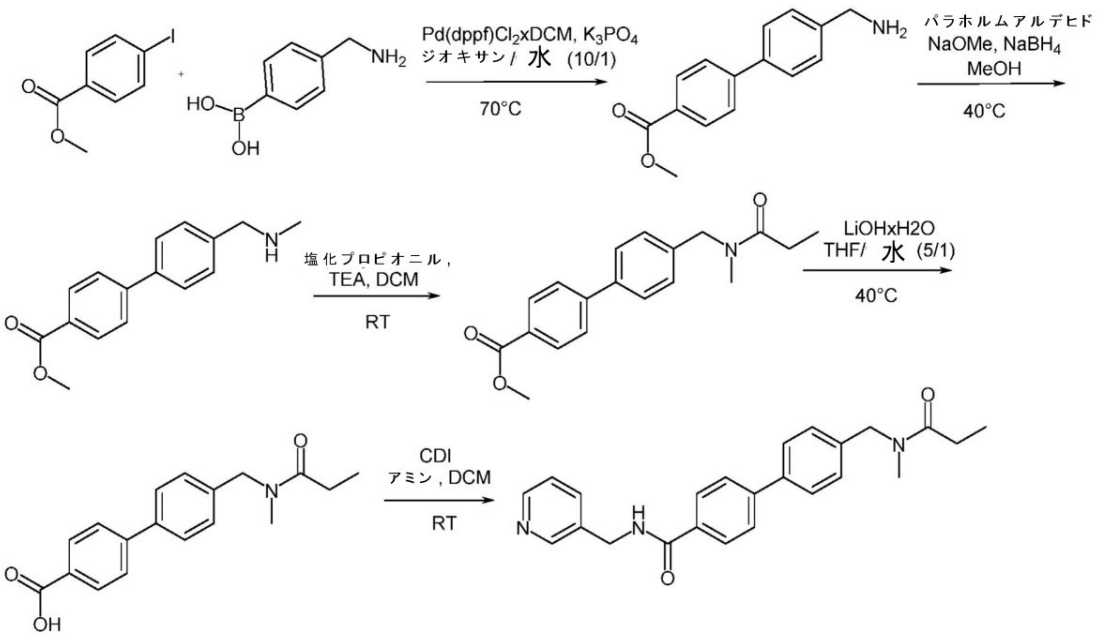

【０７２１】

一般手順Ｄに従い、１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びピリジン－３－イルメタンアミン（３６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、１－（１－プロピオニルインドリン－５－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－カルボキサミドを白色の固体として得た（２．８７ｍｇ、３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ（Ｍ＋１）$^{+}$＝３６５．５４．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６６（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝３．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），６．３７－６．３１（ｍ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｑ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２２】

４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２２８）の合成

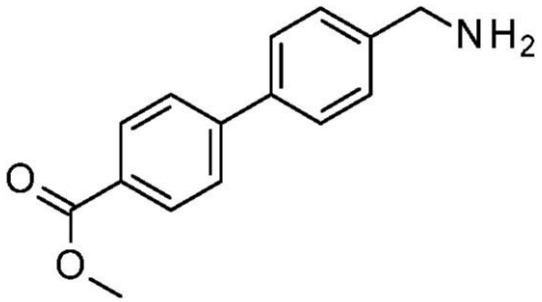
【化５４８】




【０７２３】

４’－（アミノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルの調製

【化５４９】



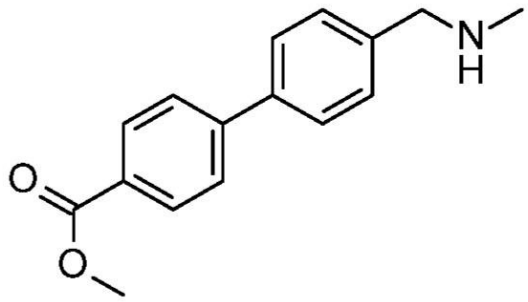
【０７２４】

４－ヨード安息香酸メチル（６１５ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）及び（４－ボロノフェニル）メチルアンモニウムクロリド（４００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）の混合物中溶液に、Ｋ３ＰＯ４（１．４ｇ、６．４ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$ｘＤＣＭ（８７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加したときに、反応混合物をアルゴンで５分間脱気した。反応混合物を７０℃に加熱し、一晩撹拌した。室温に冷却した後、水（１５ｍｌ）を添加した。水層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。残りの残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、$NaHCO_3$の飽和溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残りの残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン中０～１００％　ＥｔＯＡｃ、次いでＤＣＭ中０～１００％ＭｅＯＨ）により精製して、４’－（アミノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを得た（３８９ｍｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ １．５０分；ｍ／ｚ＝ ２４２．０３ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０７２５】

４’－（（メチルアミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルの調製

【化５５０】



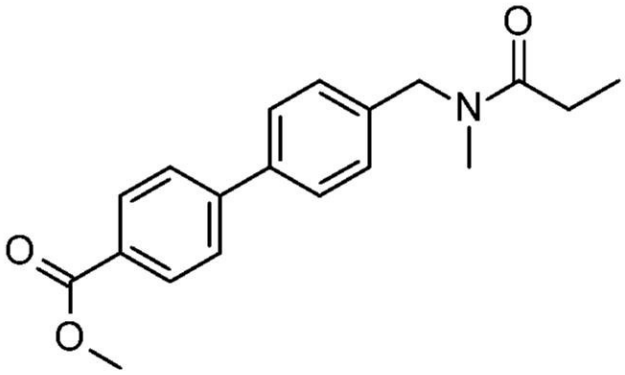
【０７２６】

ＮａＯＭｅ（３３３ｍｇ、６．２ｍｍｏｌ）のメタノール（７．５ｍＬ）中懸濁液に、パラホルムアルデヒド（７５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び４’－（アミノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０℃で一晩撹拌した。$NaBH_4$（１４１ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を４０℃で３時間継続した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣に水を添加し、これをＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、残りの残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン中０～１００％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、４’－（（メチルアミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを得た（３５ｍｇ、９％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ ０．９４分；ｍ／ｚ＝ ２５６．０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２７】

４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルの調製

【化５５１】



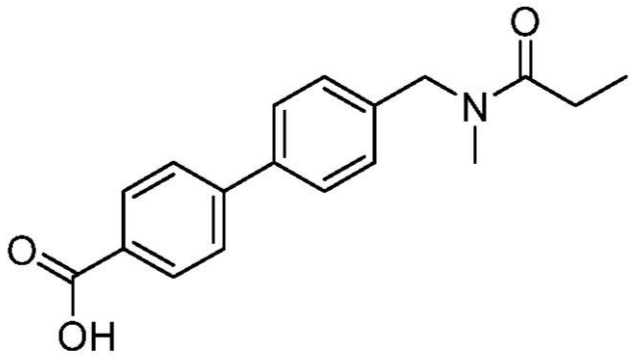
【０７２８】

４’－（（メチルアミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（３５ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の０℃の乾燥ジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（３５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、次に塩化プロピオニル（１２．２μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、０℃で５分間、次いで室温で一晩、完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を０．１Ｍ　ＨＣｌ（２×２ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルを得た（２４ｍｇ、５７％）。粗製物を次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ １．１１分；ｍ／ｚ＝ ３１２．０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２９】

４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸の調製

【化５５２】



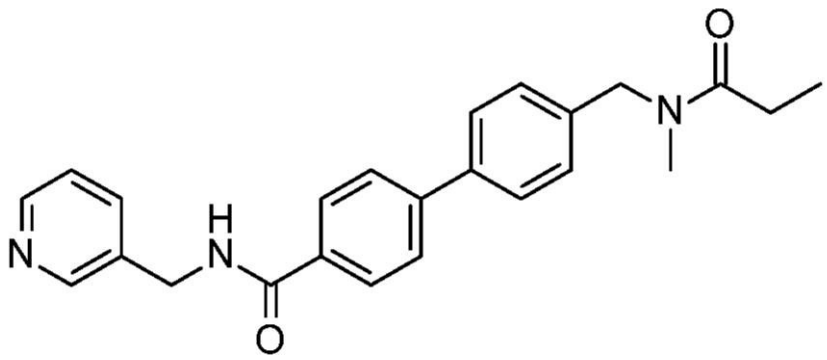
【０７３０】

４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（２４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）の混合物中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（１０．７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去した。水層をさらに水（４ｍｌ）で希釈し、次いで１Ｎ　ＨＣｌで酸性化してｐＨ＝２とした。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸を白色の固体として得た（１５ｍｇ、６５％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$Ｒ_ｔ$＝０．５８分；ｍ／ｚ＝２９８．０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７３１】

４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２２８）の調製

【化５５３】



【０７３２】

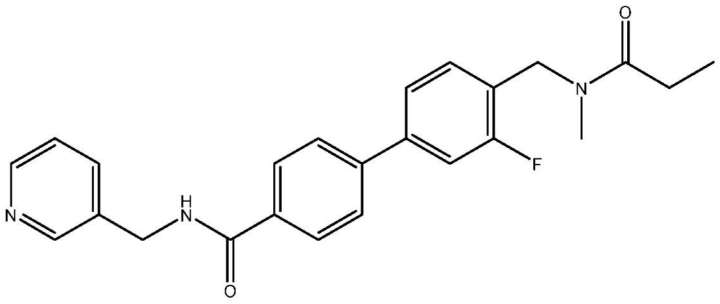
４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（１５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）の乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１７μＬ、０．０９５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、及び３－ピリジルメタンアミン（４．８μＬ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で３時間、所望の生成物に完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を水で洗浄した（２×５ｍｌ）。有機層を減圧下で濃縮し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％　ＭｅＯＨ）により精製して、４’－（（Ｎ－メチルプロピオンアミド）メチル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドを無色の油として得た（９ｍｇ、５０％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$Ｒ_ｔ$

＝０．８５分；ｍ／ｚ＝３８８．０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１．０３（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，３Ｈ）２．３９（ｑ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，２Ｈ）２．８４（ｓ，２Ｈ）２．９２（ｓ，３Ｈ）４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）７．２７－７．３３（ｍ，３Ｈ）７．６８－７．８０（ｍ，５Ｈ）７．９５（ｄ，Ｊ＝２．２０Ｈｚ，２Ｈ）８．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．６５，１．７１Ｈｚ，１Ｈ）８．５５（ｄ，Ｊ＝１．５９Ｈｚ，１Ｈ）９．１３（ｔ，Ｊ＝６．１１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７３３】

６－（２－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－２８５）の合成

【化５５４】



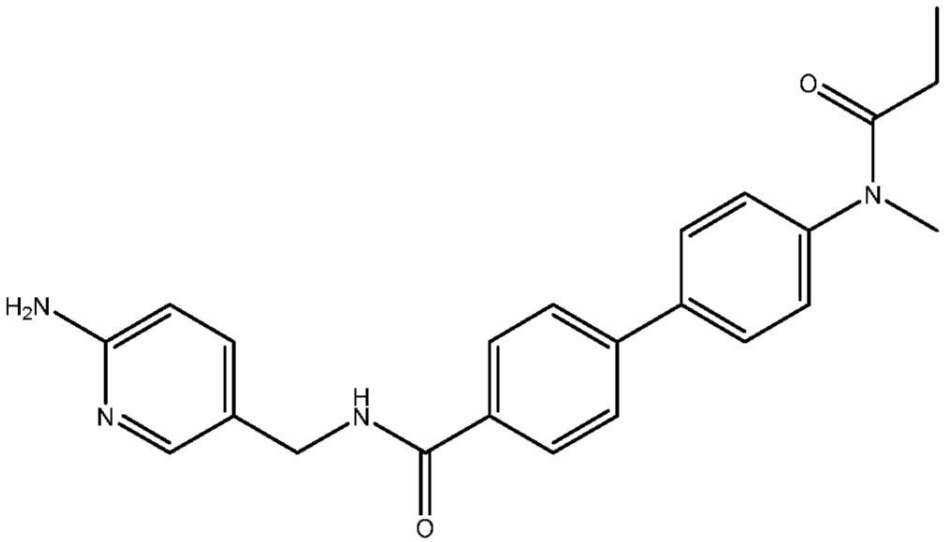
【０７３４】

化合物Ｉ－２８５は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法５）：Ｒ$_{t}$＝２．５９分；ｍ／ｚ＝４０６．６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１．０４（ｔ，３Ｈ），２．３８（ｑ，２Ｈ），２．９４（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），４．５２（ｄ，２Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），７．３２（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．９６（ｄ，２Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｔ，１Ｈ）．

【０７３５】

Ｎ－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２７２）の合成

【化５５５】



【０７３６】

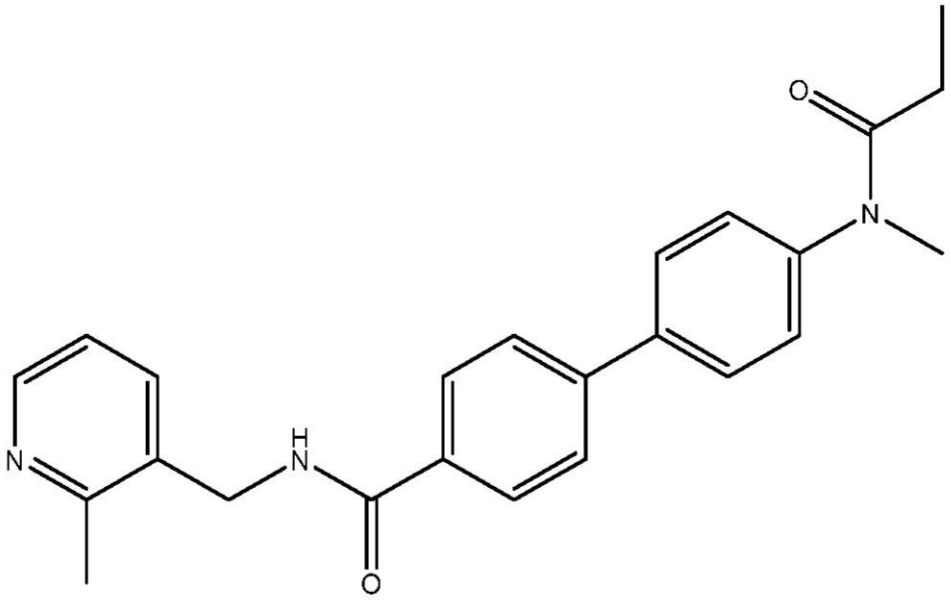
化合物Ｉ－２７２は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外

観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝２．９３分；ｍ／ｚ＝３８９．５８（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ＝０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ，３Ｈ）２．１０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．１９（ｓ，３Ｈ）４．２８（ｄ，Ｊ＝５．７５Ｈｚ，２Ｈ）６．４０（ｄ，Ｊ＝８．０１Ｈｚ，２Ｈ）７．３３（ｄ，Ｊ＝２．６１Ｈｚ，１Ｈ）７．３６（ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ，１Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝８．７１Ｈｚ，２Ｈ）７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，４Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝１．７４Ｈｚ，１Ｈ）７．９５（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）８．８９－８．９８（ｍ，１Ｈ）．

【０７３７】

４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（（２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２５２）の合成

【化５５６】



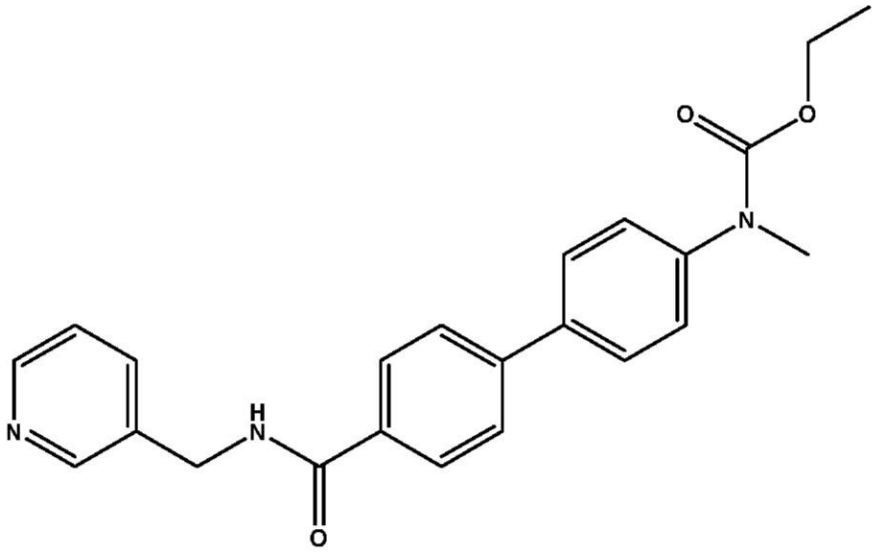

【０７３８】

化合物Ｉ－２５２は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法５）：Ｒｔ＝３．３４分；ｍ／ｚ＝３８８．０４（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．９３（ｍ，３Ｈ），２．１０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），４．４９（ｄ，２Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．８４（ｍ，４Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ），９．０８（ｔ，１Ｈ）．

【０７３９】

メチル（４’－（（ピリジン－３－イルメチル）カルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）カルバミン酸エチル（化合物Ｉ－２３１）の合成

【化５５７】



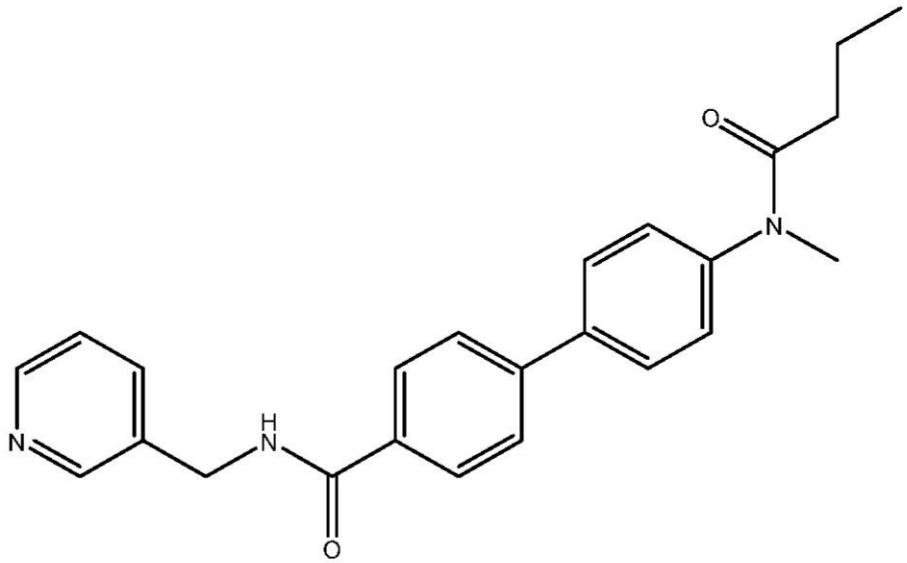
【０７４０】

化合物Ｉ－２３１は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R^t$＝３．８８分；ｍ／ｚ＝３９０．００（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１．１８（ｔ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）３．２６（ｓ，３Ｈ）４．１０（ｑ，Ｊ＝７．１２Ｈｚ，２Ｈ）４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８０Ｈｚ，２Ｈ）７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．６３，４．５８Ｈｚ，１Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）７．７１－７．７５（ｍ，３Ｈ）７．９８（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，２Ｈ）８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．５８，１．５３Ｈｚ，１Ｈ）８．５７（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ）９．１５（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４１】

４’－（Ｎ－メチルブチラミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２３０）の合成

【化５５８】



【０７４２】

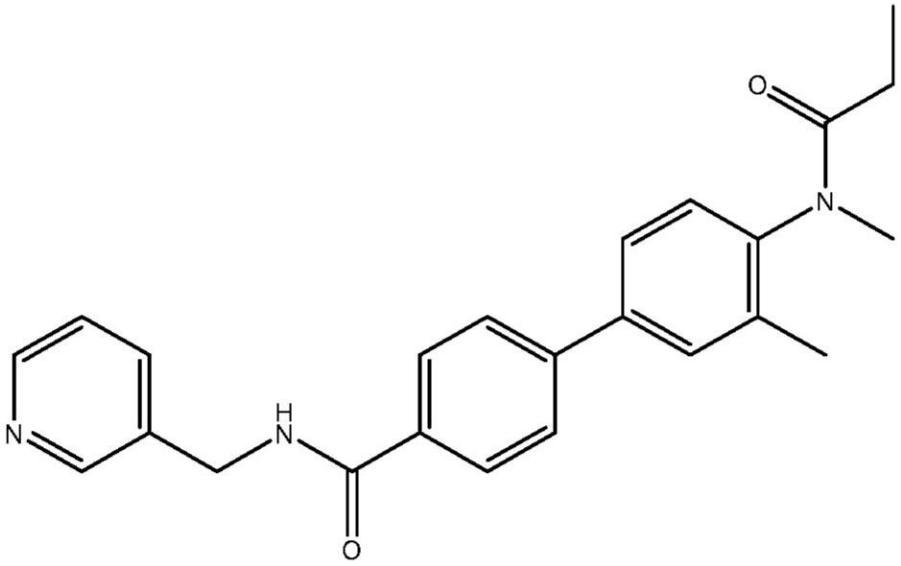
化合物Ｉ－２３０は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外

観：褐色の油。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝３．５２分；ｍ／ｚ＝３８８．０４（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．７９（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）１．４９（ｓｘｔ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，２Ｈ）２．０７（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．２０（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８０Ｈｚ，２Ｈ）７．３７（ｄｄ，Ｊ＝７．７８，４．７３Ｈｚ，１Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）７．７２－７．７６（ｍ，１Ｈ）７．７７－７．８５（ｍ，４Ｈ）７．９９（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，２Ｈ）８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．８８，１．５３Ｈｚ，１Ｈ）８．５７（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ）９．１６（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４３】

３’－メチル－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２１５）の合成

【化５５９】



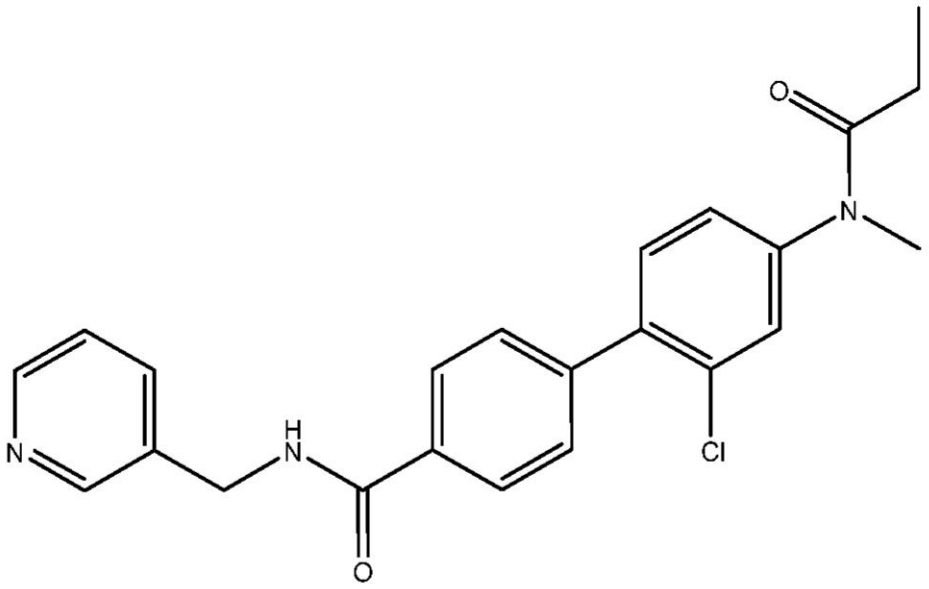

【０７４４】

化合物Ｉ－２１５は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の固体。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝０．６９分；ｍ／ｚ＝３８８．１７（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］＝０．９２（ｔ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，３Ｈ）１．７８－１．８８（ｍ，１Ｈ）１．９２－２．０２（ｍ，１Ｈ）２．２４（ｓ，３Ｈ）３．０８（ｓ，３Ｈ）４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８０Ｈｚ，２Ｈ）７．３３－７．３９（ｍ，２Ｈ）７．６０－７．６８（ｍ，１Ｈ）７．７２－７．７６（ｍ，２Ｈ）７．８２（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，２Ｈ）７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）８．４６（ｄ，Ｊ＝４．５８Ｈｚ，１Ｈ）８．５７（ｓ，１Ｈ）９．１７（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４５】

２’－クロロ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２２４）の合成

【化５６０】



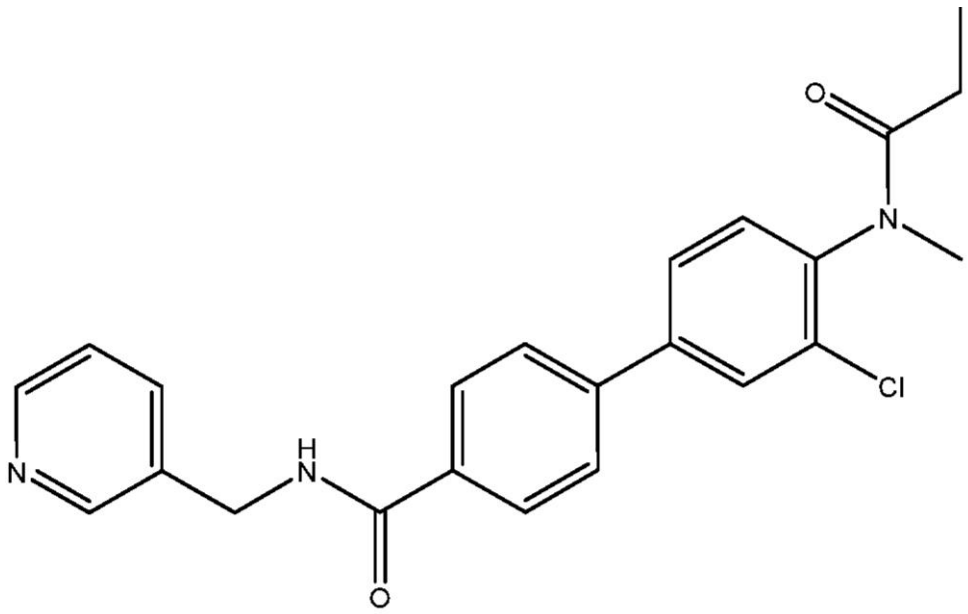
【０７４６】

化合物Ｉ－２２４は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：$R_t$＝０．７１分；ｍ／ｚ＝４０８．０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９７（ｔ，３Ｈ），２．１８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），４．５３（ｄ，２Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，２Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｔ，１Ｈ），７．９８（ｄ，２Ｈ），８．４７（ｄｄ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ），９．２０（ｔ，１Ｈ）．

【０７４７】

３’－クロロ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２２５）の合成

【化５６１】



【０７４８】

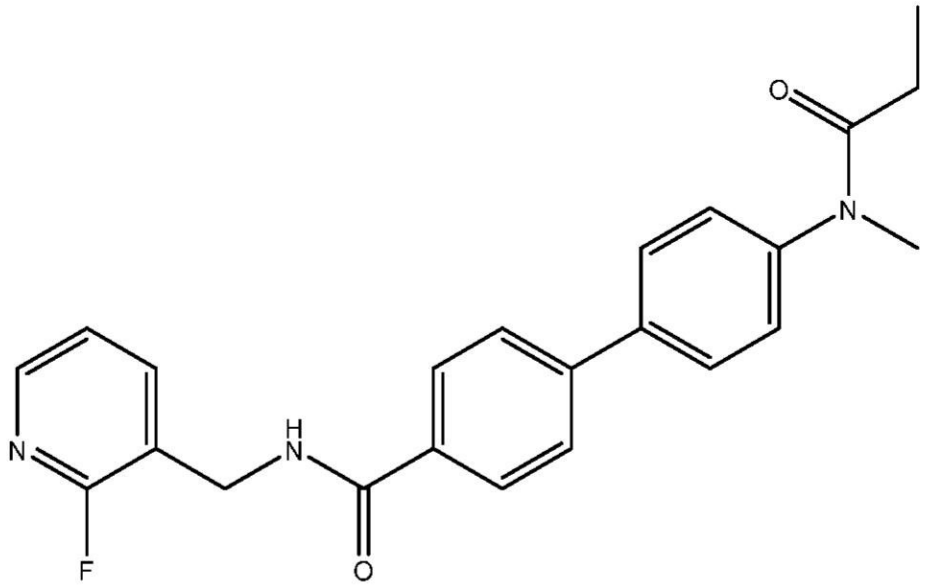
化合物Ｉ－２２５は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外

観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝０．７４分；ｍ／ｚ＝４０８．５６（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．９４（ｔ，３Ｈ），１．８３－２．０６（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），４．５２（ｄ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，２Ｈ），７．９７－８．０６（ｍ，３Ｈ），８．４７（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｔ，１Ｈ）．

【０７４９】

Ｎ－（（２－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２６４）の合成

【化５６２】



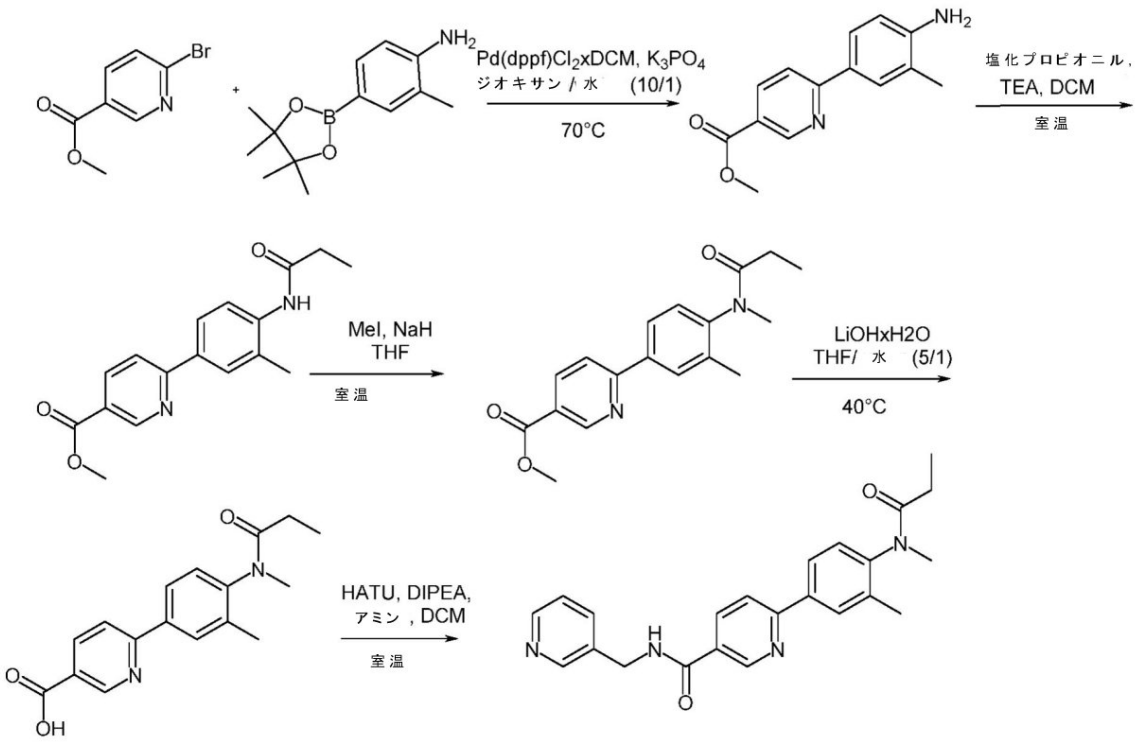

【０７５０】

化合物Ｉ－２６４は、上記の化合物Ｉ－２２８と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝３．５４分；ｍ／ｚ＝３９２．５６（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：０．９３（ｄ，Ｊ＝１４．９８Ｈｚ，３Ｈ）２．１１（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．１９（ｓ，３Ｈ）４．５１（ｄ，Ｊ＝５．５７Ｈｚ，２Ｈ）７．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，５．１４，１．７４Ｈｚ，１Ｈ）７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３６Ｈｚ，２Ｈ）７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４５，６．３６Ｈｚ，４Ｈ）７．８９（ｔ，Ｊ＝９．６７Ｈｚ，１Ｈ）７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）８．１３（ｄ，Ｊ＝４．３５Ｈｚ，１Ｈ）９．１５（ｔ，Ｊ＝６．０１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７５１】

６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－２３２）の合成

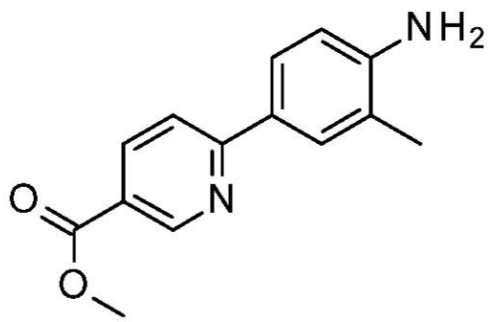
【化５６３】




【０７５２】

６－（４－アミノ－３－メチルフェニル）ニコチン酸メチルの調製

【化５６４】



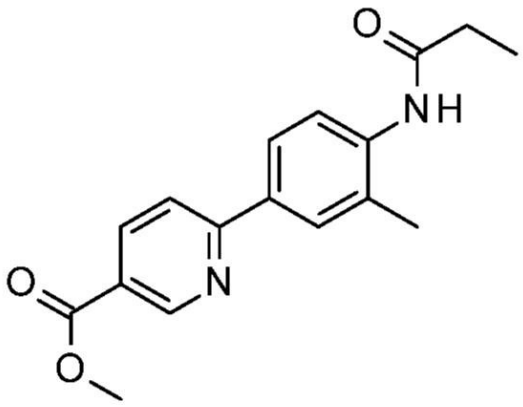

【０７５３】

２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）アニリン（２００ｍｇ、０．８５８ｍｍｏｌ）及び６－ブロモピリジン－３－カルボン酸メチル（２７１ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合物中溶液に、$K_3PO_4$（７２８ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$ｘＤＣＭ（４９ｍｇ、０．０６０１ｍｍｏｌ）を添加したときに、反応混合物をアルゴンで５分間脱気した。反応混合物を７０℃に加熱し、一晩撹拌した。室温に冷却した後、有機層を減圧下で濃縮した。残りの残渣をＥｔＯＡＣ（５０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$の飽和溶液及びブラインで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、６－（４－アミノ－３－メチルフェニル）ニコチン酸メチルを得た（１０５ｍｇ、４５％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ ０．９３分；ｍ／ｚ＝ ２４３．０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７５４】

６－（３－メチル－４－プロピオンアミドフェニル）ニコチン酸メチルの調製

【化５６５】



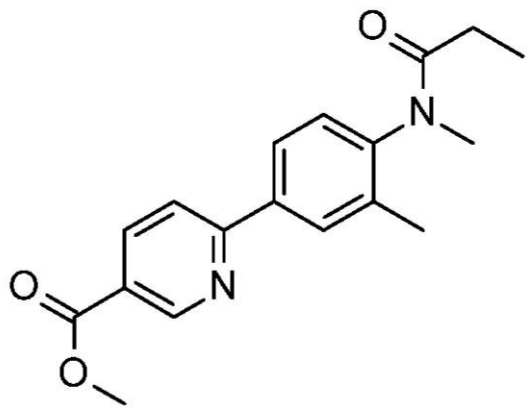
【０７５５】

６－（４－アミノ－３－メチルフェニル）ニコチン酸メチル（１０５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の０℃の乾燥ジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１１０μＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加し、次に塩化プロピオニル（３７μＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、０℃で５分間、次いで室温で３時間、標的生成物に完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を０．１Ｍ　ＨＣｌ（２×２ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、６－（３－メチル－４－プロピオンアミドフェニル）ニコチン酸メチル（１１３ｍｇ、９５％）を得、これを次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ ０．９２分；ｍ／ｚ＝ ２９９．０５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０７５６】

６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸メチルの調製

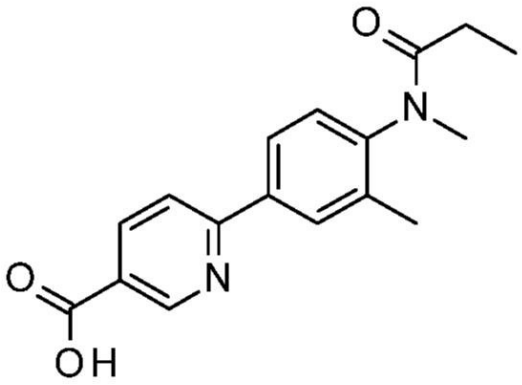
【化５６６】



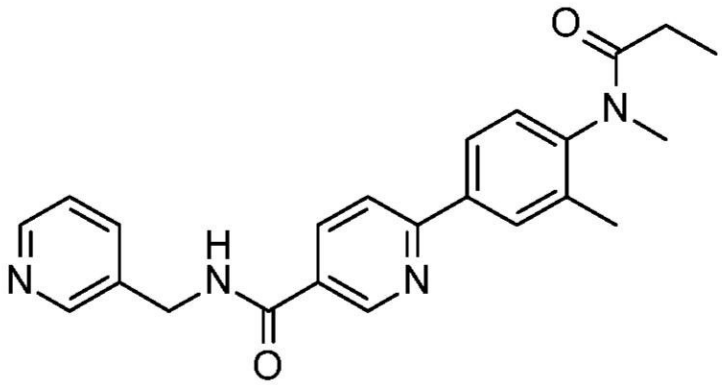
【０７５７】

６－（３－メチル－４－プロピオンアミドフェニル）ニコチン酸メチル（１１３ｍｇ、９７％、０．１２ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、ＭｅＩ（８６μＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物から揮発性構成成分を除去した後、水を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濾過して、６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸メチル（６２ｍｇ、４８％）を橙色の油として得、これを次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ １．０２分；ｍ／ｚ＝ ３１３．０１ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７５８】
６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸の調製
【化５６７】



【０７５９】
６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸メチル（６２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）の混合物中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（２６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去した。水層を水（４ｍｌ）でさらに希釈し、１ＮのＨＣｌで酸性化してｐＨ＝２とした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせ、蒸発させて、６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸（５０ｍｇ、８４％）を得、これを次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$Ｒ_ｔ$＝０．５２分；ｍ／ｚ＝２９９．０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
【０７６０】
６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－２３２）の調製
【化５６８】



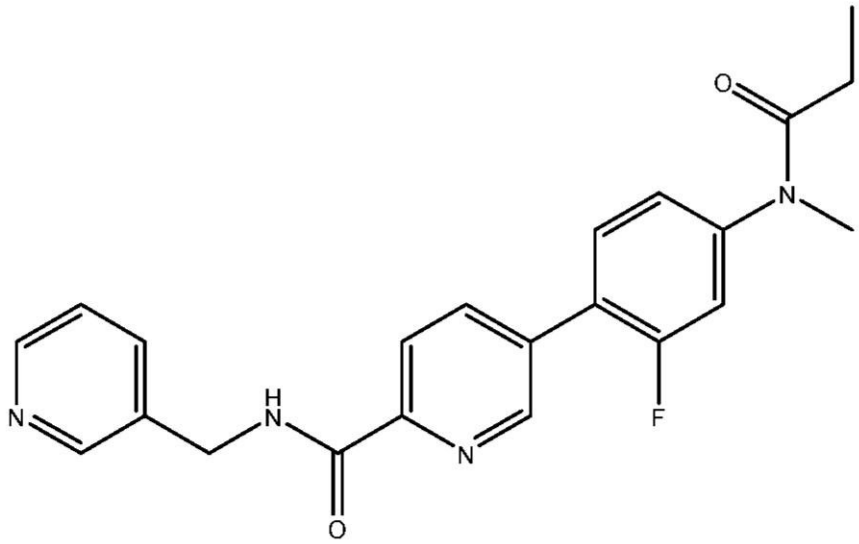
【０７６１】
６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）ニコチン酸（５０ｍｇ、８８％、０．１５ｍｍｏｌ）の乾燥ジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（５１μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及び３－ピリジルメタンアミン（１５μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で３時間、所望の生成物に完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を水（２×５ｍｌ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％　ＭｅＯＨ）により精製して、６－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオン

アミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミドを無色の油として得た（２３ｍｇ、３９％）。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝２．８９分；ｍ／ｚ＝３８９．００（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，３Ｈ）１．７７－１．８８（ｍ，１Ｈ）１．９０－２．０３（ｍ，１Ｈ）２．２５（ｓ，３Ｈ）３．０８（ｓ，３Ｈ）４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ）７．３２－７．４１（ｍ，２Ｈ）７．７１－７．７９（ｍ，１Ｈ）８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．１３，１．７７Ｈｚ，１Ｈ）８．１３（ｔｄ，Ｊ＝８．２５，１．４７Ｈｚ，２Ｈ）８．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．３８，２．３８Ｈｚ，１Ｈ）８．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．８３，１．６５Ｈｚ，１Ｈ）８．５４－８．６２（ｍ，１Ｈ）９．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．３２，０．７３Ｈｚ，１Ｈ）９．３１（ｔ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７６２】

５－（２－フルオロ－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－２９６）の合成

【化５６９】



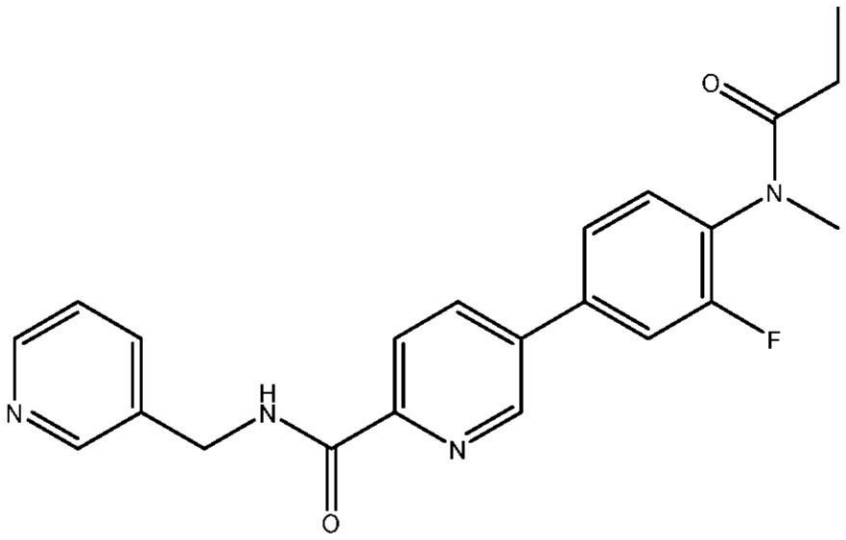

【０７６３】

化合物Ｉ－２９６は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：黄色のペースト。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝３．２９分；ｍ／ｚ＝３９３．０４（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．９５（ｔ，３Ｈ）２．２０（ｍ，２Ｈ）３．２２（ｓ，３Ｈ）４．５６（ｄ，２Ｈ）７．３６（ｄ，１Ｈ）７．５２（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｔ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），８．０８－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｔ，１Ｈ）．

【０７６４】

５－（３－フルオロ－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－２８４）の合成

【化５７０】



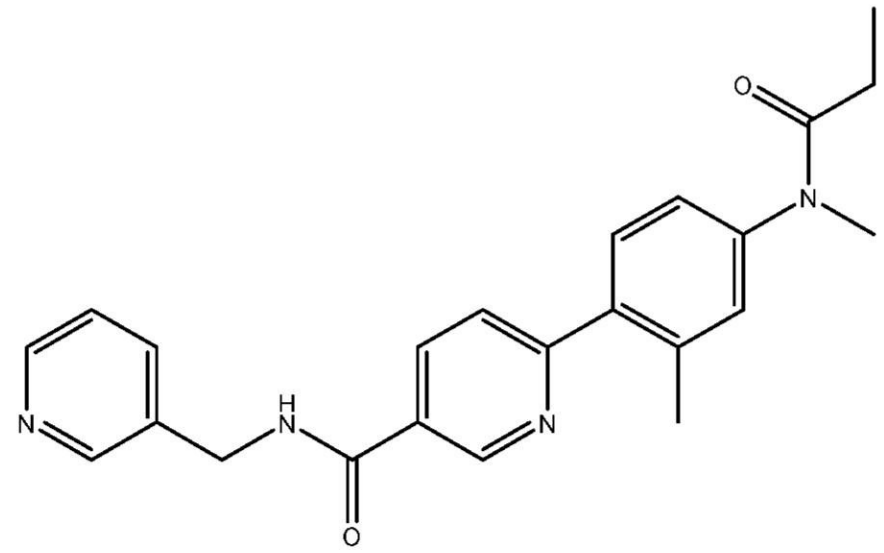
【０７６５】

化合物Ｉ－２８４は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：$R_t$ ＝２．１６分；ｍ／ｚ＝３９３．０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９４（ｔ，３Ｈ），２．０３（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．７８（ｍ，３Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ，），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．５３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７６６】

６－（２－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ニコチンアミド（化合物Ｉ－２４６）の合成

【化５７１】



【０７６７】

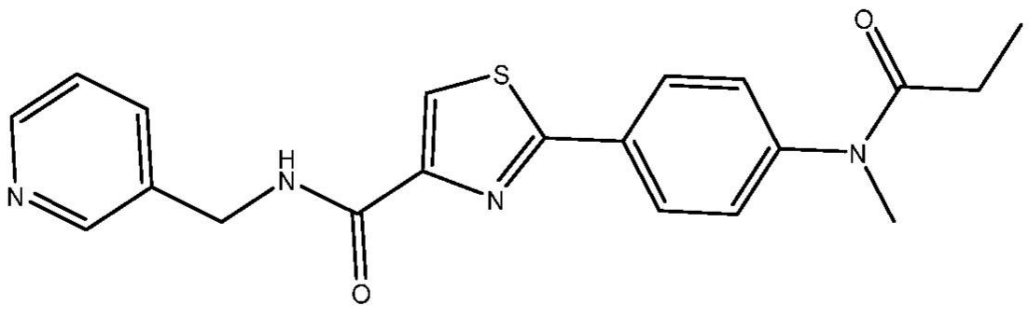
化合物Ｉ－２４６は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外

観：白色のペースト。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝２．７８分；ｍ／ｚ＝３８９．６２（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ［ｐｐｍ］＝１．０４（ｔ，３Ｈ），１．８７（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），２．１２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），４．６９（ｄ，２Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｔ，１Ｈ）．

【０７６８】

２－（４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）チアゾール－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２４１）の合成

【化５７２】



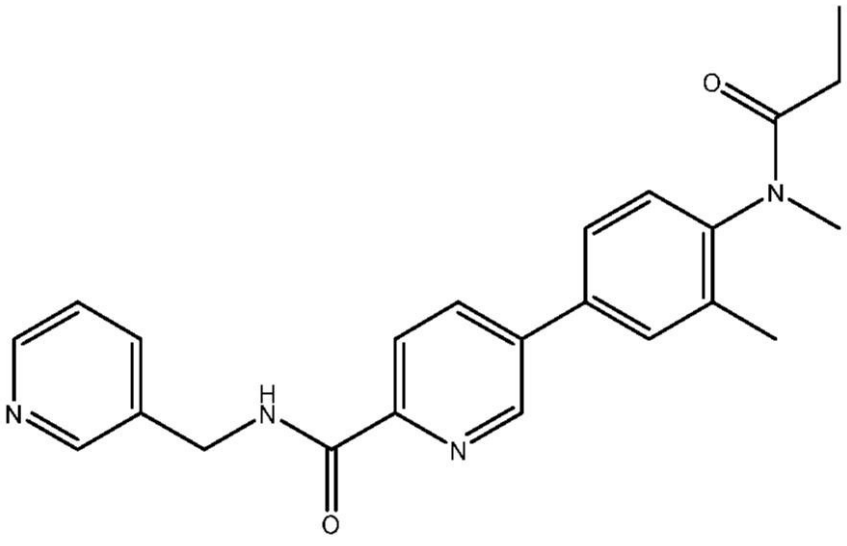
【０７６９】

化合物Ｉ－２４１は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝０．６６分；ｍ／ｚ＝３８１．５５（Ｍ＋Ｈ）＋．１Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝０．９４（ｍ，３Ｈ），２．１４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），４．５２（ｄ，２Ｈ），７．３６（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），８．１１（ｄ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｔ，１Ｈ）．

【０７７０】

５－（３－メチル－４－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピコリンアミド（化合物Ｉ－２２７）の合成

【化５７３】



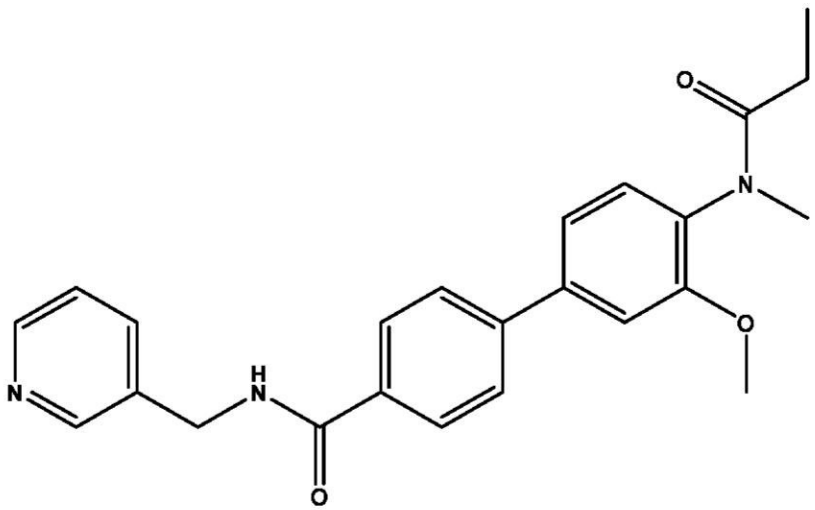
【０７７１】

化合物Ｉ－２２７は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：無色の油。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$＝０．８５分；ｍ／ｚ＝３８８．０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９１（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，３Ｈ），１．７６－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．８３，４．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝２．０８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．１３，０．６７Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．１９，２．３２Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝４．７７，１．７１Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．３２，０．７３Ｈｚ，１Ｈ），９．５０（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７７２】

３’－メトキシ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２４８）の合成

【化５７４】



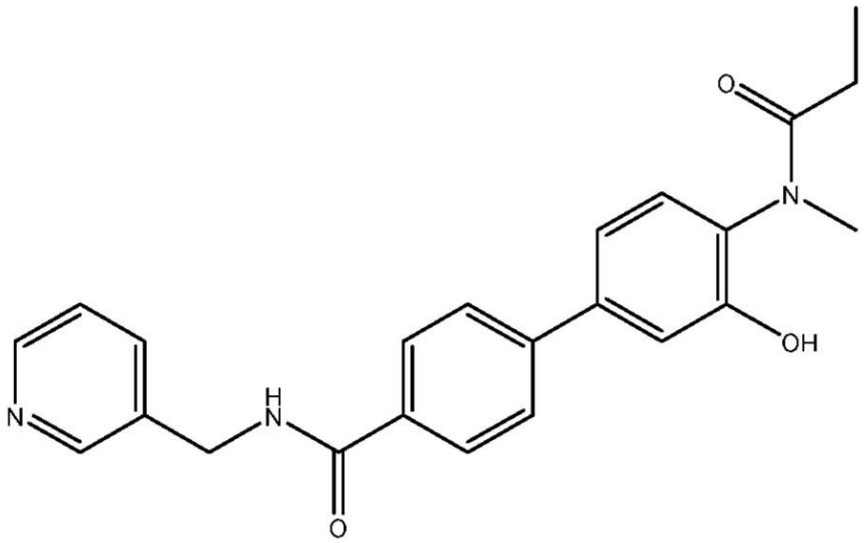
【０７７３】

化合物Ｉ－２４８は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：$R_t$＝３．３０分；ｍ／ｚ＝４０４．０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９０（ｔ，３Ｈ），１．８２－２．０８（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．５３（ｄ，２Ｈ），７．３３－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｔ，１Ｈ），７．８６（ｄ，２Ｈ），８．００（ｄ，２Ｈ），８．４７（ｄｄ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ），９．１８（ｔ，１Ｈ）

【０７７４】

３’－ヒドロキシ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２６０）の合成

【化５７５】



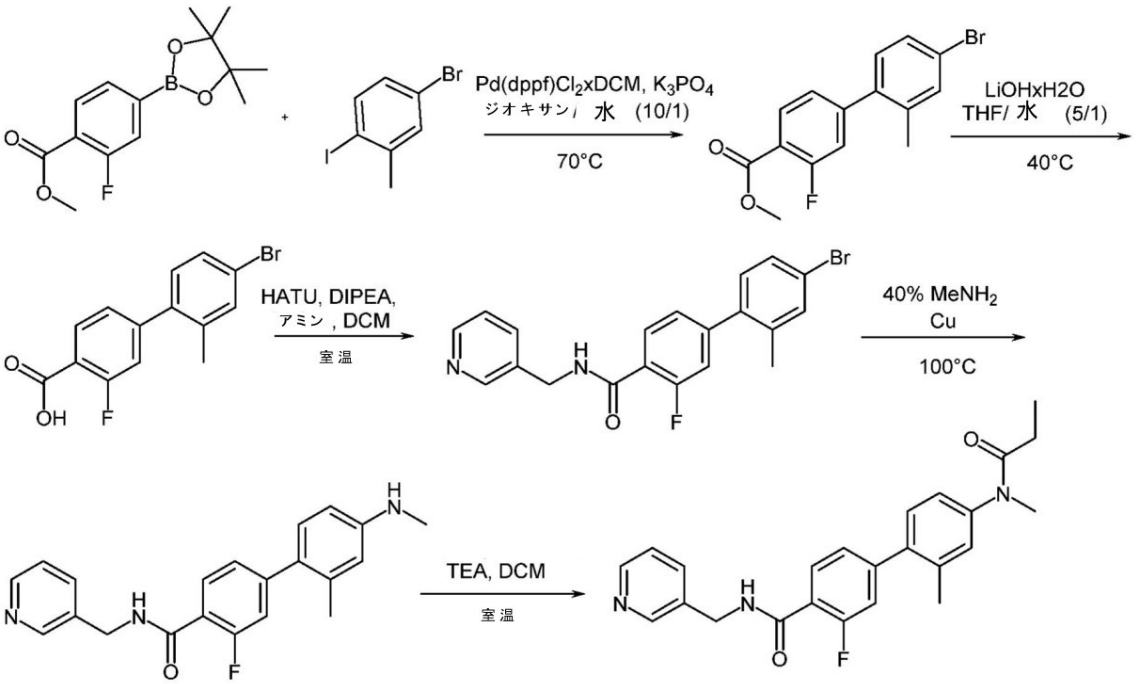
【０７７５】

化合物Ｉ－２６０は、上記の化合物Ｉ－２３２と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：Ｒｔ＝２．４３分；ｍ／ｚ＝３９０．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９２（ｔ，３Ｈ），１．９２－２．０９（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），４．５２（ｄ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，１Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，１Ｈ），７．７０－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．９８（ｄ，２Ｈ），８．４７（ｄｄ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），９．１５（ｔ，１Ｈ），１０．０６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）．

【０７７６】

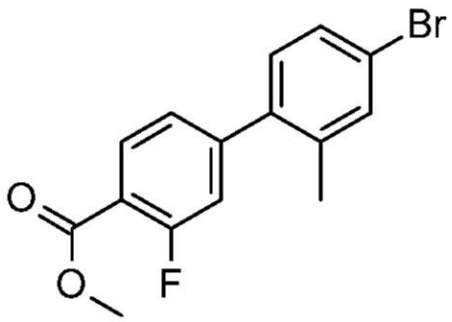
３－フルオロ－２’－メチル－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２７１）の合成

【化５７６】

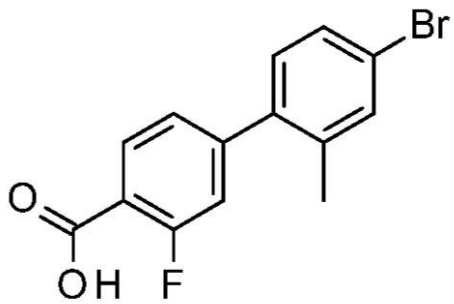



【０７７７】

４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチルの調製
【化５７７】




【０７７８】
２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）安息香酸メチル（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１－ヨード－２－メチル－ベンゼン（１１０μＬ、０．７９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）及び水（１．１ｍＬ）の混合物中溶液に、$K_3PO_4$（４５５ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$ｘＤＣＭ（２９ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を添加したときに、反応混合物をアルゴンで５分間脱気した。反応混合物を７０℃に加熱し、一晩撹拌した。室温に冷却した後、水を添加し（１５ｍｌ）、水層を分離し除去した。有機層を減圧下で濃縮した。残りの残渣をＥｔＯＡＣに溶解し、$NaHCO_3$の飽和溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ）を得、これを次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：$R_t$＝１．４６分；ｍ／ｚ＝イオン化は見られず（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
【０７７９】
４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸の調製
【化５７８】



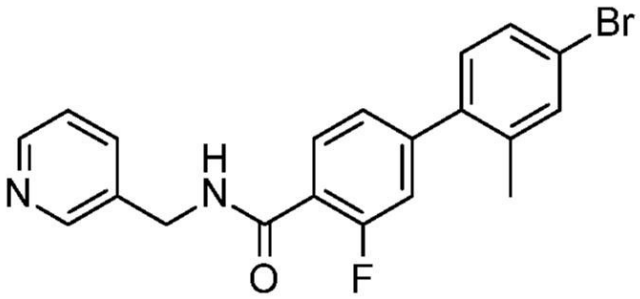

【０７８０】
４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合物中溶液に、ＬｉＯＨ・$H_2O$（３０４ｍｇ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を４０℃で４時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去した。水層を水（４ｍｌ）でさらに希釈し、１ＮのＨＣｌで酸性化してｐＨ＝２とした。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸を白色の固体として得た（２５０ｍ

ｇ、７３％）。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝１．２５分；ｍ／ｚ＝３０９．３５（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０７８１】

４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドの調製

【化５７９】



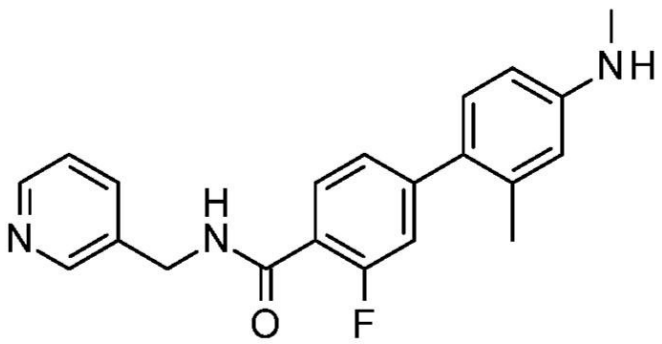

【０７８２】

４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（乾燥）（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２４０μＬ、１．４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１０ｍｇ、０．０．８２ｍｍｏｌ）、及び３－ピリジルメタンアミン（７６μＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で３時間、所望の生成物に完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（２×５ｍｌ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、乾燥して、４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドを得た（３１０ｍｇ、９８％）。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝１．０６分；ｍ／ｚ＝４０１．４３（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０７８３】

３－フルオロ－２’－メチル－４’－（メチルアミノ）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドの調製

【化５８０】




【０７８４】

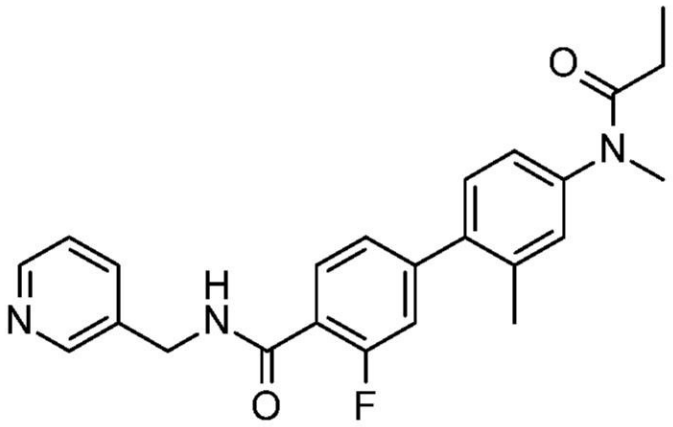
４’－ブロモ－３－フルオロ－２’－メチル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（４４ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、４０％メチルアミン水溶液（１．１１ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）、及び銅粉末（０．３６６ｍｇ、０．００５７６ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉チューブ内で１００℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水（１０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、３－フルオロ－２’－

メチル－４’－（メチルアミノ）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドを得た（１７５ｍｇ、３０％）。ＬＣ－ＭＳ（方法１）：$R_t$ ＝ ０．７２分；ｍ／ｚ＝ ３３３．５７ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７８５】

３－フルオロ－２’－メチル－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２７１）の合成

【化５８１】



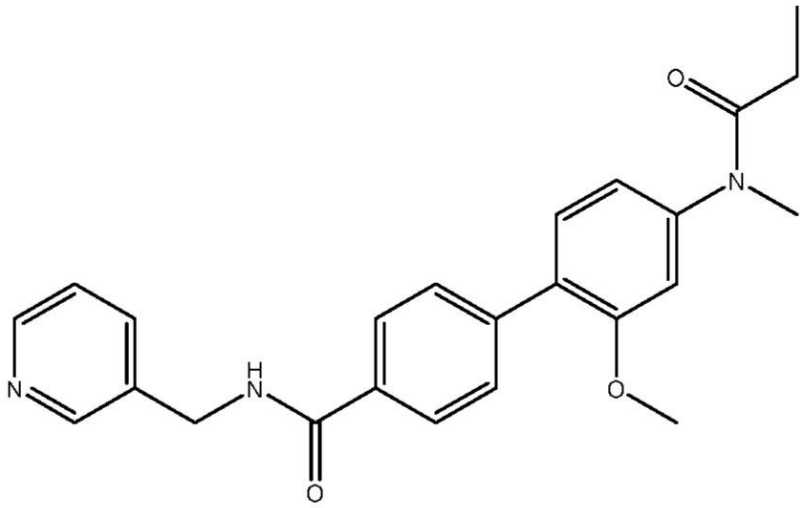
【０７８６】

０℃（氷浴）で撹拌した３－フルオロ－２’－メチル－４’－（メチルアミノ）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（１７５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の乾燥ジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（７０μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加し、次に塩化プロピオニル（２４μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、０℃で５分間、次いで室温で３時間、標的生成物に完全に転換するまで撹拌した。反応混合物を０．１Ｍ ＨＣｌ（２×２ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ）により精製して、３－フルオロ－２’－メチル－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドを黄色のペーストとして得た（２０ｍｇ、１０％）。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝ ０．７３分；ｍ／ｚ＝ ４０６．６１ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］ ＝０．９５ （ｍ，３Ｈ），２．１０ （ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．２７ （ｓ，３Ｈ），３．１８ （ｓ，３Ｈ），４．５２ （ｄ，２Ｈ），７．２３ （ｄ，１Ｈ），７．２８－７．３２ （ｍ，３Ｈ），７．３４－７．４０ （ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７７ （ｍ，２Ｈ），８．４７ （ｄ，１Ｈ），８．５７ （ｓ，１Ｈ），８．９９ （ｔ，１Ｈ）．

【０７８７】

２’－メトキシ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２５７）の合成

【化５８２】



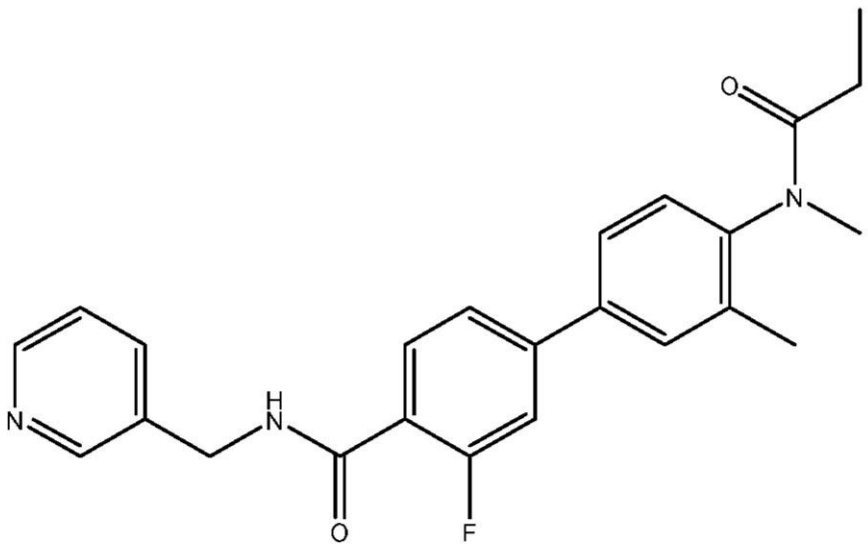
【０７８８】

化合物Ｉ－２５７は、上記の化合物Ｉ－２７１と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：$R_t$ ＝３．２９分；ｍ／ｚ＝４０４．０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９５（ｔ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，３Ｈ）２．１４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．２０（ｓ，３Ｈ）３．７８（ｓ，３Ｈ）４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）６．９９（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ）７．１２（ｓ，１Ｈ）７．３２－７．４２（ｍ，２Ｈ）７．５９（ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，２Ｈ）７．７２（ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，１Ｈ）７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，２Ｈ）８．４５（ｄ，Ｊ＝４．６５Ｈｚ，１Ｈ）８．５５（ｓ，１Ｈ）９．１３（ｔ，Ｊ＝５．９３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７８９】

３－フルオロ－３’－メチル－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２５８）の合成

【化５８３】



【０７９０】

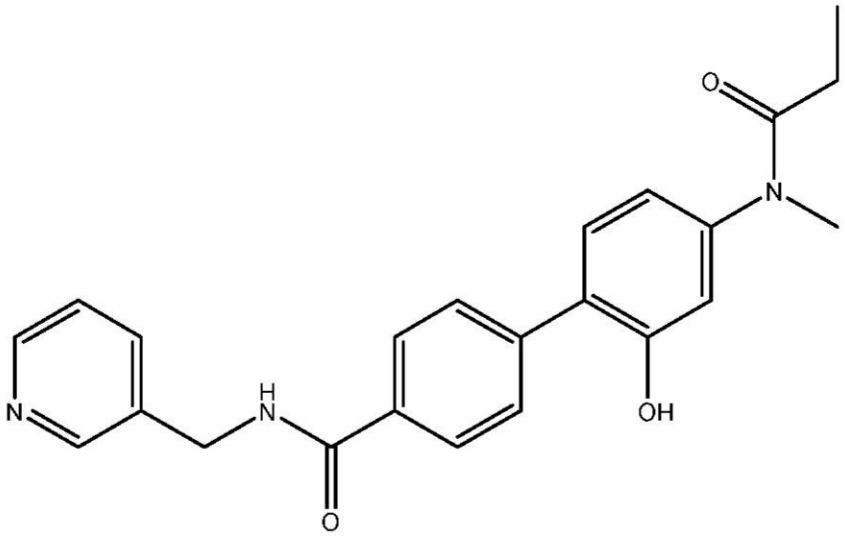
化合物Ｉ－２５８は、上記の化合物Ｉ－２７１と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法６）：$R_t$ ＝３．５９分；ｍ／ｚ＝４０６．０３

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９１（ｔ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ，３Ｈ）１．７４－１．８７（ｍ，１Ｈ）１．９０－２．０１（ｍ，１Ｈ）２．２３（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）３．０７（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）４．５０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）７．２８－７．４４（ｍ，２Ｈ）７．６０－７．８１（ｍ，６Ｈ）８．３９－８．６５（ｍ，２Ｈ）８．９６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）．

【０７９１】

２’－ヒドロキシ－４’－（Ｎ－メチルプロピオンアミド）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（化合物Ｉ－２６３）の合成

【化５８４】




【０７９２】

化合物Ｉ－２６３は、上記の化合物Ｉ－２７１と本質的に類似する方法で合成した。外観：白色の粉末。ＬＣ－ＭＳ（方法２）：Ｒ$_{t}$＝２．６４分；ｍ／ｚ＝３９０．０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝０．９６（ｔ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，３Ｈ）２．０９－２．１７（ｍ，２Ｈ）３．１６（ｓ，３Ｈ）４．５２（ｄ，Ｊ＝６．１０Ｈｚ，２Ｈ）６．８４（ｓ，２Ｈ）６．８６（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，２Ｈ）７．６５－７．６８（ｍ，２Ｈ）７．７３（ｄｔ，Ｊ＝８．０９，１．９１Ｈｚ，１Ｈ）７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ，２Ｈ）８．４６－８．５６（ｄｄ，Ｊ＝４．５８，１．５３Ｈｚ，１Ｈ）８．５６（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ）９．１１（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，１Ｈ）１０．００（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）．

【０７９３】

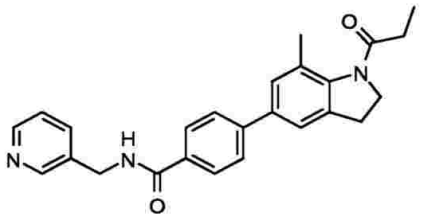
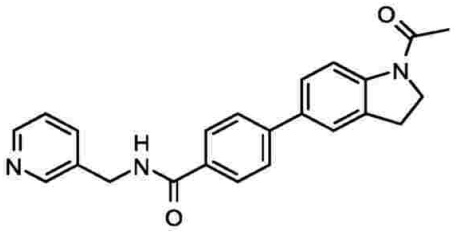
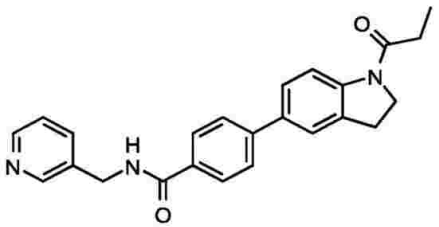
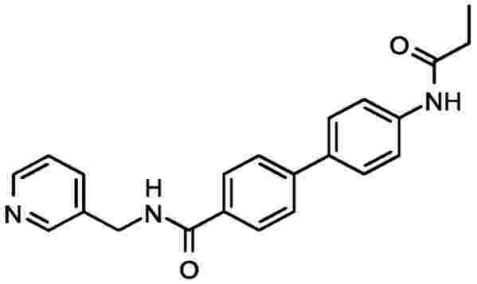
実施例１３．ＡＧＳ細胞における細胞生存率

ＡＧＳ細胞を、ＤＭＳＯ（薬物なし対照）または８ポイント用量応答における表５の各化合物で４日間処置した。細胞生存率は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ２を用いて測定した。ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔを用いて各化合物のＩＣ$_{50}$を決定した。例示的な結果を表５に示す。

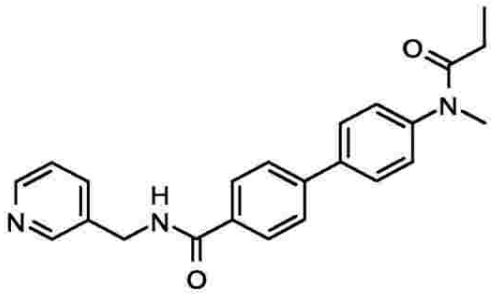
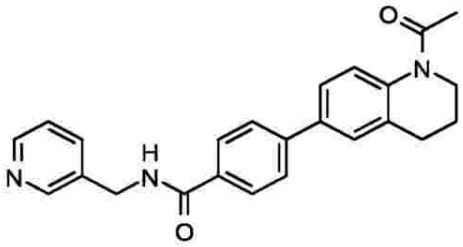
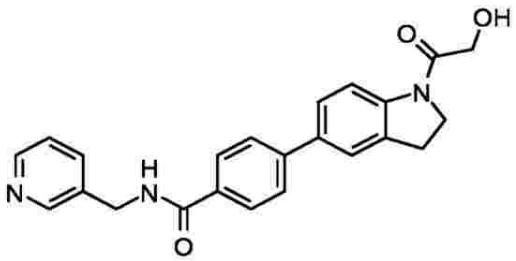
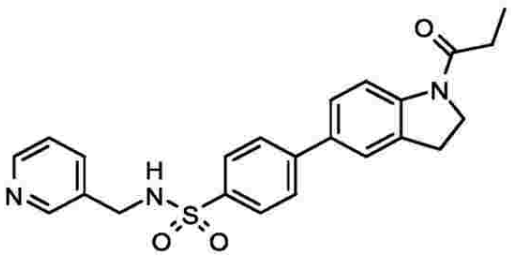
【０７９４】

【表３８】

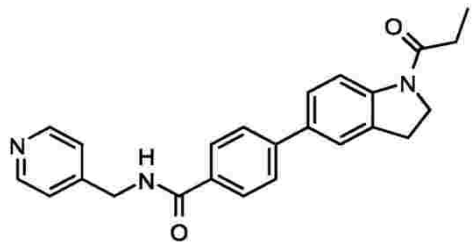
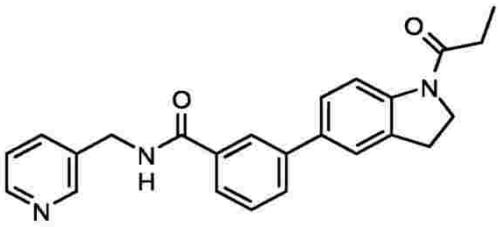
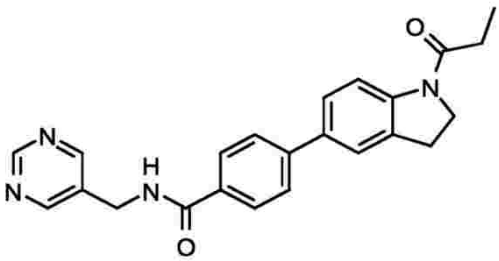
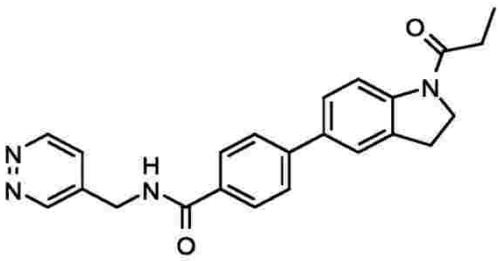
表５

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-17** | 1.05, 1.02 |
|  | **I-42** | 3.83 |
|  | **I-43** | 2.48, 2.36 |
|  | **I-44** | > 30.0 |

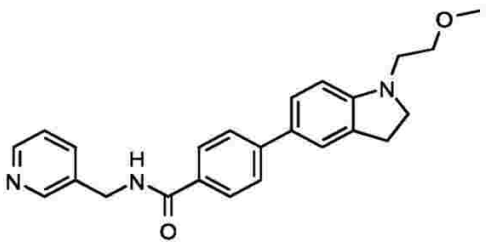
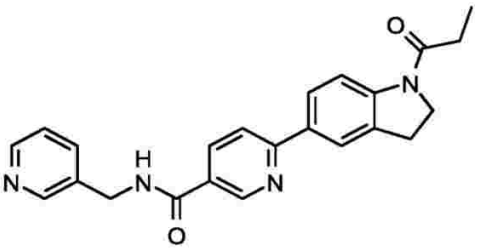
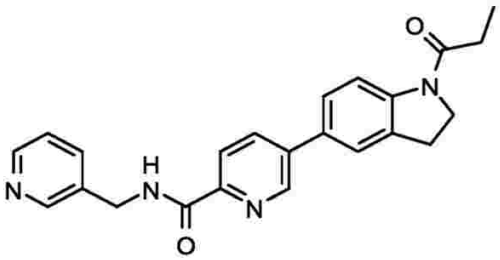
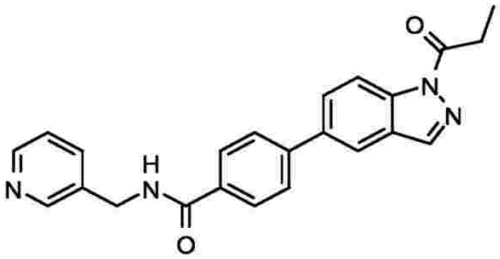
【表３９】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-45** | 4.45, 4.29 |
|  | **I-46** | > 17.5, >18.3 |
|  | **I-47** | 3.22 |
|  | **I-48** | 9.45 |

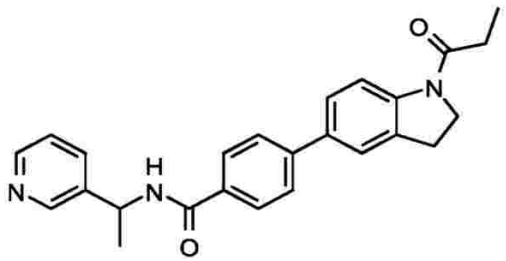
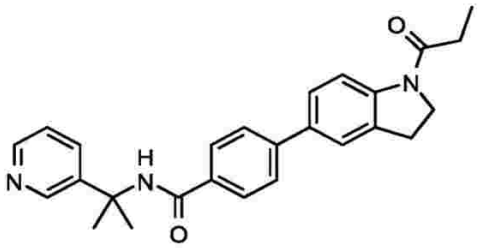
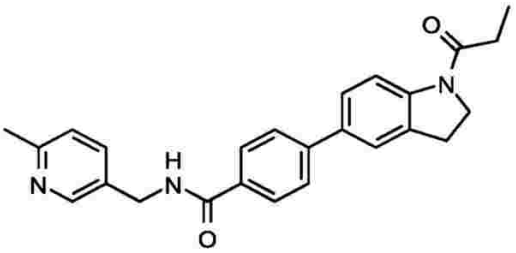
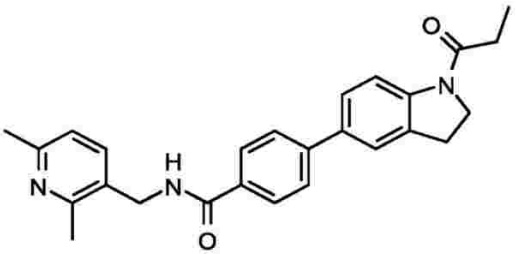
【表４０】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-49** | > 30.0 |
|  | **I-50** | > 30.0 |
|  | **I-51** | > 30.0 |
|  | **I-52** | > 10, >8.01 |

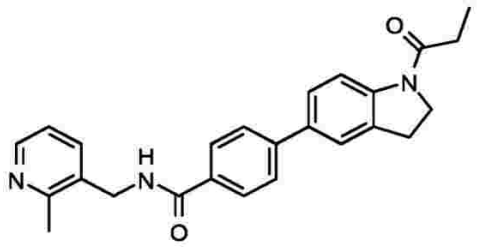
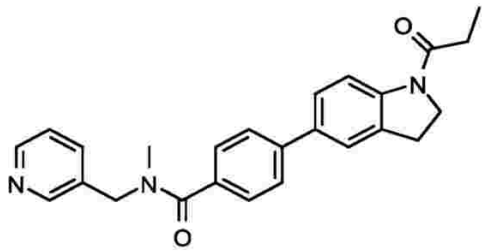
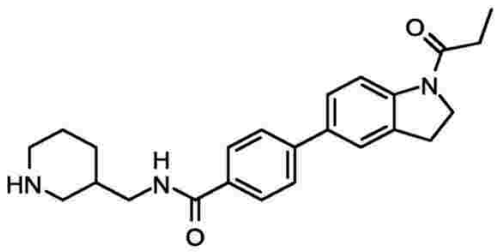
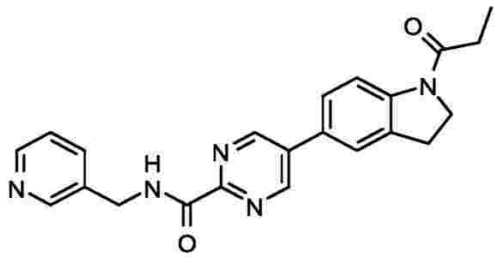
【表４１】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-53** | 3.52 |
|  | **I-54** | > 17.0, > 16.9 |
|  | **I-55** | 2.89, 3.66 |
|  | **I-56** | 7.68 |

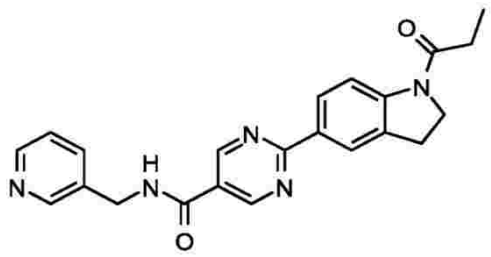
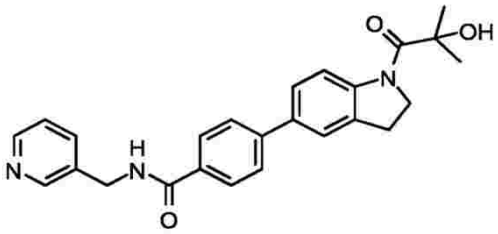
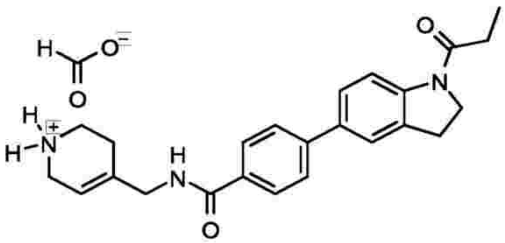
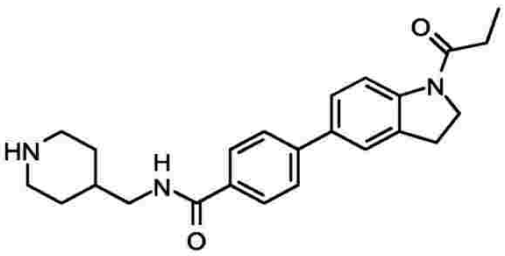
【表４２】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-57** | > 28.2 |
|  | **I-58** | > 30.0 |
|  | **I-59** | > 30.0 |
|  | **I-60** | 0.344, 0.384 |

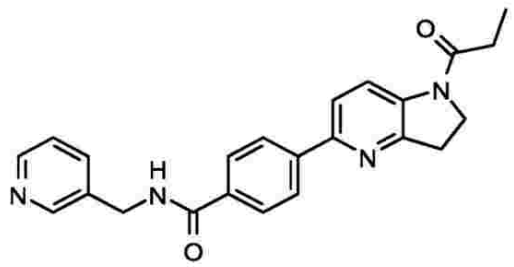
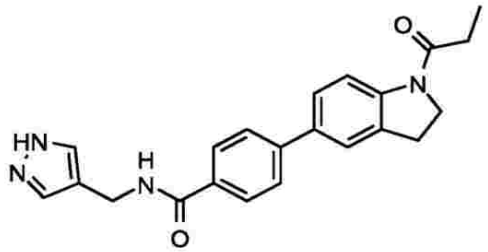
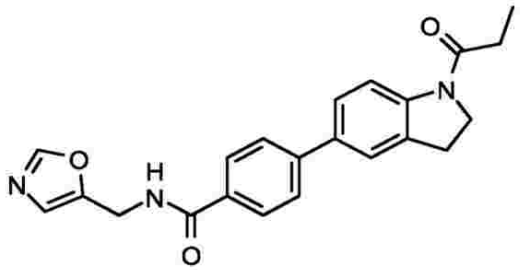
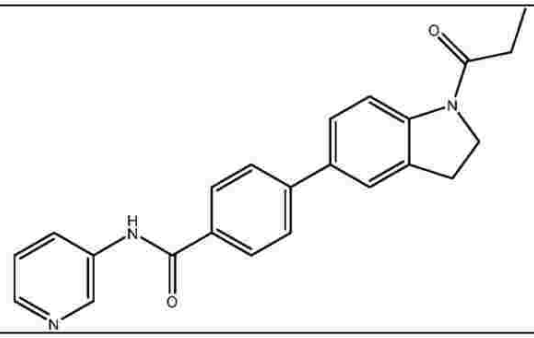
【表４３】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-61** | > 30.0 |
|  | **I-62** | 29.3 |
|  | **I-63** | > 30.0 |
|  | **I-65** | 7.27 |

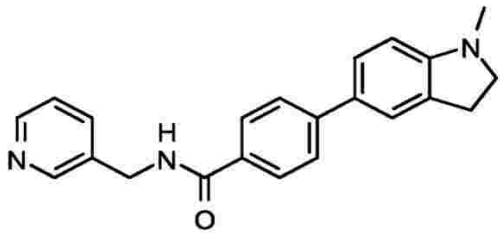
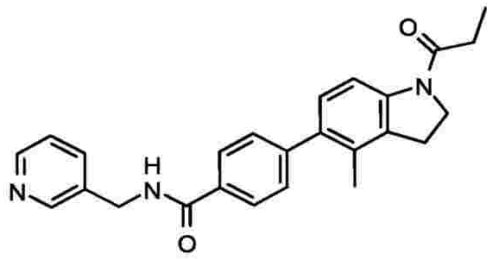
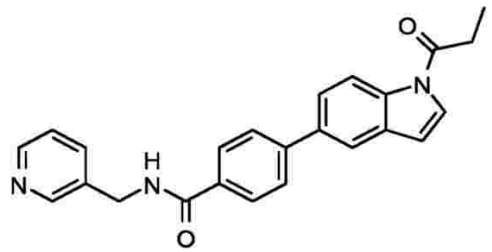
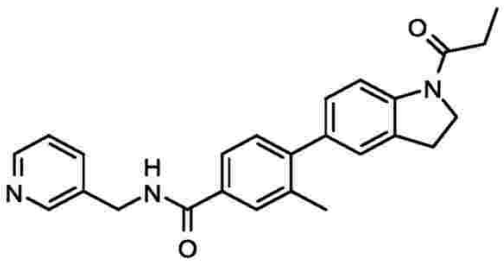
【表４４】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-66** | > 30.0 |
|  | **I-68** | 29.7 |
|  | **I-69** のモノホルメート | > 30.0 |
|  | **I-70** | > 30.0 |

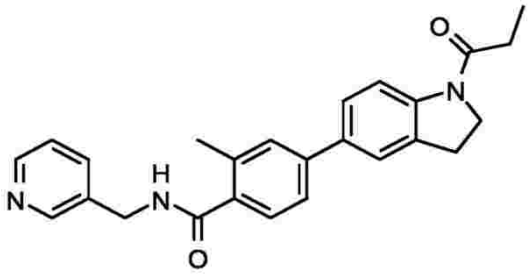
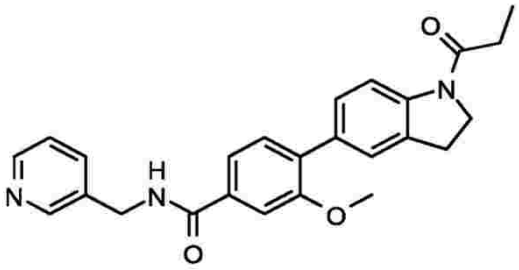
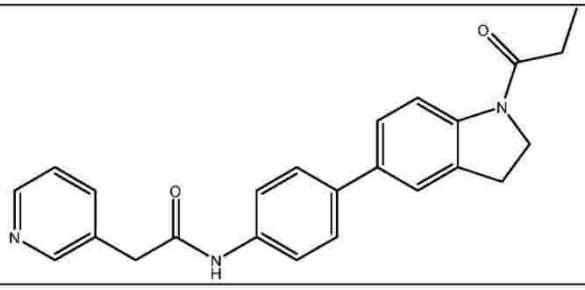
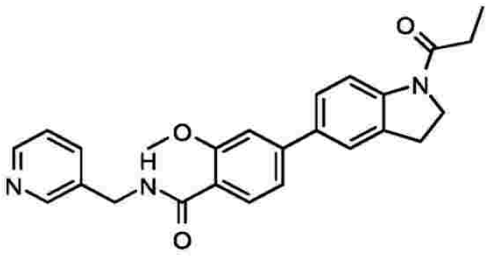
【表４５】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-71** | 4.35 |
|  | **I-72** | > 30.0 |
|  | **I-73** | > 30.0 |
|  | **I-74** | 6.61 |

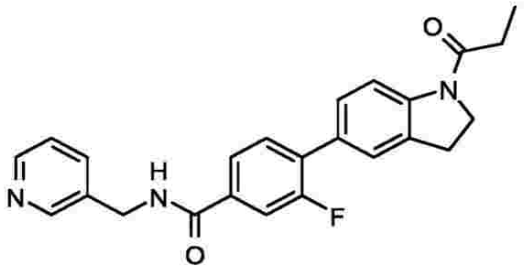
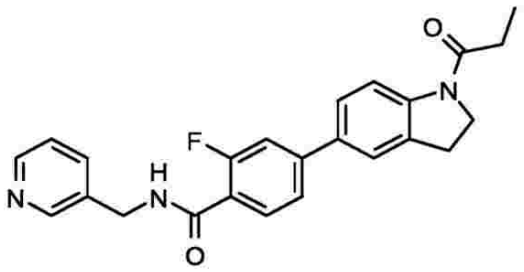
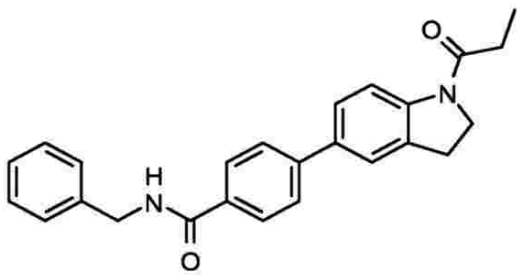
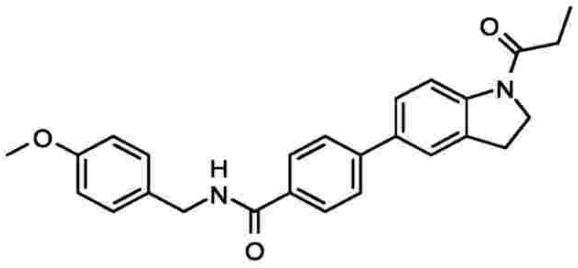
【表４６】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-75** | > 20.6 |
|  | **I-80** | 0.49, 0.653 |
|  | **I-90** | > 13.3 |
|  | **I-91** | 2.03, 2.59 |

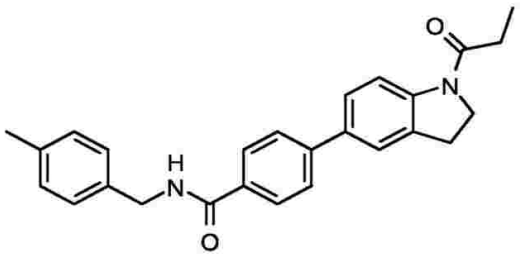
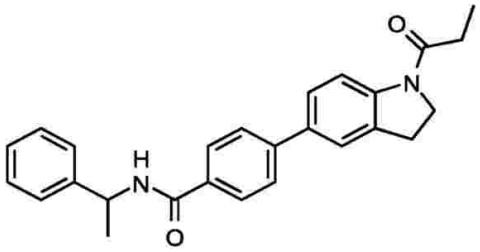
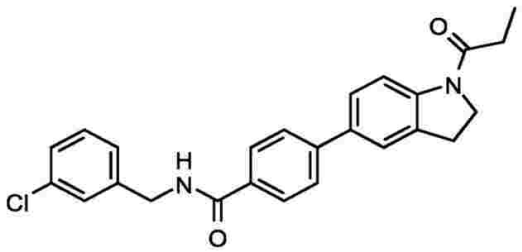
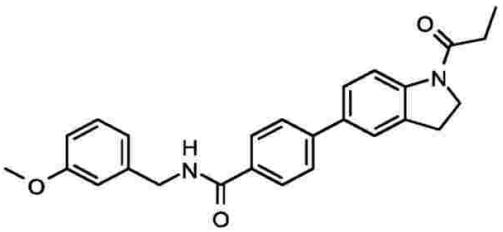
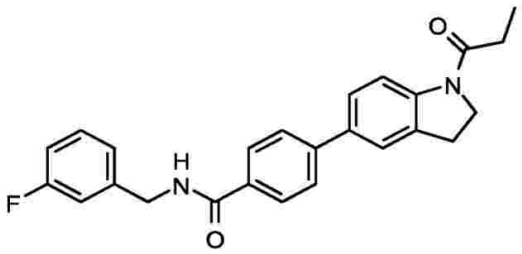
【表４７】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-93** | 7.44, >16.2 |
|  | **I-94** | 7.86, 8.71 |
|  | **I-95** | > 30.0 |
|  | **I-96** | > 30.0 |

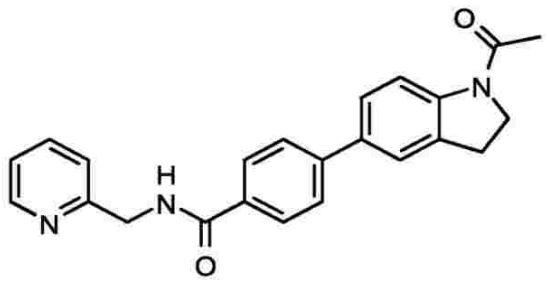
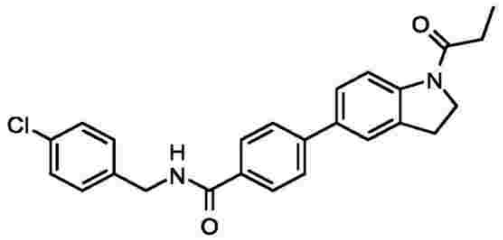
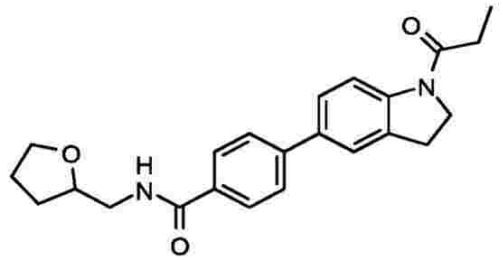
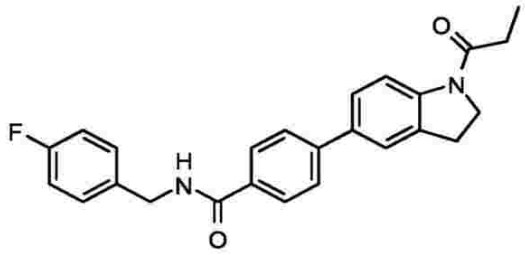
【表４８】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-97** | 3.17 |
|  | **I-98** | >30, >6.76 |
|  | **I-152** | > 30.0 |
|  | **I-156** | > 30.0 |

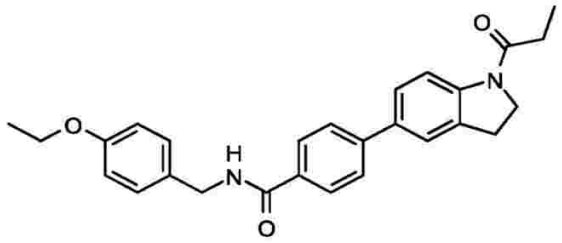
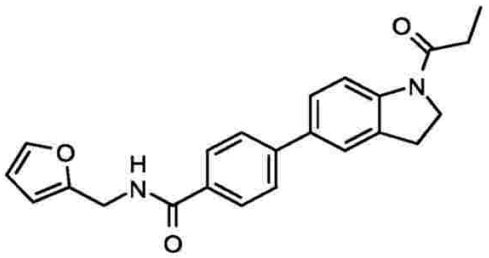
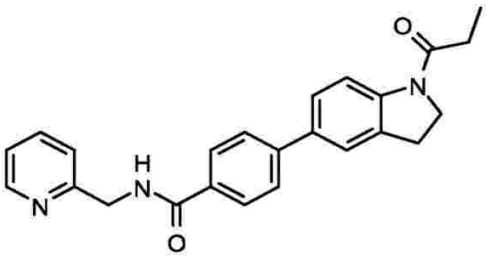
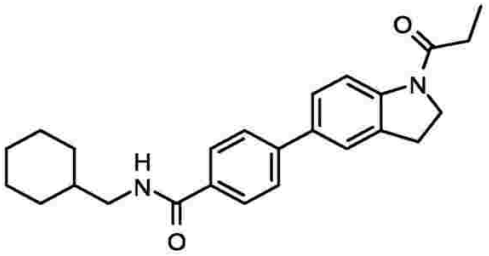
【表４９】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | I-157 | > 30.0 |
|  | I-160 | > 30.0 |
|  | I-168 | > 30.0 |
|  | I-171 | > 30.0 |
|  | I-174 | > 30.0 |

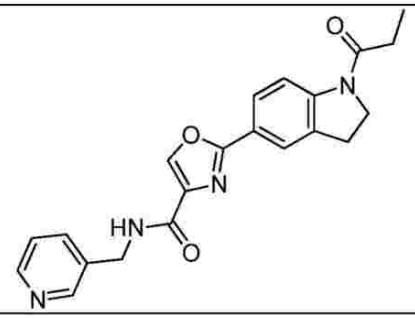
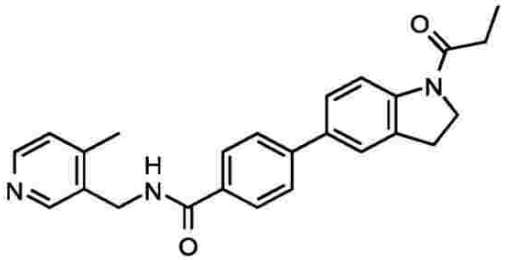
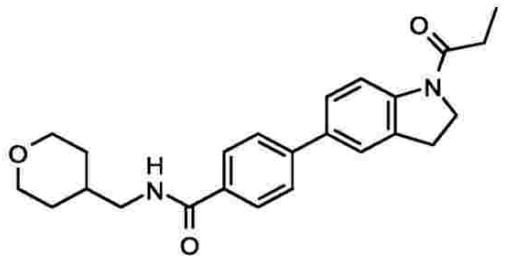
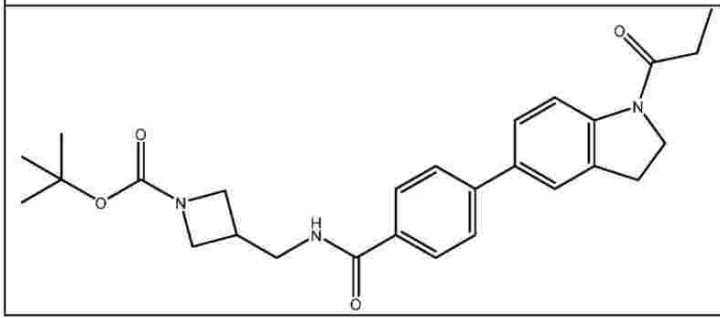
【表５０】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-175** | 5.14 |
|  | **I-176** | 25.8 |
|  | **I-178** | > 30.0 |
|  | **I-179** | > 30.0 |

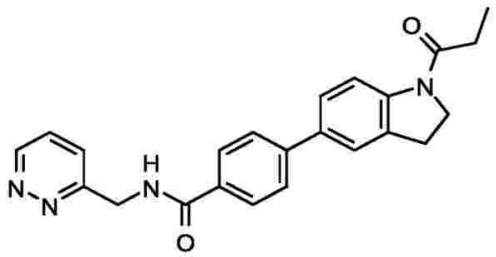
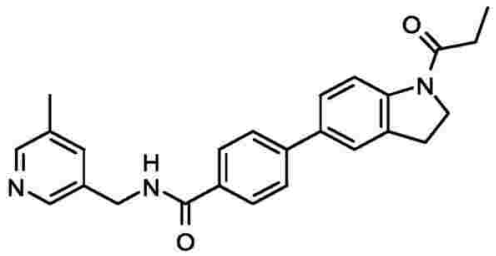
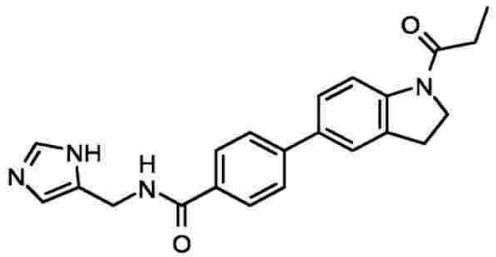
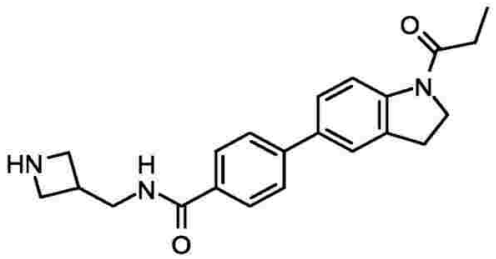
【表５１】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-180** | > 30.0 |
|  | **I-181** | > 30.0 |
|  | **I-185** | 15.5, 21 |
|  | **I-186** | > 30.0 |

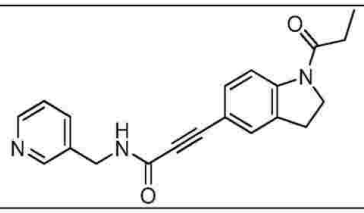
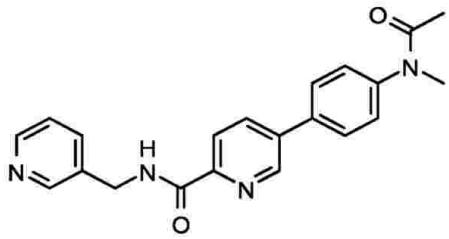
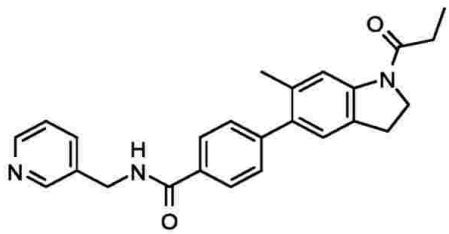
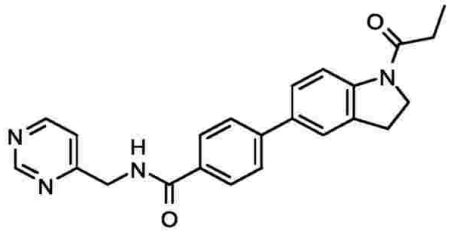
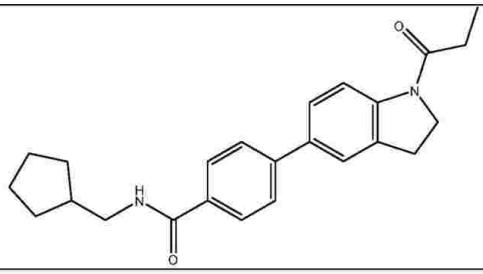
【表５２】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-187** | 3.51, 16.3 |
|  | **I-188** | > 30.0 |
|  | **I-191** | > 30.0 |
|  | **I-196** | > 30.0 |

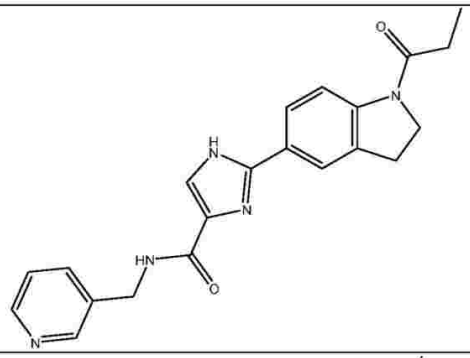
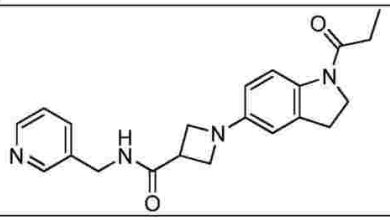
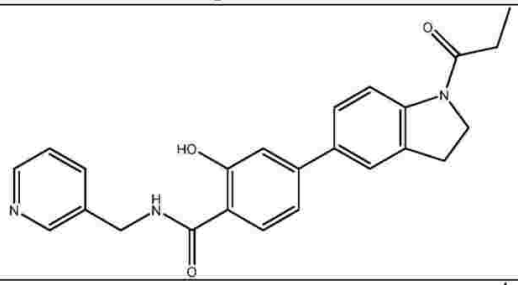
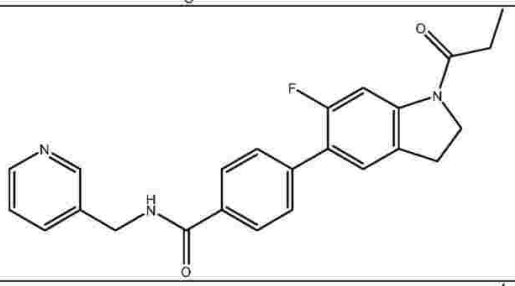
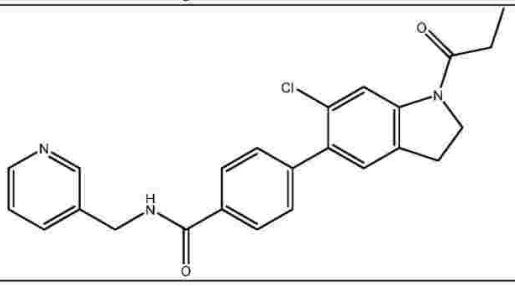
【表５３】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-197** | 25.2 |
|  | **I-198** | 1.06 |
|  | **I-199** | 29.9, 14.7 |
|  | **I-200** | > 30.0 |

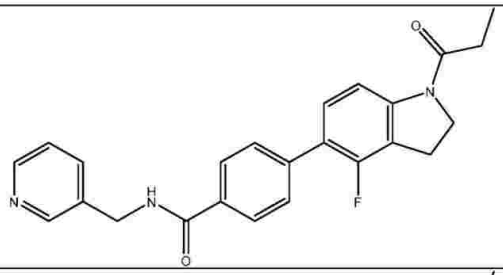
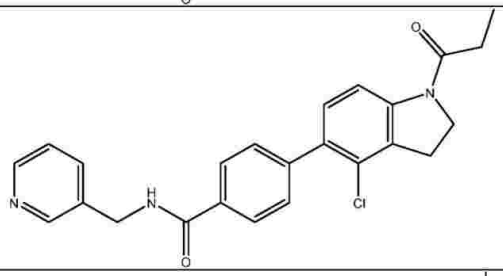
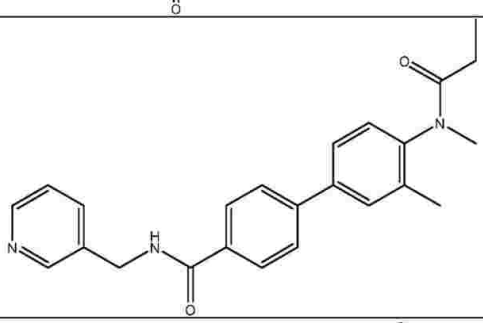
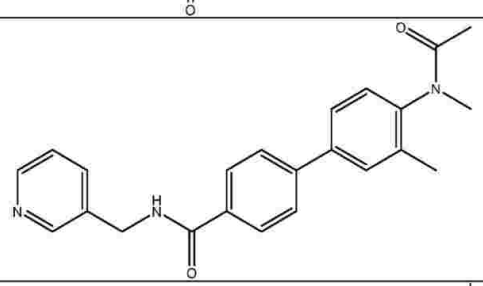
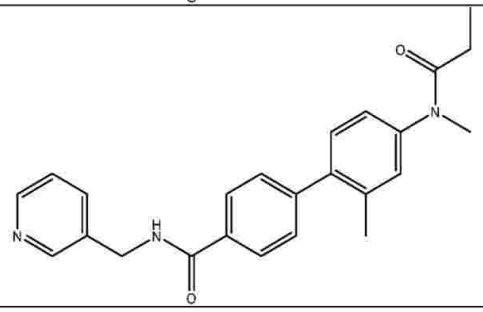
【表５４】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-201** | 13.4, >100 |
|  | **I-202** | 10.3, 17.5 |
|  | **I-203** | 1.54 |
|  | **I-204** | >30 |
|  | **I-207** | > 100 |

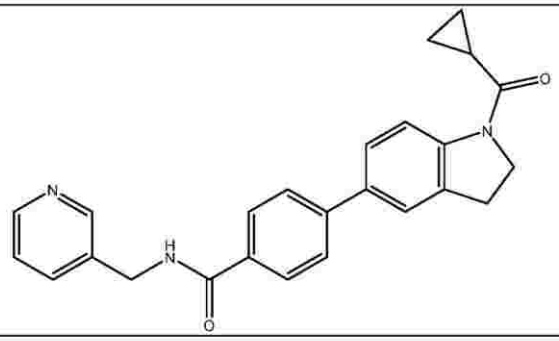
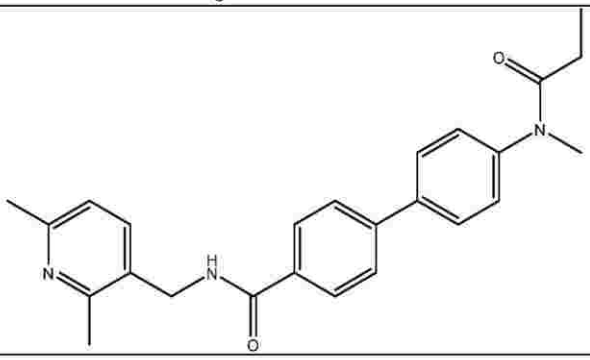
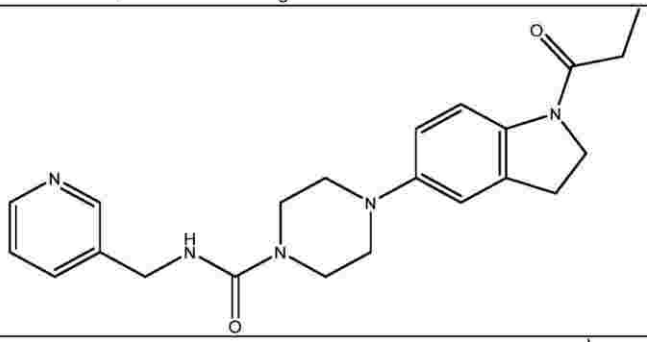
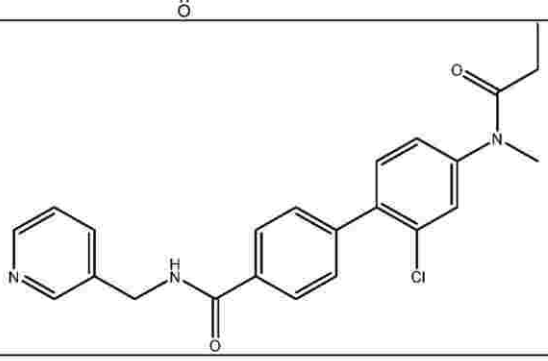
【表５５】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-208** | >30.0, 15.1 |
|  | **I-209** | >30.0 |
|  | **I-210** | 3.02 |
|  | **I-211** | 1.16 |
|  | **I-212** | 1.35 |

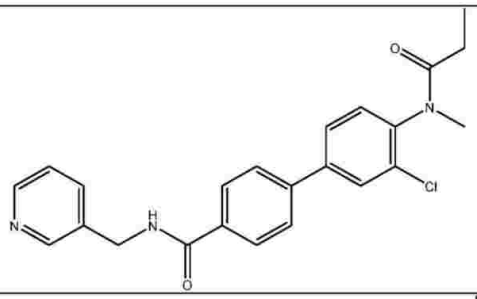
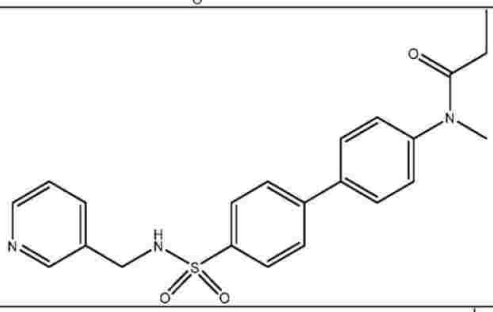
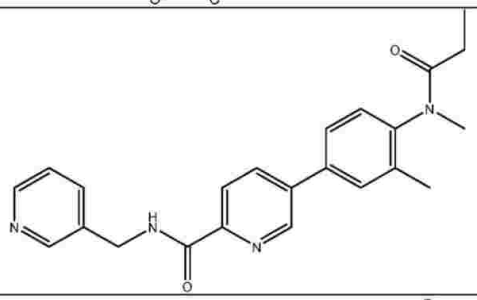
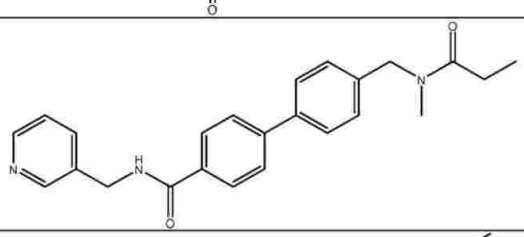
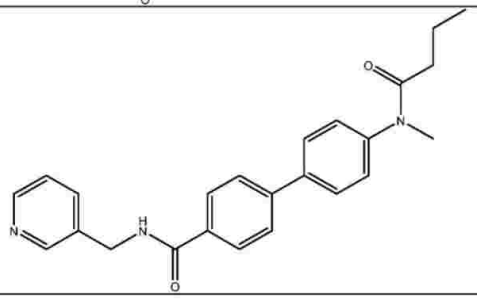
【表５６】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-213** | 3.48 |
|  | **I-214** | 0.96 |
|  | **I-215** | 1.82 |
|  | **I-216** | 2.44 |
|  | **I-217** | 1.85 |

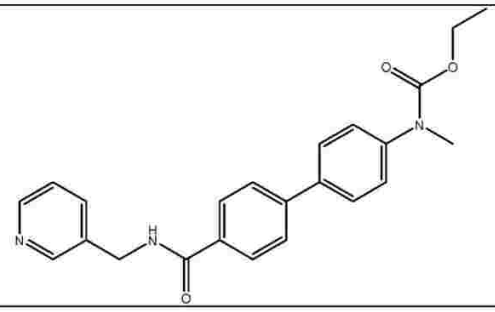
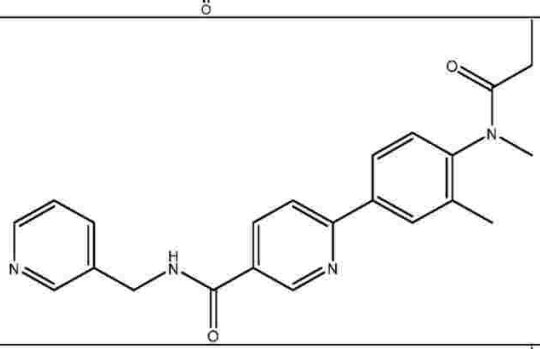
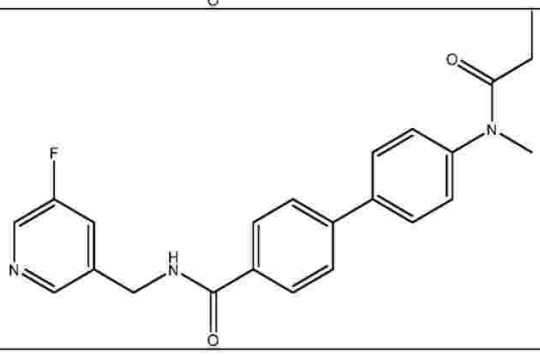
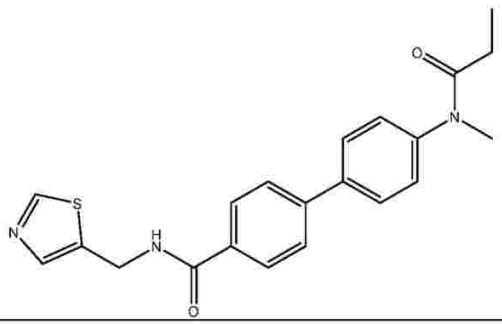
【表５７】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-220** | 2.94 |
|  | **I-221** | 0.607 |
|  | **I-223** | 4.54 |
|  | **I-224** | 1.48 |

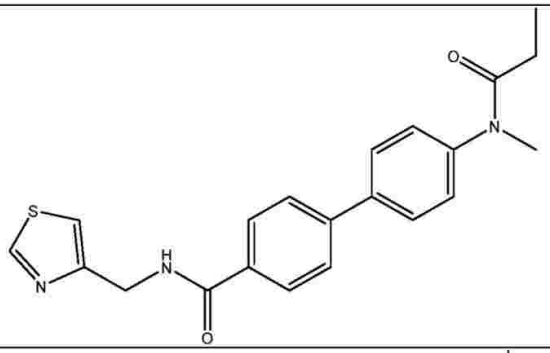
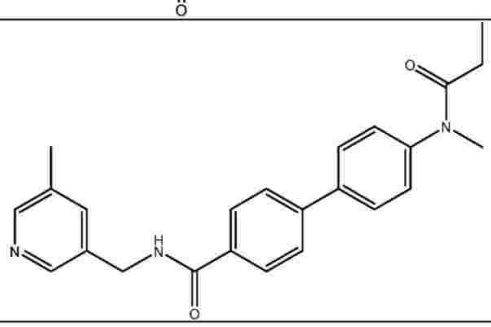
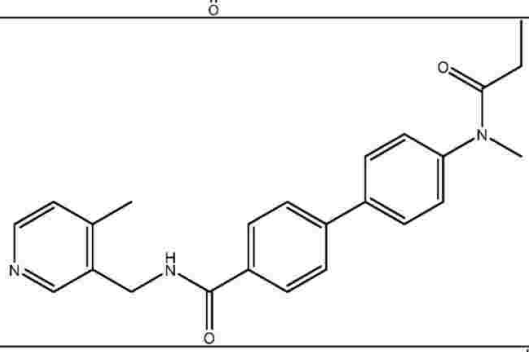
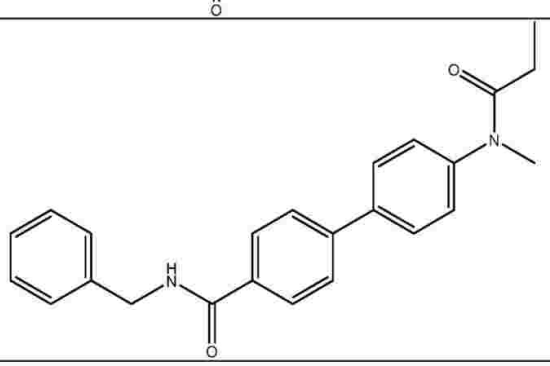
【表５８】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-225** | 1.09 |
|  | **I-226** | 9.76 |
|  | **I-227** | 5.22 |
|  | **I-228** | 3.81 |
|  | **I-230** | 4.57 |

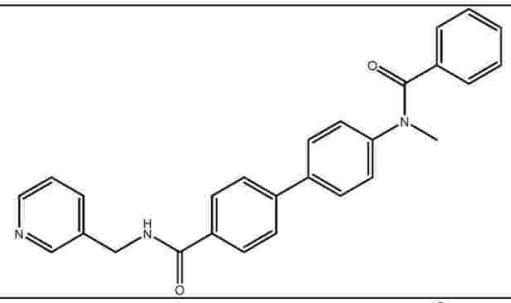
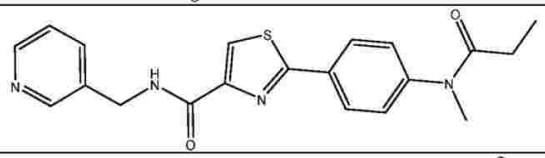
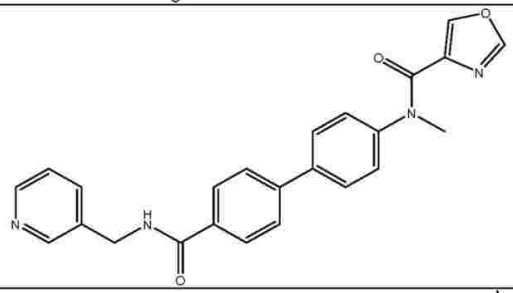
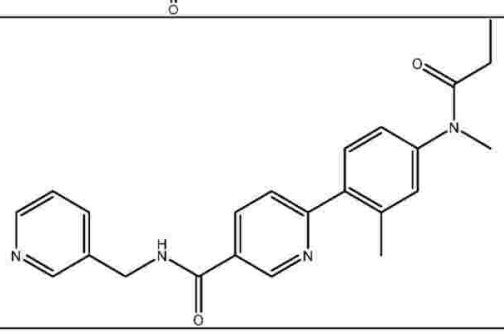
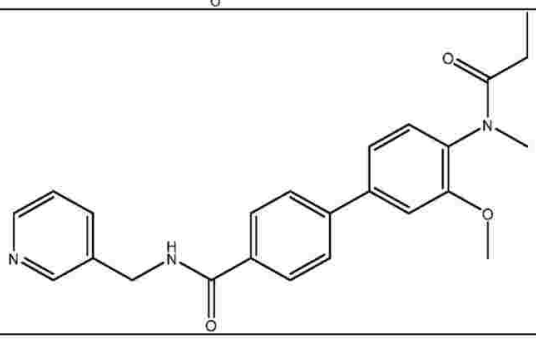
【表５９】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-231** | 3.41 |
|  | **I-232** | 1.28 |
|  | **I-234** | > 30.0 |
|  | **I-235** | > 30.0 |

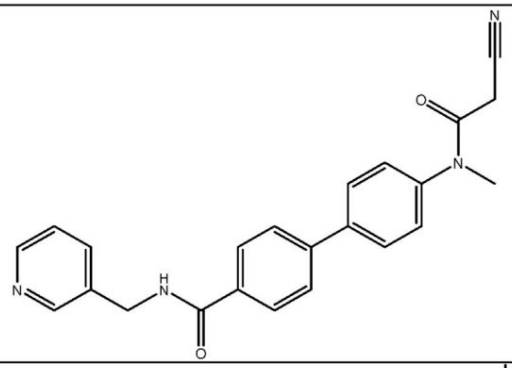
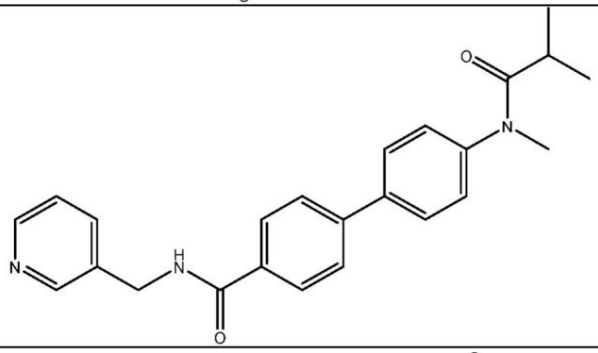
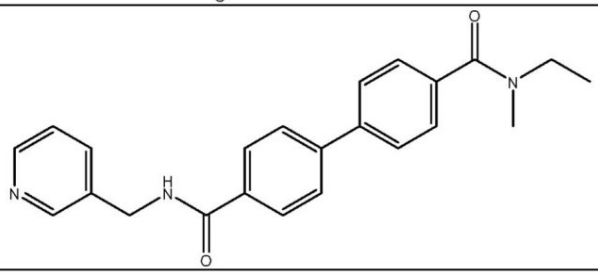
【表６０】

| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-236** | > 30.0 |
|  | **I-237** | 6.69 |
|  | **I-238** | > 30.0 |
|  | **I-239** | > 30.0 |

【表６１】

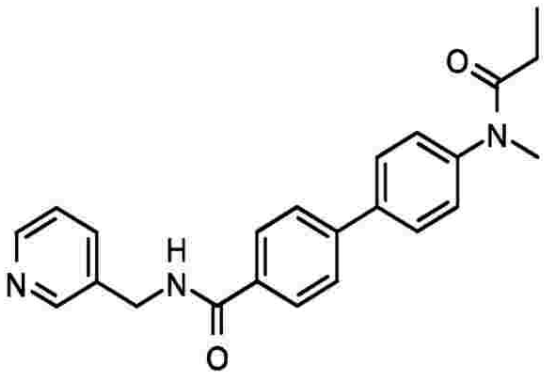
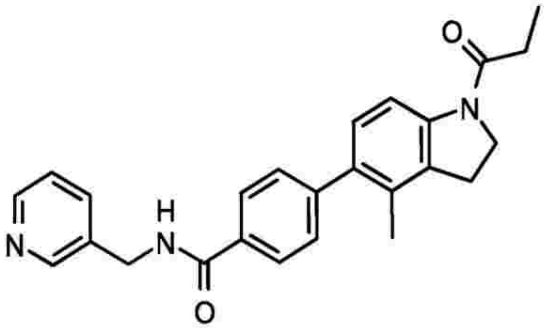
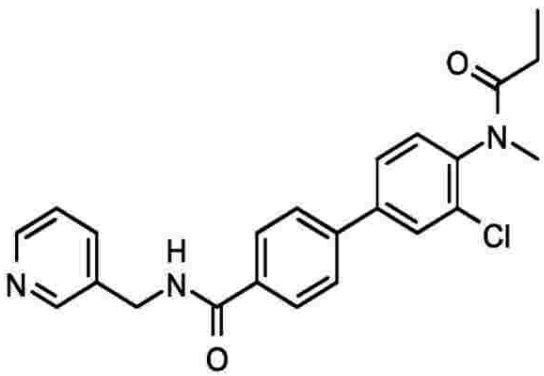
| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-240** | 5.11 |
|  | **I-241** | > 30.0 |
|  | **I-245** | 5.16 |
|  | **I-246** | 12.1 |
|  | **I-248** | 3.59 |

【表６２】

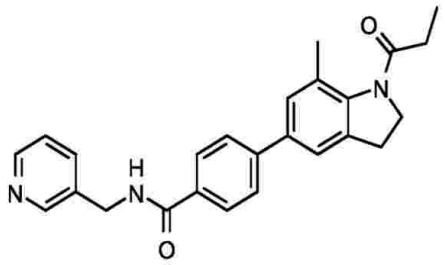
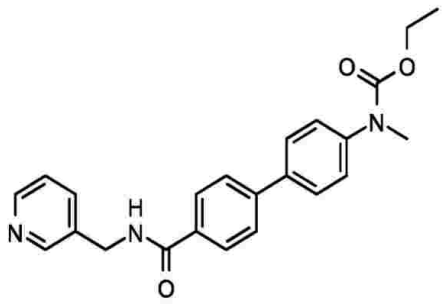
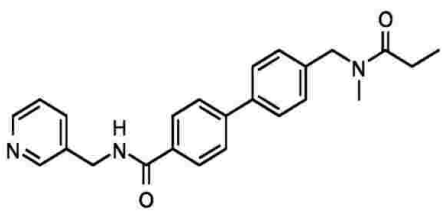
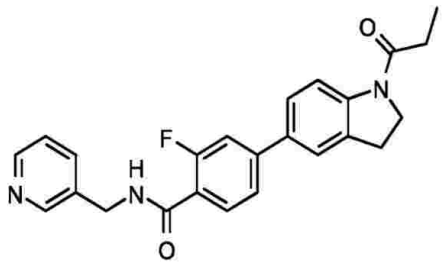
| 化合物構造 | 化合物番号 | AGS $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
|  | **I-249** | > 18.4 |
|  | **I-250** | 1.87 |
|  | **I-251** | 1.65 |

【０７９５】
実施例１４．ＲＳ４；１１細胞及びＭＶ－４－１１細胞における細胞生存率
　９６ウェルプレートのウェル当たりおよそ１０，０００個のＲＳ４；１１細胞を、ＤＭＳＯ（薬物対照なし）または８ポイントの用量応答における表６の各化合物で４日間処置した。細胞生存率は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ２を用いて測定した。ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔを用いて各化合物の$IC_{50}$を決定した。例示的な結果を表６に示す。
【０７９６】
　９６ウェルプレートのウェル当たりおよそ１０，０００個のＭＶ－４－１１細胞を、ＤＭＳＯ（薬物対照なし）または８ポイントの用量応答における表６の各化合物で４日間処置した。細胞生存率は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ２を用いて測定した。ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔを用いて各化合物の$IC_{50}$を決定した。例示的な結果を表６に示す。
【０７９７】

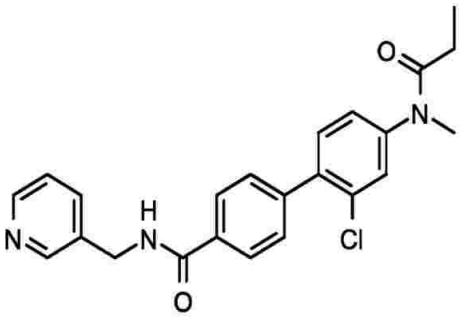
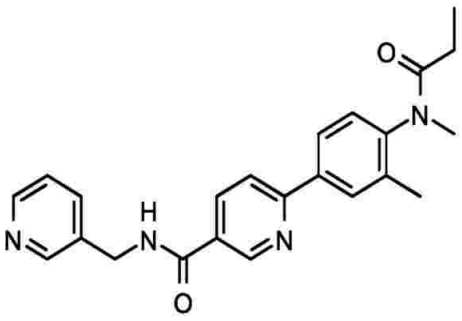
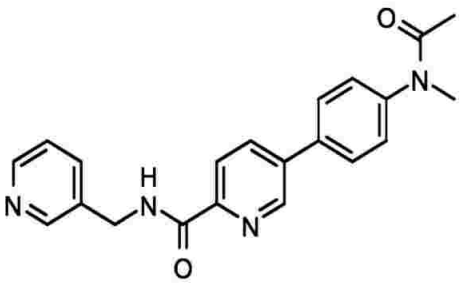
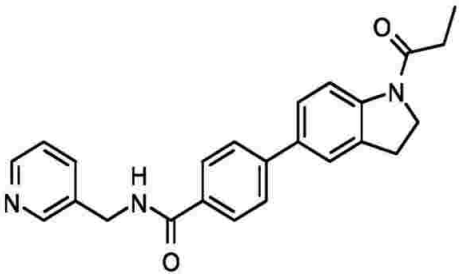
【表６３】

| 化合物構造 | 化合物番号 | MV-4-11 $IC_{50}$ (μM) | RS4;11 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
|  | I-45 | 0.218 | 0.689 |
|  | I-80 | 0.565 | 0.886 |
|  | I-225 | 0.613 | 0.237 |

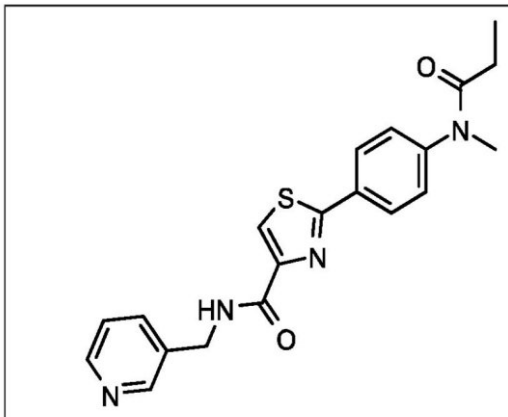
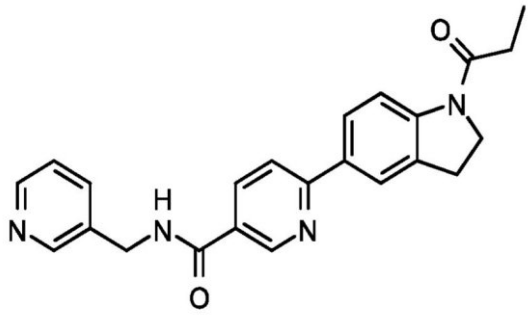
【表６４】

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | I-17 | 0.67 | 0.27 |
|  | I-231 | 0.741 | 2.92 |
|  | I-228 | 0.765 | 1.93 |
|  | I-98 | 0.845 | > 30.0 |

【表６５】

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | I-224 | 1.1 | 5.32 |
|  | I-232 | 1.22 | 0.231 |
|  | I-202 | 1.47 | 2.55 |
|  | I-43 | 2.93 | 0.606 |

【表６６】

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | I-241 | 3.92 | 10.5 |
|  | I-54 | 10.4 | 4.92 |


参考文献

1．American Cancer Society．2017．Cancer Facts & Figures，2017．Atlanta：American Cancer Society．

2．Stewart BW，Wild CP，editors．World cancer report 2014
Lyon：International Agency for Research on Cancer；2014．

3．Taniguchi H，Moriya C，Igarashi H，Saitoh A，Yamamoto H，Adachi Y，Imai K．2016．Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer．Cancer Sci 107：1556－1562．

4．Seyfried T and Huysentruyt LC．2013．On the Origin of Cancer Metastasis．Crit Rev Oncog．18（1－2）：43－73．

5．Bonnet D and Dick JE．1997．Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell．Nat Med．3（7）：730－7．

6．O’Brien CA，Pollett A，Gallinger S，Dick JE．2007．A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice．Nature．445（7123）：106－10．

7．Saunders LR，Bankovich AJ，Anderson WC，et

al.2015. ADLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. Science translational medicine.7(302):302ra136.
8.Chen J,Li Y,Yu T-S,et al.2012. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. Nature.488:522-26.
9.Ben-Porath I,Thomson MW,Carey VJ,Ge R,Bell GW,Regev A,Weinberg RA.2008. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human. Nat Genet 40:499-507.
10.Hadjimichael et al.,World J.Stem Cells,2015,7(9):1150-1184.
11.Guinney J,et al.2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nature Medicine.21:1350-1356.
12.The Cancer Genome Atlas Research Network.2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 513:202-209.
13.Asciutti S,et al.2011. Diverse Mechanisms of Wnt Activation and Effects of Pathway Inhibition on Proliferation of Human Gastric Carcinoma Cells. Oncogene.24;30(8):956-966.
14.Laranjeira et al.,Expert Opin Drug Discov.,2016,11,1071-1080.

【0798】

等価物及び範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、反対のことが示されない限り、または文脈から別のことが明らかでない限り、1つまたは複数を意味することができる。ある群の1つ以上のメンバー間に「または」を含む請求項または説明は、反対のことが示されない限り、または文脈から別のことが明らかでない限り、その群のメンバーの1つ、2つ以上、または全てが、所与の生成物またはプロセスにおいて存在する、用いられている、または他の点で関連する場合、満たされているものとみなされる。本発明は、群のちょうど1つのメンバーが所与の生成物またはプロセスにおいて存在する、用いられている、または他の点で関連する実施形態を含む。本発明は、2つ以上の、または全ての群のメンバーが所与の生成物またはプロセスにおいて存在する、用いられている、または他の点で関連する実施形態を含む。

【0799】

さらに、本発明は、全ての変形形態、組合せ、及び並べ替えを包含し、列挙された請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の限定、要素、節、及び説明的用語は、別の請求項に導入される。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本請求項に従属する他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように変更され得る。要素がリストとして、例えばマーカッシュグループ形式で提示されている場合、要素の各下位群も開示されており、任意の要素（複数可）がその群から取り除かれてもよい。概して、本発明、または本発明の態様が特定の要素及び／または特徴を含むものとして言及されている場合、

本発明のある特定の実施形態または本発明の態様は、このような要素及び／または特徴からなる、またはこれらから本質的になると理解されるべきである。明快にするため、このような実施形態は、これらの言葉で本明細書に具体的に記載されているわけではない。また、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語はオープンであり、追加の要素またはステップの包含を許容するように意図されていることにも留意されたい。範囲が与えられている場合、両端値も含まれる。さらに、別段の指示がない限り、または文脈及び当業者の理解から別のことが明らかでない限り、範囲として表される値は、本発明の異なる実施形態における記載範囲内の任意の特定の値または部分範囲を、文脈による別段の定めがない限り、当該範囲の下限の単位の１０分の１までとることができる。

【０８００】

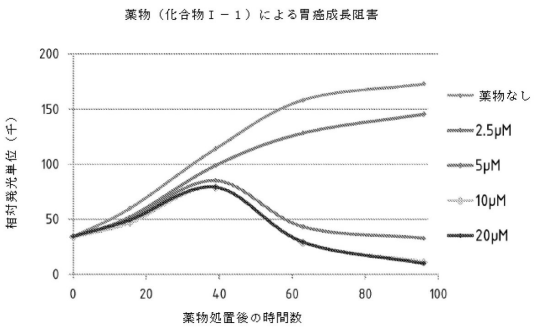
本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術誌記事、及びその他の刊行物を引用しており、これらは全て、参照により本明細書に援用される。援用された参考文献のいずれかと本出願との間に矛盾がある場合は、本明細書が優先されるものとする。加えて、先行技術の範囲内の本発明の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の１つ以上から明らかに除外され得る。このような実施形態は、当業者に知られているとみなされるため、この除外が本明細書で明らかに記載されていない場合でも除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、あらゆる理由により、任意の請求項から除外され得る。

【０８０１】

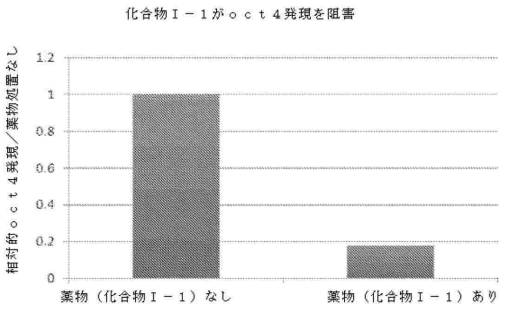
当業者は、本明細書で説明される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識する、または単なる通例的実験を用いてこのような等価物を確認することができるであろう。本明細書で説明される本発明の実施形態の範囲は、上記の説明に限定されるように意図されているのではなく、以下の特許請求の範囲に記載の通りである。当業者は、以下の特許請求の範囲で定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に対する様々な変更及び修正ができることを理解するであろう。

【図面】

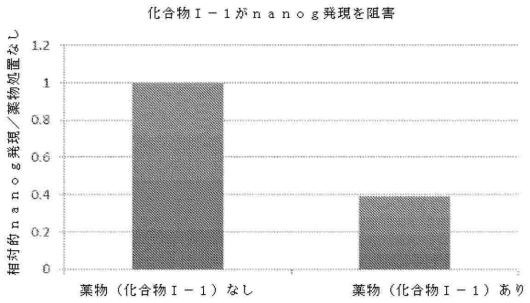
【図１】


薬物（化合物Ｉ－１）による胃癌成長阻害
相対発光単位（千）
薬物処置後の時間数
薬物なし
2.5μM
5μM
10μM
20μM

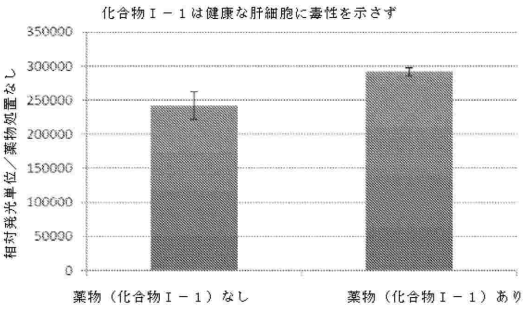
【図２】


化合物Ｉ－１がｏｃｔ４発現を阻害
相対的ｏｃｔ４発現／薬物処置なし
薬物（化合物Ｉ－１）なし
薬物（化合物Ｉ－１）あり

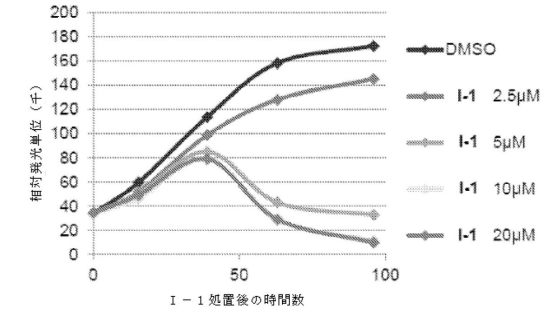
【図３】


化合物Ｉ－１がｎａｎｏｇ発現を阻害
相対的ｎａｎｏｇ発現／薬物処置なし
薬物（化合物Ｉ－１）なし
薬物（化合物Ｉ－１）あり

【図４】


化合物Ｉ－１は健康な肝細胞に毒性を示さず
相対発光単位／薬物処置なし
薬物（化合物Ｉ－１）なし
薬物（化合物Ｉ－１）あり

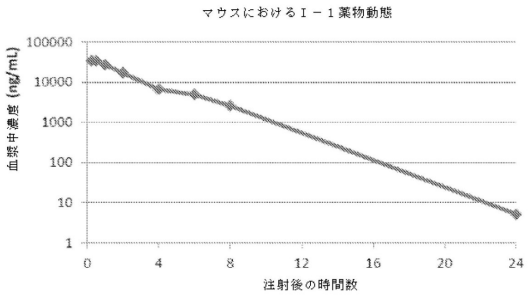
【図５】



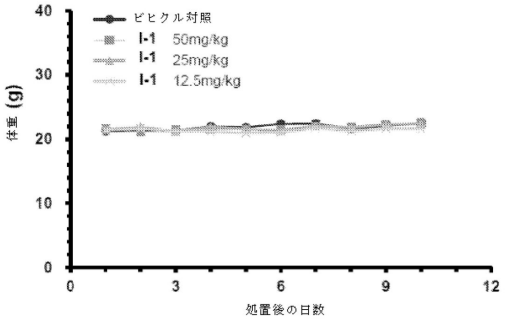

【図６】

| 化合物Ｉ－１ | 結果 |
|---|---|
| 分子量 | 385.47 |
| ClogP | 2.97 |
| tPSA | 61.77 |
| 溶解度 (pH 2; 7.4) (μM) | 249; 3.27 |
| マウスミクロソーム安定性（$t_{1/2}$）（分） | 38.08 |
| マウス血漿安定性（４時間時の残存％） | 95.44 |

【図７】




【図８】



フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 413/14 (2006.01)* | | C07D | 413/14 | |
| *C07D 417/12 (2006.01)* | | C07D | 417/12 | |
| *C07D 471/04 (2006.01)* | | C07D | 471/04 | 104Z |
| *A61K 31/4439(2006.01)* | | A61K | 31/4439 | |
| *A61K 31/454 (2006.01)* | | A61K | 31/454 | |
| *A61K 31/4709(2006.01)* | | A61K | 31/4709 | |
| *A61K 31/501 (2006.01)* | | A61K | 31/501 | |
| *A61K 31/506 (2006.01)* | | A61K | 31/506 | |
| *A61K 45/00 (2006.01)* | | A61K | 45/00 | |
| *A61P 1/00 (2006.01)* | | A61P | 1/00 | |
| *A61P 1/04 (2006.01)* | | A61P | 1/04 | |
| *A61P 1/16 (2006.01)* | | A61P | 1/16 | |
| *A61P 7/00 (2006.01)* | | A61P | 7/00 | |
| *A61P 15/00 (2006.01)* | | A61P | 15/00 | |
| *A61P 35/00 (2006.01)* | | A61P | 35/00 | |
| *A61P 35/02 (2006.01)* | | A61P | 35/02 | |
| *C07C 237/42 (2006.01)* | | C07C | 237/42 | |
| *C07D 209/04 (2006.01)* | | C07D | 209/04 | |
| *C07D 213/40 (2006.01)* | | C07D | 213/40 | |
| *C07D 213/81 (2006.01)* | | C07D | 213/81 | |
| *C07D 277/28 (2006.01)* | | C07D | 277/28 | |
| *A61K 31/167 (2006.01)* | | A61K | 31/167 | |
| *A61K 31/404 (2006.01)* | | A61K | 31/404 | |
| *A61K 31/422 (2006.01)* | | A61K | 31/422 | |
| *A61K 31/426 (2006.01)* | | A61K | 31/426 | |

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
アメリカ合衆国 ワシントン、コロンビア特別区 ２０００９、ハーバード ストリート ノースウェスト １７５０、アパートメント ７ビー
(72)発明者 デ ヘスス ディアス，デニス，アレクサンドラ
アメリカ合衆国 ワシントン、コロンビア特別区 ２００１０、１４ス ストリート ノースウェスト ３５６０、アパートメント １２４
(72)発明者 ブルース－アルカー，ユシュマ
アメリカ合衆国 ヴァージニア州 ２０１４７、アシュバーン、ヘリックス ドライブ １９８０５、＃３１５
審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献
国際公開第２０１４／１４５６４２（WO，Ａ１）
特表２００８－５１０７２６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／０７６０５５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／１４１０３６（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／００９６５０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／０４０４２４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１３／０２８４４５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／０７５８４２（WO，Ａ１）
特開昭５６－１１５７８４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５３０１９９（ＪＰ，Ａ）
CAS番号: 1358948-13-6，Registry（STN）[online]，2012年03月01日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358814-41-1，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358814-23-9，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]

CAS番号: 1358807-11-0，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358617-31-8，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358480-80-4，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358383-49-9，Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1358017-42-1，Registry（STN）[online]，2012年02月28日，[検索日: 2024.8.14]
CAS番号: 1357756-25-2， Registry（STN）[online]，2012年02月28日，[検索日: 2024.8.14]
Anju SINGH et al.，Small Molecule Inhibitor of NRF2 Selectively Intervenes Therapeutic Resistance in KEAP1-Deficient NSCLC Tumors，ACS Chemical Biology，2016年10月17日，Vol. 11, No. 11，pp. 3214-3225，DOI: 10.1021/acschembio.6b00651
Registry（STN）[online]，2012年03月01日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1358948-71-6
Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1358617-91-0
Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1358617-23-8
Registry（STN）[online]，2012年02月29日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1358562-49-8
Registry（STN）[online]，2012年02月28日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1358036-86-8
Registry（STN）[online]，2009年10月25日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1189881-08-0
Registry（STN）[online]，2009年10月23日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1189708-01-7
Registry（STN）[online]，2012年03月02日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 1359334-09-0
Registry（STN）[online]，2017年08月07日，[検索日: 2023.12.22]，CAS番号: 2109509-83-1
Yasushi HONMA et al.，Antiallergic agents. 2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-pyridinecarboxamides，Journalof Medicinal Chemistry，1983年10月，Vol. 26, No. 10，pp.1499-1504，DOI: 10.1021/jm00364a026
Federico BRUCOLI et al.，Efficient Solid-Phase Synthesis of a Library of Distamycin Analogs Containing Novel Biaryl Motifs on SynPhase Lanterns，Journal of Combinatorial Chemistry，2009年06月16日，Vol. 11, No. 4，pp.576-586，DOI:10.1021/cc900009r

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

ＣＯ７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＯ７Ｃ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）