(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-530948
(P2024-530948A)
(43)公表日　令和6年8月27日(2024.8.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/75	*(2006.01)*	C07D	213/75	4C086
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	4C206
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	4H006
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全575頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-507146(P2024-507146)
(86)(22)出願日　令和4年8月4日(2022.8.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月29日(2024.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/039466
(87)国際公開番号　WO2023/014908
(87)国際公開日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(31)優先権主張番号　63/229,858
(32)優先日　令和3年8月5日(2021.8.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519217467
コンティニューム・セラピューティクス・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， サイエンス センター ドライブ １０５７８， スイート ２００
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ロップ，ジェフリー・ロジャー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２１、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・１０５７８、スイート・２００、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付
最終頁に続く

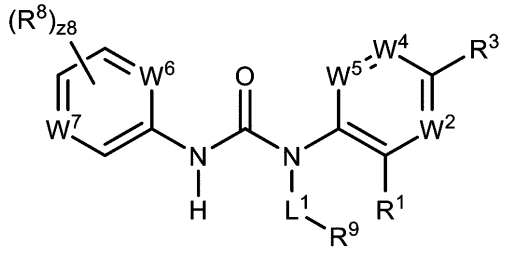
(54)【発明の名称】　ＬＰＡＲ１アンタゴニスト及びその使用

(57)【要約】
とりわけ、ＬＰＡＲ１アンタゴニスト及びその使用が本明細書に記載される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、
【化１】



（Ｉ）、

式中、
Ｌ^{1}が、結合、又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンであり、
Ｒ^{1}が、非置換Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキルであり、
Ｗ^{2}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{2}）であり、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n2}$Ｒ^{2D}、－ＳＯ$_{v2}$ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m2}$、－ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＲ^{2D}、－ＳＲ^{2D}、－ＮＲ^{2A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2D}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－ＮＲ^{2A}ＯＲ^{2C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n3}$Ｒ^{3D}、－ＳＯ$_{v3}$ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m3}$、－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＲ^{3D}、－ＳＲ^{3D}、－ＮＲ^{3A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{3D}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－ＮＲ^{3A}ＯＲ^{3C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
Ｗ^{4}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{4}）であり、
Ｒ^{4}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n4}$Ｒ^{4D}、－ＳＯ$_{v4}$ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m4}$、－ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＲ^{4D}、－ＳＲ^{4D}、－ＮＲ^{4A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4D}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－ＮＲ^{4A}ＯＲ^{4C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
Ｗ^{5}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{5}）であり、
Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{5}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{5}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{5}、－ＯＣＸ$^{5}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{5}、－ＯＣＨＸ$^{5}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n5}$Ｒ^{5D}、－ＳＯ$_{v5}$ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m5}$、－ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＲ^{5D}、－ＳＲ^{5D}、－ＮＲ^{5A}Ｓ

O_2R^{5D}、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2及びR^3置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^3及びR^4置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^4及びR^5置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

W^6が、N又はC（R^6）であり、

R^6が、水素、ハロゲン、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^7が、N、N^+-O^-、又はC（R^7）であり、

R^7が、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8が、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのR^8置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^9が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}及びR^{8D}が、独立して、水素、－C

Cl_3、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

$n2$、$n3$、$n4$、$n5$、$n6$、$n7$、及び$n8$が、独立して、０～４の整数であり、

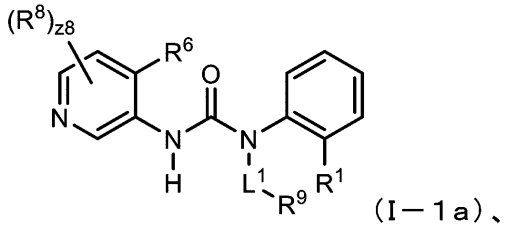
$m2$、$m3$、$m4$、$m5$、$m6$、$m7$、$m8$、$v2$、$v3$、$v4$、$v5$、$v6$、$v7$、及び$v8$が、独立して、１又は２であり、

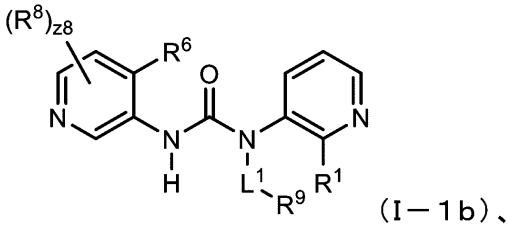
$z8$が、０～３の整数である、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

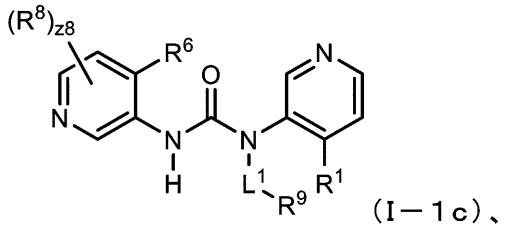
【請求項２】

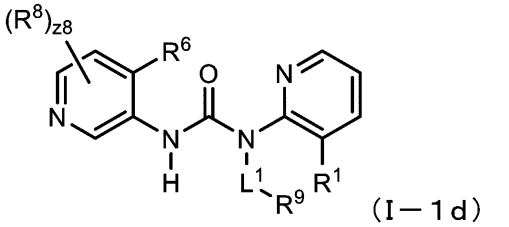
式：

【化２】


（Ｉ－１ａ）、


（Ｉ－１ｂ）、


（Ｉ－１ｃ）、又は

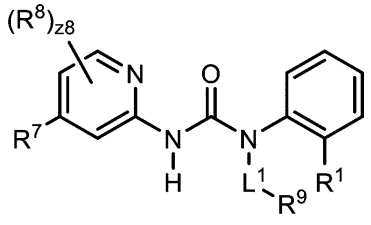

（Ｉ－１ｄ）

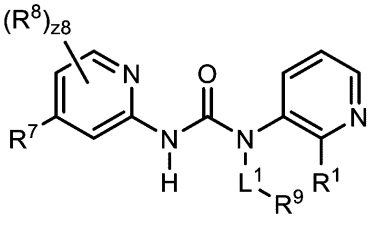
を有する、請求項１に記載の化合物。

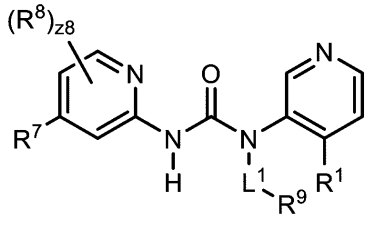
【請求項３】

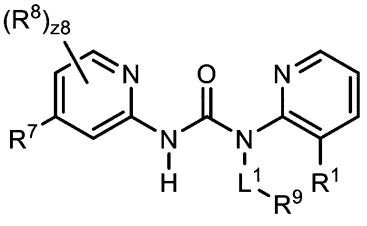
式：

【化３】


（Ｉ－２ａ）、


（Ｉ－２ｂ）、


（Ｉ－２ｃ）、又は

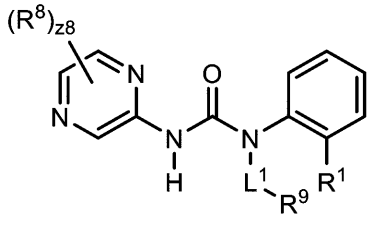

（Ｉ－２ｄ）

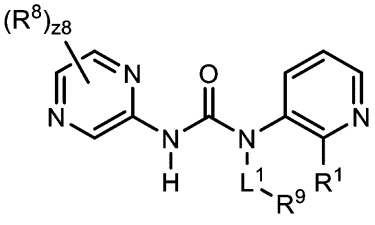
を有する、請求項１に記載の化合物。

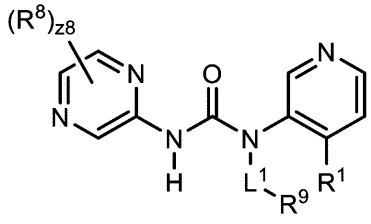
【請求項４】

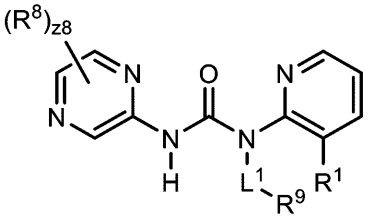
式：

【化４】


（Ｉ－３ａ）、


（Ｉ－３ｂ）、


（Ｉ－３ｃ）、又は

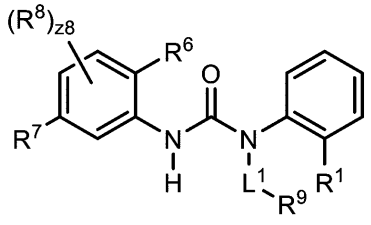

（Ｉ－３ｄ）

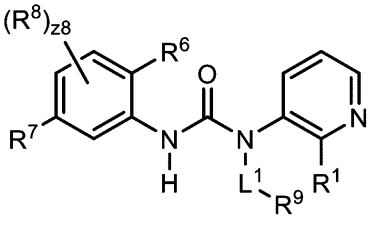
を有する、請求項１に記載の化合物。

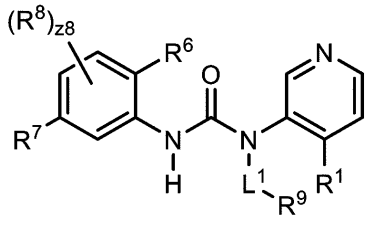
【請求項５】

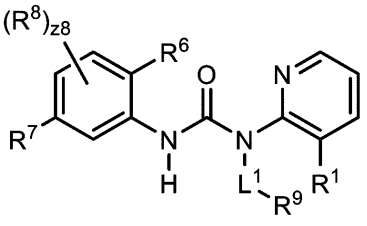
式：

【化５】


（Ｉ－４ａ）、


（Ｉ－４ｂ）、


（Ｉ－４ｃ）、又は


（Ｉ－４ｄ）

を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

R^1が、非置換C_3アルキルである、請求項１に記載の化合物。

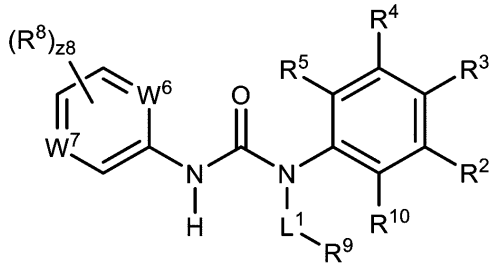
【請求項７】

R^1が、イソプロピルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、

【化６】



（II）、

式中、

L^1が、結合、又は置換若しくは非置換C_1～C_5アルキレンであり、

R^2が、水素、ハロゲン、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、$-CN$、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-SR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3が、水素、ハロゲン、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、$-CN$、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4が、水素、ハロゲン、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、$-CN$、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}C(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5が、水素、ハロゲン、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、$-CN$、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}S$

O_2R^{5D}、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2及びR^3置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^3及びR^4置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^4及びR^5置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

W^6が、N又は$C(R^6)$であり、

R^6が、水素、ハロゲン、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^7が、N、N^+-O^-、又は$C(R^7)$であり、

R^7が、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8が、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのR^8置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^9が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{10}が、水素、ハロゲン、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、$-CN$、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NH$

Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10C}ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m10}$、－ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＯＲ^{10D}、－ＳＲ^{10D}、－ＮＲ^{10A}ＳＯ$_2$Ｒ^{10D}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－ＮＲ^{10A}ＯＲ^{10C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}、Ｒ^{3A}、Ｒ^{3B}、Ｒ^{3C}、Ｒ^{3D}、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{4C}、Ｒ^{4D}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{5C}、Ｒ^{5D}、Ｒ^{6A}、Ｒ^{6B}、Ｒ^{6C}、Ｒ^{6D}、Ｒ^{7A}、Ｒ^{7B}、Ｒ^{7C}、Ｒ^{7D}、Ｒ^{8A}、Ｒ^{8B}、Ｒ^{8C}、Ｒ^{8D}、Ｒ^{10A}、Ｒ^{10B}、Ｒ^{10C}及びＲ^{10D}が、独立して、水素、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したＲ^{2A}及びＲ^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{3A}及びＲ^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{4A}及びＲ^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{5A}及びＲ^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{6A}及びＲ^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{7A}及びＲ^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{8A}及びＲ^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、前記同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{10}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、ｎ８、及びｎ１０が、独立して、０～４の整数であり、

ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｍ１０、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、ｖ８、及びｖ１０が、独立して、１又は２であり、

ｚ８が、０～３の整数であり、

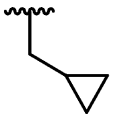
Ｗ^{6}又はＷ^{7}のうちの少なくとも１つが、Ｎであり、

Ｗ^{6}がＣ（Ｒ^{6}）であるか、又はＷ^{7}がＣ（Ｒ^{7}）である場合、Ｒ^{10}が、水素ではなく、

Ｗ^{6}及びＷ^{7}が両方ともＮである場合、Ｒ^{3}が、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$ではなく、

Ｗ^{6}がＣＨであり、Ｗ^{7}がＮである場合、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}が、

【化７】

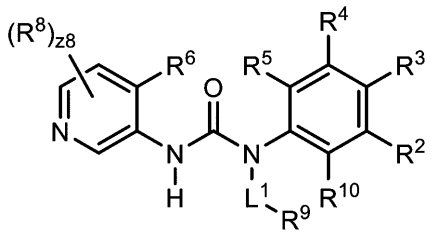


ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

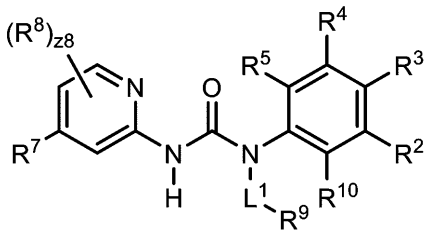
【請求項９】

式：

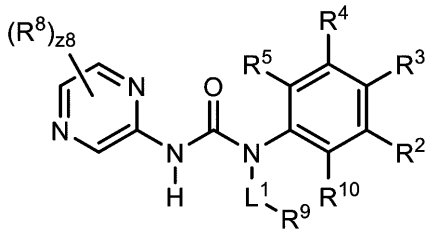
【化８】



（II－１a）、



（II－２a）、又は



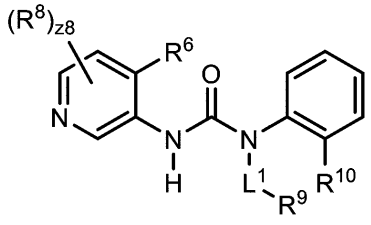
（II－３a）

を有する、請求項８に記載の化合物。

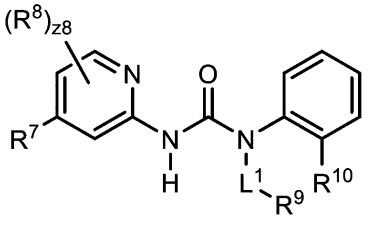
【請求項１０】

式：

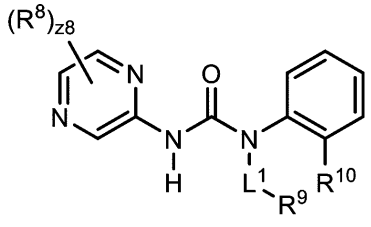
【化９】



（II－１b）、



（II－２b）、又は



（II－３b）

を有する、請求項８に記載の化合物。

【請求項１１】

R^{10}が、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１２】

R^{10}が、イソプロピルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１３】

R^6が、水素、－$OCHF_2$、非置換C_1～C_6アルキル、又は非置換２～６員ヘテロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

R^6が、水素、－ＯＣＨＦ$_2$、非置換メトキシ、又は非置換イソプロポキシである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１５】
R^7が、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－ＯＣＨＦ$_2$である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１６】
R^8が、独立して、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１７】
R^8が、独立して、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＮ、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{8C}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{8C}、－ＯR^{8D}、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、非置換２～８員ヘテロアルキル、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、又は非置換フェニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１８】
R^{8C}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
R^{8D}が、独立して、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２０】
R^8が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、非置換メチル、非置換シクロプロピル、又は非置換フェニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項２１】
２つのR^8置換基が、連結して、非置換Ｃ$_5$シクロアルキルを形成する、請求項１に記載の化合物。
【請求項２２】
L^1が、結合又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキレンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項２３】
L^1が、結合である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２４】
L^1が、非置換メチレンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項２５】
R^9が、R^{11}置換若しくは非置換ヘテロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、
R^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{11}_3$、－ＣＨＸ$^{11}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^{11}、－ＯＣＸ$^{11}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^{11}、－ＯＣＨＸ$^{11}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n11}R^{11D}$、－ＳＯ$_{v11}$ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＮＲ^{11C}ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＯＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{11C}ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m11}$、－ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{11C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＯR^{11D}、－ＳR^{11D}、－ＮＲ^{11A}ＳＯ$_2R^{11D}$、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）ＯR^{11C}、－ＮＲ^{11A}ＯR^{11}

^{C}、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのR^{11}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、及びR^{11D}が、独立して、水素、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、前記同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{11}が、独立して、－F、－Cl、－Br、又は－Iであり、

$n11$が、独立して、０～４の整数であり、

$m11$及び$v11$が、独立して、１又は２である、請求項１に記載の化合物。

【請求項２６】

R^{9}が、R^{11}置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換３～８員ヘテロアルキルである、請求項２５に記載の化合物。

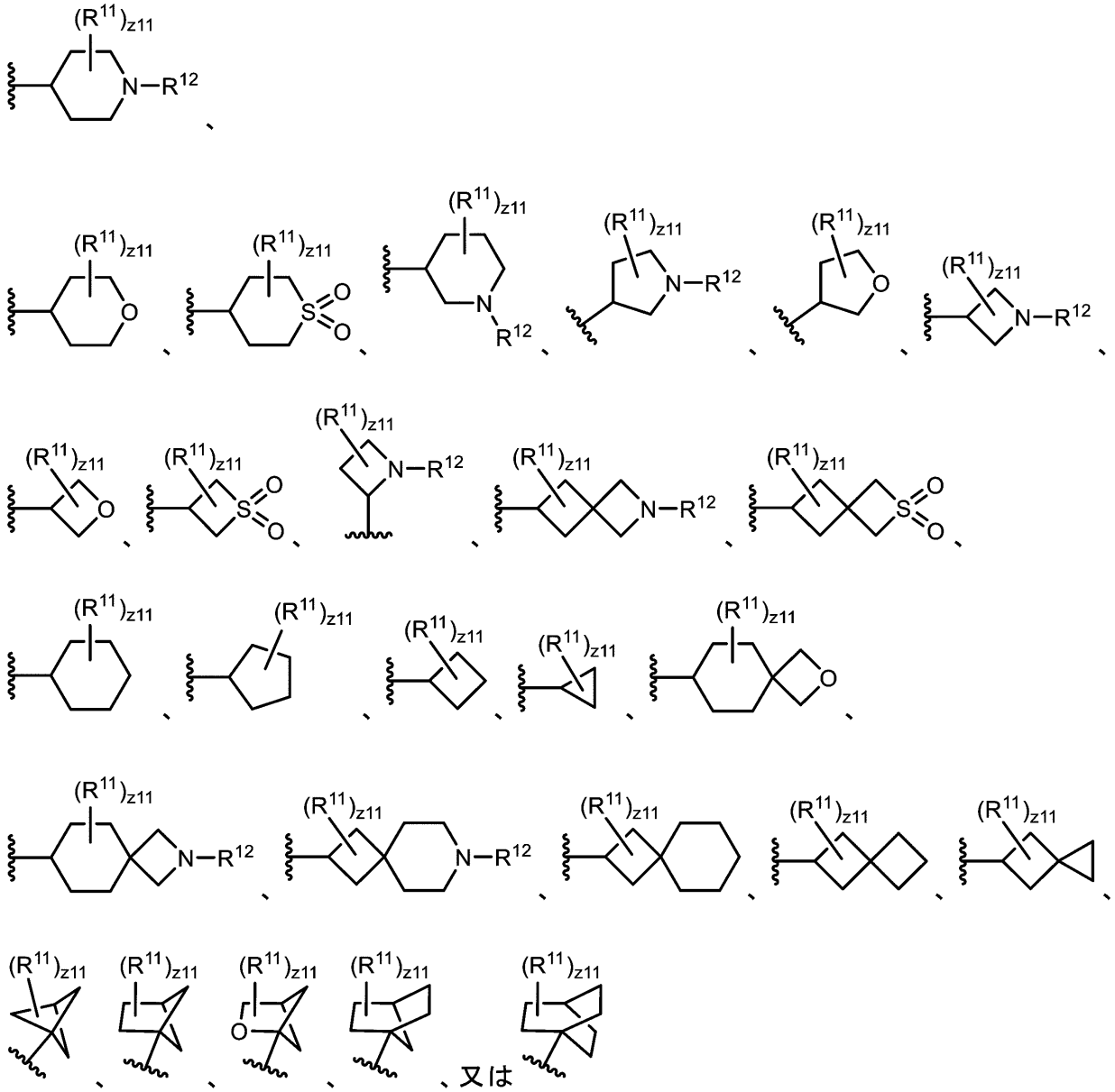
【請求項２７】

R^{9}が、R^{11}置換若しくは非置換スピロ環状シクロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換スピロ環式ヘテロシクロアルキルである、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２８】

R^{9}が、

【化１０】



であり、

R^{12}が、水素、ハロゲン、－CX^{12}_3、－CHX^{12}_2、－CH_2X^{12}、－OCX^{12}_3、－OCH_2X^{12}、－$OCHX^{12}_2$、－$SO_{n12}R^{12D}$、－$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、－$C(O)R^{12C}$、－$C(O)OR^{12C}$、－$C(O)NR^{12A}R^{12B}$、－OR^{12D}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

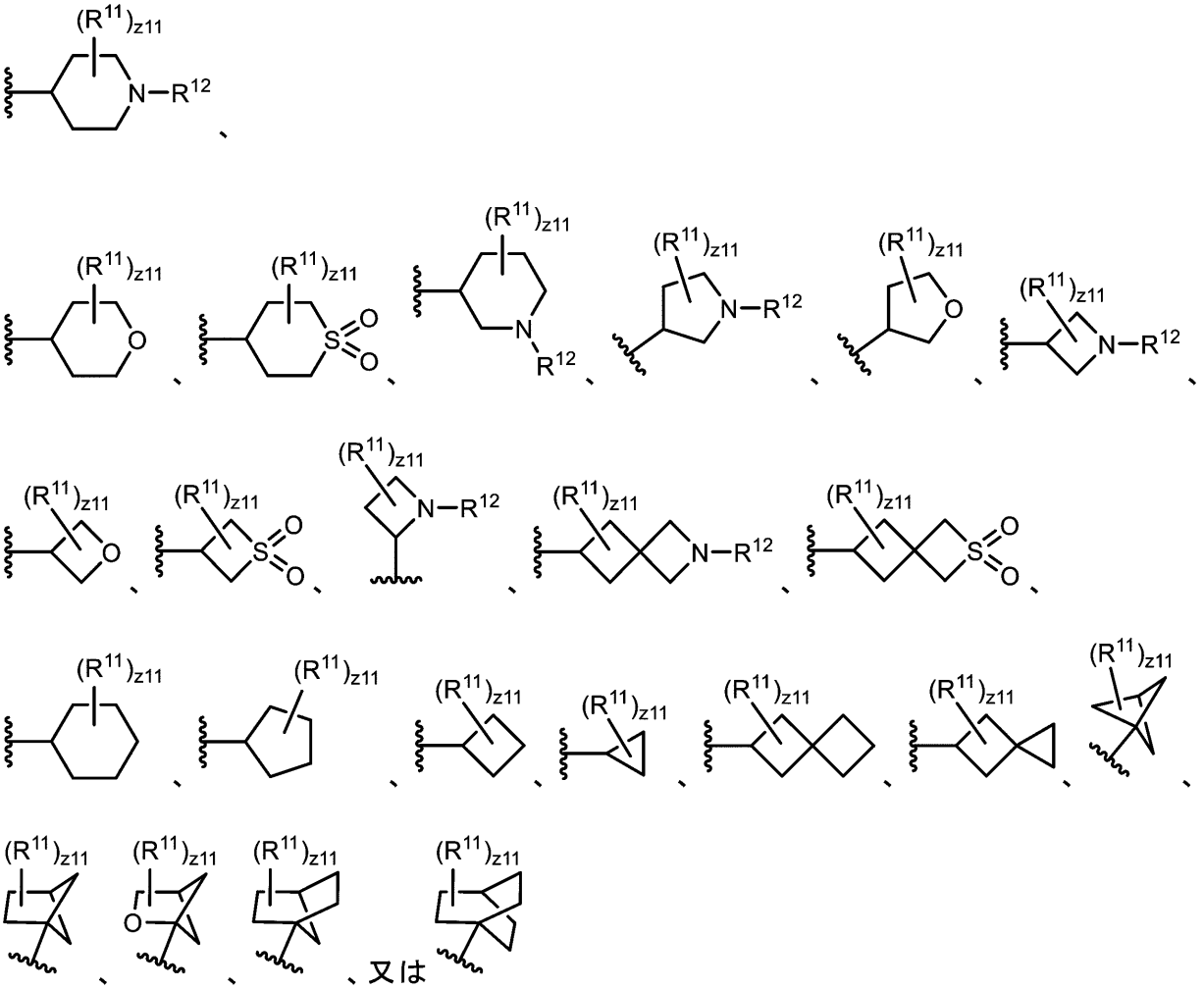
R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}、及びR^{12D}が、独立して、水素、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、前記同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{12}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、
$n12$が、独立して、０～４の整数であり、
$v12$が、独立して、１又は２であり、
$z11$が、０～１３の整数である、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２９】

R^{9}が、

【化１１】



である、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３０】

R^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、－ＣＮ、$-SO_{n11}R^{11D}$、－Ｃ（Ｏ）R^{11C}、－Ｃ（Ｏ）OR^{11C}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{11A}R^{11B}$、－Ｃ（Ｏ）R^{11C}、$-OR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、置換又は非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリールである、請求項２５に記載の化合物。

【請求項３１】

R^{11A}が、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルであり、R^{11B}が、独立して、水素である、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３２】

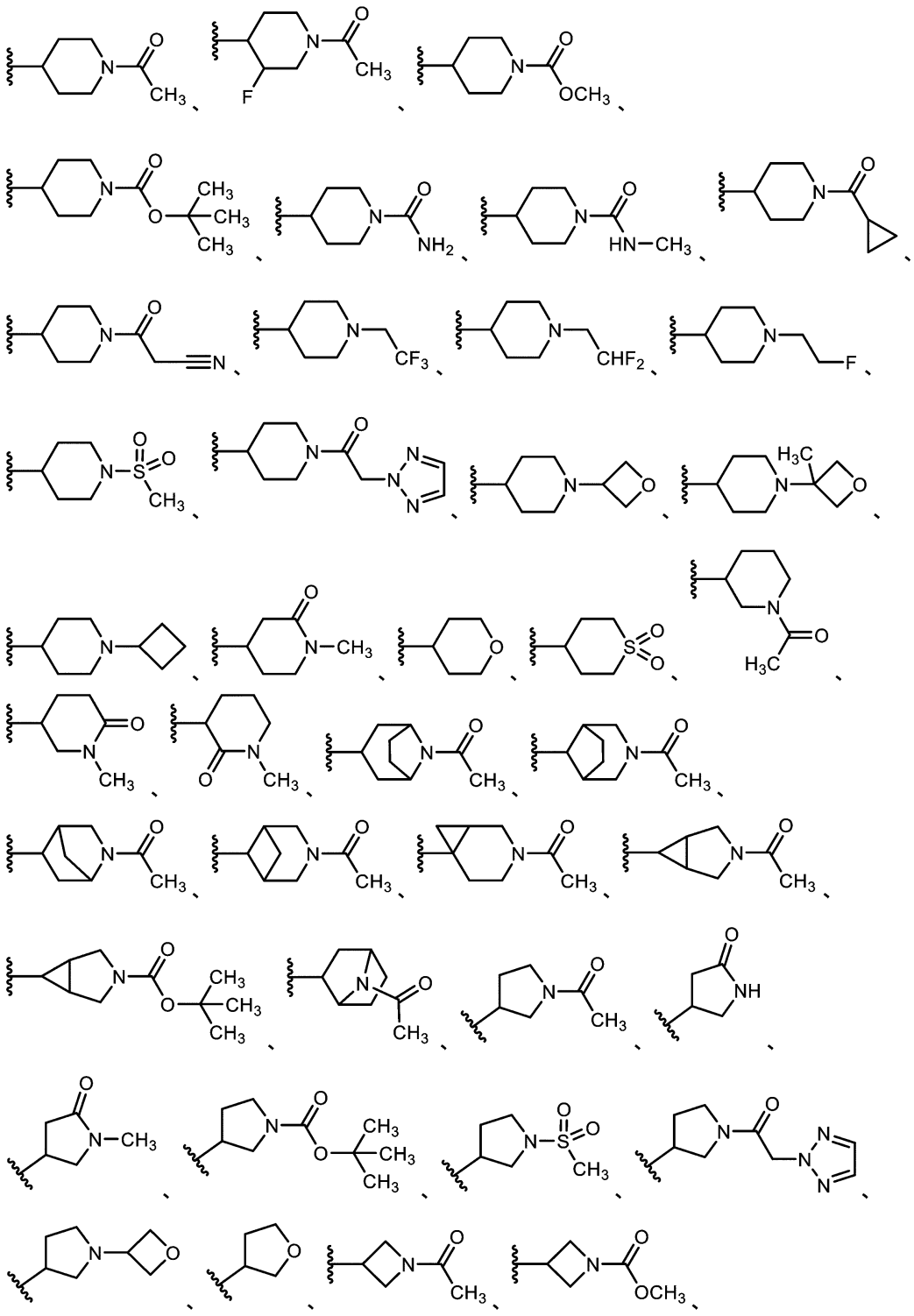
R^{11C}が、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３３】

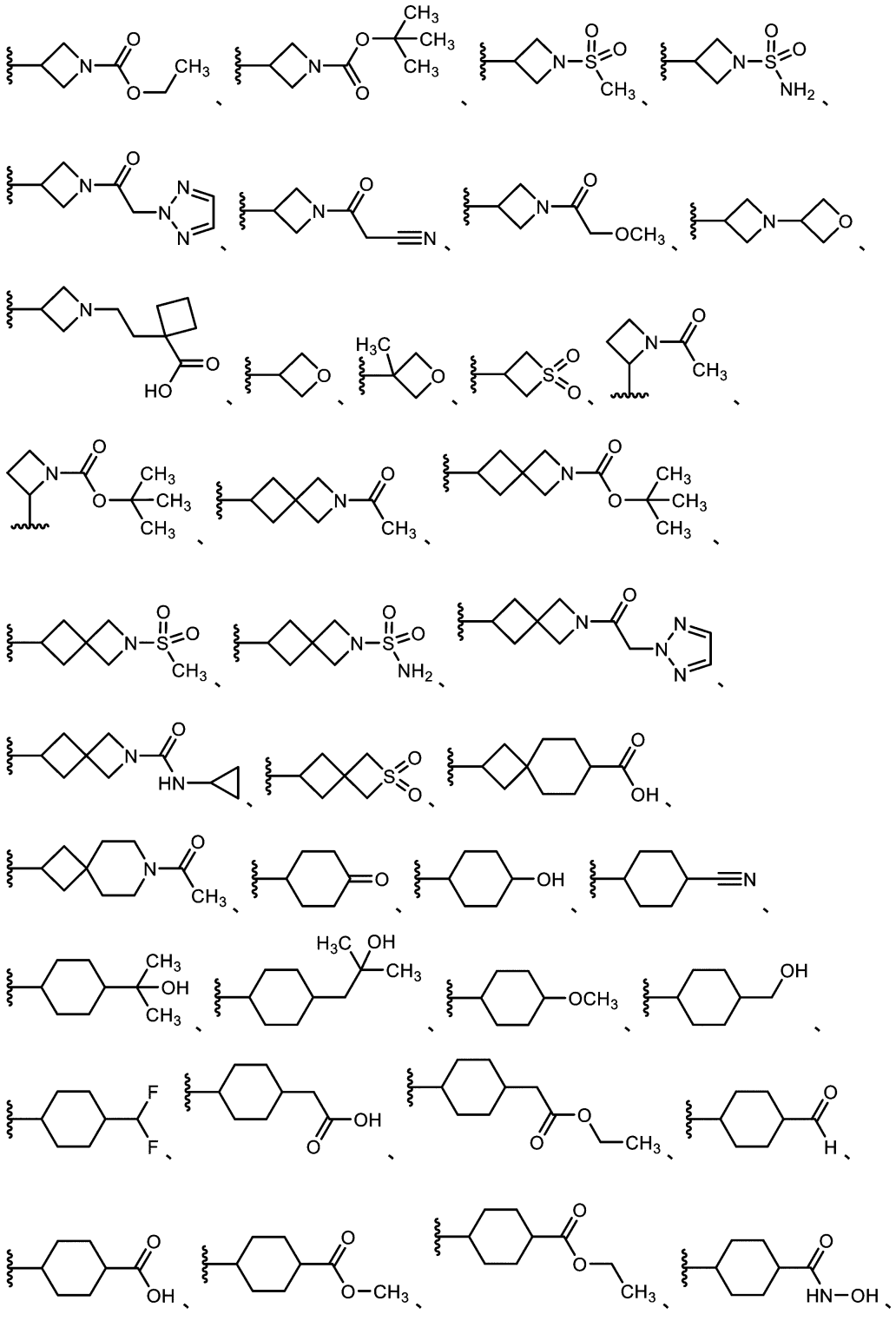
R^{11D}が、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、請求項３０に記載

の化合物。
【請求項３４】
２つのR^{11}置換基が、連結して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する、請求項２５に記載の化合物。
【請求項３５】
R^{12}が、水素、－Ｃ（Ｏ）R^{12C}、－$SO_{n12}R^{12D}$、－$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、－Ｃ（Ｏ）OR^{12C}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{12A}R^{12B}$、非置換C_1～C_6アルキル、非置換C_3～C_8シクロアルキル、又は非置換３～８員ヘテロシクロアルキルである、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３６】
R^{12A}が、水素、非置換C_1～C_6アルキル、又は非置換C_3～C_8シクロアルキルであり、R^{12B}が、水素である、請求項３５に記載の化合物。
【請求項３７】
R^{12C}が、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキルである、請求項３５に記載の化合物。
【請求項３８】
R^{12D}が、非置換C_1～C_6アルキルである、請求項３５に記載の化合物。
【請求項３９】
R^{9}が、

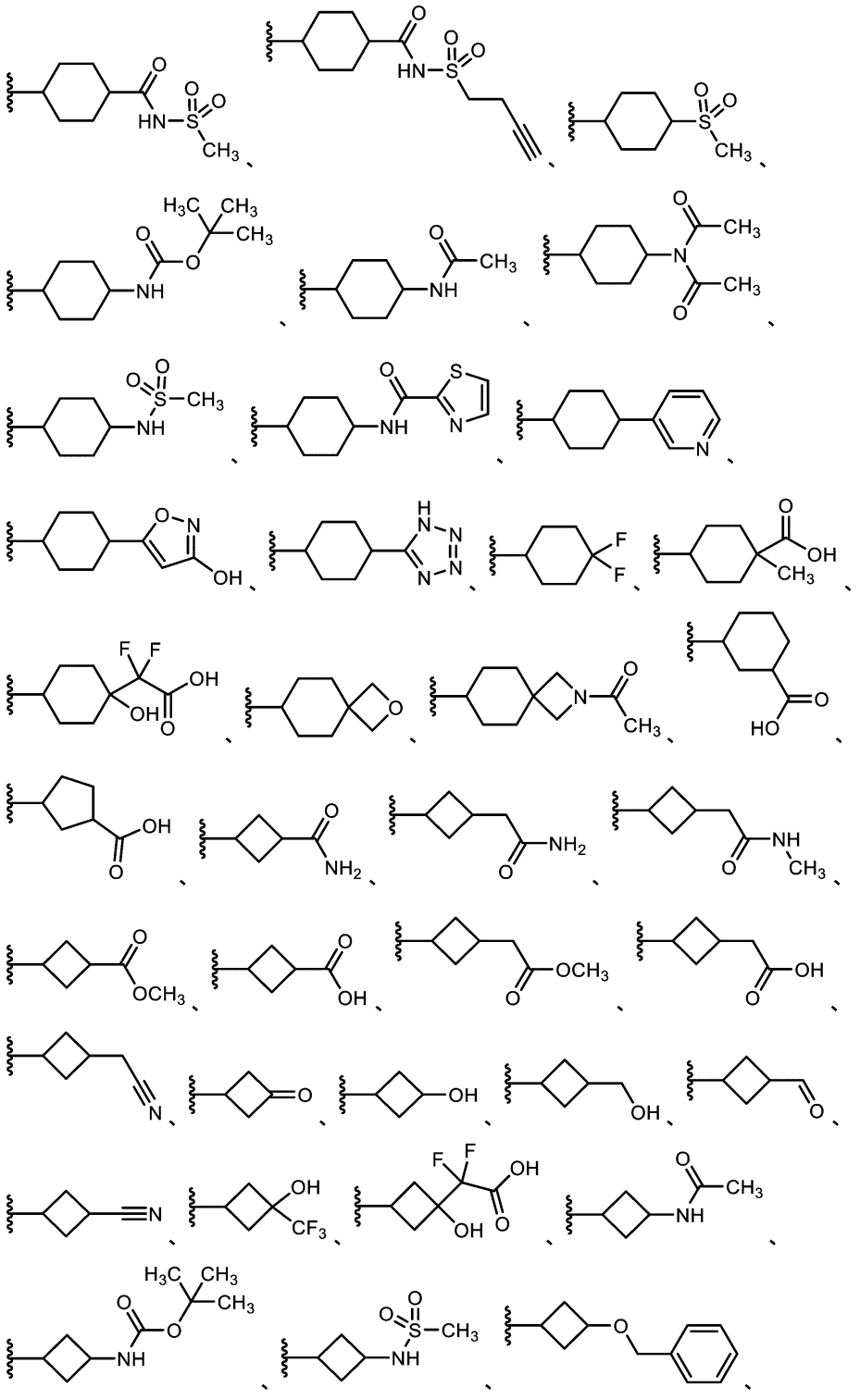
【化１２】



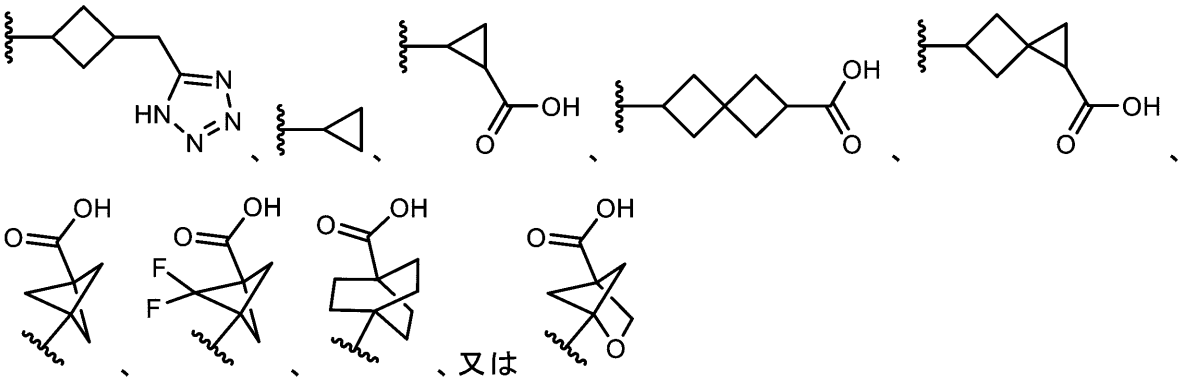
【化１３】



【化１４】



【化１５】

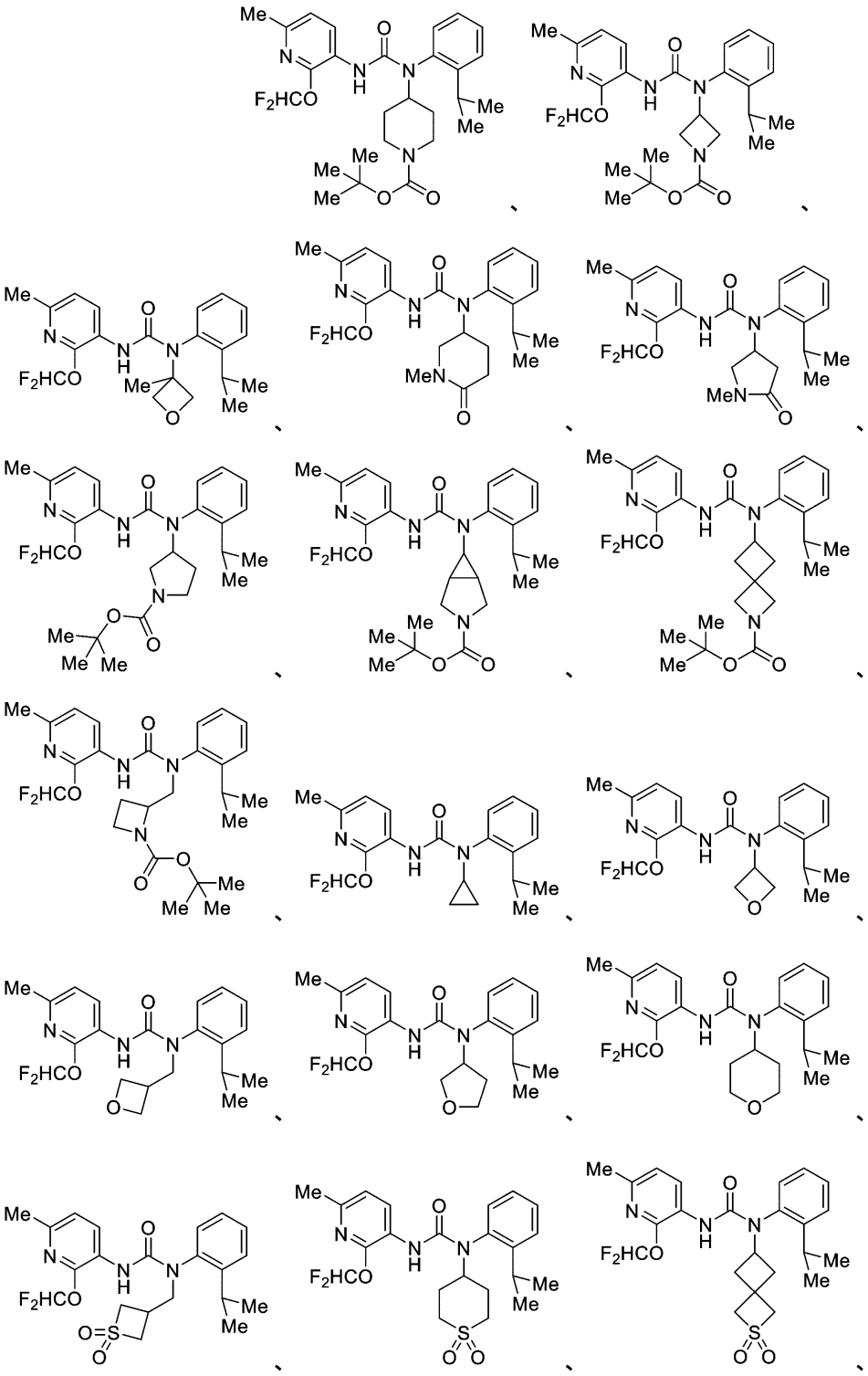


である、請求項１に記載の化合物。

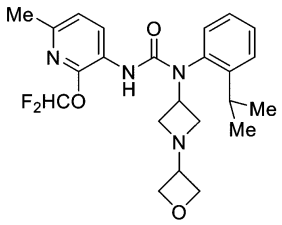
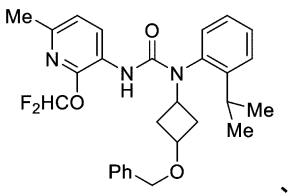
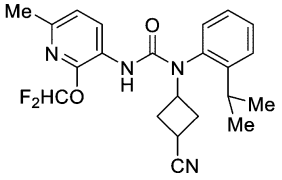
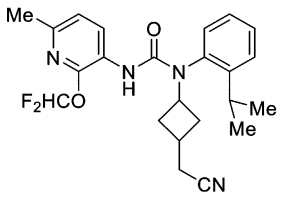
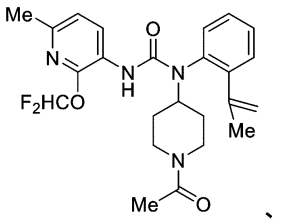
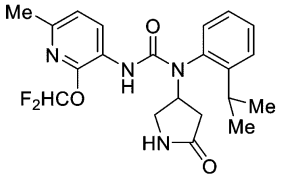
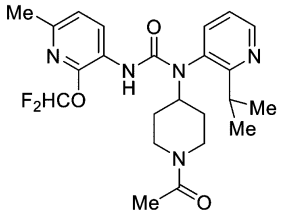
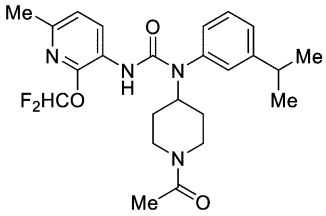
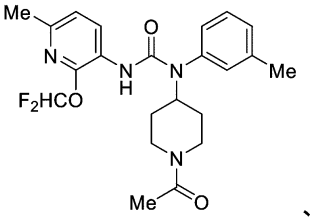
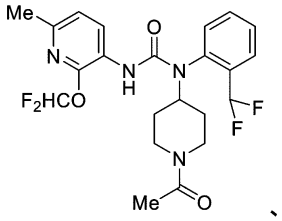
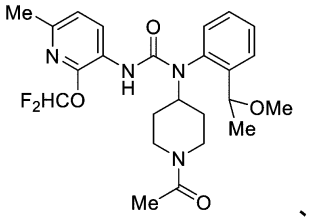
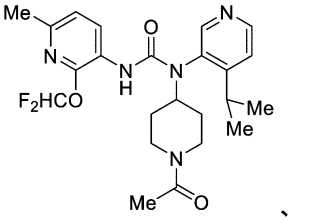
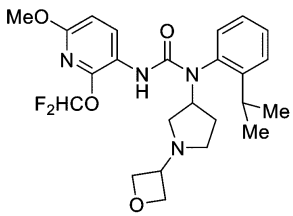
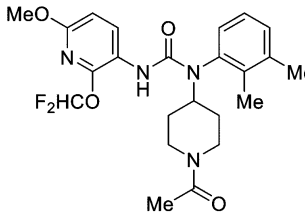
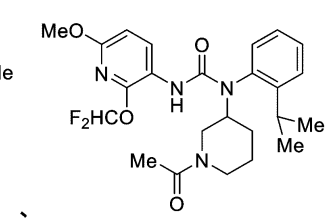
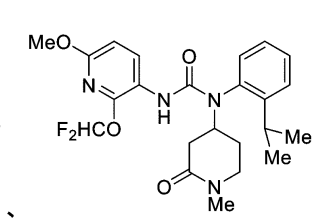
【請求項４０】

下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物：

【化１６】



【化１７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

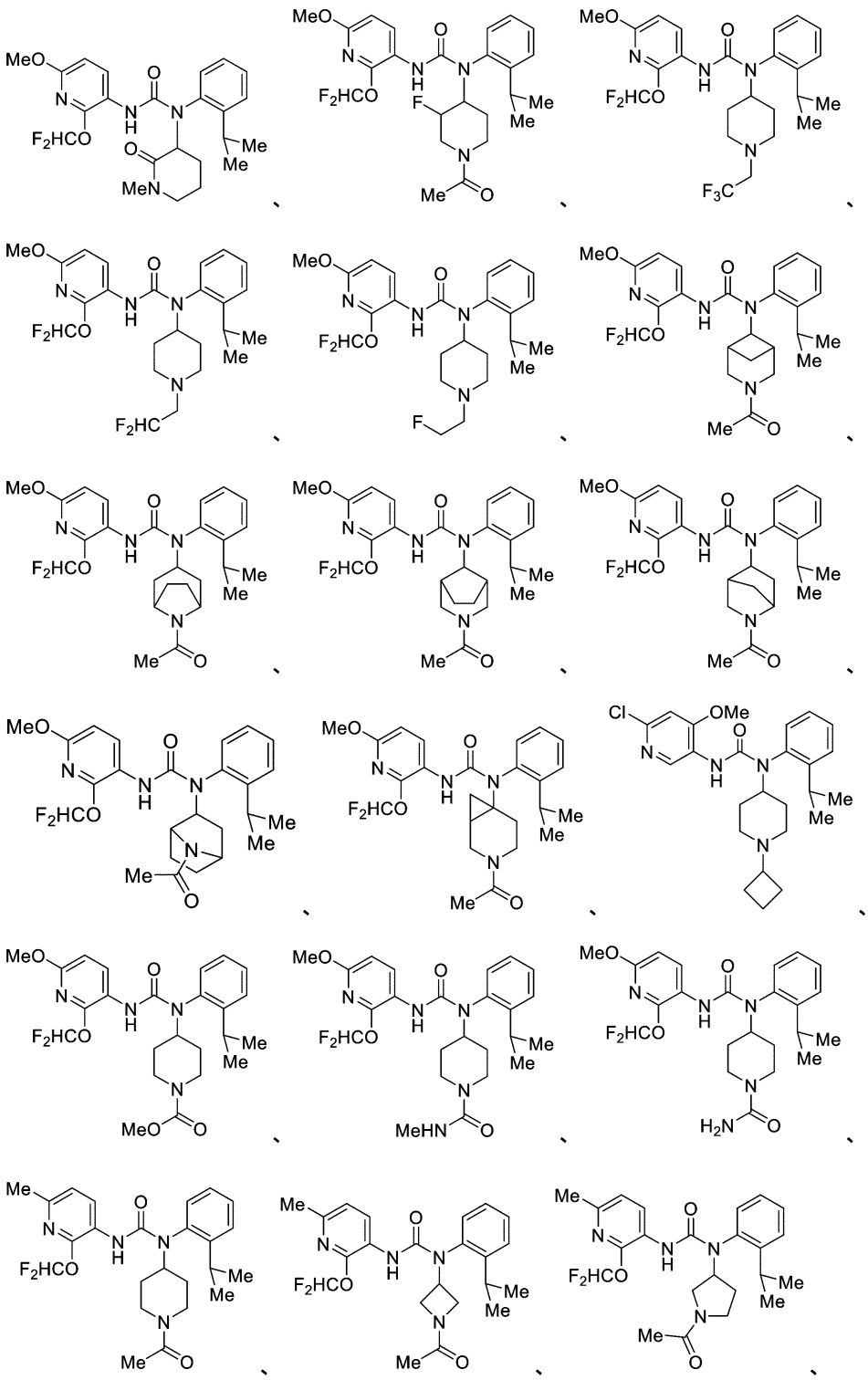
、

、

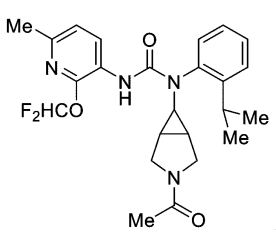
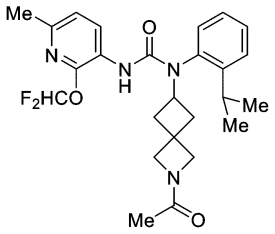
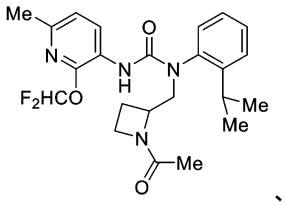
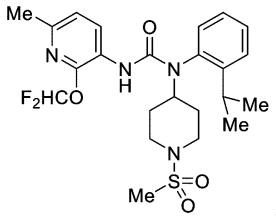
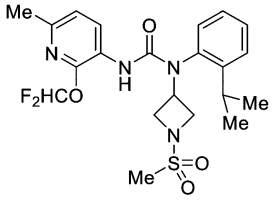
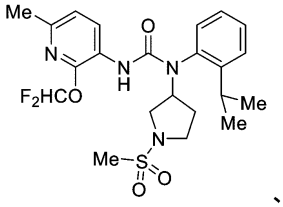
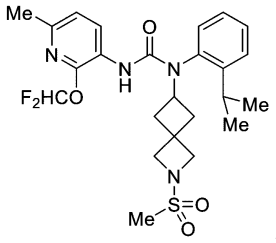
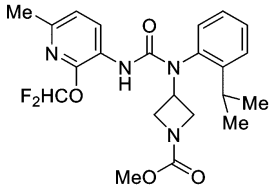
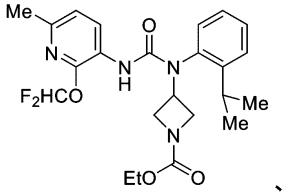
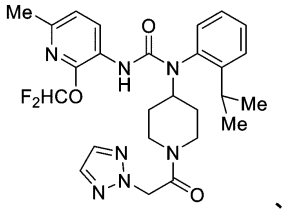
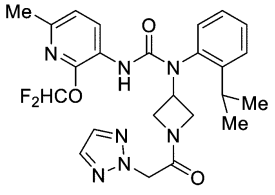
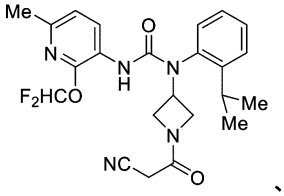
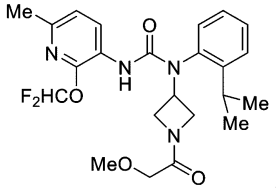
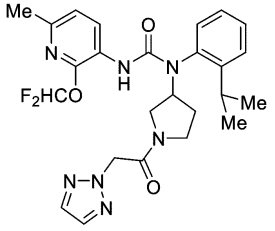
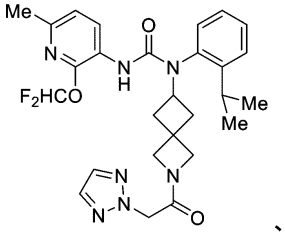
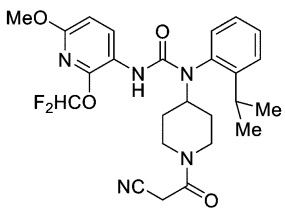
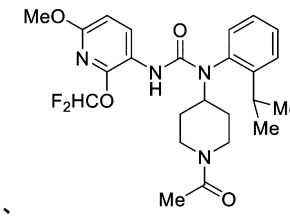
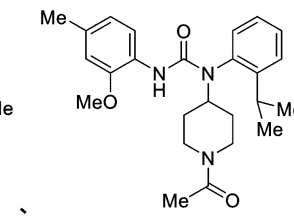
、

、

【化１８】



【化１９】

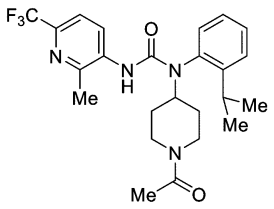
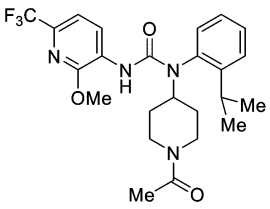
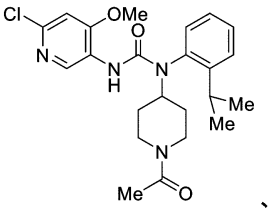
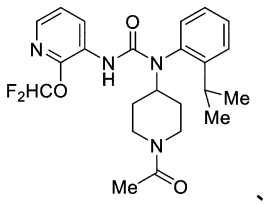
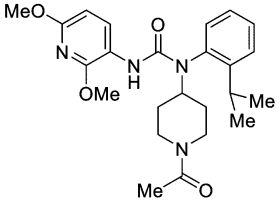
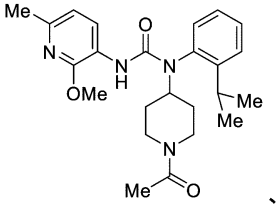
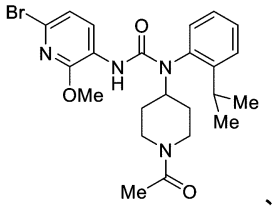
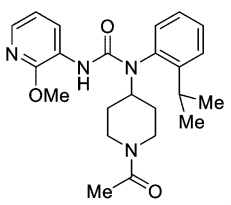
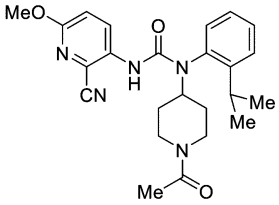
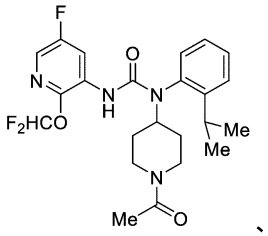
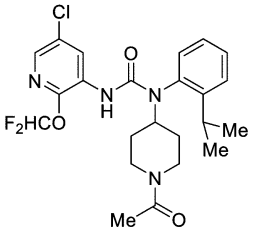
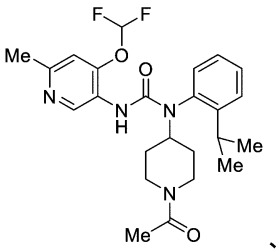
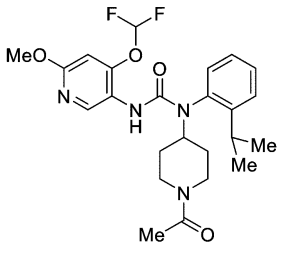
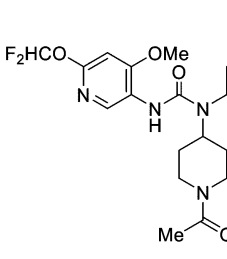
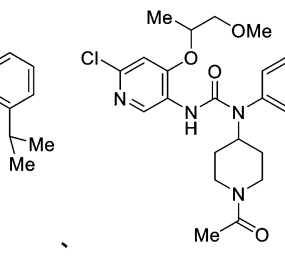
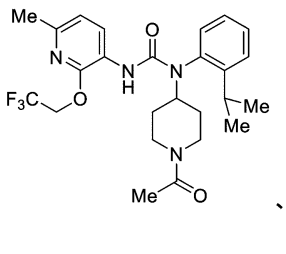
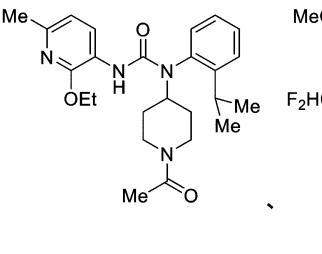
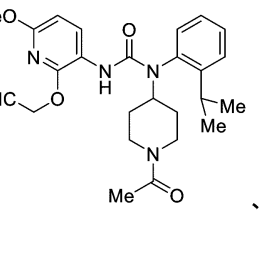

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

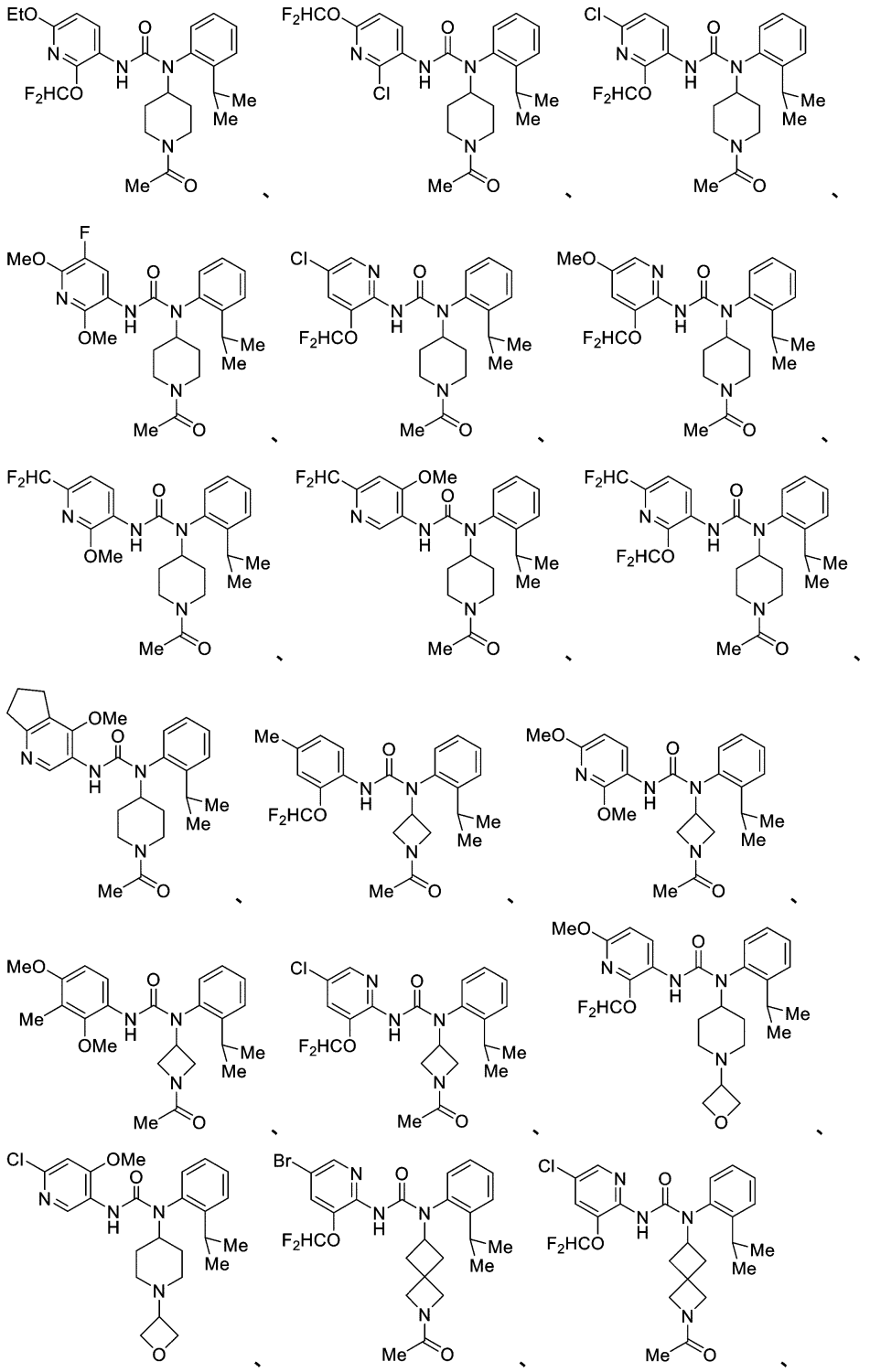
20

30

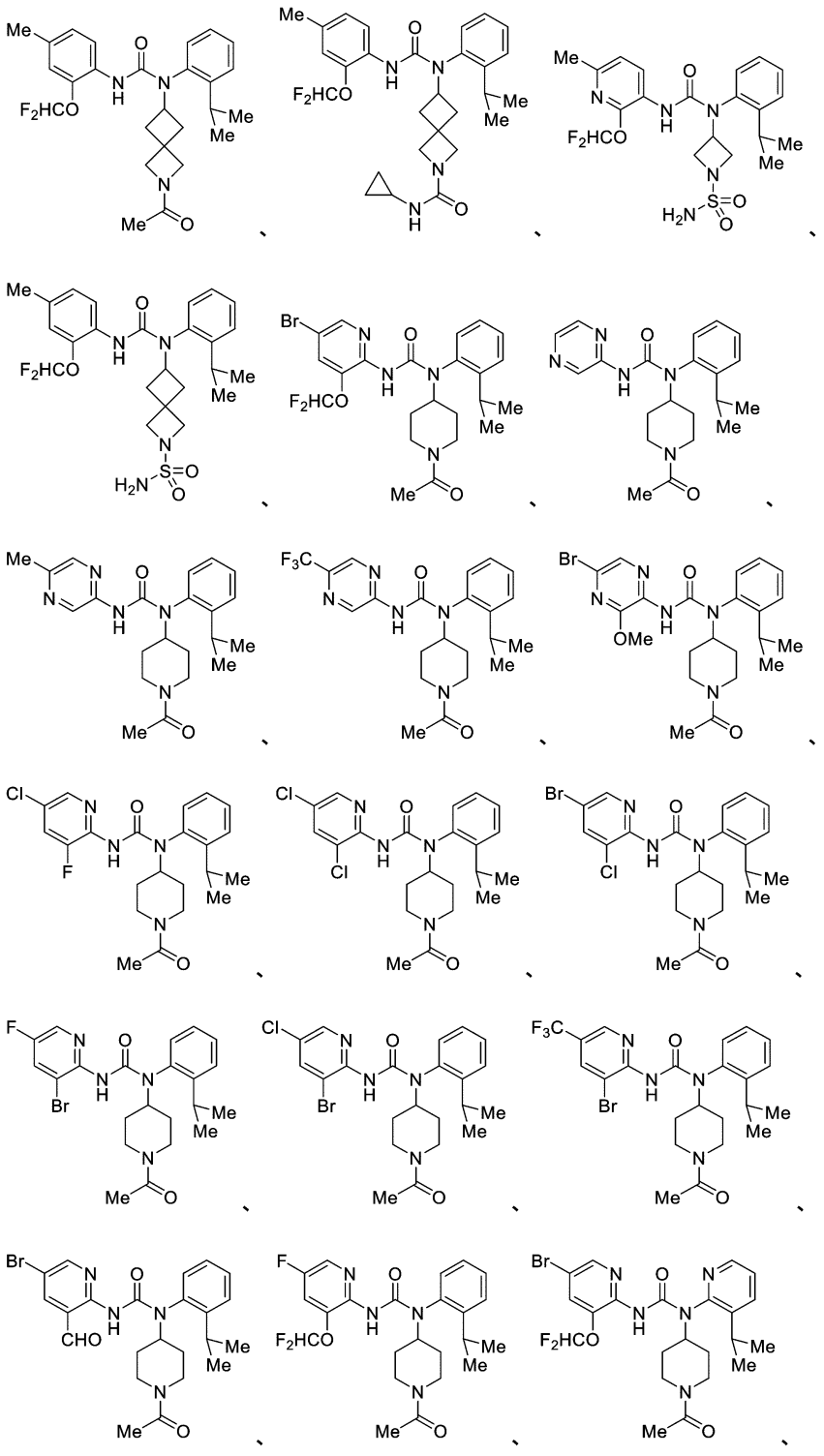
40

50

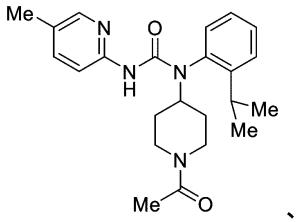
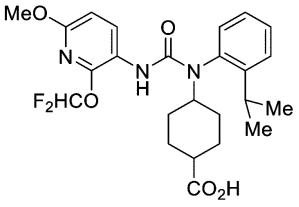
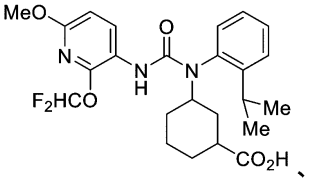
【化２１】



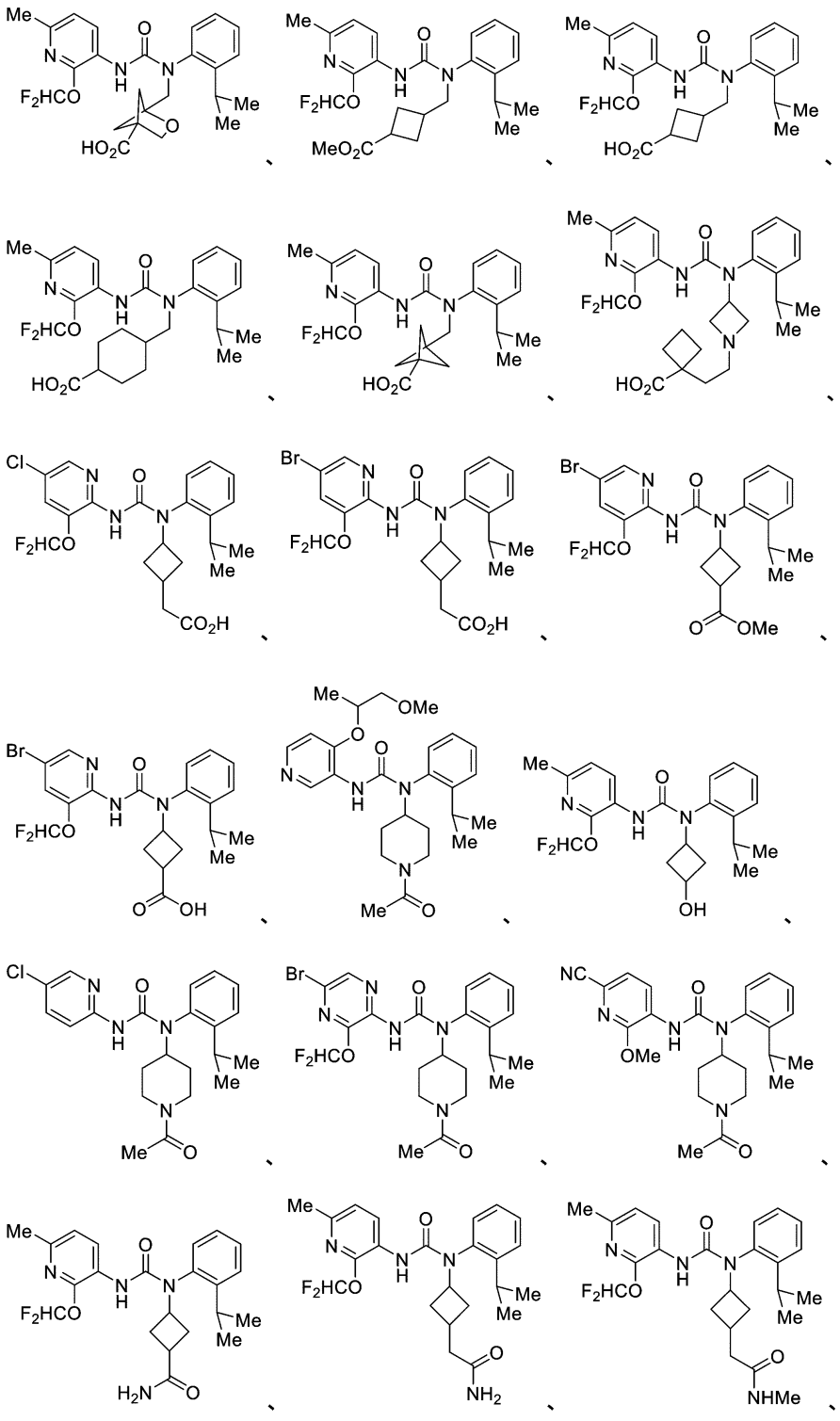
【化２２】



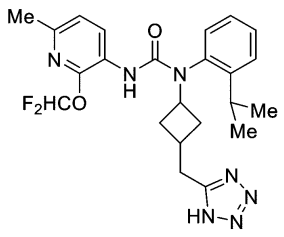
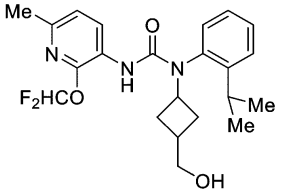
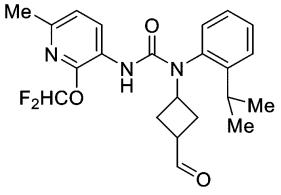
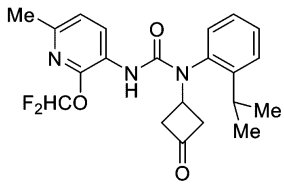
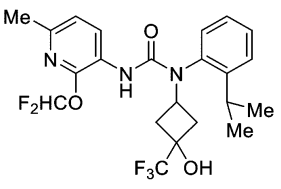
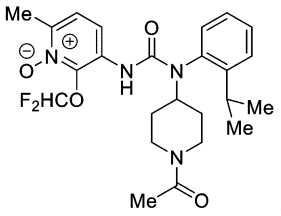
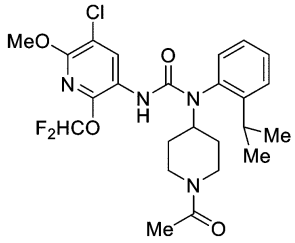
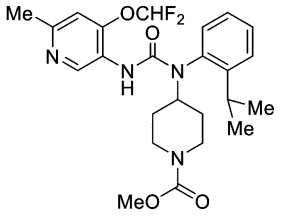
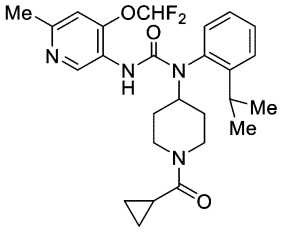
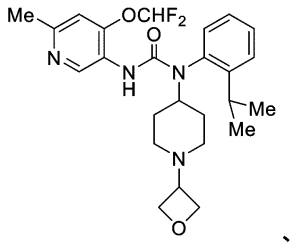
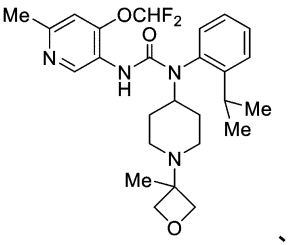
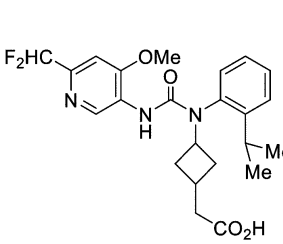
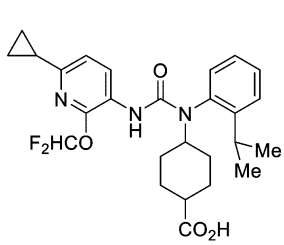
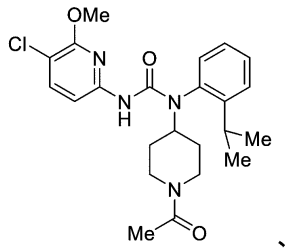
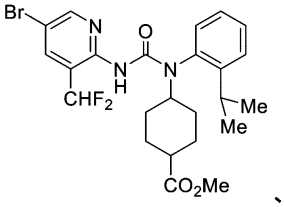
【化２３】


、

、

、

【化２４】



【化２５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

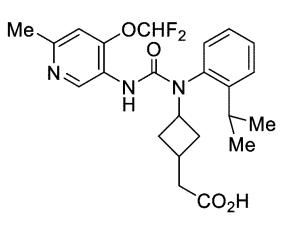
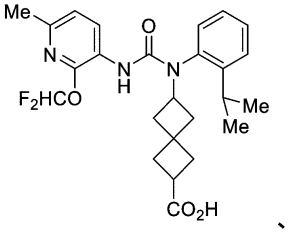
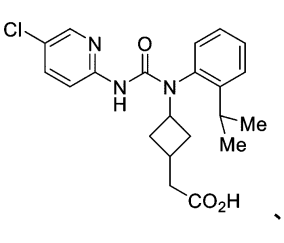
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

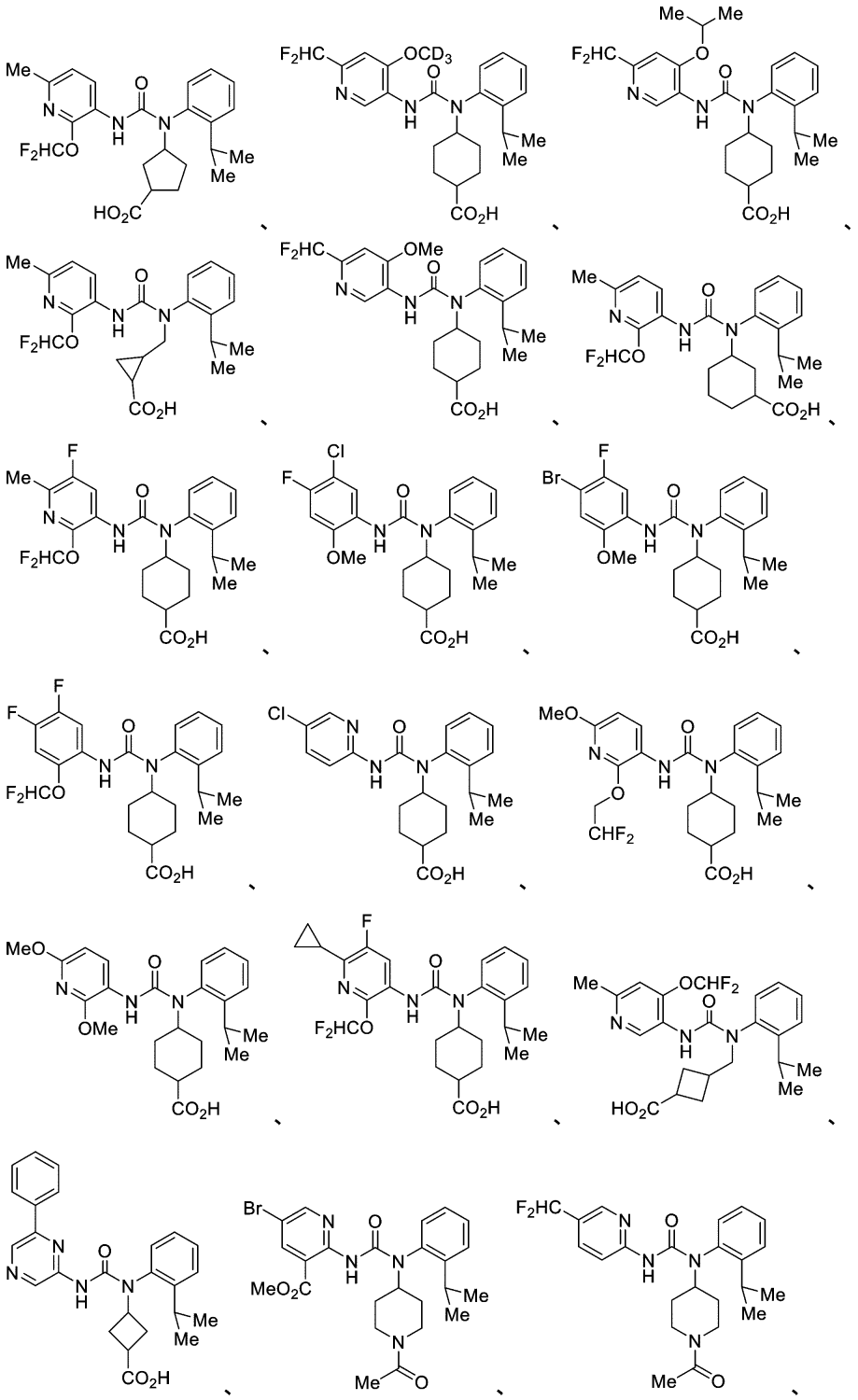
、

、

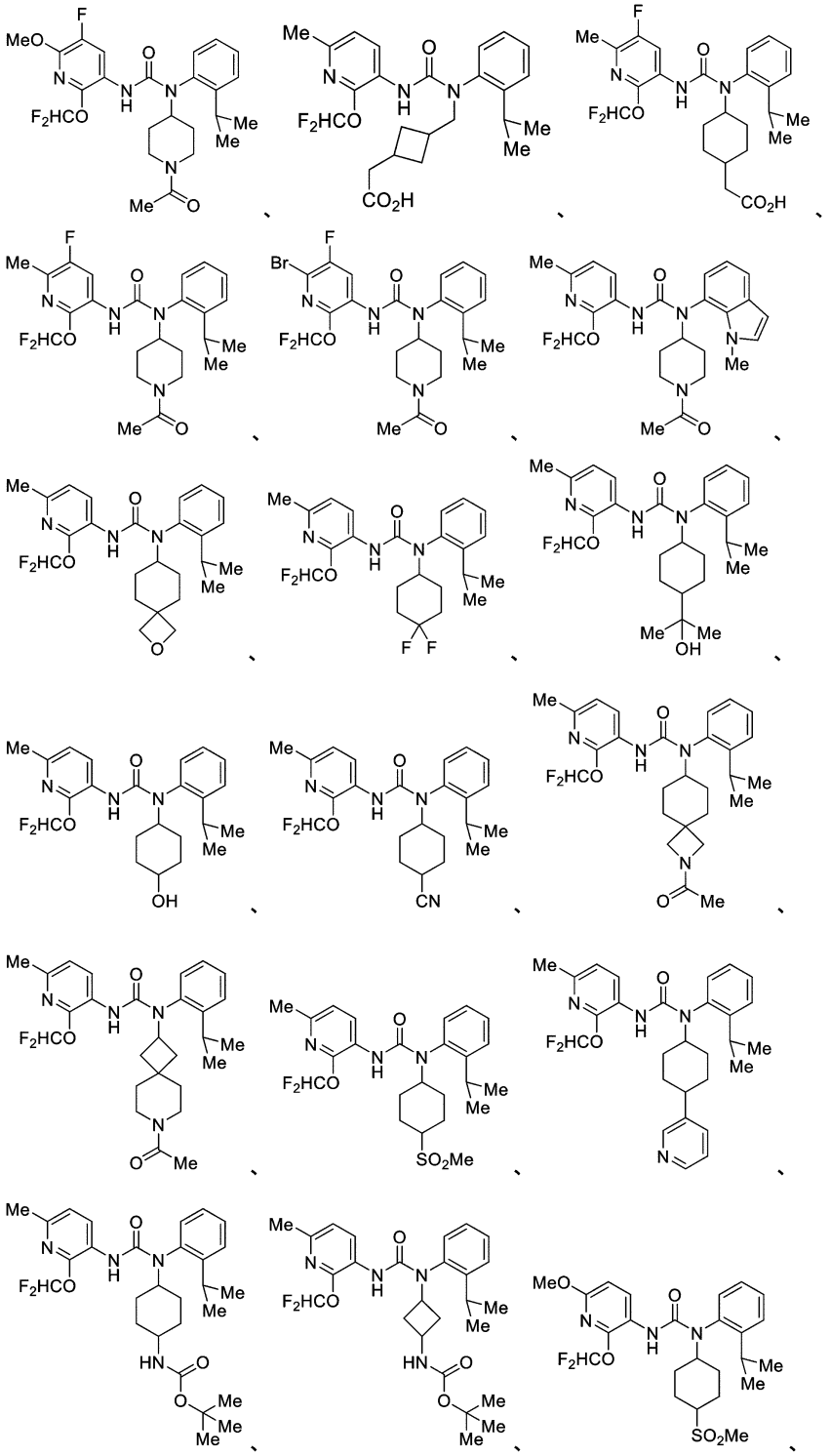
、

、

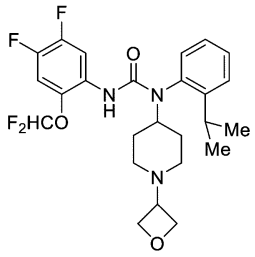
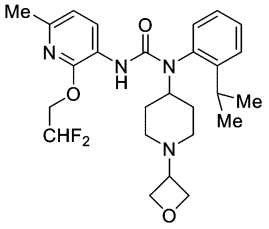
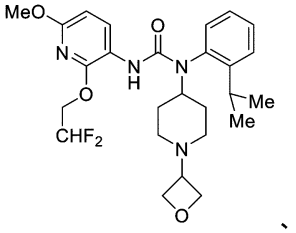
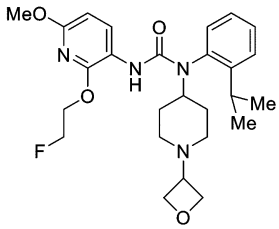
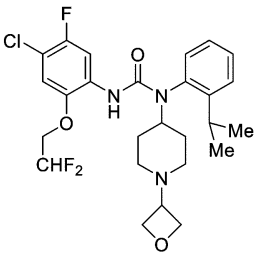
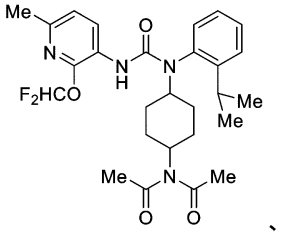
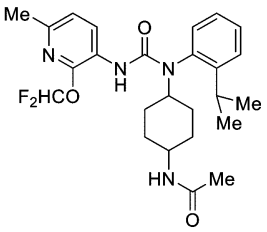
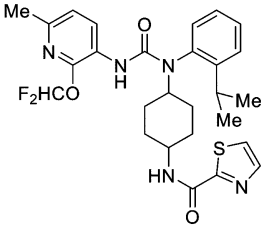
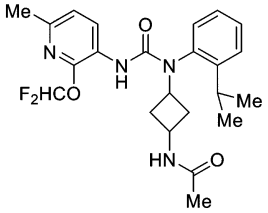
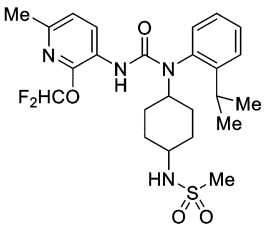
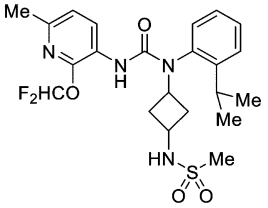
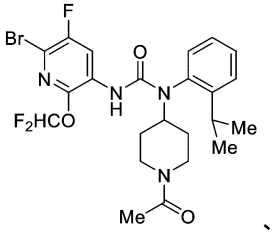
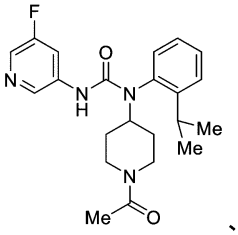
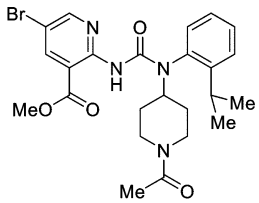
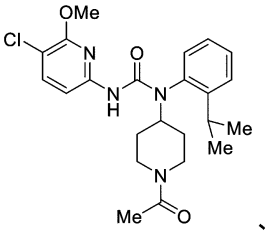
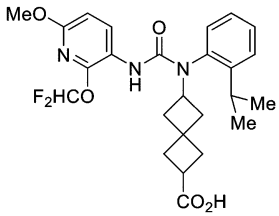
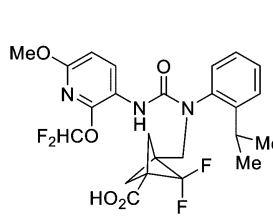
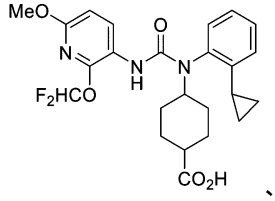
【化２６】



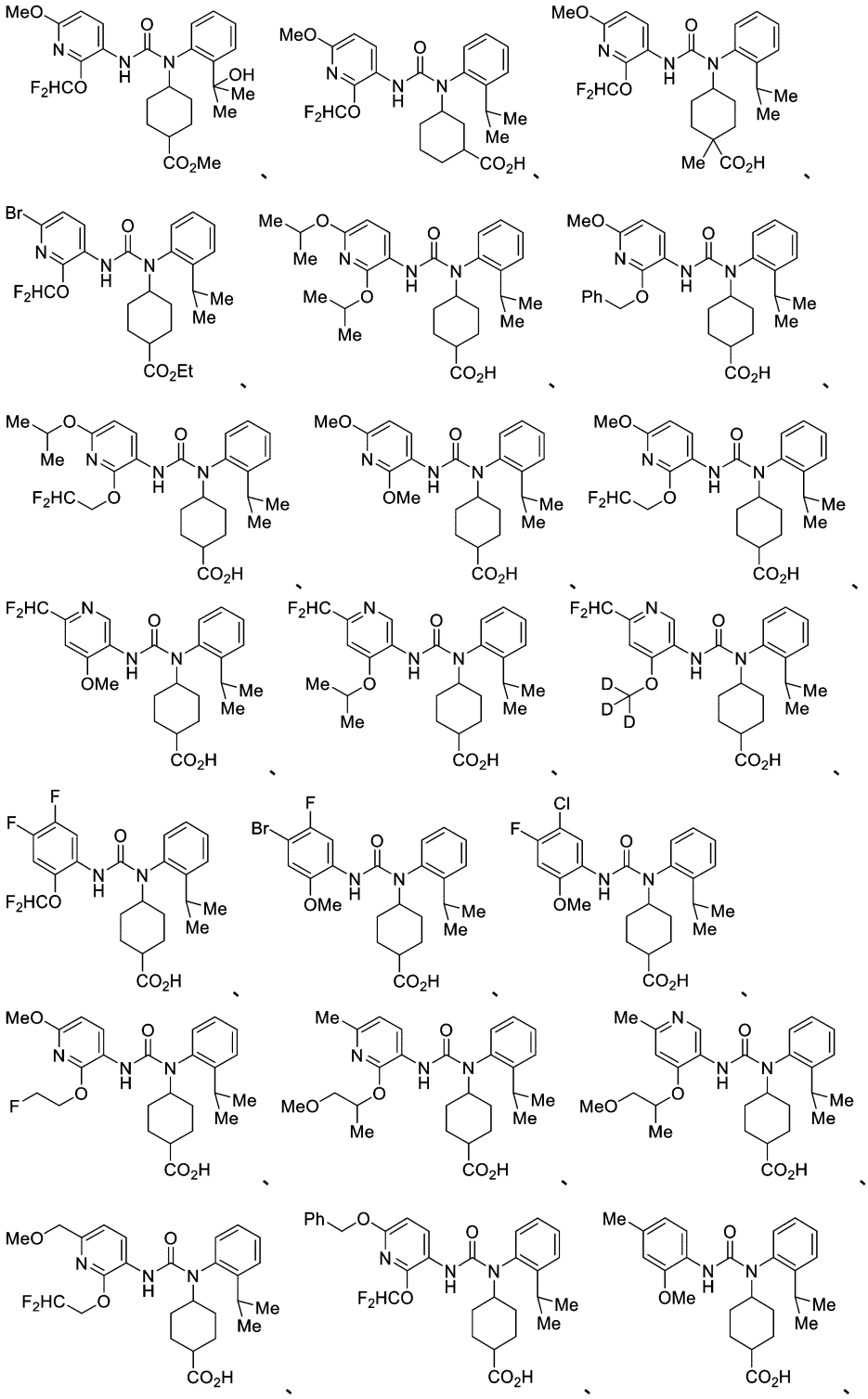
【化２７】



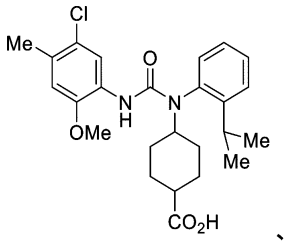
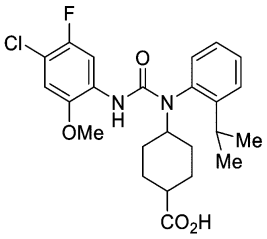
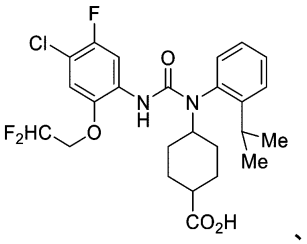
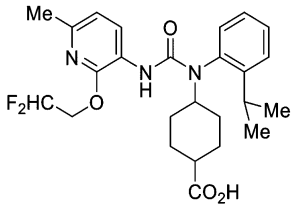
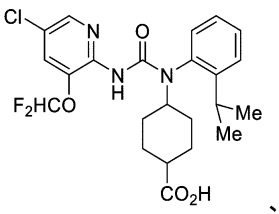
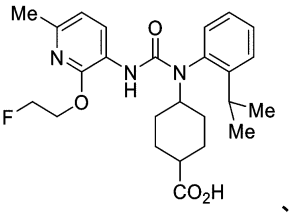
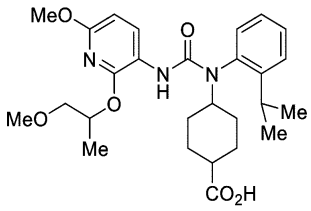
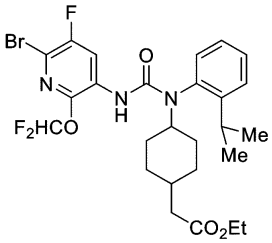
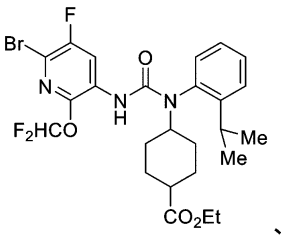
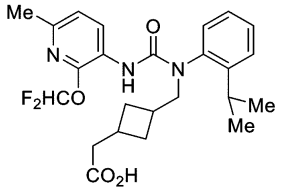
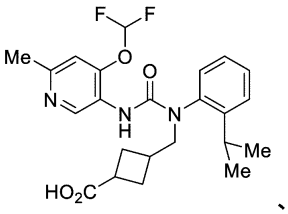
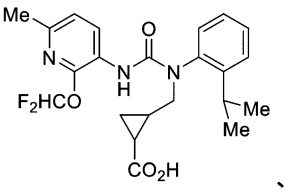
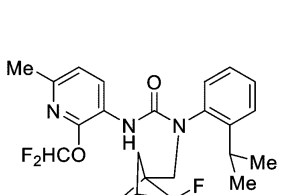
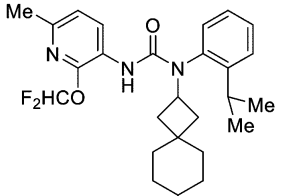
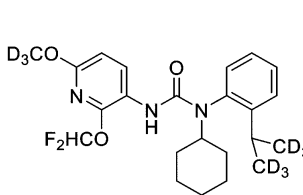
【化２８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２９】

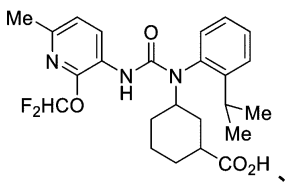
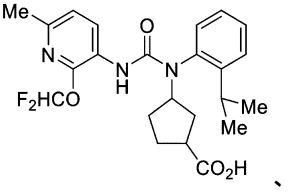


【化３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

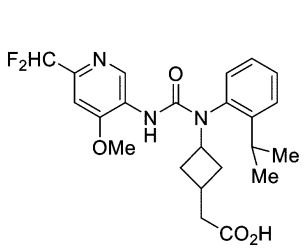
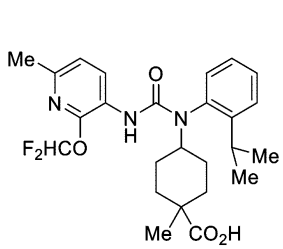
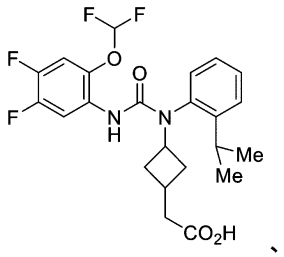
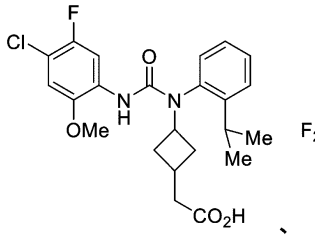
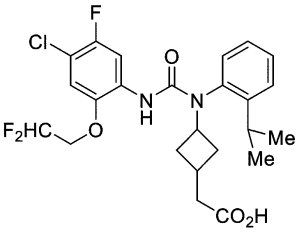
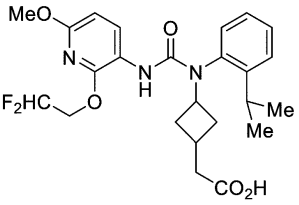
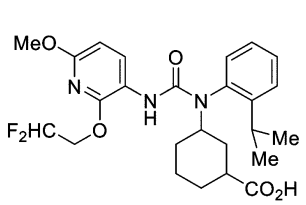
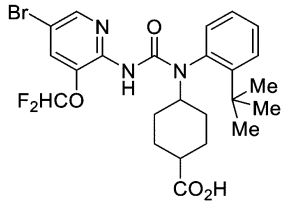
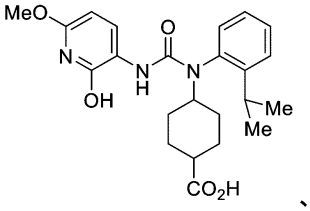
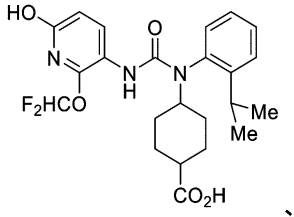
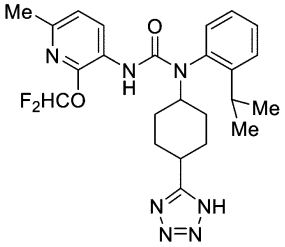
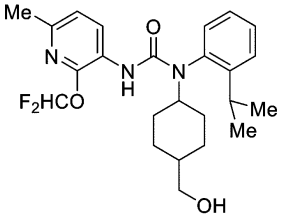
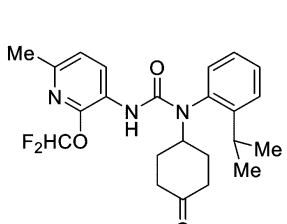
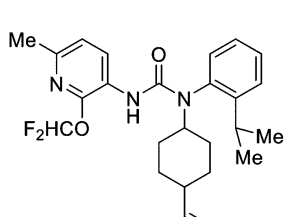
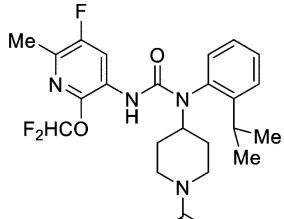
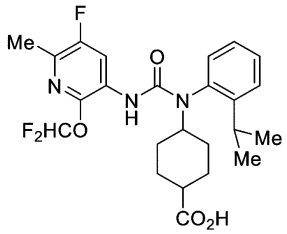
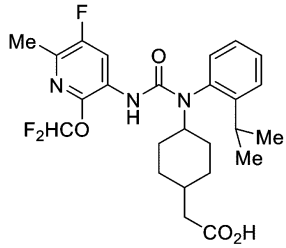
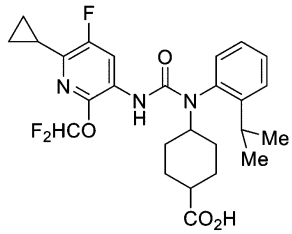
、

、

、

、

、

50

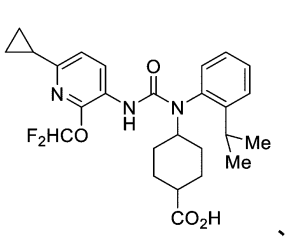
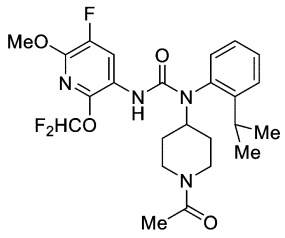
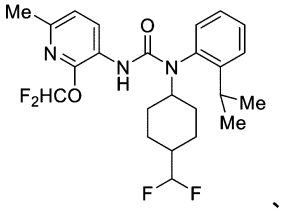
【化３１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３２】


、

、

、

要とする対象に、治療有効量の請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。
【請求項４４】
前記炎症性疾患が、脳炎である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記脳炎が、出血後脳炎である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
脱髄性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。
【請求項４７】
前記脱髄性疾患が、中枢神経系の脱髄性疾患である、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記脱髄性疾患が、多発性硬化症である、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、請求項４６に記載の方法。
【請求項５０】
線維性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。
【請求項５１】
前記線維性疾患が、肺線維症、皮膚線維症、肝線維症、又は眼線維症である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記線維性疾患が、特発性肺線維症、強皮症、非アルコール性脂肪性肝炎、又は眼線維症である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。
【請求項５４】
前記がんが、脳がんである、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記がんが、膠芽細胞腫である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
対象においてＬＰＡＲ１活性を調節する方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を前記対象に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２１年８月５日に出願された米国仮出願第６３／２２９，８５８号の優先権を主張し、参照によりその全体が、かつ全ての目的のために本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
リゾホスファチジン酸、又はＬＰＡは、複数の細胞機能に関連する生物活性リン脂質のファミリーである。ファミリーメンバーは、それらのそれぞれの長鎖脂肪酸骨格の長さ及び飽和度に関して異なるが（Ｆｕｊｉｗａｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ

．，２００５，２８０，３５０３８－３５０５０）、それらは全てエステル結合を介してグリセロール－ホスフェート基によってキャップされている。ＬＰＡは、リゾホスホリパーゼＤ（lysophospholipase Ｄ、ｌｙｓｏＰＬＤ）、オートタキシン（autotaxin、ＡＴＸ）、ホスホリパーゼＡ１（phospholipase A1、ＰＬＡ１）、ホスホリパーゼＡ２（phospholipase A2、ＰＬＡ２）及びアシルグリセロールキナーゼ（acylglycerol kinase、ＡＧＫ）を含む酵素によって媒介される多段階カスケードを介して膜リン脂質から生物学的に産生される（Ｍｕｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１２，１６５，８２９－８４４）。一旦形成されると、ＬＰＡは、集合的にＬＰＡ受容体（LPA receptor、ＬＰＡＲ）として知られる７つの膜ドメインＧタンパク質共役受容体（G protein-coupled receptor、ＧＰＣＲ）のクラスに結合することによって、多数の細胞シグナル伝達経路を調節することができ、そのうち６つは、ＬＰＡＲ１、ＬＰＡＲ２、ＬＰＡＲ３、ＬＰＡＲ４、ＬＰＡＲ５及びＬＰＡＲ６として特徴付けられている（Ｃｈｏｉ，Ｊ．Ｗ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．，２０１０，５０，１５７－１８６）。ＬＰＡのＬＰＡＲへの結合によって誘発される生物学的応答は、広範囲であり、かつ状況依存的である（Ｙｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓ．２０１４，５５，１１９２－１２１４、Ｙｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｎ ２０１５，８５，６６９－６８２）。これらは、細胞増殖の誘導、細胞移動及び収縮の刺激、軸索退縮の促進、アポトーシスの抑制、化学走性の開始、ギャップ結合の閉鎖、及びその他を含むことができる（Ｃｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｌｙｓｏｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ：Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ａｎｄ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１３，Ｗｉｌｅｙ，ＩＳＢＮ：９７８－０－４７０－５６９０５－４）。更に、ＬＰＡ経路の異常な上方調節は、がん、炎症性疾患、不妊症、神経因性疼痛、精神病性障害及び神経変性障害、アテローム性動脈硬化症、並びに皮膚、腎臓、肺及び肝臓の線維症を含む複数の疾患に関与しているとされている（Ｃｈｏｉ，Ｊ．Ｗ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．，２０１０，５０，１５７－１８６、Ｎｏｇｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２００９，９，１５－２３、Ｙａｎａｇｉｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２０１１，１５０，２２３－２３２）。結果として、ＬＰＡ受容体の標的化は、これらの障害のための潜在的な治療の同定する上で、これまでも、そしてこれからも強い関心が寄せられる分野である。とりわけ、当該技術分野におけるこれらの問題及びその他の問題に対する解決策が本明細書に開示される。

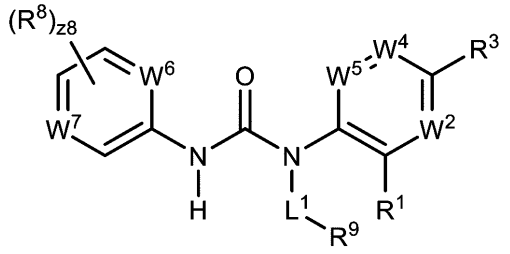
【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００３】

【非特許文献１】Ｆｕｊｉｗａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２００５，２８０，３５０３８－３５０５０
【非特許文献２】Ｍｕｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１２，１６５，８２９－８４４
【非特許文献３】Ｃｈｏｉ，Ｊ．Ｗ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．，２０１０，５０，１５７－１８６
【非特許文献４】Ｙｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓ．２０１４，５５，１１９２－１２１４
【非特許文献５】Ｙｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｎ ２０１５，８５，６６９－６８２
【非特許文献６】Ｃｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｌｙｓｏｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ：Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ａｎｄ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１３，Ｗｉｌｅｙ，ＩＳＢＮ：９７８－０－４７０－５６９０５－４
【非特許文献７】Ｎｏｇｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２００９，９，１５－２３
【非特許文献８】Ｙａｎａｇｉｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２０１１，１５０，２２３－２３２

【発明の概要】
【０００４】
一態様では、下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、提供される：
【０００５】
【化１】



（Ｉ）。

【０００６】
Ｌ^{1}は、結合、又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンである。
【０００７】
Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。
【０００８】
Ｗ^{2}は、Ｎ又はＣ（Ｒ^{2}）である。
【０００９】
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n2}$Ｒ^{2D}、－ＳＯ$_{v2}$ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m2}$、－ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＲ^{2D}、－ＳＲ^{2D}、－ＮＲ^{2A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2D}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－ＮＲ^{2A}ＯＲ^{2C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。
【００１０】
Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n3}$Ｒ^{3D}、－ＳＯ$_{v3}$ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m3}$、－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＲ^{3D}、－ＳＲ^{3D}、－ＮＲ^{3A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{3D}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－ＮＲ^{3A}ＯＲ^{3C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。
【００１１】
Ｗ^{4}は、Ｎ又はＣ（Ｒ^{4}）である。
【００１２】
Ｒ^{4}は、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n4}$Ｒ^{4D}、－ＳＯ$_{v4}$ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m4}$、－ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＲ^{4D}、－ＳＲ^{4D}、－ＮＲ^{4A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4D}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－ＮＲ^{4A}ＯＲ^{4C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル

、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【００１３】

W^5は、Ｎ又はＣ（R^5）である。

【００１４】

R^5は、水素、ハロゲン、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、－ＣＮ、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【００１５】

R^2及びR^3置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００１６】

R^3及びR^4置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００１７】

R^4及びR^5置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００１８】

W^6は、Ｎ又はＣ（R^6）である。

【００１９】

R^6は、水素、ハロゲン、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、－ＣＮ、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【００２０】

W^7は、Ｎ、N^+-O^-、又はＣ（R^7）である。

【００２１】

R^7は、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、－ＣＮ、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【００２２】
R^8は、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。２つのR^8置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００２３】
R^9は、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。

【００２４】
R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}及びR^{8D}は、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００２５】
X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

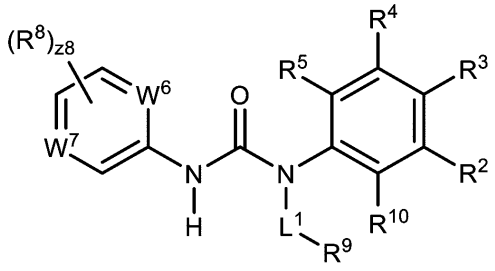
【００２６】
記号ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、独立して、０～４の整数である。記号ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、及びｖ８は、独立して、１又は２である。記号ｚ８は、０～３の整数である。

【００２７】
一態様では、下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和

物が、提供される：

【００２８】

【化２】

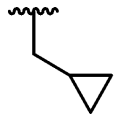


（II）。

L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^6、W^7、R^8、z8、及びR^9は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。W^6又はW^7のうちの少なくとも１つはＮである。W^6がＣ（R^6）であるか、又はW^7がＣ（R^7）である場合、R^{10}は、水素ではない。W^6及びW^7が両方ともＮである場合、R^3は、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$ではない。W^6がＣＨであり、W^7がＮである場合、－L^1－R^9は、

【００２９】

【化３】



ではない。

【００３０】

R^{10}は、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{10}_3$、－ＣＨＸ$^{10}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^{10}、－ＯＣＸ$^{10}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^{10}、－ＯＣＨＸ$^{10}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n10}$Ｒ^{10D}、－ＳＯ$_{v10}$ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＲ^{10C}ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＯＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{10C}ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m10}$、－ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＯＲ^{10D}、－ＳＲ^{10D}、－ＮＲ^{10A}ＳＯ$_2$Ｒ^{10D}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－ＮＲ^{10A}ＯＲ^{10C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【００３１】

R^{10}及びR^2置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００３２】

R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}、及びR^{10D}が、独立して、水素、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{10A}及びR^{10B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【００３３】

X^{10}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００３４】

記号ｎ１０は、０～４の整数である。記号ｍ１０及びｖ１０は、独立して、１又は２である。

【００３５】

一態様では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【００３６】

一態様では、神経変性障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００３７】

一態様では、炎症性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００３８】

一態様では、脱髄性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００３９】

一態様では、線維性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００４０】

一態様では、がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００４１】

一態様では、ＬＰＡＲ１関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【００４２】

一態様では、対象においてＬＰＡＲ１活性を調節する方法であって、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００４３】

Ｉ．定義

本明細書で使用される略語は、化学的分野内及び生物学的分野内の、それらの従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び式は、化学的分野に既知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【００４４】

置換基（substituent group）は、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、右から左に構造を書くことから生じるであろう化学的に同一の置換基（substituent）を等しく包含し、例えば、－CH_2O－は－OCH_2－と等しい。

【００４５】

「アルキル」という用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、別途記述されない限り、直鎖状（すなわち、非分岐状）若しくは分岐状の炭素鎖（若しくは炭素）、又はそれらの組み合わせを意味し、これは、完全飽和、一価不飽和、又は多価不飽和であってもよく、一価、二価、及び多価ラジカルを含んでもよい。アルキルは、指定された数の炭素

を含んでもよい（例えば、C_1～C_{10}は、１～１０個の炭素を意味する）。実施形態では、アルキルは、完全に飽和している。実施形態では、アルキルは、一価不飽和である。実施形態では、アルキルは、多価不飽和である。アルキルは非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、メチルなどの基、例えば、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどの相同体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、１つ以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、２－プロペニル、クロチル、２－イソペンテニル、２－（ブタジエニル）、２，４－ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、エチニル、１－及び３－プロピニル、３－ブチニル、並びに高級相同体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、酸素リンカー（－Ｏ－）を介して分子の残り部分に結合しているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であり得る。アルキル部分は、アルキニル部分であり得る。アルケニルは、１つ以上の二重結合を含む。アルキニルは、１つ以上の三重結合を含む。

【００４６】

「アルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$によって例示される。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、１～２４個の炭素原子を有し、１０個以下の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、概して８個以下の炭素原子を有する短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。「アルケニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルケンに由来する二価のラジカルを意味する。「アルキニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルキンに由来する二価のラジカルを意味する。実施形態では、アルキレンは、完全に飽和している。実施形態では、アルキレンは、一価不飽和である。実施形態では、アルキレンは、多価不飽和である。アルケニレンは、１つ以上の二重結合を含む。アルキニレンは、１つ以上の三重結合を含む。

【００４７】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、少なくとも１個の炭素原子及び少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及びＳ）を含む安定した直鎖若しくは分岐鎖、又はそれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化され得る。ヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置又はアルキル基が分子の残り部分に結合している位置に配置されていてもよい。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-S-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH_2-CH_3$、及び－ＣＮが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、$-CH_2-NH-OCH_3$及び$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$などの最大２個又は３個のヘテロ原子が連続し得る。ヘテロアルキル部分は、１個のヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、２個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、３個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、４個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、５個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、最大８個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、又はＰ）を含み得る。「ヘテロアルケニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途記述されない限り、少なくとも１つの二重結合を含むヘテロアルキ

ルを意味する。ヘテロアルケニルは、任意に、１つ以上の二重結合に加えて、２つ以上の二重結合及び／又は１つ以上の三重結合を含み得る。「ヘテロアルキニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途記述されない限り、少なくとも１つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、任意に、１つ以上の三重結合に加えて、２つ以上の三重結合及び／又は１つ以上の二重結合を含み得る。実施形態では、ヘテロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロアルキルは、多価不飽和である。

【００４８】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、－CH_2－CH_2－S－CH_2－CH_2－及び－CH_2－S－CH_2－CH_2－NH－CH_2－によって例示される。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖の末端のいずれか、又は両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なお更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向は、連結基の式が書かれた方向によって暗示されない。例えば、式－C（O）$_2$R’－は、－C（O）$_2$R’－及び－R’C（O）$_2$－の両方を表す。上記のように、本明細書で使用されるヘテロアルキル基は、－C（O）R’、－C（O）NR’、－NR’R’’、－OR’、－SR’、及び／又は－SO_2Rなどの、ヘテロ原子を介して分子の残り部分に結合している基を含む。「ヘテロアルキル」が列挙された後に特定のヘテロアルキル基、例えば、－NR’R’’などが列挙される場合、ヘテロアルキル及び－NR’R’’という用語が冗長でも相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、特定のヘテロアルキル基が明確化のために列挙される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書では、－NR’R’’などの特定のヘテロアルキル基を除外するものとして解釈されるべきではない。「ヘテロアルケニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルケンに由来する二価ラジカルを意味する。「ヘテロアルキニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキンに由来する二価ラジカルを意味する。実施形態では、ヘテロアルキレンは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロアルキレンは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロアルキレンは、多価不飽和である。ヘテロアルケニレンは、１つ以上の二重結合を含む。ヘテロアルキニレンは、１つ以上の三重結合を含む。

【００４９】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体で又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残り部分に結合している位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロチエン－２－イル、テトラヒドロチエン－３－イル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。実施形態では、シクロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、シクロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、シクロアルキルは、多価不飽和である。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、多価不飽和である。

【００５０】
実施形態では、「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式又は多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、３～８個の炭素原子を含有する環状炭化水素基であり、そのような基は、飽和又は不飽和であり得るが、芳香族ではない。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和している。二環式又は多環式シクロアルキル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも１つは、シクロアルキル環であり、複数の環は、複数の環のシクロアルキル環内に含有された任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。
【００５１】
実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。「シクロアルケニル」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式又は多環式シクロアルケニル環系である。二環式又は多環式シクロアルケニル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも１つは、シクロアルケニル環であり、複数の環は、複数の環のシクロアルケニル環内に含有された任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。
【００５２】
実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は多環式ヘテロシクロアルキル環系を意味する。実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、完全に飽和している。二環式又は多環式ヘテロシクロアルキル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも１つは、ヘテロシクロアルキル環であり、複数の環は、複数の環のヘテロシクロアルキル環内に含有された任意の原子を介して親分子部分に結合している。
【００５３】
「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、別途明記されない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。更に、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル」という用語としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５４】
「アシル」という用語は、別途明記されない限り、－Ｃ（Ｏ）Ｒを意味し、Ｒは、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。
【００５５】
「アリール」という用語は、別途明記されない限り、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味し、これらは、単一の環、又は一緒に縮合している（すなわち縮合環アリール）若しくは共有結合している多環（好ましくは１～３環）であり得る。縮合環アリールは、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも１つは、アリール環であり、複数の環は、複数の環のアリール環内に含有される任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。「ヘテロアリール」という用語は、Ｎ、Ｏ、又はＳなどの少なくとも１個のヘテロ原子を含有するアリール基（又は環）を指し、窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に四級化される。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基を含む（すなわち、一緒に縮合された複数の環であり、縮合環のうちの少なくとも１つは、ヘテロ芳香族環であり、複数の環は、複数の環のヘテロ芳香族環内に含有される任意の原子を介して親分子部分に結合している）。５，６－縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が５員を有し、他方の環が６員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している２つの環を指す。同様に、６，６－縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が６員を有し、他方の環が６員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している２つの環を指す。また、６，５

－縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が６員を有し、他方の環が５員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している２つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残り部分に結合することができる。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－ビフェニル、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、３－ピラゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、ピラジニル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、２－フェニル－４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、２－フリル、３－フリル、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジル、４－ピリミジル、５－ベンゾチアゾリル、プリニル、２－ベンゾイミダゾリル、５－インドリル、１－イソキノリル、５－イソキノリル、２－キノキサリニル、５－キノキサリニル、３－キノリル、及び６－キノリルが挙げられる。上記のアリール環系及びヘテロアリール環系の各々に対する置換基は、以下に記載の許容される置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアリール基置換基は、環ヘテロ原子窒素に－Ｏ－結合していてもよい。

【００５６】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子を介して結合している２つ以上の環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なっていてもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。スピロ環式環内の個々の環の可能な置換基は、スピロ環式環の一部ではない場合、同じ環の可能な置換基（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環の置換基）である。スピロ環式環は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環式環基内の個々の環は、１種類の全ての環（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであってもよい）を含む、直前のリストのうちのいずれかであってもよい。スピロ環式環系について言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも１つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよい、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも１つの環が置換されており、各置換基が、任意に異なっていてもよいことを意味する。

【００５７】

架橋環は、３つ以上の原子を共有する２つ以上の環であり、少なくとも１つの原子を含有する架橋によって２つの橋頭原子を分離している。架橋環内の個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一組の架橋環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。架橋環内の個々の環の可能な置換基は、架橋環の一部ではない場合、同じ環の可能な置換基（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環の置換基）である。架橋環は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、架橋環内の個々の環は、全ての環が１つの種類である場合も含み、直前のリストのうちのいずれかであってもよい（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであってもよい）。架橋環系について言及するとき、複素環式架橋環は、少なくとも１つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよい、架橋環を意味する。架橋環系に言及するとき、置換

架橋環は、少なくとも１つの環が置換されており、各置換基が、任意に異なっていてもよいことを意味する。

【００５８】

記号

【００５９】

【化４】

「〰」

は、分子又は化学式の残りの部分への化学部分の結合点を示す。

【００６０】

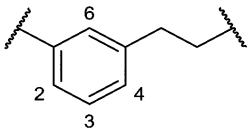
本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

【００６１】

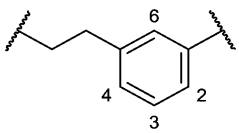
アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも称される）に共有結合しているアリーレン部分としての「アルキルアリーレン」という用語。実施形態では、アルキルアリーレン基は、式：

【００６２】

【化５】



又は



を有する。

【００６３】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分又はアリーレンリンカーにおいて（例えば、炭素２、３、４、又は６において）、ハロゲン、オキソ、$-N_3$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CN$、$-CHO$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_2CH_3$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、置換若しくは非置換C_1～C_5アルキル、又は置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキル）で（例えば、置換基で）置換されていてもよい。実施形態では、アルキルアリーレンは、非置換である。

【００６４】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」）の各々は、示されるラジカルの置換形態及び非置換形態の両方を含む。各種類のラジカルの好ましい置換基が以下に提供される。

【００６５】

アルキルラジカル及びヘテロアルキルラジカル（多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと称される基を含む）の置換基は、ゼロから（２ｍ’＋１）（式中、ｍ’がかかるラジカル内の炭素原子の総数である）までの範囲の数で、$-OR'$、$=O$、$=NR'$、$=N-OR'$、$-NR'R''$、$-SR'$、ハロゲン、$-SiR'R''R'''$、$-OC(O)R'$、$-C(O)R'$、$-CO_2R'$、$-CONR'R''$、$-OC(O)NR'R''$、$-NR''C(O)R'$、$-NR'C(O)NR''R'''$、$-C(O)_2R'$、$-NRC(NR'R''R''')=NR''''$、$-NRC(NR'R'')=$、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、$-NR'NR''R'''$、$-ONR'R''$、$-NR'C(O)NR''NR'''R''$、$-CN$、$NR'SO_2R''$、$-NR'C(O)R''$、$-NR'C(O)OR''$、$-NR'OR''$から選されるが、これらに限定されない、様々な基のうちの１個以上であり得る。Ｒ、Ｒ’、Ｒ’

’、Ｒ’’’、及びＲ’’’’は、各々好ましくは独立して、水素、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール（例えば、１～３個のハロゲンで置換されたアリール）、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキル、アルコキシ、若しくはチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に記載の化合物が、１つ超のＲ基を含む場合、例えば、Ｒ基の各々は、これらの基が１つ超存在するとき、各Ｒ’、Ｒ’’、Ｒ’’’、及びＲ’’’’基として独立して選択される。Ｒ’及びＲ’’が同じ窒素原子合している場合、それらは、窒素原子と組み合わせられて、４、５、６、又は７員環を形成し得る。例えば、－ＮＲ’Ｒ’’には、１－ピロリジニル及び４－モルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換基についての上記の考察から、当業者であれば、「アルキル」という用語が、ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$及び－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）及びアシル（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$など）などの水素基以外の基に結合している炭素原子を含む基を含むよう意図されていることを理解するであろう。

【００６６】

アルキルラジカルについて記載した置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基のための置換基は変化し、例えば、芳香環系上のゼロから開放原子価の総数までの範囲の数で、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－ハロゲン、－ＳｉＲ’Ｒ’’Ｒ’’’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＣＯ$_2$Ｒ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ’’、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－ＮＲ’’$_2$ＲＣ’（Ｏ）ＮＲ－Ｃ（ＮＲ’Ｒ’’Ｒ’’’）＝ＮＲ’’’’、－ＮＲ－Ｃ（ＮＲ’Ｒ’’）＝ＮＲ’’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＲＲ”、－Ｓ（Ｏ）－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲＳ$_2$Ｒ’、－ＮＲ’ＮＲ’’Ｒ’’’、－ＯＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ’’ＮＲ’’’Ｒ’’’’、－Ｃ$_2$Ｎ、－ＲＮ’Ｏ－Ｎ$_3$、－ＣＨ（Ｐｈ）$_2$、フルオロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルコキシ、フルオロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ’’、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’’、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）－ＯＲ’’、－ＮＲ’ＯＲ’’から選択され、式中、Ｒ’、Ｒ’’、Ｒ’’’、及びＲ’’’’は、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは非置換アキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。本明細書に記載の化合物が、１つ超のＲ基を含む場合、例えば、Ｒ基の各々は、これらの基が１つ超存在するとき、各Ｒ’、Ｒ’’、Ｒ’’’、及びＲ’’’’基として独立して選択される。

【００６７】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレン）の置換基は、環の特定の原子上ではなく、環上の置換基（一般に浮遊置換基と称される）として示されてもよい。このような場合、置換基は、（化学原子価の規則に従って）環原子のうちのいずれかに結合してもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、縮合環又はスピロ環式環の１員と結合しているものとして示される置換基（単環上の浮遊置換基）は、縮合環又はスピロ環式環のいずれか上の置換基（多環上の浮遊置換基）であってもよい。置換基が特定の原子ではなく環に結合しており（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が１より大きい整数である場合、複数の置換基は、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上にあってもよく、各置換基は任意に異なっていてもよい。分子の残り部分への環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮遊置換基）、結合点は、その環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、化学原子価の規則に従って、縮合環又はスピロ環式環のうちのいずれかの任意の原子であり得る。環、縮合環、又はスピロ環式環が１つ以上の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環、又はスピロ環式環がもう１つの浮遊置換基（分子の残り部分への結合点を含むが、これに限定されない）とともに示される場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合してもよい。環ヘテロ原子が浮遊置換基を有する構造又は式において、１つの水素に結合していることが示される場合（例えば、環原子への２つの結合及び水素への第３の結合を有する環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置

換基に結合しているとき、置換基は、化学原子価の規則に従って、水素を置き換えると理解されよう。

【００６８】

２つ以上の置換基が、任意に連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基を形成し得る。このようないわゆる環形成置換基は、必ずとは言えないが典型的には、環状基礎構造に結合した形で認められる。一実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の隣接する成員に結合している。例えば、環状基礎構造の隣接する成員に結合している２つの環形成置換基は、縮合環構造を形成する。別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の単一の成員に結合している。例えば、環式基礎構造の単一の成員に結合している２つの環形成置換基は、スピロ環式構造を創出する。更に別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の隣接していない成員に結合している。

【００６９】

アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの２つは、任意に、式－Ｔ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＲＲ’)$_{q}$－Ｕ－の環を形成し得、式中、Ｔ及びＵは、独立して、－ＮＲ－、－Ｏ－、－ＣＲＲ’－、又は単結合であり、ｑは、０～３の整数である。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの２つは、式－Ａ－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－Ｂ－（式中、Ａ及びＢが独立して、－ＣＲＲ’－、－Ｏ－、－ＮＲ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ’－、又は単結合であり、ｒが、１～４の整数である）の置換基で任意に置き換えられ得る。そのように形成された新たな環の単結合のうちの１つは、二重結合で任意に置き換えられ得る。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの２つは、任意に、式－（ＣＲＲ’)$_{s}$－Ｘ’－（Ｃ’’Ｒ’’)$_{d}$－の置換基で置き換えられてもよく、式中、ｓ及びｄは、独立して、０～３の整数であり、Ｘ’は、－Ｏ－、－ＮＲ’－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ’－である。置換基Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’、及びＲ’’’は、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」という用語は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、リン（Ｐ）、セレン（Ｓｅ）、及びケイ素（Ｓｉ）を含むことを意味する。実施形態では、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、リン（Ｐ）、及びケイ素（Ｓｉ）を含むことを意味する。

【００７１】

本明細書で使用される「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する：

（Ａ）オキソ、ハロゲン、－ＣＣｌ$_{3}$、－ＣＢｒ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＩ$_{3}$、－ＣＨＣｌ$_{2}$、－ＣＨＢｒ$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨＩ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＢｒ$_{3}$、－ＯＣＩ$_{3}$、－ＯＣＨＣｌ$_{2}$、－ＯＣＨＢｒ$_{2}$、－ＯＣＨＩ$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＨ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＯＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＮＨ$_{2}$、－ＯＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＦ$_{5}$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、若しくはＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｃ$_{10}$アリール、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリ

ール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）、及び

（Ｂ）アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）であって、以下から選択される少なくとも１個の置換基で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

（ｉ）オキソ、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－NO_2、－SH、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NHC（NH）NH_2、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－N_3、－SF_5、非置換アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）、及び

（ｉｉ）アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）であって、以下から選択される少なくとも１個の置換基で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

（ａ）オキソ、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－NO_2、－SH、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NHC（NH）NH_2、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－N_3、－SF_5、非置換アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、C_3～

C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）、及び

（ｂ）オキソ、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－NO_2、－SH、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NHC（NH）NH_2、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－N_3、－SF_5、非置換アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）から選択される少なくとも１個の置換基で置換されている、アルキル（例えば、C_1～C_8アルキル、C_1～C_6アルキル、若しくはC_1～C_4アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、２～８員ヘテロアルキル、２～６員ヘテロアルキル、若しくは２～４員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、若しくはC_5～C_6シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、若しくは５～６員ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、C_6～C_{10}アリール、C_{10}アリール、若しくはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、５～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、若しくは５～６員ヘテロアリール）。

【００７２】

本明細書で使用される「サイズ限定置換基（size-limited substituent）」又は「サイズ限定置換基（size-limited substituent group）」は、「置換基（substituent group）」について上述した全ての置換基（substituent）から選択される基を意味し、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換C_1～C_{20}アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換２～２０員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換３～８員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換C_6～C_{10}アリールであり、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリールである。

【００７３】

「低級置換基（lower substituent）」又は「低級置換基（lower substituent group）」は、本明細書で使用される場合、「置換基（substituent group）」について上述される全ての置換基（substituent）から選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換C_1～C_8アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換の２～８員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換C_3～C_7シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換の３～７員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置

換アリールは、置換又は非置換フェニルであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは、置換又は非置換の５～６員ヘテロアリールである。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載されている各置換基は、少なくとも１つの置換基で置換される。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載されている各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンは、少なくとも１つの置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも１つ又は全てが、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも１つ又は全てが、少なくとも１つの低級置換基で置換される。

【００７５】

本明細書で化合物の他の実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換C_1～C_{20}アルキルであり得、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換２～２０員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換３～８員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換C_6～C_{10}アリールであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリールである。本明細書の化合物のいくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換若しくは非置換C_1～C_{20}アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換若しくは非置換２～２０員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換３～８員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換若しくは非置換C_6～C_{10}アリーレンであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリーレンである。

【００７６】

いくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換C_1～C_8アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換２～８員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換C_3～C_7シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換３～７員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換C_6～C_{10}アリールであり、及び／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換５～９員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、各置換又は非置換アルキレンは、置換又は非置換C_1～C_8アルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロアルキレンは、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキレンであり、各置換又は非置換シクロアルキレンは、置換又は非置換C_3～C_7シクロアルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換又は非置換３～７員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換又は非置換アリーレンは、置換又は非置換C_6～C_{10}アリーレンであり、かつ／又は各置換又は非置換ヘテロアリーレンは、置換又は非置換５～９員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、化合物は、以下の実施例の項、図、又は表に記載の化学種である。

【００７７】

実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しく

は非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、及び／又は非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換である（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンである）。

【００７８】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも１つの置換基で置換され、置換部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、置換部分が複数の置換基で置換されている場合、各置換基は異なる。

【００７９】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換され、置換部分が、複数の置換基で置換されている場合、各サイズ限定置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、置換部分が複数のサイズ限定置換基で置換されている場合、各サイズ限定置換基は異なる。

【００８０】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも１つの低級置換基で置換され、置換部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、置換部分が複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は異なる。

【００８１】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換部分が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、置換部分が置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の群で置換されている場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、異なる。

【００８２】

本明細書の引用された特許請求の範囲又は化学式の説明において、「置換された」基を構成する任意の化学部分の同一性に関して言及することなく、「置換されている」と記載されている各Ｒ置換基又はＬリンカー（本明細書では「オープン」Ｒ置換基若しくはＬリンカーに対するの「オープン置換」又は「オープンに置換された」Ｒ置換基又はＬリンカーとも称される）、列挙されたＲ置換基又はＬリンカーは、実施形態では、以下に定義される１つ以上の第１の置換基で置換され得る。

【００８３】

第１の置換基は、例えば、R^{1}が、$R^{1\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{2}が、$R^{2\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{3}が、$R^{3\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{4}が、$R^{4\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{5}が、$R^{5\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応するR^{100}が、$R^{100\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得るように、対応する第１の小数点付番システムによって示される。更なる例として、R^{1A}が、$R^{1A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{2A}が、$R^{2A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{3A}が、$R^{3A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{4A}が、$R^{4A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、R^{5A}が、$R^{5A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応するR^{100A}が、$R^{100A\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得る。更なる例として、L^{1}が、$R^{L1\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、L^{2}が、$R^{L2\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、L^{3}が、$R^{L3\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、L^{4}が、$R^{L4\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、L^{5}が、$R^{L5\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応するL^{100}が、$R^{L100\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換され得る。したがって、本明細書に記載の各付番Ｒ基又はＬ基（代替的に、本明細書ではR^{WW}又はL^{WW}と称され、「ＷＷ」は対象Ｒ基又はＬ基の記載された上付き数字を表す）は、本明細書で一般にそれぞれ$R^{WW\cdot 1}$又は$R^{LWW\cdot 1}$と称される１つ以上の第１の置換基で置換され得る。次に、各第１の置換基（例えば、$R^{1\cdot 1}$、$R^{2\cdot 1}$、$R^{3\cdot 1}$、$R^{4\cdot 1}$、$R^{5\cdot 1}$．．．$R^{100\cdot 1}$、$R^{1A\cdot 1}$、$R^{2A\cdot 1}$、$R^{3A\cdot 1}$、$R^{4A\cdot 1}$、$R^{5A\cdot 1}$．．．$R^{100A\cdot 1}$$R^{L1\cdot 1}$、$R^{L2\cdot 1}$、$R^{L3\cdot 1}$、$R^{L4\cdot 1}$、$R^{L5\cdot 1}$．．．$R^{L100\cdot 1}$）は、１つ以上の第２の置換基（例えば、それぞれ、$R^{1\cdot 2}$、$R^{2\cdot 2}$、$R^{3\cdot 2}$、$R^{4\cdot 2}$、$R^{5\cdot 2}$．．．$R^{100\cdot 2}$、$R^{1A\cdot 2}$、$R^{2A\cdot 2}$、$R^{3A\cdot 2}$、$R^{4A\cdot 2}$、$R^{5A\cdot 2}$．．．$R^{100A\cdot 2}$$R^{L1\cdot 2}$、$R^{L2\cdot 2}$、$R^{L3\cdot 2}$、$R^{L4\cdot 2}$、$R^{L5\cdot 2}$．．．$R^{L100\cdot 2}$）で更に置換されていてもよい。したがって、本明細書では上記のように$R^{WW\cdot 1}$として代替的に表され得る各第１の置換基は、本明細書では$R^{WW\cdot 2}$として代替的に表され得る１つ以上の第２の置換基で更に置換され得る。

【００８４】

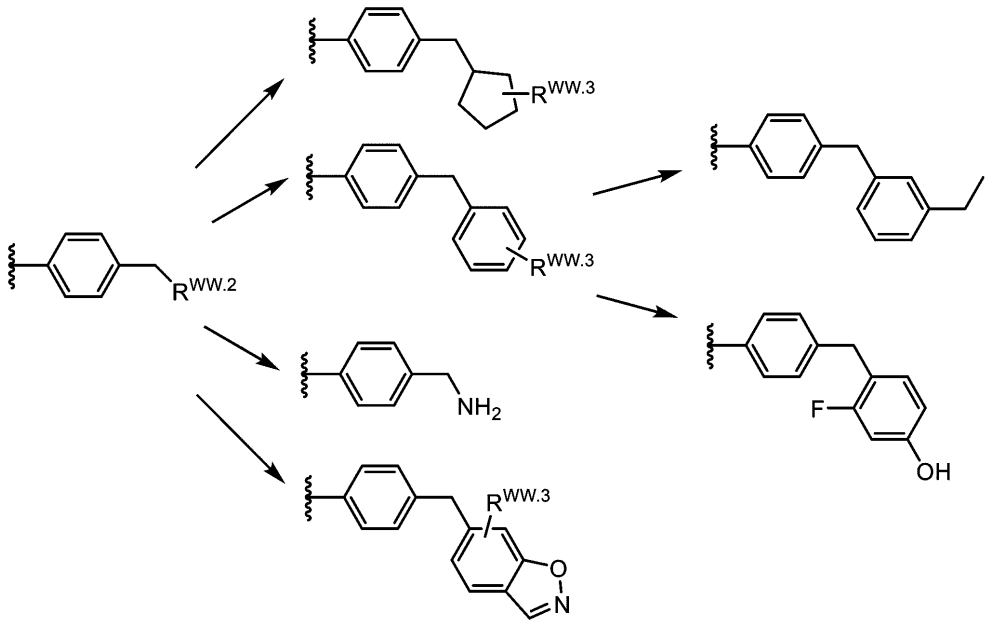
最後に、各第２の置換基（例えば、$R^{1\cdot 2}$、$R^{2\cdot 2}$、$R^{3\cdot 2}$、$R^{4\cdot 2}$、$R^{5\cdot 2}$．．．$R^{100\cdot 2}$、$R^{1A\cdot 2}$、$R^{2A\cdot 2}$、$R^{3A\cdot 2}$、$R^{4A\cdot 2}$、$R^{5A\cdot 2}$．．．$R^{100A\cdot 2}$$R^{L1\cdot 2}$、$R^{L2\cdot 2}$、$R^{L3\cdot 2}$、$R^{L4\cdot 2}$、$R^{L5\cdot 2}$．．．$R^{L100\cdot 2}$）は、１つ以上の第３の置換基（例えば、それぞれ、$R^{1\cdot 3}$、$R^{2\cdot 3}$、$R^{3\cdot 3}$、$R^{4\cdot 3}$、$R^{5\cdot 3}$．．．$R^{100\cdot 3}$、$R^{1A\cdot 3}$、$R^{2A\cdot 3}$、$R^{3A\cdot 3}$、$R^{4A\cdot 3}$、$R^{5A\cdot 3}$．．．$R^{100A\cdot 3}$$R^{L1\cdot 3}$、$R^{L2\cdot 3}$、$R^{L3\cdot 3}$、$R^{L4\cdot 3}$、$R^{L5\cdot 3}$．．．$R^{L100\cdot 3}$）で更に置換されていてもよい。したがって、本明細書では上記のように$R^{WW\cdot 2}$として代替的に表され得る各第２の置換基は、本明細書では$R^{WW\cdot 3}$として代替的に表され得る１つ以上の第３の置換基で更に置換され得る。第１の置換基の各々は、任意に異なり得る。第２の置換基の各々は、任意に異なり得る。第３の置換基の各々は、任意に異なり得る。

【００８５】

したがって、本明細書で使用される場合、R^{WW}は、特許請求の範囲又は本明細書の化学式の説明に列挙された、オープンに置換された置換基を表す。「ＷＷ」は、対象のＲ基の記載された上付き数字（１、２、３、１Ａ、２Ａ、３Ａ、１Ｂ、２Ｂ、３Ｂなど）を表す。同様に、L^{WW}は、オープンに置換された、本明細書の特許請求の範囲又は化学式の説明に記載されているリンカーである。更に、「ＷＷ」は、対象のＬ基の記載された上付き数字（１、２、３、１Ａ、２Ａ、３Ａ、１Ｂ、２Ｂ、３Ｂなど）を表す。上記のように、実施形態では、各R^{WW}は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{WW.1}$と称される１つ以上の第１の置換基で独立して置換されていてもよく、各第１の置換基$R^{WW.1}$は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{WW.2}$と称される１つ以上の第２の置換基で独立して置換されていてもよく、各第２の置換基は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{WW.3}$と称される１つ以上の第３の置換基で独立して置換されていてもよい。同様に、各L^{WW}リンカーは、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{LWW.1}$と称される１つ以上の第１の置換基で独立して置換されていてもよく、各第１の置換基$R^{LWW.1}$は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{LWW.2}$と称される１つ以上の第２の置換基で独立して置換されていてもよく、各第２の置換基は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{LWW.3}$と称される１つ以上の第３の置換基で独立して置換されていてもよい。各第１の置換基は、任意に異なる。各第２の置換基は、任意に異なる。各第３の置換基は、任意に異なる。例えば、R^{WW}がフェニルである場合、当該フェニル基は、以下に定義される１つ以上の$R^{WW.1}$基によって任意に置換され、例えば、$R^{WW.1}$が$R^{WW.2}$置換又は非置換アルキルの場合、そのように形成された基の例としては、１つ以上の$R^{WW.2}$によって任意に置換されたそれ自体が挙げられるがこれらに限定されず、この$R^{WW.2}$は、１つ以上の$R^{WW.3}$によって任意に置換される。例として、R^{WW}基がメチルである$R^{WW.1}$によって置換されたフェニルである場合、メチル基は更に置換されて、

【００８６】

【化６】



を含むが、これに限定されない基を形成し得る。

【００８７】

$R^{WW.1}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、$-CX^{WW.1}_3$、$-CHX^{WW.1}_2$、$-CH_2X^{WW.1}$、$-OCX^{WW.1}_3$、$-OCH_2X^{WW.1}$、$-OCHX^{WW.1}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＣＯＯＨ、$-CONH_2$、$-NO_2$、－ＳＨ、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ

$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、Ｒ$^{ww.2}$置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、又はＣ$_1$～Ｃ$_2$）、Ｒ$^{ww.2}$置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、Ｒ$^{ww.2}$置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、Ｒ$^{ww.2}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、Ｒ$^{ww.2}$置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又はＲ$^{ww.2}$置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。実施形態では、Ｒ$^{ww.1}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ww.1}_3$、－ＣＨＸ$^{ww.1}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.1}$、－ＯＣＸ$^{ww.1}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.1}$、－ＯＣＨＸ$^{ww.1}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。Ｘ$^{ww.1}$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００８８】

Ｒ$^{ww.2}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ww.2}_3$、－ＣＨＸ$^{ww.2}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.2}$、－ＯＣＸ$^{ww.2}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.2}$、－ＯＣＨＸ$^{ww.2}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、Ｒ$^{ww.3}$置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、Ｒ$^{ww.3}$置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、Ｒ$^{ww.3}$置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、Ｒ$^{ww.3}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、Ｒ$^{ww.3}$置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又はＲ$^{ww.3}$置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。実施形態では、Ｒ$^{ww.2}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ww.2}_3$、－ＣＨＸ$^{ww.2}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.2}$、－ＯＣＸ$^{ww.2}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ww.2}$、－ＯＣＨＸ$^{ww.2}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。Ｘ$^{ww.2}$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００８９】

$R^{WW.3}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－$CX^{WW.3}_3$、－$CHX^{WW.3}_2$、－$CH_2X^{WW.3}$、－$OCX^{WW.3}_3$、－$OCH_2X^{WW.3}$、－$OCHX^{WW.3}_2$、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－NO_2、－SH、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NHC（NH）NH_2、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－N_3、非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、C_1～C_2）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、C_5～C_6）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例えば、C_6～C_{12}、C_6～C_{10}、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。$X^{WW.3}$は、独立して、－F、－Cl、－Br、又は－Iである。

【００９０】

２つの異なるR^{WW}置換基（substituent）が一緒に連結して、オープンに置換された環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、実施形態では、オープンに置換された環は、本明細書において$R^{WW.1}$と称される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で独立して置換されていてもよく、各第１の置換基$R^{WW.1}$は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{WW.2}$と称される１つ以上の第２の置換基で独立して置換されていてもよく、各第２の置換基$R^{WW.2}$は、非置換であってもよく、又は本明細書において$R^{WW.3}$と称される１つ以上の第３の置換基で独立して置換されていてもよく、各第３の置換基$R^{WW.3}$は、非置換である。各第１の置換基は、任意に異なる。各第２の置換基は、任意に異なる。各第３の置換基は、任意に異なる。２つの異なるR^{WW}置換基が一緒に連結して、オープンに置換された環を形成する文脈において、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$における「WW」記号は、２つの異なるR^{WW}置換基のうちの１つの指定された数を指す。例えば、R^{100A}及びR^{100B}が任意に一緒に連結して、オープンに置換された環を形成する実施形態では、$R^{WW.1}$は$R^{100A.1}$であり、$R^{WW.2}$は$R^{100A.2}$であり、$R^{WW.3}$は$R^{100A.3}$である。代替的に、R^{100A}及びR^{100B}が任意に一緒に連結して、オープンに置換された環を形成する実施形態では、$R^{WW.1}$は$R^{100B.1}$であり、$R^{WW.2}$は$R^{100B.2}$であり、$R^{WW.3}$は$R^{100B.3}$である。本段落の$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、前の段落で定義したとおりである。

【００９１】

$R^{LWW.1}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－$CX^{LWW.1}_3$、－$CHX^{LWW.1}_2$、－$CH_2X^{LWW.1}$、－$OCX^{LWW.1}_3$、－$OCH_2X^{LWW.1}$、－$OCHX^{LWW.1}_2$、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－NO_2、－SH、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NHC（NH）NH_2、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－N_3、$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、又はC_1～C_2）、$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、C_5～C_6）、$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{12}、C_6～C_{10}、又はフェニル）、又は$R^{LWW.2}$置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。実施形態では、$R^{LWW.1}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－$CX^{LWW.1}_3$、－$CHX^{LWW.1}_2$、－$CH_2X^{LWW.1}$、－$OCX^{LWW.1}_3$、－$OCH_2X^{LWW.1}$、－$OCHX^{LWW.1}_2$、－CN、－

ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。Ｘ$^{ＬＷＷ．１}$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００９２】

Ｒ$^{ＬＷＷ．２}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ＬＷＷ．２}_3$、－ＣＨＸ$^{ＬＷＷ．２}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．２}$、－ＯＣＸ$^{ＬＷＷ．２}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．２}$、－ＯＣＨＸ$^{ＬＷＷ．２}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、Ｒ$^{ＬＷＷ．３}$置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、Ｒ$^{ＬＷＷ．３}$置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、Ｒ$^{ＷＷ．３}$置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、Ｒ$^{ＬＷＷ．３}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、Ｒ$^{ＬＷＷ．３}$置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又はＲ$^{ＬＷＷ．３}$置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。実施形態では、Ｒ$^{ＬＷＷ．２}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ＬＷＷ．２}_3$、－ＣＨＸ$^{ＬＷＷ．２}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．２}$、－ＯＣＸ$^{ＬＷＷ．２}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．２}$、－ＯＣＨＸ$^{ＬＷＷ．２}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。Ｘ$^{ＬＷＷ．２}$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００９３】

Ｒ$^{ＬＷＷ．３}$は、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{ＬＷＷ．３}_3$、－ＣＨＸ$^{ＬＷＷ．３}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．３}$、－ＯＣＸ$^{ＬＷＷ．３}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ$^{ＬＷＷ．３}$、－ＯＣＨＸ$^{ＬＷＷ．３}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－Ｎ$_3$、非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）、非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、非置換アリール（例

えば、C_6～C_{12}、C_6～C_{10}、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）である。$X^{L^{WW.3}}$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【００９４】

本明細書に記載の鎖又は化学式の説明に列挙されている任意のＲ基（R^{WW}置換基）が、本開示において具体的に定義されていない場合、そのＲ基（R^{WW}基）は、独立して、オキソ、ハロゲン、$-CX^{WW}_3$、$-CHX^{WW}_2$、$-CH_2X^{WW}$、$-OCX^{WW}_3$、$-OCH_2X^{WW}$、$-OCHX^{WW}_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＣＯＯＨ、$-CONH_2$、$-NO_2$、－ＳＨ、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、－ＮＨＯＨ、$-N_3$、$R^{WW.1}$置換若しくは非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、C_1～C_2）、$R^{WW.1}$置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、$R^{WW.1}$置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、C_5～C_6）、$R^{WW.1}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、$R^{WW.1}$置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{12}、C_6～C_{10}、又はフェニル）、又は$R^{WW.1}$置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）として本明細書に定義される。X^{WW}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉである。更に、「ＷＷ」は、対象のＲ基の記載された上付き数字（例えば、１、２、３、１Ａ、２Ａ、３Ａ、１Ｂ、２Ｂ、３Ｂなど）を表す。$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、上記で定義したとおりである。

【００９５】

本明細書に記載の鎖又は化学式の説明に列挙されている任意のＬリンカー基（すなわち、L^{WW}置換基）が明確に定義されていない場合、そのＬ基（L^{WW}基）は、独立して、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ－、$-SO_2-$、$-SO_2NH-$、$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換アルキレン（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、C_1～C_2）、$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、又は４～５員）、$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、C_5～C_6）、$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、又は５～６員）、$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換アリーレン（例えば、C_6～C_{12}、C_6～C_{10}、又はフェニル）、又は$R^{L^{WW.1}}$置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、５～１２員、５～１０員、５～９員、又は５～６員）として本明細書で定義される。更に、「ＷＷ」は、対象のＬ基の記載された上付き数字（１、２、３、１Ａ、２Ａ、３Ａ、１Ｂ、２Ｂ、３Ｂなど）を表す。$R^{L^{WW.1}}$、並びに$R^{L^{WW.2}}$及び$R^{L^{WW.3}}$は、上記で定義したとおりである。

【００９６】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心又はキラル中心）又は二重結合を有し、絶対立体化学の観点から、アミノ酸について（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－又は（Ｄ）－若しくは（Ｌ）として定義され得る、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体の形態、並びに個々の異性体が、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成及び／又は単離するには不安定すぎることが当該技術分野で既知の化合物を含まない。本開示は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むよう意図されている。光学的に活性な（Ｒ）－及び（Ｓ）－又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されても、従来の技法を使用して分解されてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン結合又は他の幾何不斉中心を含有する場合、別途指定されない限り、化合物がＥ幾何異性体及びＺ幾何異性体の両方を含むよう意図されている。

【００９７】
本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、原子の構造配置又は立体配置に関しては異なる化合物を指す。
【００９８】
本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される、２つ以上の構造異性体の１つを指す。
【００９９】
本開示のある特定の化合物が互変異性体形態で存在してもよく、化合物の全てのかかる互変異性体形態が開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。
【０１００】
特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、その構造の全ての立体化学形態を含むことを意味し、すなわち、各不斉中心に対するＲ及びＳ配置である。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。
【０１０１】
別途記述されない限り、本明細書に示される構造はまた、１個以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むようにも意図されている。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の代置、又は^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃ濃縮炭素による炭素の代置を除く、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。
【０１０２】
本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの１つ以上で、不自然な割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位元素で放射性標識化されてもよい。本開示の化合物の全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。
【０１０３】
本出願を通じて、選択肢、例えば、１つ超の可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置は、マーカッシュ群で記載されることに留意されたい。マーカッシュ群の各成員が別個に考慮されるべきであり、それにより、別の実施形態を含み、マーカッシュ群が単一の単位として読まれるべきではないことが特に企図される。
【０１０４】
本明細書で使用される場合、「バイオコンジュゲート」及び「バイオコンジュゲートリンカー」という用語は、バイオコンジュゲート反応性基又はバイオコンジュゲート反応性部分の原子又は分子間の結果として生じる会合を指す。会合は、直接的又は間接的であり得る。例えば、本明細書で提供される、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、－NH_2、－ＣＯＯＨ、－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、又は－マレイミド）と第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル、硫黄含有アミノ酸、アミン、アミン側鎖含有アミノ酸、又はカルボキシレート）との間のコンジュゲートは、例えば、共有結合若しくはリンカー（例えば、第２のリンカーの第１のリンカー）による直接的、又は、例えば、非共有結合（例えば、静電相互作用（例えば、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合）、ファンデルワールス相互作用（例えば、双極子－双極子、双極子－誘起双極子、ロンドン分散）、環スタッキング（ｐｉ効果）、疎水性相互作用）などによる間接的であり得る。実施形態では、バイオコンジュゲートあるいはバイオコンジュゲートリンカーは、求核置換（例えば、アミン及びアルコールと、ハロゲン化アシル、活性エステルとの反応）、求電子置換（例えば、エナミン反応）、並びに炭素－炭素及び炭素－ヘテロ原子の多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス－アルダー付加）を含むがこれらに限定されないバイオコンジュゲート化学（すなわち、２つのバイオコンジュゲート反応性基の会合）を使用して形成される。これら及び他の有用な反応は、例えば、Ｍａｒｃｈ，ＡＤＶＡＮＣＥＤ　ＯＲＧＡＮＩＣ　ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８５、Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｂ

ＩＯＣＯＮＪＵＧＡＴＥ ＴＥＣＨＮＩＱＵＥＳ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，１９９６、及びＦｅｅｎｅｙ ｅｔ ａｌ．，ＭＯＤＩＦＩＣＡＴＩＯＮ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ；Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１９８，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，１９８２で考察されている。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ハロアセチル部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ピリジル部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合している。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第１のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、－スルホ－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第２のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合している。

【０１０５】

本明細書のバイオコンジュゲート化学に使用される有用なバイオコンジュゲート反応性基としては、（ａ）カルボキシル基及びＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、ｐ－ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び芳香族エステルを含むがこれらに限定されないそれらの様々な誘導体、（ｂ）エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換され得るヒドロキシル基（ｃ）ハロゲン化物が、後に、例えば、アミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルボアニオン、又はアルコキシドイオンなどの求核基で置き換えられ得、それにより、ハロゲン原子の部位で新しい基の共有結合が生じる、ハロアルキル基、（ｄ）例えば、マレイミド又はマレイミド基など、ディールス・アルダー反応に関与することができるジエノフィル基、（ｅ）例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾン、若しくはオキシムなどのカルボニル誘導体の形成を介して、又はグリニャール付加若しくはアルキルリチウム付加などの機序を介して、後続する誘導体化が可能であるような、アルデヒド又はケトン基、（ｆ）例えば、スルホンアミドを形成するためのアミンとの後続する反応のためのハロゲン化スルホニル基、（ｇ）ジスルフィドへの変換、ハロゲン化アシルとの反応、金などの金属への結合、マレイミドとの反応が可能な、チオール基、（ｈ）例えば、アシル化、アルキル化、又は酸化され得る、アミン又はスルフヒドリル基（例えば、システインに存在するもの）、（ｉ）例えば、付加環化、アシル化、マイケル付加などを受け得る、アルケン、（ｊ）例えば、アミン及びヒドロキシル化合物と反応し得る、エポキシド、（ｋ）核酸合成に有用なホスホルアミダイト及び他の標準的な官能基、（ｌ）金属酸化ケイ素結合、（ｍ）例えば、リン酸ジエステル結合を形成するための反応性リン基（例えば、ホスフィン）への金属結合、（ｎ）銅触媒付加環化クリック化学を使用してアルキンにカップリングされたアジド、及び（ｏ）ビオチンコンジュゲートは、アビジン又はストレプトアビジンと反応して、アビジン－ビオチン複合体又はストレプトアビジン－ビオチン複合体を形成することができる。

【０１０６】

バイオコンジュゲート反応性基は、それらが本明細書に記載のコンジュゲートの化学的安定性に関与しない、又は干渉しないように選択することができる。代替的に、反応性官能基は、保護基の存在によって架橋反応に関与することから保護することができる。実施形態では、バイオコンジュゲートは、マレイミドなどの不飽和結合とスルフヒドリル基との反応から得られる分子実体を含む。

【０１０７】

「類似体（analog）」、「類似体（analogue）」、又は「誘導体」は、化学及び生

物学内のその平易な通常の意味に従って使用され、別の化合物（すなわち、いわゆる「参照」化合物）と構造的に類似しているが、組成、例えば、異なる元素の原子による１つの原子の代置、又は特定の官能基の存在下、又は別の官能基による１つの官能基の代置、又は参照化合物の１つ以上のキラル中心の絶対立体化学が異なる化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と機能及び外観の点で同様又は同等であるが、構造又は起源の点では異なる化合物である。

【０１０８】

本明細書で使用される「ａ」又は「ａｎ」という用語は、１つ以上を意味する。加えて、本明細書で使用される場合、「ａ［ｎ］で置換される」という語句は、特定の基が、指定された置換基のいずれか又は全てのうちの１つ以上で置換され得ることを意味する。例えば、アルキル基又はヘテロアリール基などの基が「非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキル又は非置換２～２０員ヘテロアルキルで置換されている」場合、基は、１つ以上の非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキル及び／又は１つ以上の非置換２～２０員ヘテロアルキルを含有し得る。

【０１０９】

更に、ある部分がＲ置換基で置換されている場合、その基は、「Ｒ置換」と称されてもよい。ある部分がＲ置換されている場合、その部分は、少なくとも１つのＲ置換基で置換されており、各Ｒ置換基は、任意に異なる。特定のＲ基が化学種（式（Ｉ）など）の説明中に存在する場合、ローマアルファベット記号が、その特定のＲ基の各外観を区別するために使用されてもよい。例えば、複数のＲ^{13}置換基が存在する場合、各Ｒ^{13}置換基は、Ｒ$^{13.A}$、Ｒ$^{13.B}$、Ｒ$^{13.C}$、Ｒ$^{13.D}$などと区別され得、Ｒ$^{13.A}$、Ｒ$^{13.B}$、Ｒ$^{13.C}$、Ｒ$^{13.D}$などの各々は、Ｒ^{13}の定義の範囲内で、任意に異なって定義される。

【０１１０】

本開示の化合物の記載は、当業者に既知である化学結合の原理によって制限される。したがって、基がいくつかの置換基のうちの１つ以上で置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、かつ本質的に不安定ではない、並びに／又は水性、中性、及びいくつかの既知の生理学的条件などの周囲条件下では不安定である可能性が高いと当業者に既知の化合物をもたらすように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合し、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

【０１１１】

「保護基」という用語は、有機化学におけるその通常の意味に従って使用され、保護基を除去する前に実施された１つ以上の化学反応中にヘテロ原子、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールの反応性を妨げるために、ヘテロ原子、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールに共有結合する部分を指す。典型的には、保護基は、ヘテロ原子を試薬と反応させる（例えば、化学還元）ことが望ましくない、マルチパート合成の一部の間に、ヘテロ原子（例えば、Ｏ）に結合する。保護後に、保護基を、（例えば、ｐＨを調節することによって）除去することができる。実施形態では、保護基は、アルコール保護基である。アルコール保護基の非限定的な例には、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、メトキシメチルエーテル（methoxymethyl ether、ＭＯＭ）、テトラヒドロピラニル（tetrahydropyranyl、ＴＨＰ）、及びシリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（trimethylsilyl、ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（tert-butyldimethylsilyl、ＴＢＳ））が含まれる。実施形態では、保護基は、アミン保護基である。アミン保護基の非限定的な例には、カルボベンジルオキシ（carbobenzyloxy、Ｃｂｚ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（butyloxycarbonyl、ＢＯＣ）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fluorenylmethyloxycarbonyl、ＦＭＯＣ）、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、カルバメート、ｐ－メトキシベンジルエーテル（p-methoxybenzyl ether、ＰＭＢ）、及びトシル（tosyl、Ｔｓ）が含まれる。

【０１１２】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置

換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、中性形態のかかる化合物を、十分な量の所望の塩基と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、中性形態のかかる化合物を、十分な量の所望の酸と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸に由来する塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。アルギニネートなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクノロン（galactunoric）酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ」，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９）を参照されたい）。本開示のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有する。

【０１１３】

このため、本開示の化合物は、薬学的に許容される酸などとの塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。かかる塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ホスフェート、スルフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、プロピオネート、タルトレート（例えば、（＋）－タルトレート、（－）－タルトレート、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物）、スクシネート、ベンゾエート、及びアミノ酸を有する塩、例えば、グルタミン酸、並びに四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知である方法によって調製され得る。

【０１１４】

中性形態の化合物は、好ましくは、塩を塩基又は酸と接触させて、従来の様式で親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などのある特定の物理的特性の点で様々な塩形態とは異なり得る。

【０１１５】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本開示の化合物をもたらす化合物である。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、投与後にインビボで変換され得る。更に、プロドラッグは、例えば、好適な酵素又は化学試薬と接触した場合などに、エクスビボ環境において化学的又は生化学的方法によって、本発明の化合物に変換され得る。

【０１１６】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態、及び水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、多結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。概して、全ての物理的形態が本開示によって企図される使用について同等であり、本開示の範囲内であるよう意図されている。

【０１１７】

ポリペプチド又は細胞は、それが人工的若しくは操作された場合、又は人工的若しくは操作されたタンパク質若しくは核酸（例えば、非天然型又は非野生型）に由来するか又はそれを含有する場合、「組換え」である。例えば、天然に見られるようにポリヌクレオチドに通常隣接するヌクレオチド配列と会合しないように、例えば組換え生物のゲノム中の

ベクター又は任意の他の異種位置に挿入されるポリヌクレオチドは、組換えポリヌクレオチドである。組換えポリヌクレオチドから、インビトロ又はインビボで、発現されたタンパク質は、組換えポリペプチドの例である。同様に、天然には見られないポリヌクレオチド配列、例えば天然に存在する遺伝子のバリアントは、組換えである。

【０１１８】

本明細書で使用される「細胞」は、そのゲノムＤＮＡを保存又は複製するのに十分な代謝機能又は他の機能を実行する細胞を指す。細胞は、例えば、無傷の膜の存在、特定の染料による染色、子孫を産生する能力、又は配偶子の場合、第２の配偶子と組み合わせて、生存能力のある子孫を生み出す能力を含む、当該技術分野で周知の方法によって特定され得る。細胞には、原核細胞及び真核細胞が含まれてもよい。原核細胞には、細菌が含まれるが、これに限定されない。真核細胞には、酵母細胞並びに植物及び動物に由来する細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫（例えば、スポドプテラ（spodoptera））細胞、及びヒト細胞が含まれるが、これらに限定されない。細胞は、天然に非接着性であるか、又は例えばトリプシン処理によって表面に接着しないように処理されている場合に、有用であり得る。

【０１１９】

「治療すること」又は「治療」という用語は、治療における成功、又は損傷、疾患、病状、若しくは状態の改善の任意の徴候を指し、軽減、寛解、症状の減少、又は損傷、病状、若しくは状態を患者にとってより耐えられるようにすること、変性又は減退の速度を遅くすること、変性の最終点をそれほど衰弱させないこと、患者の身体的又は精神的な健康を改善すること、などの任意の客観的又は主観的パラメータを含む。症状の治療又は改善は、客観的又は主観的パラメータに基づくことができ、身体検査、神経精神医学的検査、及び／又は精神鑑定の結果を含む。例えば、本明細書に提示されるある特定の方法は、がんの発生率を減少させることによって、及び又はがんの寛解を生じさせることによって、がんを首尾よく治療する。本明細書に記載の組成物又は方法のいくつかの実施形態では、がんの治療は、がん細胞の成長若しくは拡散の速度を遅延させること、転移を減少させること、又は転移性腫瘍の成長を減少させることを含む。「治療すること」という用語及びその活用は、損傷、病変、状態、又は疾患の予防を含む。実施形態では、治療することは、予防することである。実施形態では、治療することは、予防することを含まない。複数の実施形態では、治療すること又は治療は、予防的治療ではない。

【０１２０】

「有効量」は、化合物の非存在と比較して、化合物が所定の目的を達成する（例えば、投与されることの効果を達成する、疾患を治療する、酵素活性を減少させる、酵素活性を増加させる、シグナル伝達経路を減少させる、疾患又は状態の１つ以上の症状を減少させる）のに十分な量である。「有効量」の一例は、疾患の症状又は症状の治療、予防、又は軽減に寄与するのに十分な量であり、これはこの文脈で言及される場合は「治療有効量」とも称され得る。症状（単数又は複数）の「低減」（及びこの語句の文法的等価物）は、症状の重症度若しくは頻度の低下、又は症状の排除を意味する。薬物の「予防有効量」は、対象に投与されると、意図された予防効果があるであろう薬物の量、例えば、損傷、疾患、病態、若しくは状態の発症（若しくは再発）を予防若しくは遅延するか、又は損傷、疾患、病変、若しくは状態、若しくはこれらの症状の発症（若しくは再発）の可能性を低減させる薬物の量である。完全な予防効果は、必ずしも１回用量の投与によって生じるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ生じ得る。したがって、予防有効量は、１回以上の投与で投与され得る。本明細書で使用される「活性を減少させる量」とは、アンタゴニストの非存在と比較して酵素の活性を減少させるのに必要なアンタゴニストの量を指す。本明細書で使用される「機能を妨害する量」は、アンタゴニストの非存在下と比べて酵素又はタンパク質の機能を妨害するのに必要なアンタゴニストの量を指す。本明細書で使用される「活性を増加させる量」は、アゴニストの非存在下と比べて酵素の活性を増加させるのに必要なアゴニストの量を指す。本明細書で使用される「機能を増加させる量」は、アゴニストの非存在下と比べて酵素又はタンパク質の機能を増加させるのに必要なアゴニス

トの量を指す。その正確な量は、治療の目的に依存し、既知の技術を使用して当業者によって解明可能であろう（例えば、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（ｖｏｌｓ．１－３，１９９２）、Ｌｌｏｙｄ，Ｔｈｅ Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇ（１９９９）、Ｐｉｃｋａｒ，Ｄｏｓａｇｅ Ｃａｌｃｕｌａｔｉｏｎｓ（１９９９）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００３，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ）を参照されたい。

【０１２１】

「対照」又は「対照実験」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象又は試薬が、実験の手順、試薬、又は変数の省略を除いて並行実験と同様に扱われる実験を指す。いくつかの事例では、対照は、実験効果を評価する際の比較の基準として使用される。いくつかの実施形態では、対照は、本明細書（実施形態、実施例、図面、又は表を含む）に記載の化合物の非存在下でのタンパク質の活性（例えば、シグナル伝達経路）の測定である。

【０１２２】

「接触させること」とは、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも２つの別個の種（例えば、生体分子又は細胞を含む化学化合物）が、反応、相互作用、又は物理的に接するように十分近位になることを可能にするプロセスを指す。しかしながら、結果として生じる反応生成物は、添加された試薬間の反応から直接生成され得る、又は反応混合物中に生成され得る、添加された試薬のうちの１種以上からの中間体から生成され得ることが理解されるべきである。

【０１２３】

「接触させること」という用語は、２つの種が反応、相互作用、又は物理的に接することを可能にすることを含んでもよく、ここで、２つの種は、本明細書に記載の化合物及び細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、ウイルス、脂質滴、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）であってもよい。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物が、シグナル伝達経路に関与する細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、ウイルス、脂質滴、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）と相互作用することを可能にすることを含む。

【０１２４】

本明細書で定義されるとおり、タンパク質に関して「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などという用語は、タンパク質を初期の不活性な状態又は不活性化された状態から生物学的に活性な誘導体に変換することを指す。これらの用語は、シグナル変換若しくは酵素活性又はある疾患において減少したタンパク質の量を、活性化、又は活性化すること、感作させること、又は上方調節することを指す。

【０１２５】

「アゴニスト」、「アクチベータ」、「上方調節因子」などの用語は、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に増加させることが可能な物質を指す。アゴニストは、アゴニストの非存在下での対照と比較して、発現又は活性を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％増加させることができる。ある特定の事例では、発現又は活性は、アゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍以上高い。

【０１２６】

本明細書で定義されるとおり、細胞成分－阻害剤相互作用に関して、「阻害」、「阻害

する」、「阻害すること」などの用語は、阻害剤の非存在下での細胞成分の活性又は機能と比べて、細胞成分の活性又は機能に悪影響を及ぼす（例えば、それらを減少させる）（例えば、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、ウイルス、脂質滴、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）によって刺激されたシグナル伝達経路を減少させる）ことを意味する。実施形態では、阻害は、阻害剤の非存在下での細胞成分の濃度又はレベルと比べて、細胞成分の濃度又はレベルに悪影響を及ぼす（例えば、それを減少させる）ことを意味する。実施形態では、阻害は、疾患又は疾患症状の低減を指す。いくつかの実施形態では、阻害は、シグナル変換経路又はシグナル伝達経路の活性の低下（例えば、細胞成分が関与する経路の低減）を指す。このため、阻害は、少なくとも部分的に、刺激を部分的に又は完全に遮断すること、シグナル伝達経路若しくは酵素活性又はタンパク質の量を、減少させること、防止すること、又は活性化を遅延させること、又は不活性化すること、脱感作させること、又は下方調節することを含む。

【０１２７】

「阻害剤」、「抑制因子」、「アンタゴニスト」、又は「下方調節因子」という用語は、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に低減させることが可能な物質を同義に指す。アンタゴニストは、アンタゴニストの非存在下での対照と比較して、発現又は活性を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％減少させることができる。ある特定の事例では、発現又は活性は、アンタゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、又はそれ以上低い。

【０１２８】

「リゾホスファチジン酸受容体１アンタゴニスト」又は「ＬＰＡＲ１アンタゴニスト」という用語は、ＬＰＡＲ１受容体に対するアゴニスト（例えば、リゾホスファチジン酸）の効果を部分的に若しくは完全に阻害するか、又は逆転させることができる任意の外因的に投与される化合物又は薬剤を指す。この用語は、アンタゴニスト、部分的アンタゴニスト、及び負のアロステリック調節因子として特徴付けられるか、又は記載されている化合物又は薬剤を含む。

【０１２９】

「調節因子」という用語は、組成物の非存在と比べて、標的分子のレベル又は標的分子の機能又は分子の標的の物理的状態を増加又は減少させる組成物を指す（例えば、標的は、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、ウイルス、脂質滴、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）であってもよい）。

【０１３０】

「発現」という用語は、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾、及び分泌を含むが、これらに限定されない、ポリペプチドの産生に関与する任意の段階を含む。発現は、タンパク質を検出するための従来の技法（例えば、ＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、免疫蛍光、免疫組織化学など）を使用して検出され得る。

【０１３１】

「調節する」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、１つ以上の特性を変化又は変動させる作用を指す。「調節」は、１つ以上の特性を変化又は変動させるプロセスを指す。例えば、標的タンパク質に及ぼす調節因子の効果に適用されるように、調節するとは、標的分子の特性若しくは機能又は標的分子の量を増減させることによって変化させることを意味する。

【０１３２】

「患者」又は「治療を必要とする対象」とは、本明細書に提供されるような薬学的組成物の投与によって治療することができる疾患又は状態に罹患しているか又は罹患しやすい生物を指す。非限定的な例としては、ヒト、その他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、

イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、及びその他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。

【０１３３】

「疾患」又は「状態」は、本明細書で提供される化合物又は方法で治療することが可能な患者又は対象の存在状態又は健康状態を指す。いくつかの実施形態では、疾患は、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）に関係する（例えば、それによって生じる）疾患である。複数の実施形態では、疾患は、神経変性疾患である。実施形態では、疾患は、炎症性疾患である。実施形態では、疾患は、出血後脳炎である。実施形態では、疾患は、脱髄性疾患である。実施形態では、疾患は、多発性硬化症である。実施形態では、疾患は、線維性疾患である。実施形態では、疾患は、肺線維症である。実施形態では、疾患は、特発性肺線維症である。実施形態では、疾患は、がんである。実施形態では、疾患は、膠芽細胞腫である。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「神経変性疾患」という用語は、対象の神経系の機能が損なわれる疾患又は状態を指す。本明細書に記載の化合物、薬学的組成物、又は方法で治療され得る神経変性疾患の例としては、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（スピルマイヤー・フォークト・シェーグレン・バッテン（Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten）病としても知られる）、牛海綿状脳症（Bovine spongiform encephalopathy、ＢＳＥ）、カナバン病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、ＨＩＶ関連疾患、ケネディ病、クラベ病、クール、レヴィー小体認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症３型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調症（様々な特徴を持つ複数の種類）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、又は脊髄癆が挙げられる。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、「炎症性疾患」という用語は、異常な炎症（例えば、疾患を患っていない健常者などの対照と比較して炎症レベルが増加する）を特徴とする疾患又は状態を指す。炎症性疾患の例としては、自己免疫性疾患、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、重症筋無力症、若年発症糖尿病、１型真性糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤炎症性疾患、再灌流傷害、サルコイドーシス、移植拒絶、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、強皮症、及びアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「脱髄性疾患」という用語は、神経線維（例えば、脳、視神経、又は脊髄における）を取り囲む保護被覆（例えば、ミエリン鞘）への損傷を特徴とする任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、脱髄性疾患は、中枢神経系の脱髄性疾患である。実施形態では、脱髄性疾患は、多発性硬化症である。実施形態では、脱髄性疾患は、末梢神経系の脱髄性疾患である。

【０１３７】

本明細書で使用される場合、「線維性疾患」及び「線維症」という用語は、過剰な線維性結合組織の形成を特徴とする任意の疾患又は状態を指す。過剰な線維性結合組織の形成

は、修復プロセス又は反応プロセスに応答し得る。線維性疾患としては、肺線維症（例えば、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis、ＩＰＦ））、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis、ＮＡＳＨ））、骨髄線維症、皮膚線維症（例えば、強皮症）、眼線維症、縦隔線維症、心線維症、腎線維症、間質線維症、硬膜外線維症、上皮線維症、又は特発性線維症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

本明細書で使用される場合、「心血管障害」又は「心血管疾患」という用語は、その明白な通常の意味に従って使用される。実施形態では、本明細書に記載の化合物、薬学的組成物、又は方法で治療され得る心血管疾患としては、卒中、心不全、高血圧症、高血圧性心疾患、心筋梗塞、狭心症、頻脈、心筋症、リウマチ性心疾患、心筋症、心不整脈、先天性心疾患、心臓弁膜症、心炎、大動脈瘤、末梢動脈疾患、血栓塞栓症、及び静脈血栓症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）に見出される全種類のがん、新生物、又は悪性腫瘍を指し、白血病、リンパ腫、がん腫、及び肉腫を含む。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的ながんとしては、甲状腺がん、内分泌系がん、脳がん、乳がん、頸がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、黒色腫、中皮腫、卵巣がん、肉腫、胃がん、子宮がん、髄芽腫、結腸直腸がん、又は膵臓がんが挙げられる。更なる例としては、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形性膠芽細胞腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵インスラノーマ（insulanoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、食道がん、尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌若しくは外分泌膵臓新生物、甲状腺髄様がん、甲状腺髄様がん腫、黒色腫、結腸直腸がん、乳頭様甲状腺がん、肝細胞がん、又は前立腺がんが挙げられ得る。

【０１４０】

「白血病」という用語は、造血器官の進行性の悪性疾患を広く指し、一般に血液及び骨髄中での白血球及びそれらの前駆細胞の歪んだ増殖及び発達を特徴とする。白血病は、一般に、（１）疾患の期間及び特徴－急性又は慢性、（２）関与する細胞の種類、骨髄（骨髄性）、リンパ（リンパ行性）、又は単球、及び（３）血中の異常細胞数の増加又は非増加－白血病又は非白血病（亜白血病）に基づいて臨床的に分類される。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的な白血病としては、例えば、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人Ｔ細胞性白血病、非白血性白血病（aleukemic leukemia）、白血球性白血病、好塩基球性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄球性白血病、皮膚白血病、胎児性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血芽球性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ行性白血病、リンパ球系白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞性白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄球性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病（subleukemic leukemia）、又は未分化細胞白血病が挙げられる。

【０１４１】

本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、造血組織及びリンパ系組織に影響を及ぼすがんの群を指す。これは、主にリンパ節、脾臓、胸腺、及び骨髄に見られる血球であるリンパ球で発症する。２つの主な種類のリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病である。ホジキン病は、診断された全リンパ腫のおよそ１５％に相当する。こ

れは、リード・スタンバーグ悪性Ｂリンパ球と関連付けられるがんである。非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）は、がんが成長する速度及び関与する細胞の種類に基づいて分類され得る。ＮＨＬには、侵襲性（高悪性度）及び緩徐進行性（低悪性度）の種類のＮＨＬがある。関与する細胞の種類に基づいて、Ｂ細胞及びＴ細胞のＮＨＬがある。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的なＢ細胞リンパ腫としては、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性（単球性Ｂ細胞）リンパ腫、脾リンパ腫、びまん性大細胞Ｂリンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、又は前駆体Ｂリンパ芽球性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的なＴ細胞リンパ腫としては、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、末梢Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、菌状息肉腫、及び前駆体Ｔリンパ芽球性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４２】

「肉腫」という用語は、概して、胚生結合組織のような物質から構成され、概して線維性又は均質な物質中に埋め込まれた緊密に詰め込まれた細胞から構成される腫瘍を指す。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫、脂肪性肉腫、脂肪肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色肉腫、絨毛がん、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍性肉腫、子宮内膜肉腫、間質肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、Ｂ細胞免疫芽球性肉腫、リンパ腫、Ｔ細胞免疫芽球性肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性骨肉腫、網赤血球性肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢腫性肉腫、滑膜肉腫、又は毛細血管拡張性肉腫が挙げられる。

【０１４３】

「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の臓器のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると解釈される。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る黒色腫としては、例えば、末端黒子型黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、Ｓ９１黒色腫、ハーディング・パッセー（Harding-Passey）黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下（subungal）黒色腫、又は表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【０１４４】

「がん腫」という用語は、周囲組織に浸潤し、転移を生じる傾向のある上皮細胞から構成される悪性新生物を指す。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的ながん腫としては、例えば、甲状腺髄様がん、家族性甲状腺髄様がん、細葉細胞がん、腺房細胞がん、腺細胞がん、腺様嚢胞がん、腺腫性がん（carcinoma adenomatosum）、副腎皮質がん、肺胞がん、肺胞細胞がん、基底細胞がん、基底細胞がん（carcinoma basocellulare）、類基底細胞がん、基底有棘細胞がん、細気管支肺胞がん、細気管支がん、気管支原性がん、大脳様がん（cerebriform carcinoma）、胆管細胞がん、絨毛細胞がん、コロイド状がん、コメドがん、体がん（corpus carcinoma）、篩状がん、鎧状がん、皮膚がん、円筒状がん、円筒細胞がん、腺管がん、緻密性がん（carcinoma durum）、胎児性がん、脳様がん、類表皮がん、咽頭扁桃上皮がん、外方増殖性がん、潰瘍がん、繊維状がん、ゼラチン状がん、コロイド腺がん、巨細胞がん、巨細胞性がん、腺がん、顆粒膜細胞がん、毛母がん、血液様がん、肝細胞がん、ヒュルトレ細胞がん、ガラス様がん、副腎様がん、乳児性胎児性がん、上皮内がん（carcinoma in situ）、表皮内がん、上皮内がん、クロンペッカーがん（Krompecher's carcinoma）、Ｋｕｌｃｈｉｔｚｋｙ細胞がん、大細胞がん、レンズ状がん、レンズ性がん、脂肪腫性がん、リンパ上皮がん、髄様がん（carcinoma medullare）、髄様がん（medullary carcinoma）、黒色がん、軟性がん（carcinoma molle）、粘液性がん、粘液分泌性がん（carcinoma muciparum）、粘液細胞性がん、粘液性類表皮がん、粘液性がん（carcinoma mucosum）、粘膜がん、粘液腫様がん、上咽頭がん、燕麦細胞がん、骨化性が

ん、骨様がん、乳頭状がん、門脈周辺がん、前浸潤がん、有棘細胞がん、糊状がん、腎臓の腎細胞がん、貯蔵細胞がん、肉腫様がん、シュナイダーがん、硬性がん、陰嚢がん、印環細胞がん、単純がん、小細胞がん、ソラノイドがん（solanoid carcinoma）、球状細胞がん、紡錘体細胞がん、多孔性がん、扁平上皮がん、扁平上皮細胞がん、ストリングがん（string carcinoma）、毛細血管拡張性がん、毛細血管拡張様がん、移行上皮がん、結節性がん（carcinoma tuberosum）、結節状がん、疣状がん、又は絨毛性がんが挙げられる。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、「転移」、「転移性」、及び「転移性がん」という用語は、互換的に使用することができ、ある器官若しくは別の隣接しない器官又は体の一部からの、増殖性疾患又は障害、例えば、がんの広がりを指す。「転移性がん」は、「ＩＶ期がん」とも呼ばれる。がんは、原発性腫瘍、例えば、原発性乳がんと称される発生源部位、例えば乳房で発生する。原発性腫瘍又は発生部位における一部のがん細胞は、局所領域での周囲の正常組織に浸透及び浸潤する能力、並びに／又はリンパ系若しくは血管系の壁に浸透し、系を介して身体の他の部位及び組織へと循環する能力を獲得する。原発性腫瘍のがん細胞から形成された臨床的に検出可能な二次的な腫瘍は、転移性又は二次性腫瘍と呼ばれる。がん細胞が転移した場合、転移性腫瘍及びその細胞は元の腫瘍のものと同様であると推定される。したがって、肺がんが乳房に転移する場合、乳房の部位の二次性腫瘍は、異常な肺細胞からなり、異常な乳房細胞からなるのではない。乳房の二次性腫瘍は、転移性肺がんと称される。したがって、転移性がんという語句は、対象が、原発性腫瘍を有するか又は有していた、１つ以上の二次性腫瘍を有する疾患を指す。非転移性がん又は転移性ではないがんを有する対象という語句は、対象が原発性腫瘍を有するが１つ以上の二次性腫瘍を有しない疾患を指す。例えば、転移性肺がんは、原発性肺腫瘍の病歴を有するか又は病歴を有し、例えば乳房の第２の場所又は複数の場所に１つ以上の二次性腫瘍を有する対象における疾患を指す。

【０１４６】

「皮膚の転移」又は「皮膚転移」という用語は、皮膚における二次性悪性細胞成長を指し、悪性細胞は、原発性がん部位（例えば、乳房）に由来する。皮膚の転移では、原発性がん部位からのがん性細胞が皮膚に移動し、そこで分裂して病変を引き起こす可能性がある。皮膚の転移は、乳がん腫瘍から皮膚へのがん細胞の移動に起因する可能性がある。

【０１４７】

「内臓転移」という用語は、インテラル（interal）器官（例えば、心臓、肺、肝臓、膵臓、腸）又は体腔（例えば、胸膜、腹膜）における二次性悪性細胞成長を指し、悪性細胞は、原発性がん部位に由来する（例えば、頭頸部、肝臓、乳房）。内臓転移では、原発性がん部位からのがん性細胞が内臓に移動し、そこで分裂して病変を引き起こす可能性がある。内臓転移は、肝臓がん腫瘍又は頭頸部腫瘍から内臓へのがん細胞の移動に起因する可能性がある。

【０１４８】

本明細書で使用される場合、「ＬＰＡＲ１関連疾患」という用語は、ＬＰＡＲ１の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、神経変性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、炎症性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、出血後脳炎である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、脱髄性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、多発性硬化症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、線維性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、肺線維症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、特発性肺線維症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、がんである。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、膠芽細胞腫である。

【０１４９】

「薬物」という用語は、その一般的な意味に従って使用され、対象内又は対象に（例えば、対象又は患者の体内又は体表に）導入されたときに生理学的効果（例えば、有益な効

果、対象を治療するのに有用である）を有する物質を指す。薬物部分は、薬物のラジカルである。

【０１５０】

「検出可能な薬剤」、「検出可能な化合物」、「検出可能な標識」又は「検出可能な部分」は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、磁気共鳴画像法若しくは他の物理的手段によって検出可能な物質（例えば、元素）、分子又は組成物である。例えば、検出可能な薬剤には、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{45}Ｔｉ、^{47}Ｓｃ、^{52}Ｆｅ、^{59}Ｆｅ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{77}Ａｓ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｓｒ、^{89}Ｚｒ、^{94}Ｔｃ、^{94}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ、^{99}Ｍｏ、^{105}Ｐｄ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、$^{154-158}$Ｇｄ、^{161}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｅｒ、^{175}Ｌｕ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{189}Ｒｅ、^{194}Ｉｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{211}Ａｔ、^{211}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、Ｃｒ、Ｖ、Ｍｎ、Ｆｅ、Ｃｏ、Ｎｉ、Ｃｕ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｐｍ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、Ｌｕ、^{32}Ｐ、フルオロフォア（例えば、蛍光色素）、修飾オリゴヌクレオチド（例えば、参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２２０６３に記載されている部分）、高電子密度試薬、酵素（例えば、ＥＬＩＳＡで一般的に使用される）、ビオチン、ジゴキシゲニン、常磁性分子、常磁性ナノ粒子、超小型超常磁性酸化鉄（「ultrasmall superparamagnetic iron oxide、ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集体、超常磁性酸化鉄（「superparamagnetic iron oxide、ＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＳＰＩＯナノ粒子凝集体、単結晶酸化鉄ナノ粒子、単結晶酸化鉄、ナノ粒子造影剤、リポソーム、又はガドリニウムキレート（「Ｇｄ－キレート」）分子を含有するその他の送達媒体、ガドリニウム、放射性同位元素、放射性核種（例えば、炭素－１１、窒素－１３、酸素－１５、フッ素－１８、ルビジウム－８２）、フルオロデオキシグルコース（例えば、フッ素－１８標識）、任意のガンマ線放出放射性核種、陽電子放出放射性核種、放射性標識グルコース、放射性標識水、放射性標識アンモニア、生体コロイド、マイクロバブル（例えば、アルブミン、ガラクトース、脂質、及び／又はポリマーを含むマイクロバブルシェル；空気、重ガス、パーフルオロカーボン、窒素、オクタフルオロプロパン、パーフレクサン（perflexane）脂質ミクロスフェア、パーフルトレンなどを含むマイクロバブルガスコア）、ヨード造影剤（例えば、イオヘキソール、イオジキサノール、イオベルソル、イオパミドール、イオキシラン、イオプロミド、ジアトリゾエート、メトリゾエート、イオキサグレート）、硫酸バリウム、二酸化トリウム、金、金ナノ粒子、金ナノ粒子凝集体、フルオロフォア、２光子フルオロフォア、又はハプテン、及びタンパク質、又は、例えば、放射性標識をペプチド、又は標的ペプチドと特異的に反応する抗体に組み込むことによって検出可能になることができる他の実体が含まれる。

【０１５１】

本開示の実施形態による造影剤及び／又は標識剤として使用され得る放射性物質（例えば、放射性同位体）には、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{45}Ｔｉ、^{47}Ｓｃ、^{52}Ｆｅ、^{59}Ｆｅ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{77}Ａｓ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｓｒ、^{89}Ｚｒ、^{94}Ｔｃ、^{94}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ、^{99}Ｍｏ、^{105}Ｐｄ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、$^{154-158}$Ｇｄ、^{161}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｅｒ、^{175}Ｌｕ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{189}Ｒｅ、^{194}Ｉｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{211}Ａｔ、^{211}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、及び^{225}Ａｃが含まれるが、これらに限定されない。本開示の態様に従って追加の造影剤として使用することができる常磁性イオンとしては、遷移金属及びランタニド金属（例えば、原子番号が２１～２９、４２、４３、４４、又は５７～７１である金属）のイオンが挙げられるが、これらに限定されない。これらの金属には、Ｃｒ、Ｖ、Ｍｎ、Ｆｅ、Ｃｏ、Ｎｉ、Ｃｕ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｐｍ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、

Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、及びＬｕのイオンが含まれる。

【０１５２】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」は、対象への活性剤の投与及び対象による吸収を補助し、患者に重大な有害毒性作用を引き起こすことなく、本発明の組成物に含まれ得る物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、ＮａＣｌ、標準生理食塩水、乳酸リンゲル液、標準スクロース、標準グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、食塩水（リンゲル液など）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロース、又はデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、及び着色剤などが挙げられる。このような調製物は、滅菌され得、所望の場合、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び／又は本発明の化合物と有害に反応しない芳香物質などの助剤と混合し得る。当業者は、その他の薬学的賦形剤が、本発明において有用であることを認識するであろう。

【０１５３】

「調製物」という用語は、活性化合物と、カプセルを提供する担体としての封入材料との製剤を含むよう意図されており、そのカプセル中で、他の担体を有する又は有しない活性成分が担体に取り囲まれており、それゆえに、担体と会合している。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の値を含む、当業者がその特定の値に合理的に類似するとみなすであろう値の範囲を意味する。実施形態では、約は、当該技術分野で一般に許容される測定値を使用する標準偏差内を意味する。実施形態では、約は、特定の値の＋／－１０％に及ぶ範囲を意味する。実施形態では、約は、特定の値を含む。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、その単純かつ通常の意味に従って使用され、対象への、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、髄腔内、鼻腔内、若しくは皮下投与、又は徐放デバイス、例えば、小型浸透圧ポンプの移植を意味する。投与は非経口及び経粘膜（例えば、口腔、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、膣内、直腸内、又は経皮）を含む、任意の経路による。非経口投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内の投与が挙げられる。他の送達様式としては、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が挙げられるが、これらに限定されない。「同時投与」は、本明細書に記載の組成物が、１つ以上の追加の治療法、例えば、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、又は免疫療法などのがん療法の投与と同時に、直前に、又は直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に、単独で投与することも、同時投与することもできる。同時投与は、化合物（１つ超の化合物）を個別に又は組み合わせて同時投与又は連続して投与することを含むよう意図される。このため、調製物は、所望の場合、他の活性物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を低減するため）。本発明の組成物は、経皮的に送達することも、局所経路によって送達することも、アプリケータスティック、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ナノ粒子、ペースト、ゼリー、塗布剤、粉末、及びエアロゾルとして製剤化することもできる。

【０１５６】

本明細書に記載の化合物は、互いと組み合わせて、疾患関連細胞成分を発現する細胞と関連付けられる疾患の治療に有用であることが知られている他の活性剤と組み合わせて、又は単独では有効ではない可能性があるが活性剤の有効性に寄与し得る補助剤と組み合わせて、使用することができる。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、共投与には、第２の活性剤の０．５、１、２、４、６、８、

１０、１２、１６、２０、又は２４時間以内に１つの活性剤を投与することが含まれる。共投与には、２つの活性剤を同時に、ほぼ同時に（例えば、互いの約１、５、１０、１５、２０、又は３０分以内に）、又は任意の順序で連続して投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、共投与は、共製剤化、すなわち、両方の活性剤を含む単一の薬学的組成物を調製することによって達成することができる。他の実施形態では、活性剤は、別々に製剤化することができる。別の実施形態では、活性剤及び／又は補助剤は、互いに結合又はコンジュゲートさせてもよい。

【０１５８】

疾患の治療のための治療的使用において、本発明の薬学的組成物に利用される化合物は、毎日約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇの初期投薬量で投与されてもよい。約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、又は約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの日用量範囲を使用することができる。しかしながら、投薬量は、患者の必要条件、治療される状態の重症度、及び用いられる化合物又は薬物に応じて異なり得る。例えば、投薬量は、特定の患者で診断された疾患（例えば、多発性硬化症、線維性疾患、脳炎、又はがん）の種類及び病期を考慮して経験的に決定することができる。本発明に照らして、患者に投与される用量は、有益な治療応答を患者に経時的にもたらすのに十分なものであるべきである。用量のサイズは、特定の患者における化合物の投与に随伴するいずれかの有害な副作用の存在、性質、及び程度によっても決定されることになる。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、当業者の能力の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量未満であるより少ない投薬量から開始される。その後、投薬量を、環境下で最適な効果に達するまで少しずつ増加させる。便宜上、所望の場合、総日用量を分割し、１日の間に分割して投与してもよい。

【０１５９】

疾患（例えば、タンパク質関連疾患、細胞成分と関連付けられる疾患）に関連する物質又は物質の活性若しくは機能の文脈において、「関連」又は「と関連付けられる」という用語は、物質又は物質の活性若しくは機能によって、その疾患（例えば、多発性硬化症、線維性疾患、脳炎、又はがん）が（全体的に又は部分的に）引き起こされるか、又はその疾患の症状が（全体的に又は部分的に）引き起こされるか、あるいはその疾患の症状が、物質（例えば、細胞成分）を調節（例えば、阻害又は活性化）することによって治療され得ることを意味する。本明細書で使用される場合、疾患と関連付けられると説明されるものは、原因物質である場合、疾患の治療の標的であり得る。

【０１６０】

本明細書で使用される「異常な」という用語は、正常とは異なることを指す。酵素活性を説明するために使用される場合、異常とは、正常な対照又は正常な非疾患対照試料の平均よりも、大きい若しくは小さい活性を指す。異常な活性とは、疾患をもたらす活性の量を指してもよく、（例えば、化合物を投与するか、又は本明細書に記載の方法を使用することによって）異常な活性を正常な量又は非疾患関連量に戻すことにより、疾患又は１つ以上の症状の低減がもたらされる。

【０１６１】

「単離された」という用語は、核酸又はタンパク質に適用される場合、核酸又はタンパク質が天然の状態で関連する他の細胞成分を本質的に含まないことを意味する。これは、例えば、均一な状態であることができ、乾燥又は水溶液のいずれかであってもよい。純度及び均一性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動又は高速液体クロマトグラフィーなどの分析化学技術を使用して決定される。製剤中に主たる種として存在するタンパク質は、実質的に精製されている。

【０１６２】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによってコード化されたもの、並びに例えばヒドロキシプ

ロリン、γ－カルボキシグルタメート、及びＯ－ホスホセリンなど、後で修飾されるアミノ酸である。アミノ酸類似体とは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びＲ基に結合しているα炭素を有する化合物を指し、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムである。かかる類似体は、修飾Ｒ基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持している。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化合物を指す。「天然に存在しないアミノ酸」及び「非天然アミノ酸」という用語は、天然には見られないアミノ酸類似体、合成アミノ酸、及びアミノ酸模倣体を指す。

【０１６３】

アミノ酸は、本明細書では、それらの一般的に既知である３文字記号又はＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名委員会によって推奨される１文字記号のいずれかによって参照されてもよい。同様に、ヌクレオチドは、それらの一般的に認められている一文字コードによって参照されてもよい。

【０１６４】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために本明細書中で交換可能に使用され、ポリマーは、実施形態では、アミノ酸から構成されない部分に複合体化していてもよい。この用語は、１つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、並びに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに対して適用される。

【０１６５】

アミノ酸又はヌクレオチド塩基の「位置」は、Ｎ末端（又は５’末端）に対するその位置に基づいて、参照配列中の各アミノ酸（又はヌクレオチド塩基）を順次識別する番号によって示される。最適なアラインメントを決定する際に考慮しなければならない欠失、挿入、切断、融合などのため、一般に、単純にＮ末端からカウントすることによって決定される試験配列のアミノ酸残基数は、必ずしも参照配列の対応する位置の数と同じではない。例えば、バリアントが整列された参照配列と比べて欠失を有する場合、欠失部位には参照配列の位置に対応するバリアントのアミノ酸は存在しないことになる。整列された参照配列に挿入がある場合、その挿入は参照配列中の付番されたアミノ酸位置に対応しない。切断又は融合の場合、参照配列又は整列された配列のいずれかに、対応する配列のいずれのアミノ酸にも対応しないアミノ酸の区間が存在し得る。

【０１６６】

所与のアミノ酸又はポリヌクレオチド配列の付番の文脈で使用される場合、「参照して付番される」又は「対応する」という用語は、所与のアミノ酸又はポリヌクレオチド配列が参照配列と比較された場合の特定の参照配列の残基の付番を指す。

【０１６７】

「タンパク質複合体」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、追加の物質（例えば、別のタンパク質、タンパク質サブユニット、又は化合物）と関連付けられるタンパク質を指す。タンパク質複合体は、典型的には、定義された四次構造を有する。タンパク質と追加の物質との関連は、共有結合であってもよい。実施形態では、タンパク質と追加の物質（例えば、化合物）との間の会合は、非共有相互作用を介する。実施形態では、タンパク質複合体は、２つ以上のポリペプチド鎖の群を指す。タンパク質複合体中のタンパク質は、非共有タンパク質間相互作用によって連結する。タンパク質複合体の非限定的な例はプロテアソームである。

【０１６８】

「リゾホスファチジン酸受容体」又は「ＬＰＡＲ」という用語は、リゾホスファチジン酸（lysophosphatidic acid、ＬＰＡ）に対するＧタンパク質共役受容体のファミリーのうちの１つ以上を指す。実施形態では、ＬＰＡＲは、ＬＰＡＲ１、ＬＰＡＲ２、ＬＰ

ＡＲ３、ＬＰＡＲ４、ＬＰＡＲ５、及びＬＰＡＲ６を含む。

【０１６９】

「リゾホスファチジン酸受容体１」又は「ＬＰＡＲ１」という用語は、脂質シグナル伝達分子リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）を結合するＧタンパク質共役受容体（その相同体、アイソフォーム、及び機能的断片を含む）を指す。この用語は、（例えば、野生型ＬＰＡＲ１と比較して、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、若しくは１００％の活性の範囲内の）ＬＰＡＲ１活性を維持するそのＬＰＡＲ１バリアントの任意の組換え型又は天然型を含む。実施形態では、ＬＰＡＲ１遺伝子によってコードされるＬＰＡＲ１タンパク質は、Ｅｎｔｒｅｚ　１９０２、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｑ９２６３３、ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）ＮＰ＿００１３９２．２、又はＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）ＮＰ＿４７６５００．１に示されるか、又はそれに対応するアミノ酸配列を有する。実施形態では、ＬＰＡＲ１遺伝子は、ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）ＮＭ＿００１４０１．３又はＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）ＮＭ＿０５７１５９．２に記載されている核酸配列を有する。実施形態では、アミノ酸配列又は核酸配列は、本出願の出願時に既知の配列である。

【０１７０】

化合物又は薬剤に関する「選択的」又は「選択性」などは、特定の分子標的（例えば、タンパク質、酵素など）の活性を１つ以上の異なる分子標的よりも優先的に増加若しくは低減させる化合物又は薬剤の能力を指す（例えば、リゾホスファチジン酸受容体１（ＬＰＡＲ１）に対する選択性を有する化合物は、他のリゾホスファチジン酸受容体よりもＬＰＡＲ１を優先的に阻害する）。実施形態では、「リゾホスファチジン酸受容体１選択的化合物」又は「ＬＰＡＲ１選択的化合物」は、リゾホスファチジン酸受容体１（ＬＰＡＲ１）に対する選択性を有する化合物（例えば、本明細書に記載される化合物）を指す。実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）は、ＬＰＡＲ２、ＬＰＡＲ３、ＬＰＡＲ４、ＬＰＡＲ５、又はＬＰＡＲ６のうちの１つ以上よりもリゾホスファチジン酸受容体１（ＬＰＡＲ１）に対して約５倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、又は約１００倍選択的である。実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）は、ＬＰＡＲ２、ＬＰＡＲ３、ＬＰＡＲ４、ＬＰＡＲ５、又はＬＰＡＲ６のうちの１つ以上よりもリゾホスファチジン酸受容体１（ＬＰＡＲ１）に対して少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、又は少なくとも１００倍選択的である。

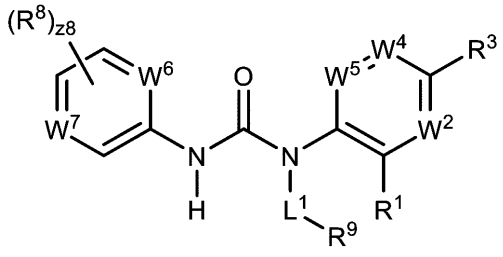
【０１７１】

ＩＩ．化合物

一態様では、下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、提供される：

【０１７２】

【化７】



(I)。

【０１７３】

L^1は、結合、又は置換若しくは非置換アルキレン（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、又はC_1～C_2）である。

【０１７４】

R^1は、置換又は非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、又はC_1～C_2）である。

【０１７５】
W^2は、Ｎ又はＣ（R^2）である。
【０１７６】
R^2は、水素、ハロゲン、－CX^2_3、－CHX^2_2、－CH_2X^2、－OCX^2_3、－OCH_2X^2、－$OCHX^2_2$、－ＣＮ、－$SO_{n2}R^{2D}$、－$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、－$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－$ONR^{2A}R^{2B}$、－$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、－$N(O)_{m2}$、－$NR^{2A}R^{2B}$、－$C(O)R^{2C}$、－$C(O)OR^{2C}$、－$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、－$OR^{2D}$、－$SR^{2D}$、－$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、－$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、－$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、－$NR^{2A}OR^{2C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。
【０１７７】
R^3は、水素、ハロゲン、－CX^3_3、－CHX^3_2、－CH_2X^3、－OCX^3_3、－OCH_2X^3、－$OCHX^3_2$、－ＣＮ、－$SO_{n3}R^{3D}$、－$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、－$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－$ONR^{3A}R^{3B}$、－$NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－$NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、－$N(O)_{m3}$、－$NR^{3A}R^{3B}$、－$C(O)R^{3C}$、－$C(O)OR^{3C}$、－$C(O)NR^{3A}R^{3B}$、－$OR^{3D}$、－$SR^{3D}$、－$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、－$NR^{3A}C(O)R^{3C}$、－$NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、－$NR^{3A}OR^{3C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。
【０１７８】
W^4は、Ｎ又はＣ（R^4）である。
【０１７９】
R^4は、水素、ハロゲン、－CX^4_3、－CHX^4_2、－CH_2X^4、－OCX^4_3、－OCH_2X^4、－$OCHX^4_2$、－ＣＮ、－$SO_{n4}R^{4D}$、－$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、－$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$ONR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$N(O)_{m4}$、－$NR^{4A}R^{4B}$、－$C(O)R^{4C}$、－$C(O)OR^{4C}$、－$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$OR^{4D}$、－$SR^{4D}$、－$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、－$NR^{4A}C(O)R^{4C}$、－$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、－$NR^{4A}OR^{4C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。
【０１８０】

W^5は、Ｎ又はＣ（R^5）である。

【０１８１】

R^5は、水素、ハロゲン、－CX^5_3、－CHX^5_2、－CH_2X^5、－OCX^5_3、－OCH_2X^5、－$OCHX^5_2$、－ＣＮ、－$SO_{n5}R^{5D}$、－$SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、－$NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$ONR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$N(O)_{m5}$、－$NR^{5A}R^{5B}$、－$C(O)R^{5C}$、－$C(O)OR^{5C}$、－$C(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$OR^{5D}$、－$SR^{5D}$、－$NR^{5A}SO_2R^{5D}$、－$NR^{5A}C(O)R^{5C}$、－$NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、－$NR^{5A}OR^{5C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。

【０１８２】

R^2及びR^3置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０１８３】

R^3及びR^4置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０１８４】

R^4及びR^5置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０１８５】

W^6は、Ｎ又はＣ（R^6）である。

【０１８６】

R^6は、水素、ハロゲン、－CX^6_3、－CHX^6_2、－CH_2X^6、－OCX^6_3、－OCH_2X^6、－$OCHX^6_2$、－ＣＮ、－$SO_{n6}R^{6D}$、－$SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、－$NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、－$ONR^{6A}R^{6B}$、－$NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、－$NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、－$N(O)_{m6}$、－$NR^{6A}R^{6B}$、－$C(O)R^{6C}$、－$C(O)OR^{6C}$、－$C(O)NR^{6A}R^{6B}$、－$OR^{6D}$、－$SR^{6D}$、－$NR^{6A}SO_2R^{6D}$、－$NR^{6A}C(O)R^{6C}$、－$NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、－$NR^{6A}OR^{6C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若

しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。

【０１８７】

W^7は、Ｎ、N^+-O^-、又はＣ（R^7）である。

【０１８８】

R^7は、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、－ＣＮ、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。

【０１８９】

R^8は、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、－ＣＮ、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、２つのR^8置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０１９０】

R^9は、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）である。

【０１９１】

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、及びR^{8D}は、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$

、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、若しくはＣ$_1$～Ｃ$_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、若しくはＣ$_5$～Ｃ$_6$）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、同じ窒素原子に結合したＲ^{2A}及びＲ^{2B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{3A}及びＲ^{3B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{4A}及びＲ^{4B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{5A}及びＲ^{5B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{6A}及びＲ^{6B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{7A}及びＲ^{7B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{8A}及びＲ^{8B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０１９２】

Ｘ^2、Ｘ^3、Ｘ^4、Ｘ^5、Ｘ^6、Ｘ^7、及びＸ^{8}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【０１９３】

記号ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、独立して、０～４の整数である。

【０１９４】

記号ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、及びｖ８は、独立して、１又は２である。

【０１９５】

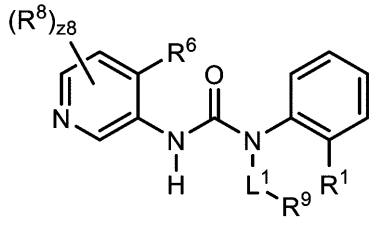
記号ｚ８は、０～３の整数である。

【０１９６】

実施形態では、化合物は、式：

【０１９７】

【化８】



（Ｉ－１ａ）

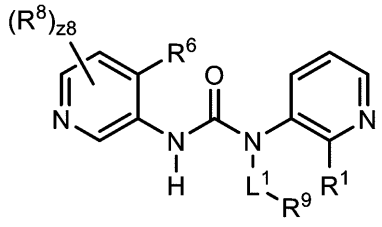
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０１９８】

実施形態では、化合物は、式：

【０１９９】

【化９】



（Ｉ－１ｂ）

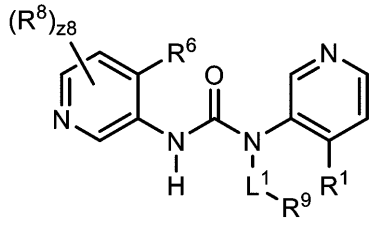
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２００】

実施形態では、化合物は、式：

【０２０１】

【化１０】



（Ｉ－１ｃ）

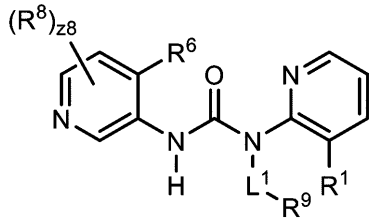
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２０２】

実施形態では、化合物は、式：

【０２０３】

【化１１】



（Ｉ－１ｄ）

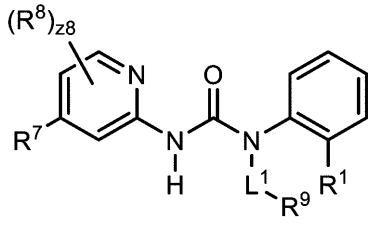
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２０４】

実施形態では、化合物は、式：

【０２０５】

【化１２】



（Ｉ－２ａ）

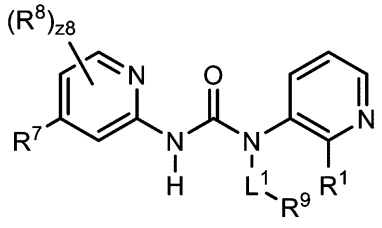
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２０６】

実施形態では、化合物は、式：

【０２０７】

【化１３】



（Ｉ－２ｂ）

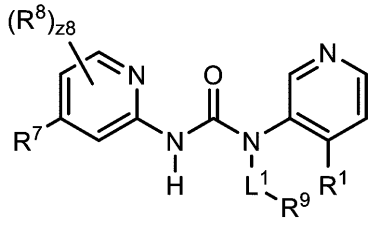
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２０８】

実施形態では、化合物は、式：

【０２０９】

【化１４】



（Ｉ－２ｃ）

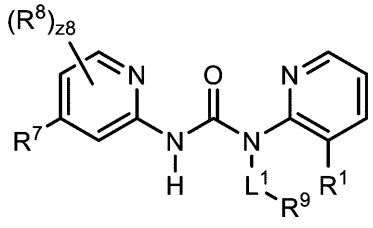
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２１０】

実施形態では、化合物は、式：

【０２１１】

【化１５】



（Ｉ－２ｄ）

を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記

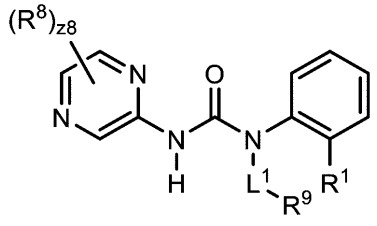
載されているとおりである。

【０２１２】

実施形態では、化合物は、式：

【０２１３】

【化１６】



（Ｉ－３ａ）

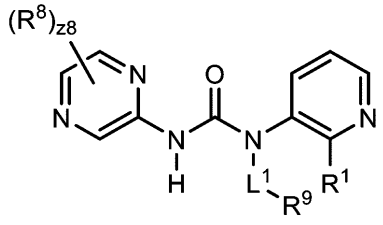
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２１４】

実施形態では、化合物は、式：

【０２１５】

【化１７】



（Ｉ－３ｂ）

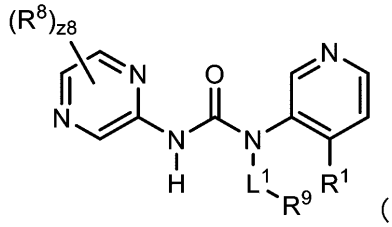
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２１６】

実施形態では、化合物は、式：

【０２１７】

【化１８】



（Ｉ－３ｃ）

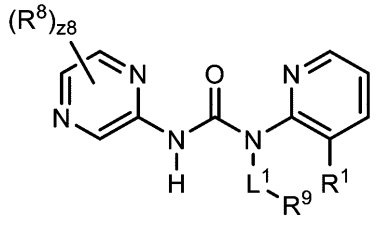
を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２１８】

実施形態では、化合物は、式：

【０２１９】

【化１９】



（Ｉ－３ｄ）

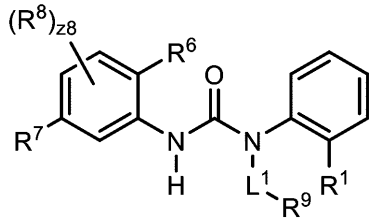
を有する。Ｌ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[8]、ｚ８、及びＲ[9]は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２２０】

実施形態では、化合物は、式：

【０２２１】

【化２０】



（Ｉ－４ａ）

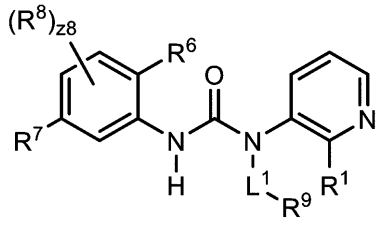
を有する。Ｌ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、ｚ８、及びＲ[9]は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２２２】

実施形態では、化合物は、式：

【０２２３】

【化２１】



（Ｉ－４ｂ）

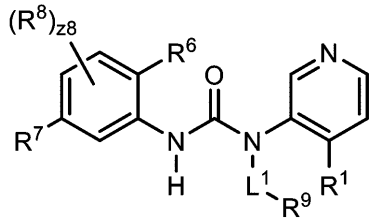
を有する。Ｌ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、ｚ８、及びＲ[9]は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２２４】

実施形態では、化合物は、式：

【０２２５】

【化２２】



（Ｉ－４ｃ）

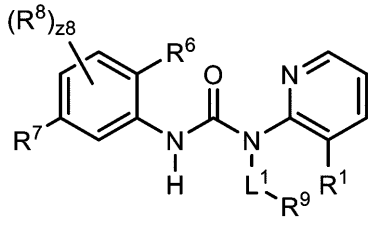
を有する。Ｌ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、ｚ８、及びＲ[9]は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２２６】

実施形態では、化合物は、式：

【０２２７】

【化２３】



（Ｉ－４ｄ）

を有する。Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２２８】

実施形態では、置換Ｒ^{1}（例えば、置換アルキル）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{1}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２２９】

実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{2}$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{3}$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換イソプロピル（すなわち、イソプロピル）である。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{4}$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換Ｃ$_{5}$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｎ－ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｔｅｒｔ－ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ネオペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換イソペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｓｅｃ－ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換３－ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換ｓｅｃ－イソペンチルである。実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換２－メチルブチルである。

【０２３０】

実施形態では、Ｗ^{2}は、Ｎである。実施形態では、Ｗ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{2}）である。実施形態では、Ｗ^{2}は、ＣＨである。

【０２３１】

実施形態では、Ｗ^{4}は、Ｎである。実施形態では、Ｗ^{4}は、Ｃ（Ｒ^{4}）である。実施形態では、Ｗ^{4}は、ＣＨである。

【０２３２】

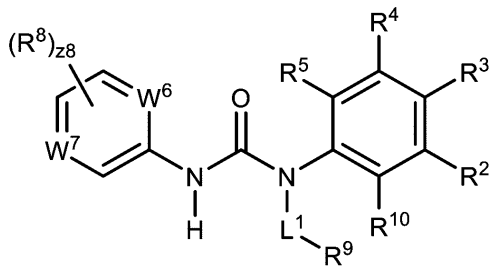
実施形態では、Ｗ^{5}は、Ｎである。実施形態では、Ｗ^{5}は、Ｃ（Ｒ^{5}）である。実施形態では、Ｗ^{5}は、ＣＨである。

【０２３３】

一態様では、下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、提供される：

【０２３４】

【化２４】

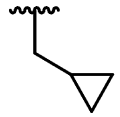


（II）。

Ｌ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｗ^{6}、Ｗ^{7}、Ｒ^{8}、ｚ８、及びＲ^{9}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。Ｗ^{6}又はＷ^{7}のうちの少なくとも１つはＮである。Ｗ^{6}がＣ（Ｒ^{6}）であるか、又はＷ^{7}がＣ（Ｒ^{7}）である場合、Ｒ^{10}は、水素ではない。Ｗ^{6}及びＷ^{7}が両方ともＮである場合、Ｒ^{3}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$ではない。Ｗ^{6}がＣＨであり、Ｗ^{7}がＮである場合、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【０２３５】

【化２５】



ではない。

【０２３６】

Ｒ^{10}は、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{10}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{10}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{10}、－ＯＣＸ$^{10}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{10}、－ＯＣＨＸ$^{10}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n10}$Ｒ^{10D}、－ＳＯ$_{v10}$ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＲ^{10C}ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＯＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{10C}ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m10}$、－ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10A}Ｒ^{10B}、－ＯＲ^{10D}、－ＳＲ^{10D}、－ＮＲ^{10A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10D}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10C}、－ＮＲ^{10A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10C}、－ＮＲ^{10A}ＯＲ^{10C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$、若しくはＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。

【０２３７】

Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$、若しくはＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$若しくはフェニル）、又は置換又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０２３８】

Ｒ^{10A}、Ｒ^{10B}、Ｒ^{10C}、及びＲ^{10D}は、独立して、水素、－ＣＣｌ$_{3}$、－ＣＢｒ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＩ$_{3}$、ＣＨＣｌ$_{2}$、－ＣＨＢｒ$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨＩ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＯＣＣｌ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＢｒ$_{3}$、－ＯＣＩ$_{3}$、－ＯＣＨＣｌ$_{2}$、－ＯＣＨＢｒ$_{2}$、－ＯＣＨＩ$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｂｒ

、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、若しくはＣ$_1$～Ｃ$_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、若しくはＣ$_5$～Ｃ$_6$）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０２３９】

Ｘ^{10}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【０２４０】

記号ｎ１０は、０～４の整数である。

【０２４１】

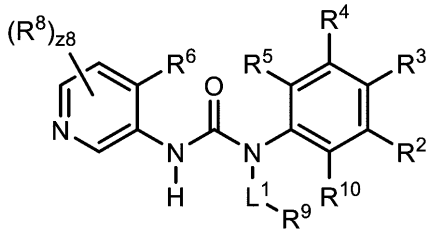
記号ｍ１０及びｖ１０は、独立して、１又は２である。

【０２４２】

実施形態では、化合物は、式：

【０２４３】

【化２６】



（II－1a）

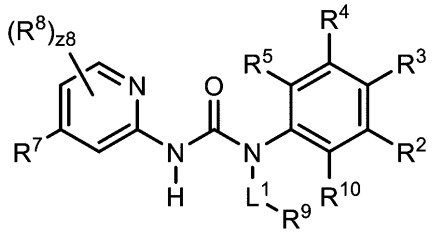
を有する。Ｌ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^8、ｚ８、Ｒ^9、及びＲ^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２４４】

実施形態では、化合物は、式：

【０２４５】

【化２７】



（II－2a）

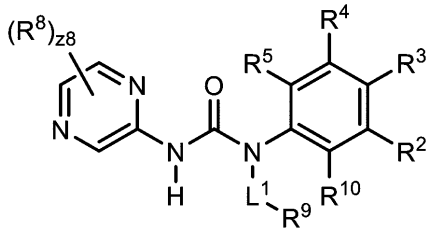
を有する。Ｌ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^7、Ｒ^8、ｚ８、Ｒ^9、及びＲ^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２４６】

実施形態では、化合物は、式：

【０２４７】

【化２８】



（II－3a）

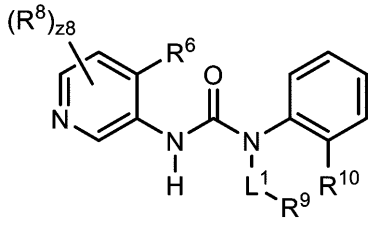
を有する。L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^8、z8、R^9、及びR^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２４８】

実施形態では、化合物は、式：

【０２４９】

【化２９】



（II－1b）

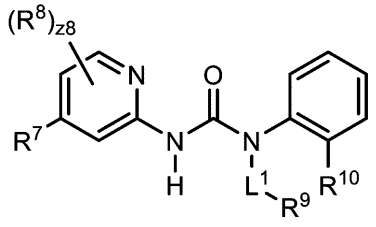
を有する。L^1、R^6、R^8、z8、R^9、及びR^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２５０】

実施形態では、化合物は、式：

【０２５１】

【化３０】



（II－2b）

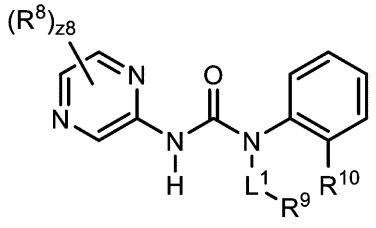
を有する。L^1、R^7、R^8、z8、R^9、及びR^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２５２】

実施形態では、化合物は、式：

【０２５３】

【化３１】



（II－3b）

を有する。L^1、R^8、z8、R^9、及びR^{10}は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０２５４】
実施形態では、置換Ｒ^{10}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{10}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{10}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２５５】
実施形態では、置換Ｒ^{10A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{10A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{10A}は、置換されている場合、それは少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10A}は、置換されている場合、それは少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10A}は、置換されている場合、それは少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２５６】
実施形態では、置換Ｒ^{10B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{10B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{10B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10B}は、置換されている場合、それは少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２５７】
実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{10A}及びＲ^{10B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（substituent group）で置換されている。

【０２５８】
実施形態では、置換Ｒ^{10C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール

）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{10C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{10C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{10C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{10C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２５９】

実施形態では、置換R^{10D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{10D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{10D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{10D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{10D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６０】

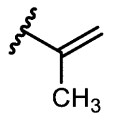
実施形態では、R^{10}は、水素、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－NHC（O）$NHNH_2$、－NHC（O）NH_2、－NO_2、－NH_2、－C（O）H、－C（O）OH、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２６１】

実施形態では、R^{10}は、水素、－CHF_2、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、R^{10}は、水素、－CHF_2、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、又は置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキルである。実施形態では、R^{10}は、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{10}は、水素である。実施形態では、R^{10}は、非置換C_1アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換メチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換C_2アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換エチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換C_3アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換プロピルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{10}は、非置換イソプロピル（すなわち、イソプロピル）である。実施形態では、R^{10}は、－CH（CD_3）$_2$である。実施形態では、R^{10}は、

【０２６２】

【化３２】



である。実施形態では、R^{10}は、非置換C_4アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ブチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態

では、R^{10}は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換C_5アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｎ－ペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｔｅｒｔ－ペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ネオペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換イソペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｓｅｃ－ペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換３－ペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ｓｅｃ－イソペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換２－メチルブチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換C_6アルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{10}は、置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{10}は、置換２～６員ヘテロアルキルである。実施形態では、R^{10}は、－ＣＨ（CH_3）ＯＣH_3である。実施形態では、R^{10}は、－ＣＦ（CH_3）$_2$である。実施形態では、R^{10}は、－Ｃ（CH_3）$_2$（ＯＨ）である。実施形態では、R^{10}は、－ＣＨ（CH_3）（CH_2OH）である。実施形態では、R^{10}は、－ＣＨF_2である。実施形態では、R^{10}は、非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロブチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロヘプチルである。実施形態では、R^{10}は、非置換シクロオクチルである。

【０２６３】

実施形態では、置換R^2（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^2が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^2は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^2は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^2は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６４】

実施形態では、置換R^{2A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{2A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{2A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{2A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{2A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６５】

実施形態では、置換R^{2B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{2B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{2B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{2B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{2B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６６】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環（例えば、置換ヘテロシクロアルキル及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０２６７】

実施形態では、置換R^{2C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{2C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{2C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{2C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{2C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６８】

実施形態では、置換R^{2D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{2D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{2D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{2D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{2D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２６９】

実施形態では、R^{2}は、水素、ハロゲン、$-CX^{2}_{3}$、$-CHX^{2}_{2}$、$-CH_{2}X^{2}$、$-OCX^{2}_{3}$、$-OCH_{2}X^{2}$、$-OCHX^{2}_{2}$、$-CN$、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-SR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_{2}R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２７０】

実施形態では、R^{2}は、水素、ハロゲン、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、

－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２７１】

実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２７２】

実施形態では、Ｒ^{2}は、水素又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換メチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換ヘキシルである。

【０２７３】

実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

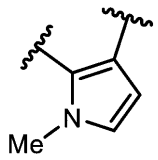
【０２７４】

実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基は、任意に連結して、置換又は非置換ヘテロアリールを形成し得る。実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基は、任意に連結して、置換又は非置換５～６員ヘテロアリールを形成し得る。実施形態では、Ｒ^{10}及びＲ^{2}置換基は、任意に連結して、メチル置換５～６員ヘテロアリールを形成し得る。実施形態では、Ｒ^1

^{0}及びR^{2}置換基は、任意に連結して、

【０２７５】

【化３３】



を形成し得る。

【０２７６】

実施形態では、置換R^{3}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{3}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{3}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{3}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{3}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２７７】

実施形態では、置換R^{3A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{3A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{3A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{3A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{3A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２７８】

実施形態では、置換R^{3B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{3B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{3B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{3B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{3B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２７９】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環（例えば、置換ヘテロシクロアルキル及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は

、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０２８０】

実施形態では、置換R^{3C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{3C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{3C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{3C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{3C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２８１】

実施形態では、置換R^{3D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{3D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{3D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{3D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{3D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２８２】

実施形態では、R^3は、水素、ハロゲン、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、$-CN$、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２８３】

実施形態では、R^3は、水素、ハロゲン、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-CN$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２８４】

実施形態では、R^3は、水素、ハロゲン、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI$

$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２８５】

実施形態では、Ｒ^{3}は、水素又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換メチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{3}は、非置換ヘキシルである。

【０２８６】

実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０２８７】

実施形態では、置換Ｒ^4（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{4}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{4}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{4}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{4}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２８８】

実施形態では、置換Ｒ^{4A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{4A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換

される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{4A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{4A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{4A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２８９】

実施形態では、置換R^{4B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{4B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{4B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{4B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{4B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２９０】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０２９１】

実施形態では、置換R^{4C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{4C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{4C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{4C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{4C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２９２】

実施形態では、置換R^{4D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{4D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{4D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{4D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ

限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{4D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２９３】

実施形態では、R^4は、水素、ハロゲン、－CX^4_3、－CHX^4_2、－CH_2X^4、－OCX^4_3、－OCH_2X^4、－$OCHX^4_2$、－CN、－$SO_{n4}R^{4D}$、－$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、－NHC（O）$NR^{4A}R^{4B}$、－$NR^{4A}R^{4B}$、－C（O）R^{4C}、－C（O）OR^{4C}、－C（O）$NR^{4A}R^{4B}$、－OR^{4D}、－SR^{4D}、－$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、－$NR^{4A}C$（O）R^{4C}、－$NR^{4A}C$（O）OR^{4C}、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２９４】

実施形態では、R^4は、水素、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－NHNH_2、－ONH_2、－NHC（O）NHNH_2、－NHC（O）NH_2、－NO_2、－NH_2、－C（O）H、－C（O）OH、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－NHOH、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２９５】

実施形態では、R^4は、水素、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－NHC（O）NH_2、－NH_2、－C（O）H、－C（O）OH、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－NHC（O）H、－NHC（O）OH、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０２９６】

実施形態では、R^4は、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^4は、水素である。実施形態では、R^4は、非置換メチルである。実施形態では、R^4は、非置換エチルである。実施形態では、R^4は、非置換プロピルである。実施形態では、R^4は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^4は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^4は、非置換ブチルである。実施形態では、R^4は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^4は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^4は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^4は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^4は、非置換ヘキシルである。

【０２９７】

実施形態では、R^3及びR^4置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、R^3及びR^4置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-li

mited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^3及びR^4置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、R^3及びR^4置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、R^3及びR^4置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０２９８】

実施形態では、置換R^5（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^5が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^5は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^5は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^5は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０２９９】

実施形態では、置換R^{5A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{5A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{5A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{5A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{5A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３００】

実施形態では、置換R^{5B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{5B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{5B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{5B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{5B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３０１】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が結合

する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が結合する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が結合する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３０２】

実施形態では、置換R^{5C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{5C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{5C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{5C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{5C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３０３】

実施形態では、置換R^{5D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{5D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{5D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{5D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{5D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３０４】

実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、$-CN$、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３０５】

実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-CN$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３０６】

実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI$

$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３０７】

実施形態では、Ｒ^{5}は、水素又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換メチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{5}は、非置換ヘキシルである。

【０３０８】

実施形態では、Ｒ^{4}及びＲ^{5}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、Ｒ^{4}及びＲ^{5}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{4}及びＲ^{5}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、２つのＲ^{4}及びＲ^{5}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、Ｒ^{4}及びＲ^{5}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３０９】

実施形態では、Ｗ^{6}は、Ｎである。実施形態では、Ｗ^{6}は、Ｃ（Ｒ^6）である。実施形態では、Ｗ^{6}は、ＣＨである。

【０３１０】

実施形態では、置換Ｒ^6（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{6}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３１１】

実施形態では、置換Ｒ^{6A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロ

アルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{6A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{6A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{6A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{6A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３１２】

実施形態では、置換R^{6B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{6B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{6B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{6B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{6B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３１３】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３１４】

実施形態では、置換R^{6C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{6C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{6C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{6C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{6C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３１５】

実施形態では、置換R^{6D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{6D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換

される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{6D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{6D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{6D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３１６】

実施形態では、R^{6}は、水素、ハロゲン、$-CX^{6}_{3}$、$-CHX^{6}_{2}$、$-CH_{2}X^{6}$、$-OCX^{6}_{3}$、$-OCH_{2}X^{6}$、$-OCHX^{6}_{2}$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_{2}R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３１７】

実施形態では、R^{6}は、水素、ハロゲン、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、$-OCHBr_{2}$、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHNH_{2}$、$-ONH_{2}$、$-NHC(O)NHNH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NO_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３１８】

実施形態では、R^{6}は、水素、ハロゲン、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、$-OCHBr_{2}$、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

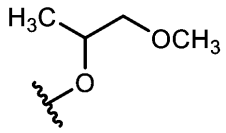
【０３１９】

実施形態では、R^{6}は、水素、$-OCHF_{2}$、非置換C_{1}～C_{6}アルキル、又は非置換２～６員ヘテロアルキルである。実施形態では、R^{6}は、水素である。実施形態では、R^{6}は、$-OCHF_{2}$である。実施形態では、R^{6}は、非置換メチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換エチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換プロピルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{6}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ブチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{6}は、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{6}は、非置換メトキシである。実施形態では、R^{6}は、非置換エトキシである。実施形態では、R^{6}は、非置換プロポキシである。実施形態では、R^{6}は、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、R^{6}は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、R^{6}は、$-OCD_{3}$である。実

施形態では、R^6は、非置換ブトキシである。実施形態では、R^6は、

【０３２０】

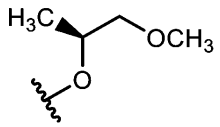
【化３４】



である。実施形態では、R^6は、

【０３２１】

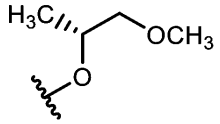
【化３５】



である。実施形態では、R^6は、

【０３２２】

【化３６】



である。

【０３２３】

実施形態では、W^7は、Ｎである。実施形態では、W^7は、N^+-O^-である。実施形態では、W^7は、Ｃ（R^7）である。実施形態では、W^7は、ＣＨである。

【０３２４】

実施形態では、置換R^7（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^7が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^7は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^7は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^7は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３２５】

実施形態では、置換R^{7A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{7A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{7A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{7A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{7A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３２６】

実施形態では、置換R^{7B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置

換R^{7B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{7B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{7B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{7B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３２７】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３２８】

実施形態では、置換R^{7C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{7C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{7C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{7C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{7C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３２９】

実施形態では、置換R^{7D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{7D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{7D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{7D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{7D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３３０】

実施形態では、R^{7}は、水素、ハロゲン、$-CX^{7}_{3}$、$-CHX^{7}_{2}$、$-CH_{2}X^{7}$、$-OCX^{7}_{3}$、$-OCH_{2}X^{7}$、$-OCHX^{7}_{2}$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_{2}R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置

換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３３１】

実施形態では、R^7は、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３３２】

実施形態では、R^7は、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３３３】

実施形態では、R^7は、水素、ハロゲン、－ＯＣＨＦ$_2$、又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、R^7は、水素である。実施形態では、R^7は、ハロゲンである。実施形態では、R^7は、－Ｆである。実施形態では、R^7は、－Ｃｌである。実施形態では、R^7は、－Ｂｒである。実施形態では、R^7は、－ＯＣＨＦ$_2$である。実施形態では、R^7は、非置換メチルである。実施形態では、R^7は、非置換エチルである。実施形態では、R^7は、非置換プロピルである。実施形態では、R^7は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^7は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^7は、非置換ブチルである。実施形態では、R^7は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^7は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^7は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^7は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^7は、非置換ヘキシルである。

【０３３４】

実施形態では、置換R^8（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^8が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^8は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^8は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^8は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３３５】

実施形態では、置換R^{8A}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）

は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8A}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{8A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３３６】

実施形態では、置換R^{8B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{8B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３３７】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３３８】

実施形態では、置換R^{8C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{8C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３３９】

実施形態では、置換R^{8D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってい

てもよい。実施形態では、R^{8D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３４０】

実施形態では、R^{8}は、独立して、ハロゲン、$-CX^{8}_{3}$、$-CHX^{8}_{2}$、$-CH_{2}X^{8}$、$-OCX^{8}_{3}$、$-OCH_{2}X^{8}$、$-OCHX^{8}_{2}$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_{2}R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのR^{8}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【０３４１】

実施形態では、R^{8}は、独立して、ハロゲン、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、$-OCHBr_{2}$、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHNH_{2}$、$-ONH_{2}$、$-NHC(O)NHNH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NO_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３４２】

実施形態では、R^{8}は、独立して、ハロゲン、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、$-OCHBr_{2}$、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３４３】

実施形態では、R^{8}は、独立して、ハロゲン、$-CF_{3}$、$-CHF_{2}$、$-CN$、$-OCHF_{2}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-OR^{8D}$、非置換C_{1}～C_{6}アルキル、非置換２～８員ヘテロアルキル、非置換C_{3}～C_{8}シクロアルキル、又は非置換フェニルである。

【０３４４】

実施形態では、R^{8C}は、独立して、水素又は非置換C_{1}～C_{6}アルキルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、水素である。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{8C}

は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{8C}は、独立して、非置換ヘキシルである。

【０３４５】

実施形態では、R^{8D}は、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、水素である。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{8D}は、独立して、非置換ヘキシルである。

【０３４６】

実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－$OCHF_2$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）CH_2OCH_3、－OCH_2CHF_2、非置換メチル、非置換シクロプロピル、又は非置換フェニルである。

【０３４７】

実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－$OCHF_2$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）CH_2OCH_3、－OCH_2CHF_2、置換若しくは非置換メチル、非置換シクロプロピル、又は非置換フェニルである。

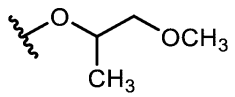
【０３４８】

実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｆである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｃｌである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｂｒである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－CF_3である。実施形態では、R^{8}は、独立して、－CHF_2である。実施形態では、R^{8}は、独立して、－ＯＨである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－ＣＮである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｈである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）OCH_3である。実施形態では、R^{8}は、独立して、－$OCHF_2$である。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{8}は、独立して、－CH_2－（非置換フェニル）である。実施形態では、R^{8}は、独

立して、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、R^8は、独立して、－ＯＣＤ$_3$である。実施形態では、R^8は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換ブトキシである。実施形態では、R^8は、独立して、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。実施形態では、R^8は、独立して、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$である。実施形態では、R^8は、独立して、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。実施形態では、R^8は、独立して、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆである。実施形態では、R^8は、独立して、

【０３４９】

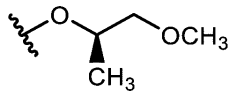
【化３７】



である。実施形態では、R^8は、独立して、

【０３５０】

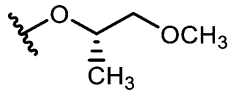
【化３８】



である。実施形態では、R^8は、独立して、

【０３５１】

【化３９】



である。実施形態では、R^8は、独立して、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換シクロプロピルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換シクロブチルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換シクロペンチルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、R^8は、独立して、非置換フェニルである。

【０３５２】

実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_3$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_4$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_5$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_6$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_7$シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^8置換基は、連結して、非置換Ｃ$_8$シクロアルキルを形成する。

【０３５３】

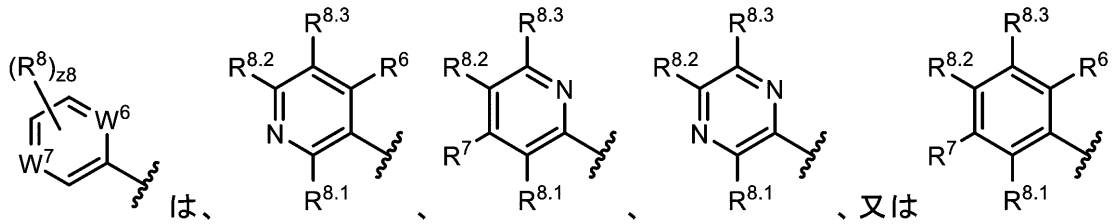
実施形態では、ｚ８は、０である。実施形態では、ｚ８は、１である。実施形態では、ｚ８は、２である。実施形態では、ｚ８は、３である。

【０３５４】

実施形態では、

【０３５５】

【化４０】



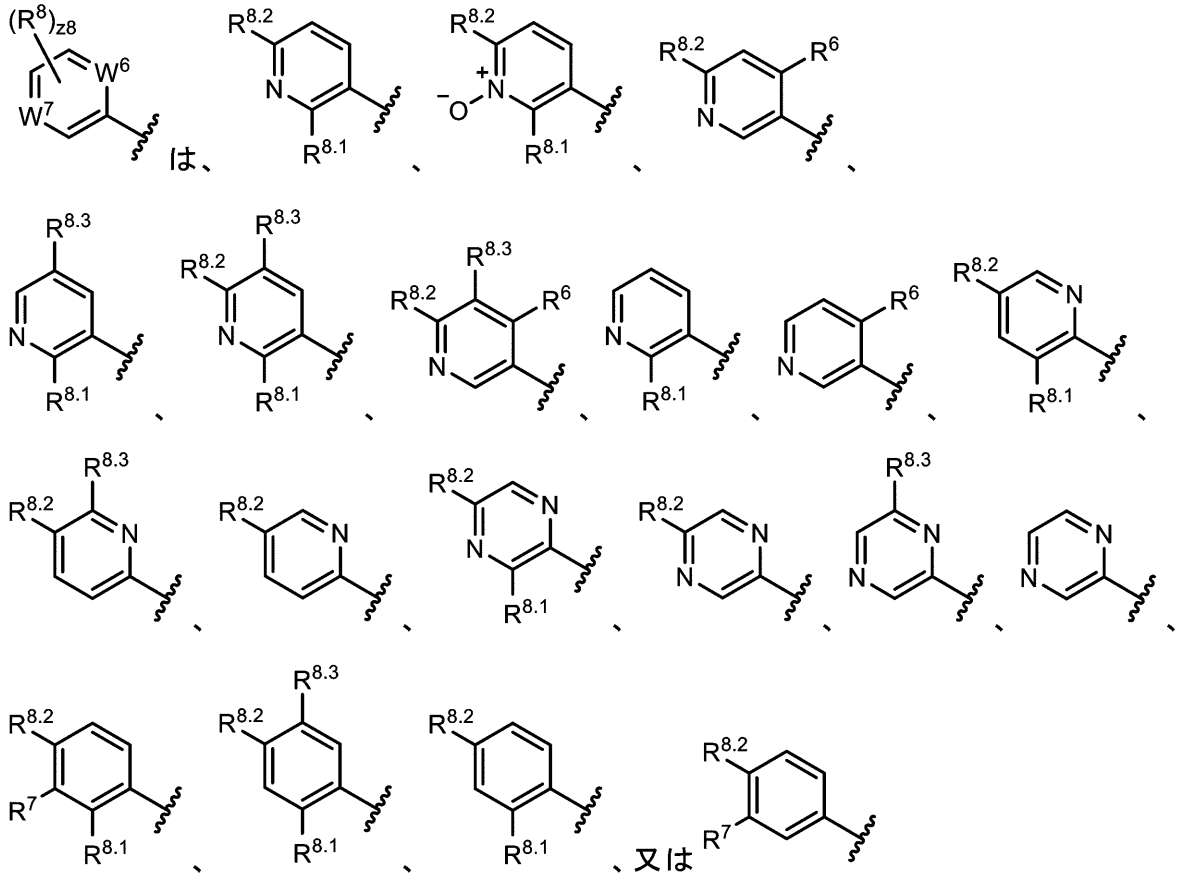
であり、式中、R^6及びR^7は、実施形態を含む本明細に記載のとおりである。$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$は、独立して、水素、又は実施形態を含む本明細書に記載のR^8の任意の値である。

【０３５６】

実施形態では、

【０３５７】

【化４１】



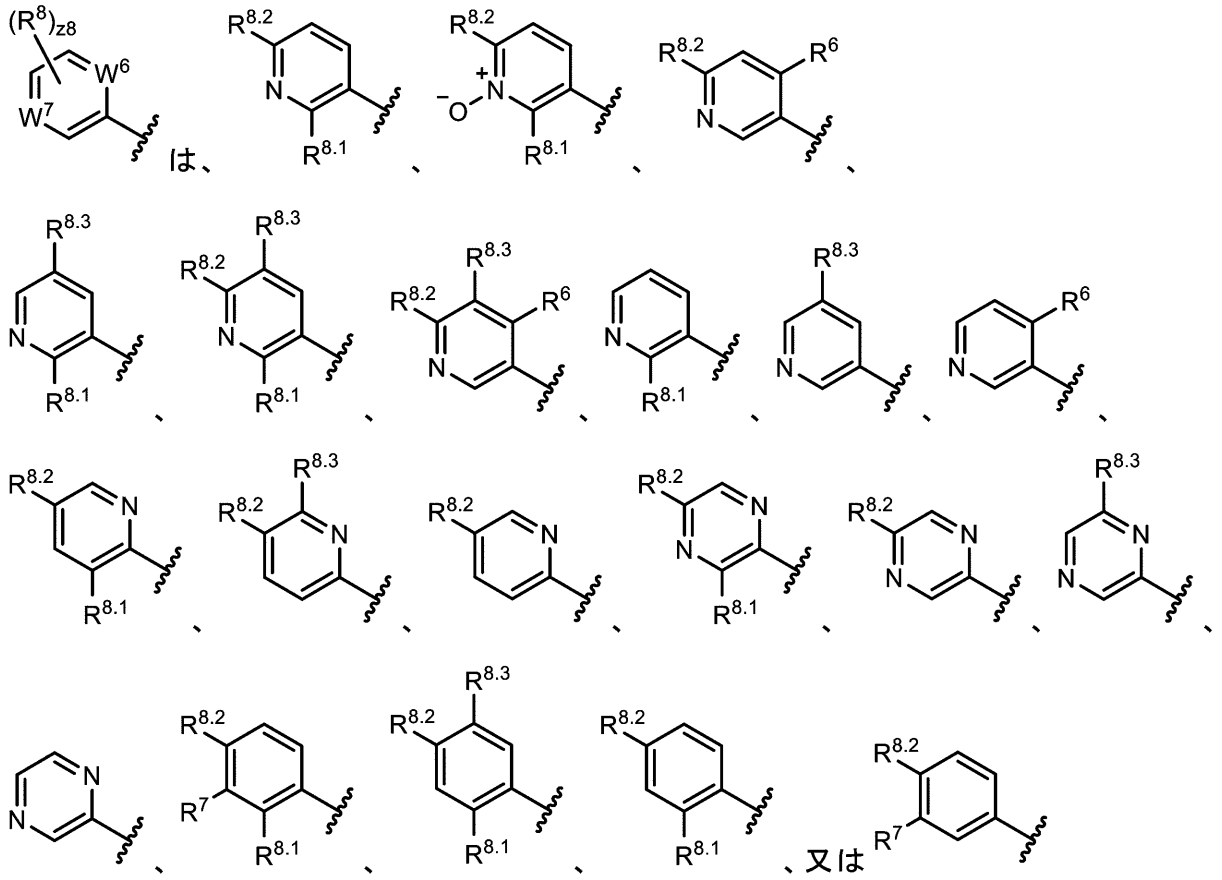
であり、式中、R^6及びR^7は、実施形態を含む本明細書に記載されるとおりである。$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$は、独立して、水素、又は実施形態を含む本明細書に記載のR^8の任意の値である。

【０３５８】

実施形態では、

【０３５９】

【化４２】



であり、式中、R^{6}及びR^{7}は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。R^{8}・^{1}、R^{8}・^{2}、及びR^{8}・^{3}は、独立して、水素、又は実施形態を含む本明細書に記載のR^{8}の任意の値である。

【０３６０】

実施形態では、置換R^{8}・^{1}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8}・^{1}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{8}・^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8}・^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8}・^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３６１】

実施形態では、置換R^{8}・^{2}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{8}・^{2}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{8}・^{2}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{8}・^{2}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{8}・^{2}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３６２】

実施形態では、置換R^{8}・^{3}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シク

ロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換$R^{8\cdot3}$が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０３６３】

実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環（例えば、置換シクロアルキル及び／又は置換ヘテロシクロアルキル）は、少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換されており、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０３６４】

実施形態では、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$は、独立して、水素、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換又は非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０３６５】

実施形態では、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$は、独立して、水素、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、

－ＮＲ^{8A}Ｒ^{8B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{8C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{8A}Ｒ^{8B}、－ＯＲ^{8D}、－ＳＲ^{8D}、－ＮＲ^{8A}ＳＯ$_2$Ｒ^{8D}、－ＮＲ^{8A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8C}、－ＮＲ^{8A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{8C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、Ｒ$^{8・2}$及びＲ$^{8・3}$置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得る。

【０３６６】

実施形態では、Ｒ$^{8・1}$、Ｒ$^{8・2}$、及びＲ$^{8・3}$は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０３６７】

実施形態では、Ｒ$^{8・1}$、Ｒ$^{8・2}$、及びＲ$^{8・3}$は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

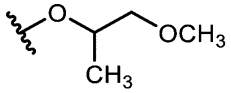
【０３６８】

実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－Ｆである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－Ｃｌである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－Ｂｒである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－ＣＦ$_3$である。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－ＣＨＦ$_2$である。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－ＣＮである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｈである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$である。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、－ＯＣＨＦ$_2$である。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換メチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換イソプロピルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ヘキシルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、置換メチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、置換エチルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、置換プロピルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ$^{8・1}$は、置換イソプロピルである。

実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換ｎ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換イソブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換ペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換ヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-CH_2-$（非置換フェニル）である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換メトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-OCD_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換エトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換ブトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-CH_2OCH_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-OCH_2CF_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-OCH_2CHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、$-OCH_2CH_2F$である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、

【０３６９】

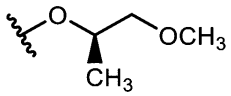
【化４３】



である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、

【０３７０】

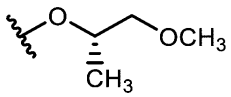
【化４４】



である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、

【０３７１】

【化４５】



である。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換シクロブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot1}$は、非置換フェニルである。

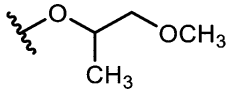
【０３７２】

実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－Ｆである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－Ｃｌである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－Ｂｒである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、$-CF_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、$-CHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－ＣＮである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｈである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、－Ｃ（Ｏ）OCH_3である。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、$-OCHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換メチルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換エチルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換イソプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換イソブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot2}$は、非置換ｔｅｒｔ－ブ

チルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換ペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換ヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換メチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換エチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ｎ－プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換イソプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ｎ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換イソブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換ヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-CH_2-$（非置換フェニル）である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換メトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-OCD_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換エトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換ブトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-CH_2OCH_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-OCH_2CF_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-OCH_2CHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、$-OCH_2CH_2F$である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、

【０３７３】

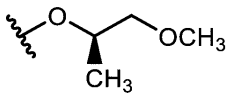
【化４６】



である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、

【０３７４】

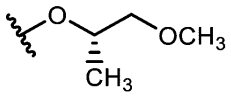
【化４７】



である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、

【０３７５】

【化４８】



である。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換シクロブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$は、非置換フェニルである。

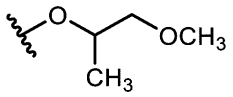
【０３７６】

実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、－Ｆである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、－Ｃｌである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、－Ｂｒである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、$-CF_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、$-CHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、－ＣＮである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｈである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、$-C(O)OCH_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、$-OCHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot 3}$は、非置換メ

チルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換エチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換イソプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換イソブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換メチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換エチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ｎ－プロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換イソプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ｎ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換イソブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換ヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-CH_2-$（非置換フェニル）である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換メトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-OCD_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換エトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換ブトキシである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-CH_2OCH_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-OCH_2CF_3$である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-OCH_2CHF_2$である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、$-OCH_2CH_2F$である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、

【０３７７】

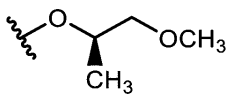
【化４９】



である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、

【０３７８】

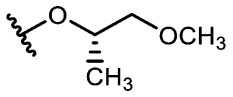
【化５０】



である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、

【０３７９】

【化５１】



である。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換シクロブチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、$R^{8\cdot3}$は、非置換フェニルである。

【０３８０】

実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基は、連結して、非置換C_3～C_8シクロアル

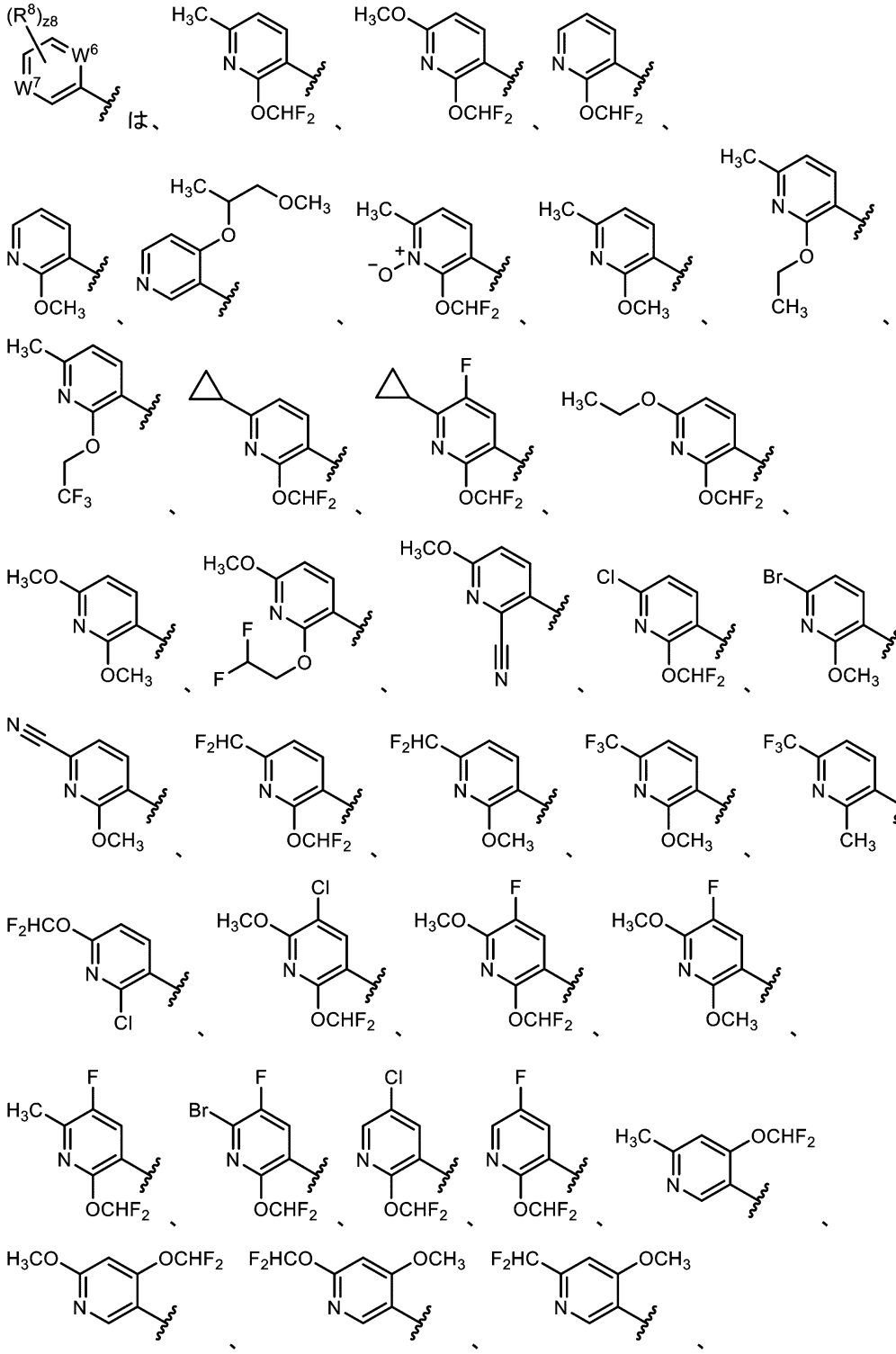
キルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_3シクロアルキルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_4シクロアルキルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_5シクロアルキルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_6シクロアルキルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_7シクロアルキルを形成する。実施形態では、$R^{8\cdot 2}$及び$R^{8\cdot 3}$置換基は、連結して、非置換C_8シクロアルキルを形成する。

【０３８１】

実施形態では、

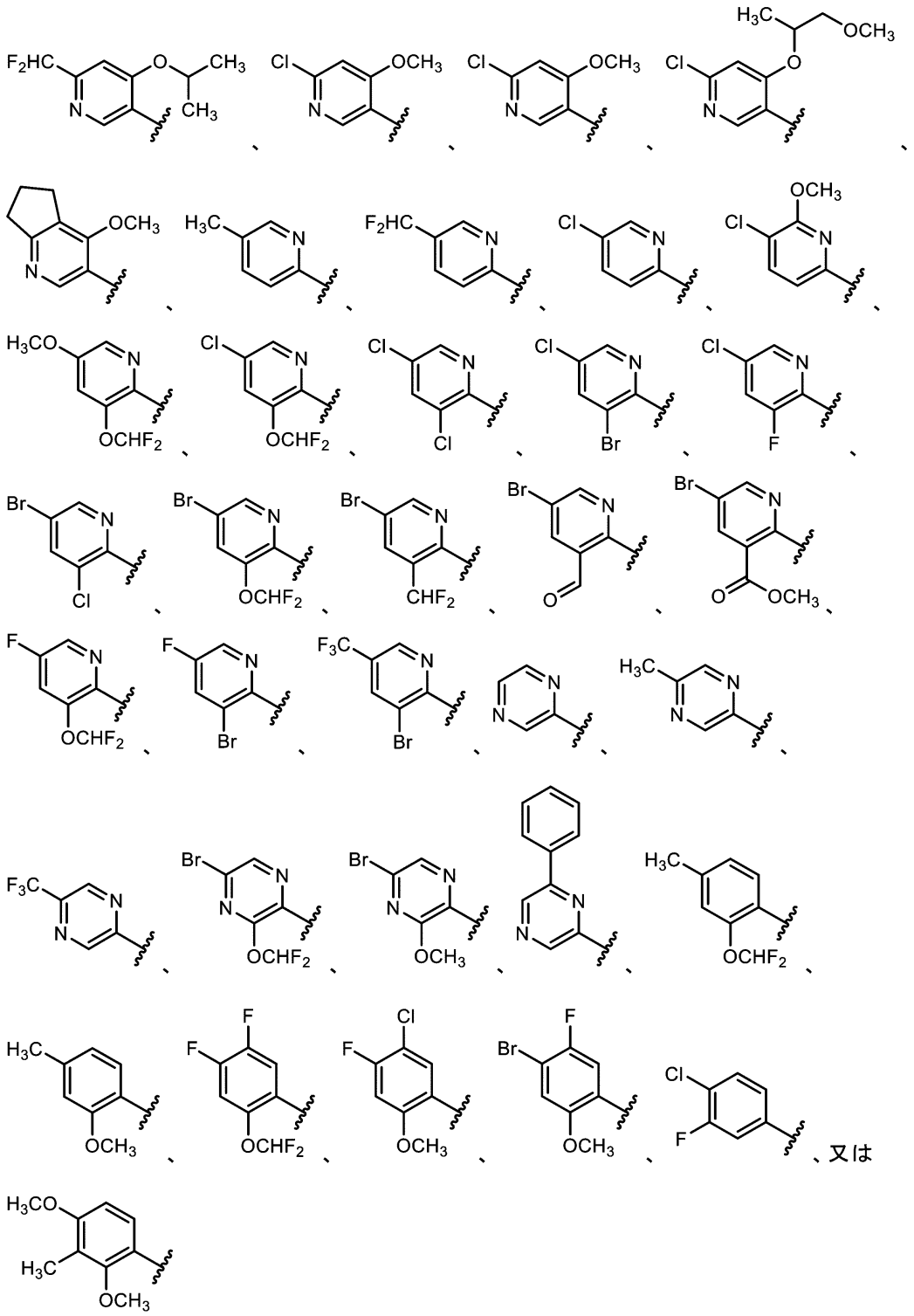
【０３８２】

【化５２】



【０３８３】

【化５３】



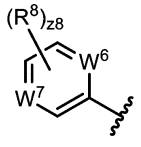
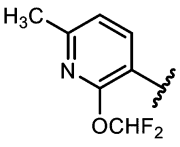
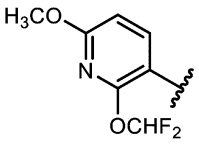
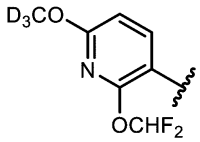
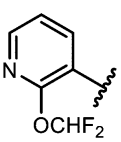
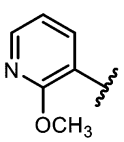
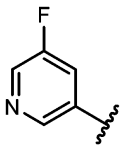
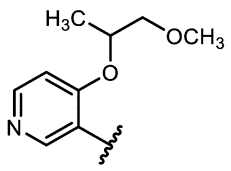
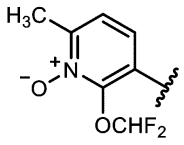
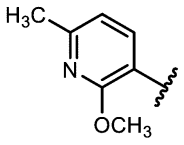
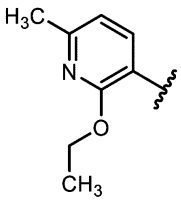
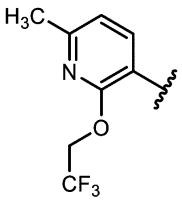
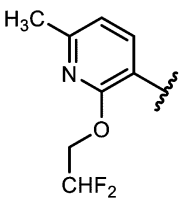
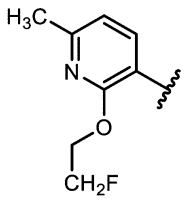
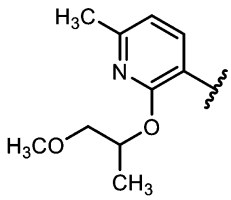
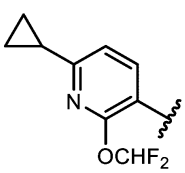
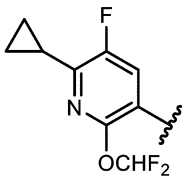
である。

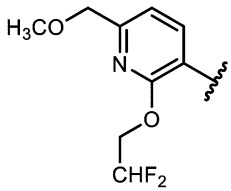
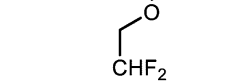
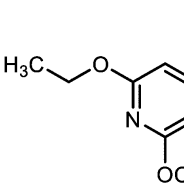
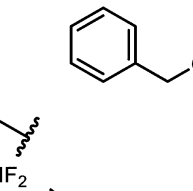
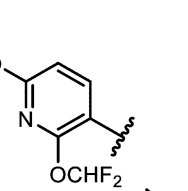
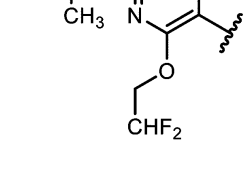
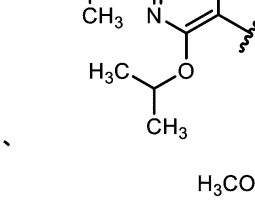
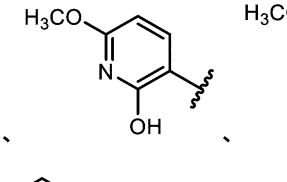
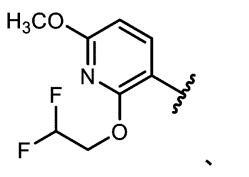
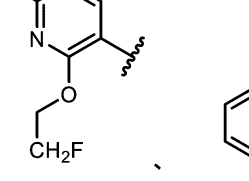
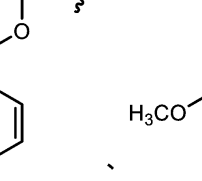
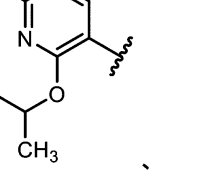
【０３８４】

実施形態では、

【０３８５】

【化５４】


は、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

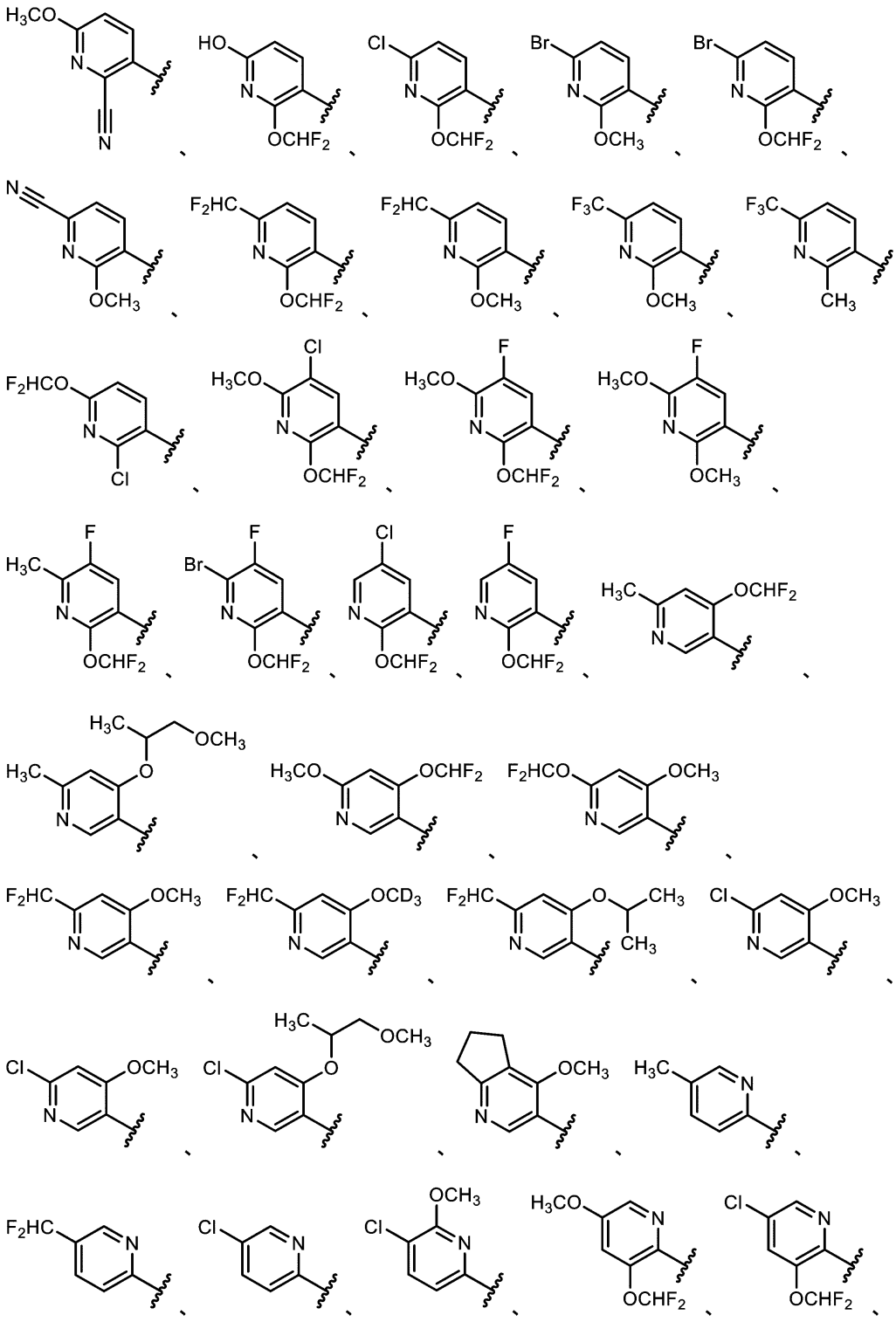
、

、

、

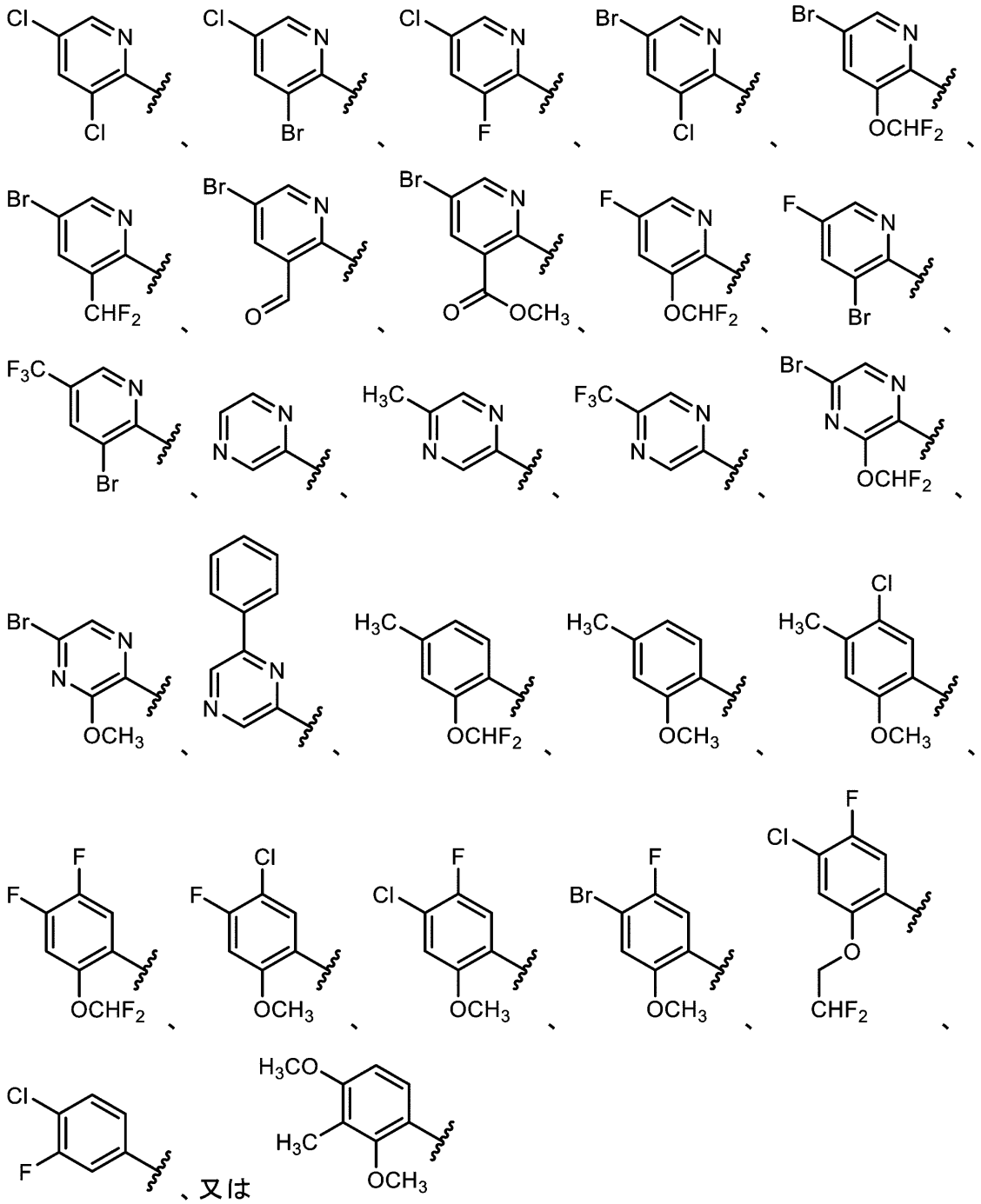
【０３８６】

【化５５】



【０３８７】

【化５６】



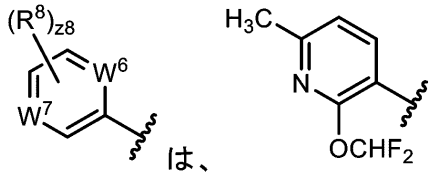
である。

【０３８８】

実施形態では、

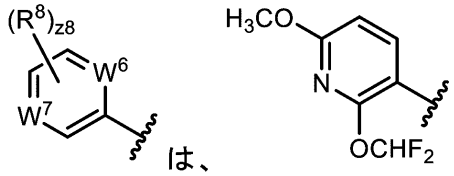
【０３８９】

【化５７】

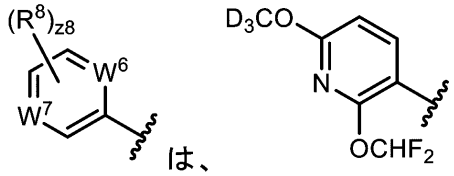


である。実施形態では、

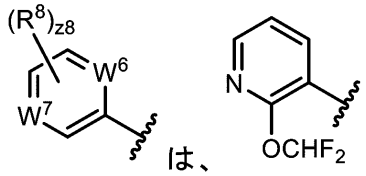
【０３９０】
【化５８】



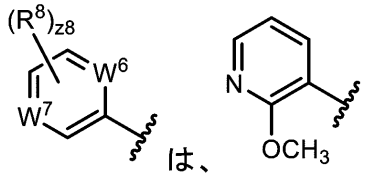
である。実施形態では、
【０３９１】
【化５９】



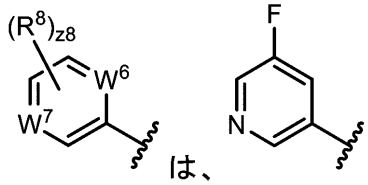
である。実施形態では、
【０３９２】
【化６０】



である。実施形態では、
【０３９３】
【化６１】

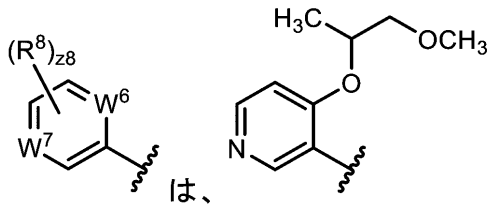


である。実施形態では、
【０３９４】
【化６２】



である。実施形態では、
【０３９５】

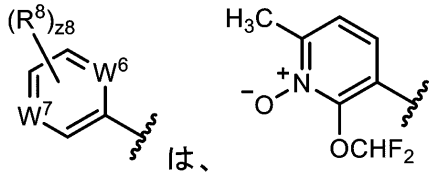
【化６３】



である。実施形態では、

【０３９６】

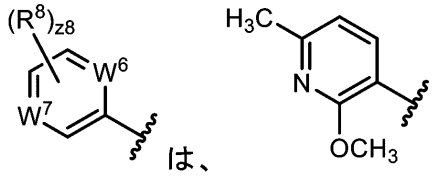
【化６４】



である。実施形態では、

【０３９７】

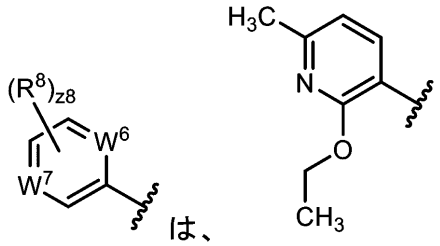
【化６５】



である。実施形態では、

【０３９８】

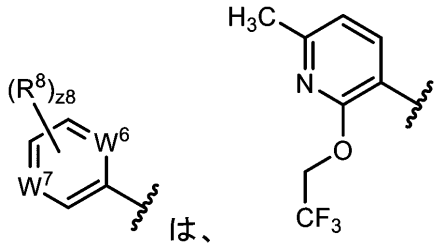
【化６６】



である。実施形態では、

【０３９９】

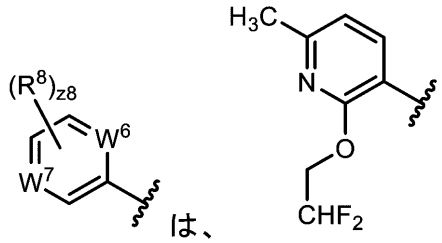
【化６７】



である。実施形態では、

【０４００】

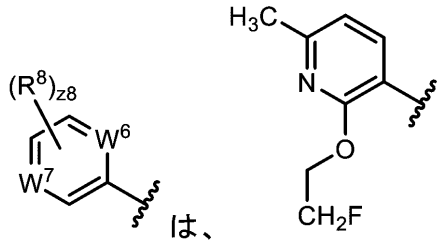
【化６８】



である。実施形態では、

【０４０１】

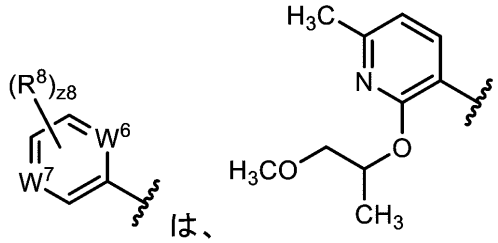
【化６９】



である。実施形態では、

【０４０２】

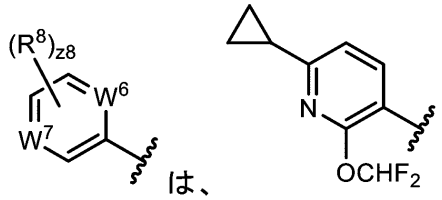
【化７０】



である。実施形態では、

【０４０３】

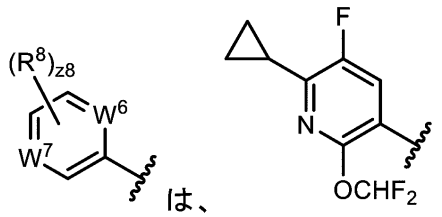
【化７１】



である。実施形態では、

【０４０４】

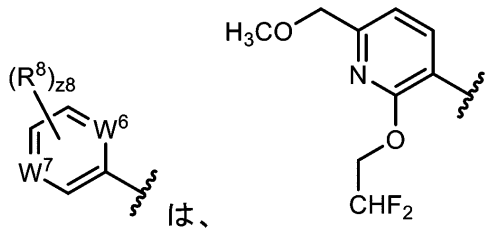
【化７２】



である。実施形態では、

【０４０５】

【化７３】

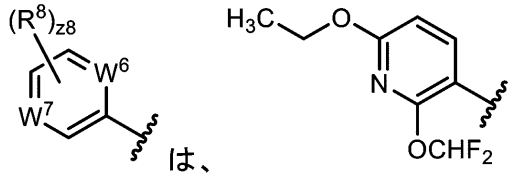


は、

である。実施形態では、

【０４０６】

【化７４】

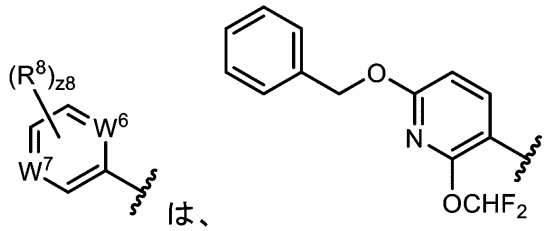


は、

である。実施形態では、

【０４０７】

【化７５】

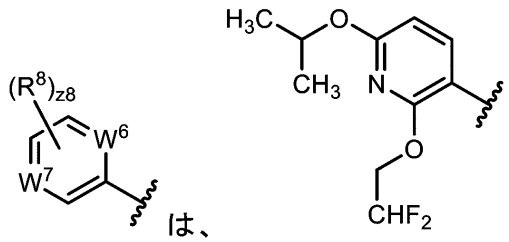


は、

である。実施形態では、

【０４０８】

【化７６】

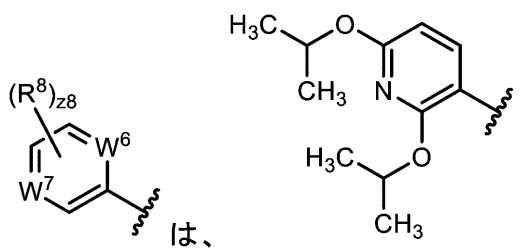


は、

である。実施形態では、

【０４０９】

【化７７】

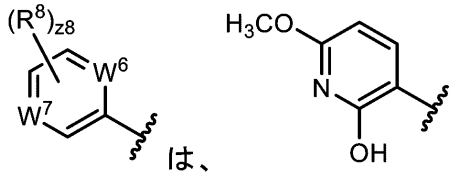


は、

である。実施形態では、

【０４１０】

【化７８】

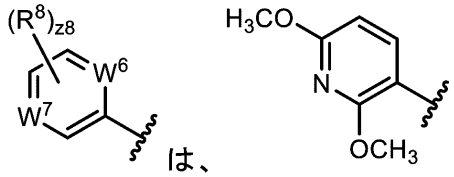


は、

である。実施形態では、

【０４１１】

【化７９】

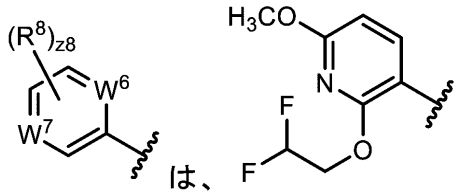


は、

である。実施形態では、

【０４１２】

【化８０】

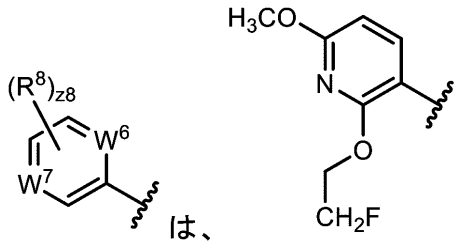


は、

である。実施形態では、

【０４１３】

【化８１】

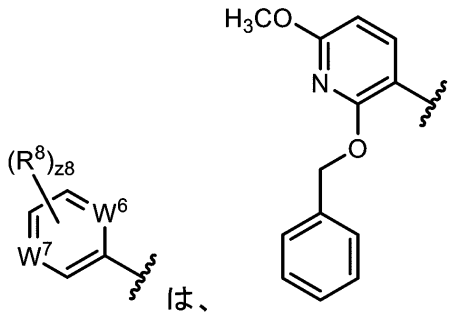


は、

である。実施形態では、

【０４１４】

【化８２】

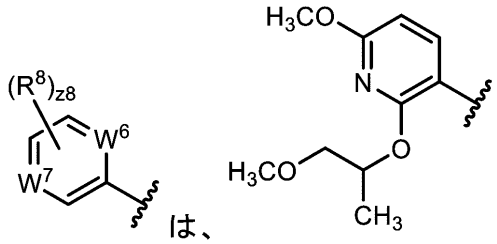


は、

である。実施形態では、

【０４１５】

【化８３】

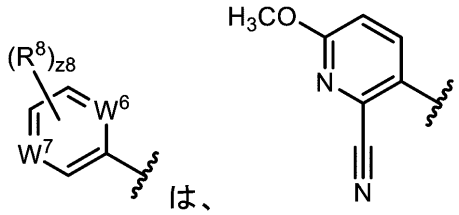


は、

である。実施形態では、

【０４１６】

【化８４】

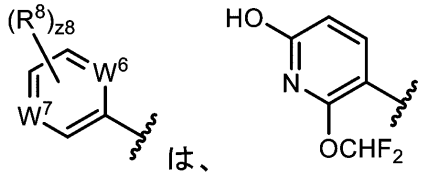


は、

である。実施形態では、

【０４１７】

【化８５】

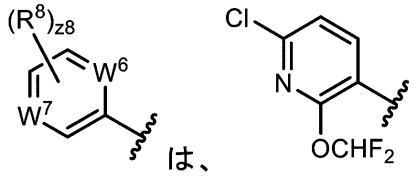


は、

である。実施形態では、

【０４１８】

【化８６】

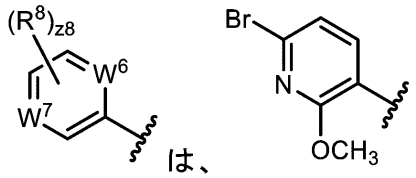


は、

である。実施形態では、

【０４１９】

【化８７】

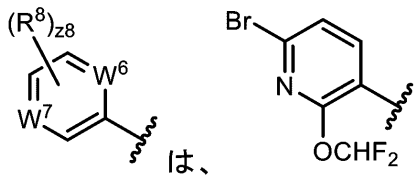


は、

である。実施形態では、

【０４２０】

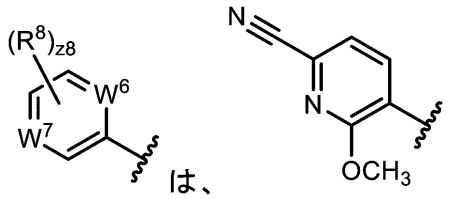
【化８８】



である。実施形態では、

【０４２１】

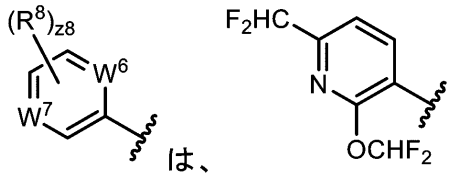
【化８９】



である。実施形態では、

【０４２２】

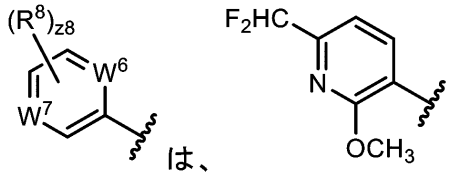
【化９０】



である。実施形態では、

【０４２３】

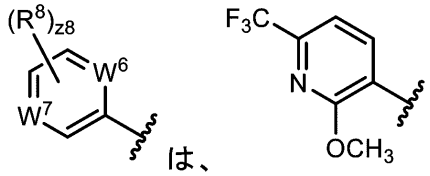
【化９１】



である。実施形態では、

【０４２４】

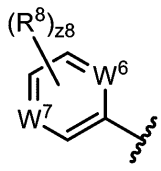
【化９２】

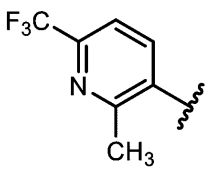


である。実施形態では、

【０４２５】

【化９３】

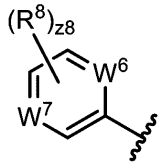


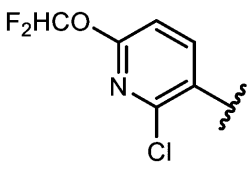
は、


である。実施形態では、

【０４２６】

【化９４】

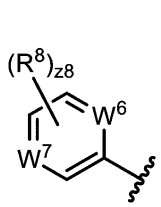


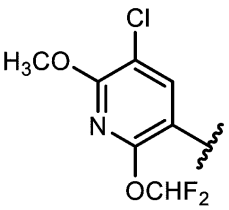
は、


である。実施形態では、

【０４２７】

【化９５】

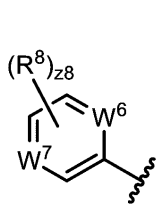


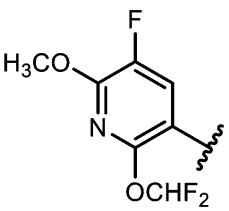
は、


である。実施形態では、

【０４２８】

【化９６】

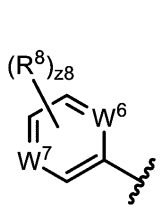


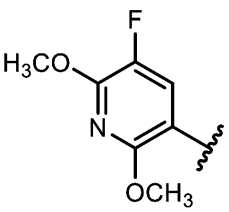
は、


である。実施形態では、

【０４２９】

【化９７】

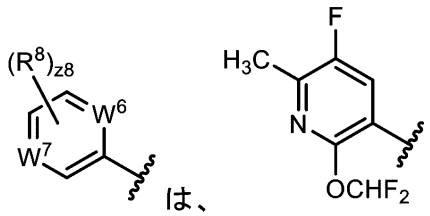


は、


である。実施形態では、

【０４３０】

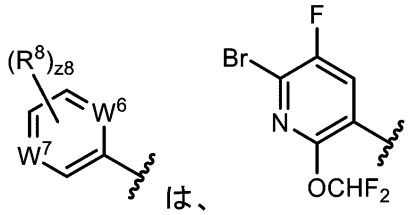
【化９８】



である。実施形態では、

【０４３１】

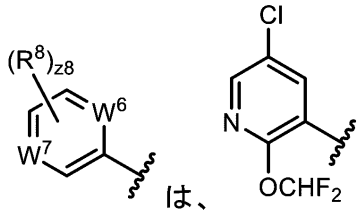
【化９９】



である。実施形態では、

【０４３２】

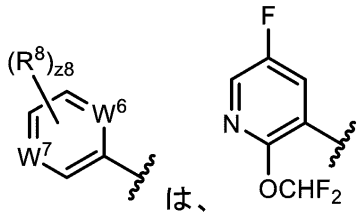
【化１００】



である。実施形態では、

【０４３３】

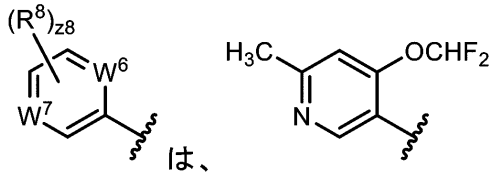
【化１０１】



である。実施形態では、

【０４３４】

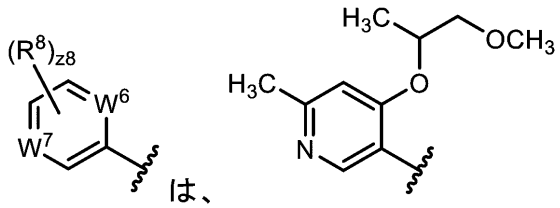
【化１０２】



である。実施形態では、

【０４３５】

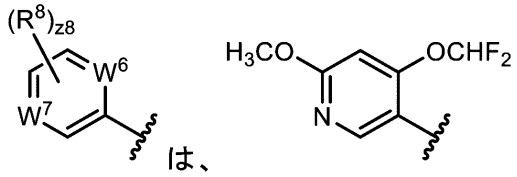
【化１０３】



である。実施形態では、

【０４３６】

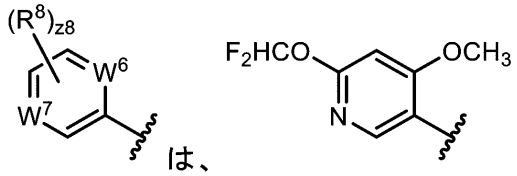
【化１０４】



である。実施形態では、

【０４３７】

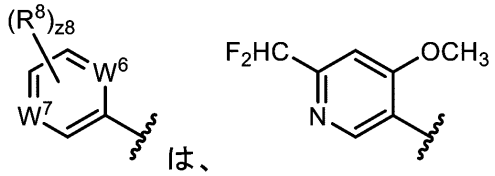
【化１０５】



である。実施形態では、

【０４３８】

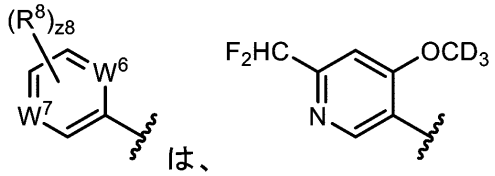
【化１０６】



である。実施形態では、

【０４３９】

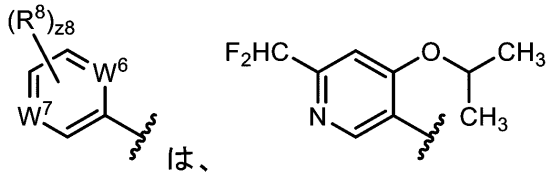
【化１０７】



である。実施形態では、

【０４４０】

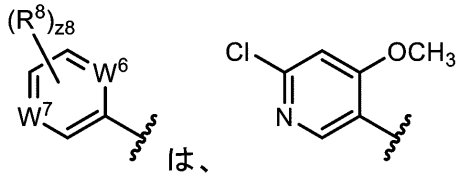
【化１０８】



である。実施形態では、

【０４４１】

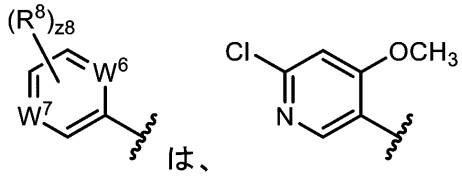
【化１０９】



である。実施形態では、

【０４４２】

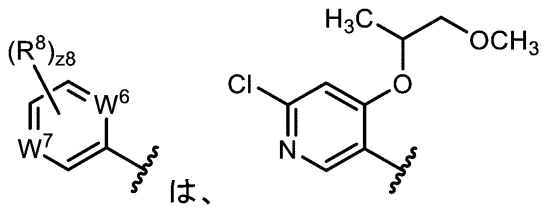
【化１１０】



である。実施形態では、

【０４４３】

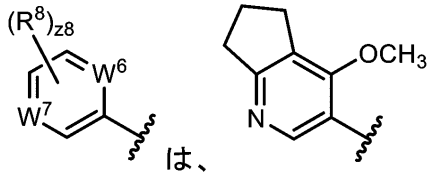
【化１１１】



である。実施形態では、

【０４４４】

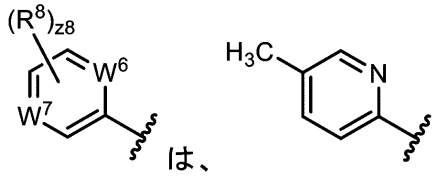
【化１１２】



である。実施形態では、

【０４４５】

【化１１３】

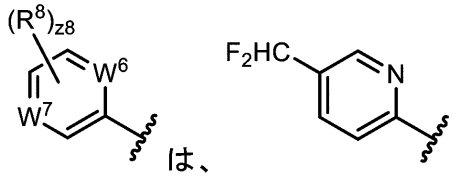


は、

である。実施形態では、

【０４４６】

【化１１４】

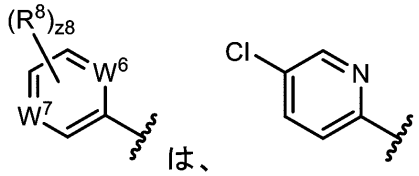


は、

である。実施形態では、

【０４４７】

【化１１５】

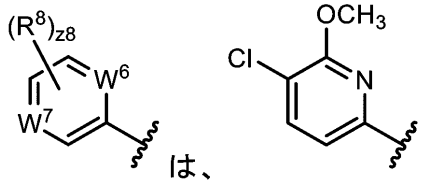


は、

である。実施形態では、

【０４４８】

【化１１６】

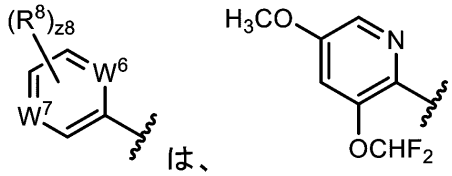


は、

である。実施形態では、

【０４４９】

【化１１７】

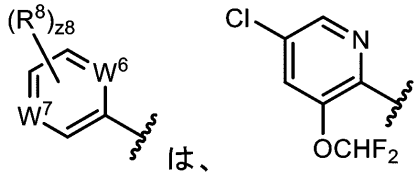


は、

である。実施形態では、

【０４５０】

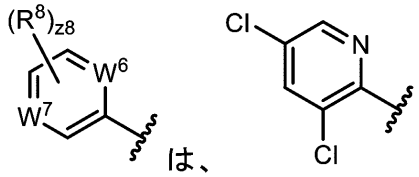
【化１１８】



である。実施形態では、

【０４５１】

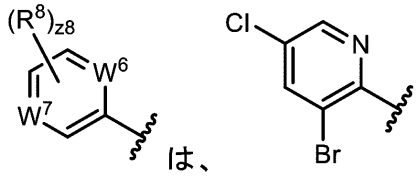
【化１１９】



である。実施形態では、

【０４５２】

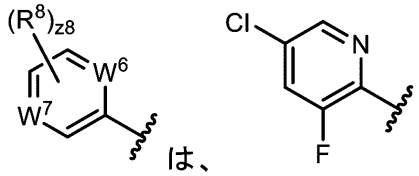
【化１２０】



である。実施形態では、

【０４５３】

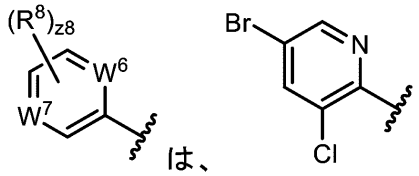
【化１２１】



である。実施形態では、

【０４５４】

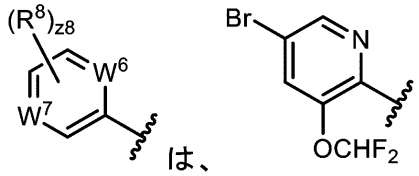
【化１２２】



である。実施形態では、

【０４５５】

【化１２３】

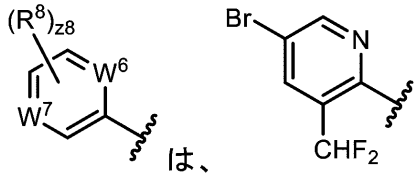


は、

である。実施形態では、

【０４５６】

【化１２４】

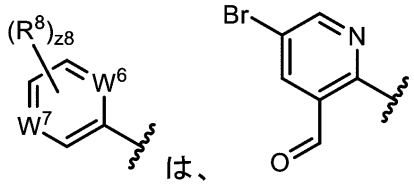


は、

である。実施形態では、

【０４５７】

【化１２５】

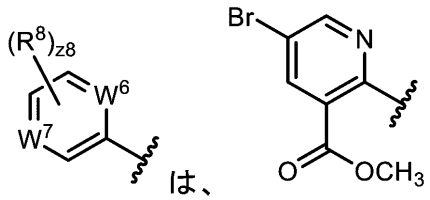


は、

である。実施形態では、

【０４５８】

【化１２６】

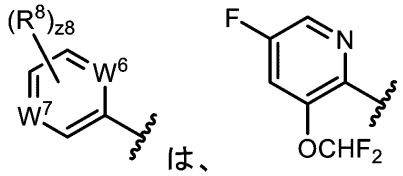


は、

である。実施形態では、

【０４５９】

【化１２７】

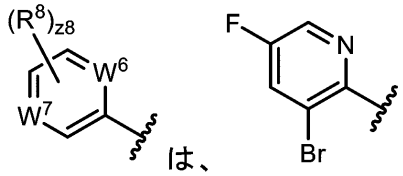


は、

である。実施形態では、

【０４６０】

【化１２８】

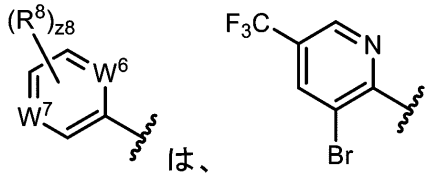


は、

である。実施形態では、

【０４６１】

【化１２９】

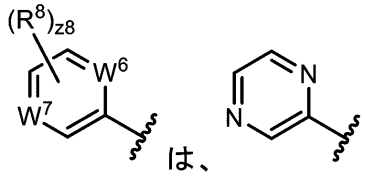


は、

である。実施形態では、

【０４６２】

【化１３０】

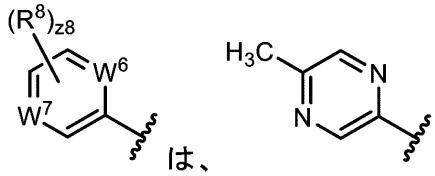


は、

である。実施形態では、

【０４６３】

【化１３１】

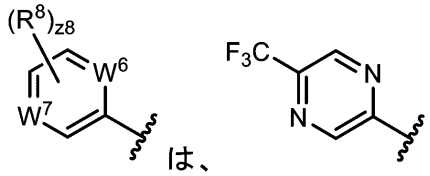


は、

である。実施形態では、

【０４６４】

【化１３２】

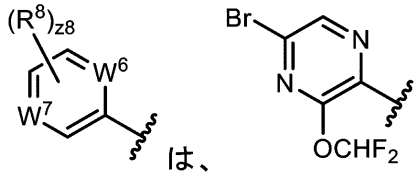


は、

である。実施形態では、

【０４６５】

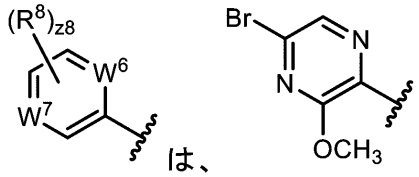
【化１３３】



である。実施形態では、

【０４６６】

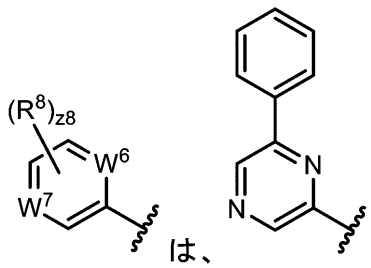
【化１３４】



である。実施形態では、

【０４６７】

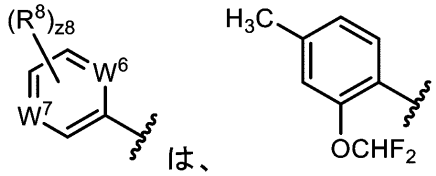
【化１３５】



である。実施形態では、

【０４６８】

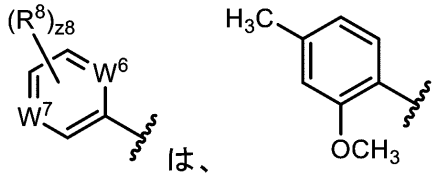
【化１３６】



である。実施形態では、

【０４６９】

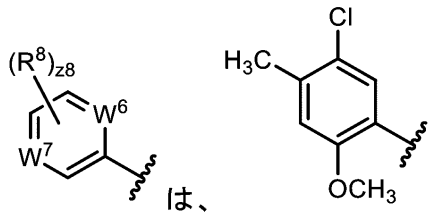
【化１３７】



である。実施形態では、

【０４７０】

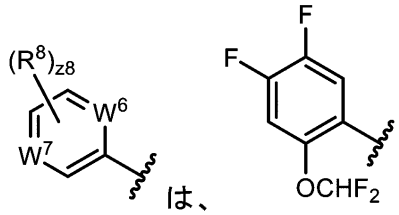
【化１３８】



である。実施形態では、

【０４７１】

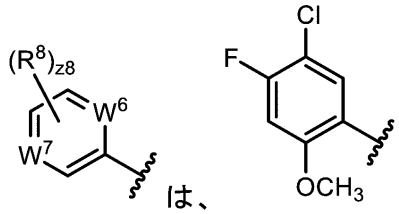
【化１３９】



である。実施形態では、

【０４７２】

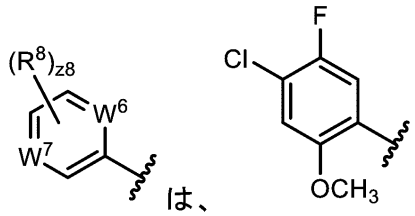
【化１４０】



である。実施形態では、

【０４７３】

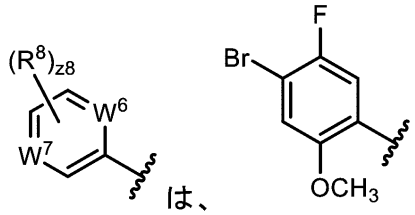
【化１４１】



である。実施形態では、

【０４７４】

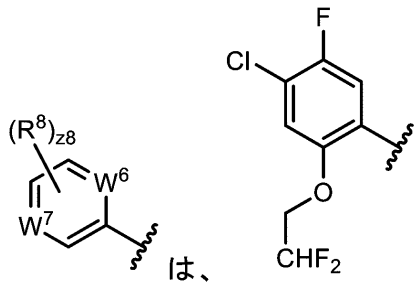
【化１４２】



である。実施形態では、

【０４７５】

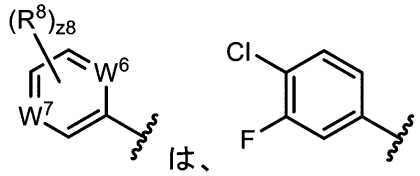
【化１４３】



である。実施形態では、

【０４７６】

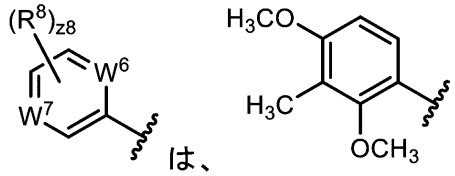
【化１４４】



である。実施形態では、

【０４７７】

【化１４５】



である。

【０４７８】

実施形態では、置換Ｌ^{1}（例えば、置換アルキレン）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｌ^{1}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｌ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｌ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｌ^{1}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０４７９】

実施形態では、Ｌ^{1}は、結合、置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、結合、非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、結合である。実施形態では、Ｌ^{1}は、非置換メチレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、非置換エチレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、非置換プロピレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、非置換ブチレンである。実施形態では、Ｌ^{1}は、非置換ペンチレンである。

【０４８０】

実施形態では、置換Ｒ^{9}（例えば、置換シクロアルキレン及び／若しくは置換ヘテロシクロアルキレン）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ^{9}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ^{9}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ^{9}は、置換されている場合、少なくとも１

つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{9}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０４８１】

実施形態では、R^{9}は、置換若しくは非置換C_3～C_8シクロアルキル、又は置換若しくは非置換３～８員ヘテロシクロアルキルである。

【０４８２】

実施形態では、R^{9}は、R^{11}置換若しくは非置換ヘテロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。

【０４８３】

R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、$-CN$、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、$-NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、$-ONR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-N(O)_{m11}$、$-NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-OR^{11D}$、$-SR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、$-NR^{11A}OR^{11C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、$C_1$～$C_8$、$C_1$～$C_6$、$C_1$～$C_4$、若しくは$C_1$～$C_2$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、２つのR^{11}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

【０４８４】

R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、及びR^{11D}は、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、若しくはC_1～C_2）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基は、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。

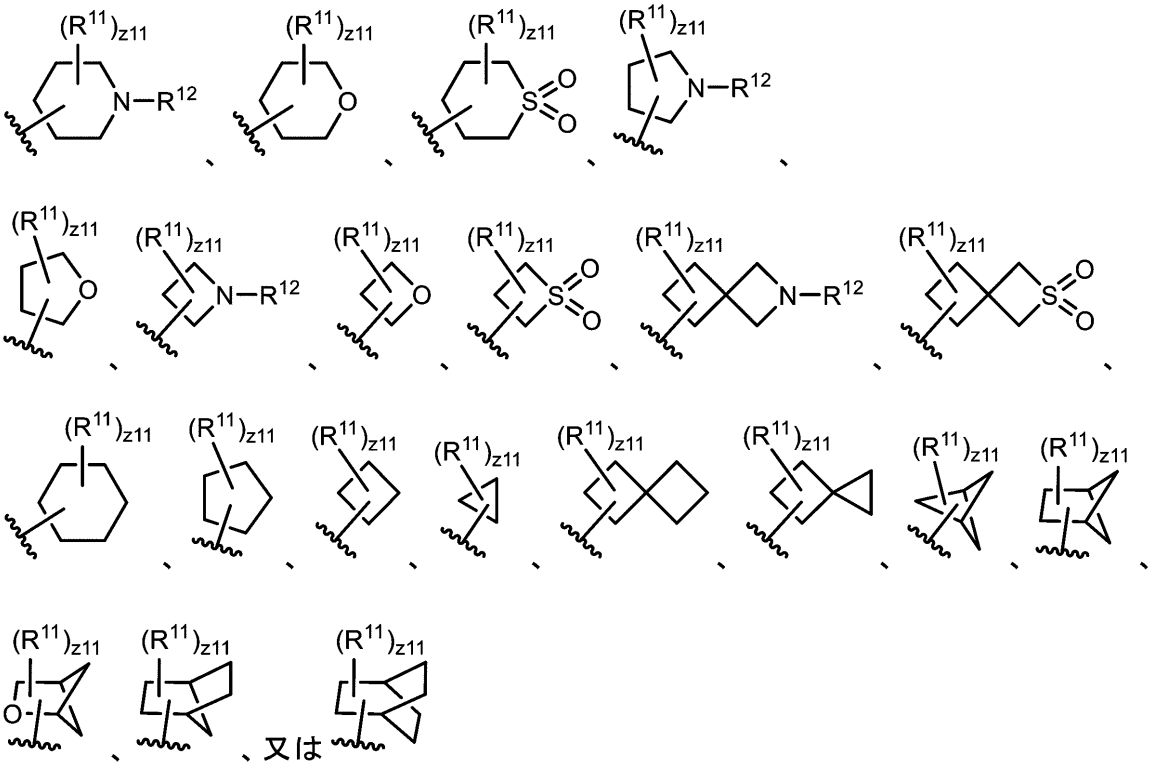
【０４８５】

X^{11}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉである。

【０４８６】

記号ｎ１１は、独立して、０～４の整数である。

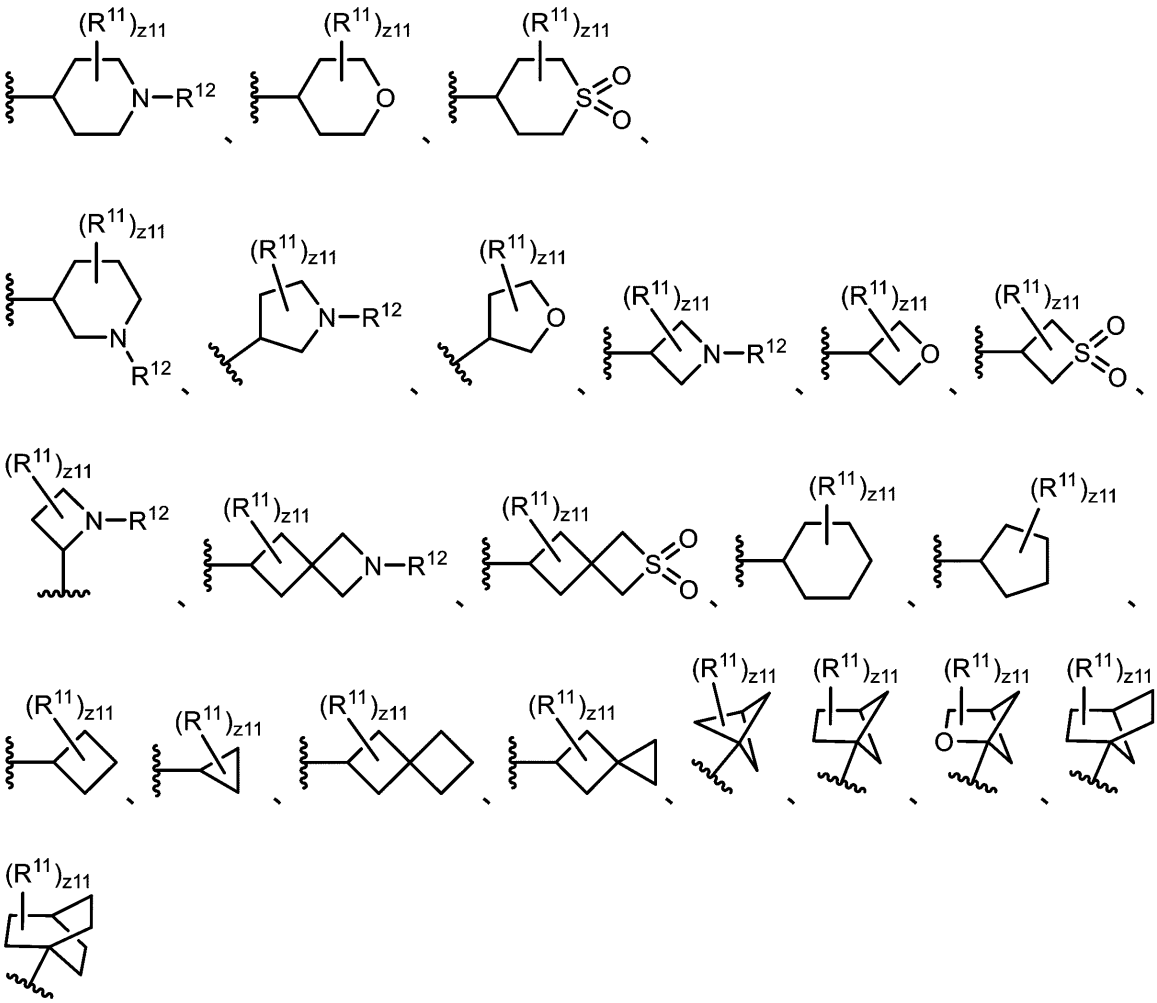
【０４８７】
記号ｍ１１及びｖ１１は、独立して、１又は２である。
【０４８８】
実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｒ^{11}置換若しくは非置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換３～８員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｒ^{11}置換若しくは非置換スピロ環状シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換スピロ環式ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｒ^{11}置換若しくは非置換Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$スピロ環状シクロアルキル又はＲ^{11}置換若しくは非置換６～１２員スピロ環式ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｒ^{11}置換若しくは非置換架橋シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換架橋ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｒ^{11}置換若しくは非置換Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{12}$架橋シクロアルキル又はＲ^{11}置換若しくは非置換５～１２員スピロ環式ヘテロシクロアルキルである。
【０４８９】
実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０４９０】
【化１４６】



である。Ｒ^{11}は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。
【０４９１】
Ｒ^{12}は、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{12}_{3}$、－ＣＨＸ$^{12}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{12}、－ＯＣＸ$^{12}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{12}、－ＯＣＨＸ$^{12}_{2}$、－ＳＯ$_{n12}$Ｒ^{12D}、－ＳＯ$_{v12}$ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－ＯＲ^{12D}、置換若しくは非置換アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$、若しくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$、若しくはＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）である。

【０４９２】
R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}、及びR^{12D}は、独立して、水素、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C_1～C_8、C_1～C_6、C_1～C_4、若しくはC_1～C_2）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、２～８員、２～６員、４～６員、２～３員、若しくは４～５員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C_3～C_8、C_3～C_6、C_4～C_6、若しくはC_5～C_6）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C_6～C_{10}若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）であり、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、３～８員、３～６員、４～６員、４～５員、若しくは５～６員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、５～１０員、５～９員、若しくは５～６員）を形成し得る。
【０４９３】
X^{12}は、独立して、－F、－Cl、－Br、又は－Iである。
【０４９４】
記号ｎ１２は、独立して、０～４の整数である。
【０４９５】
記号ｖ１２は、独立して、１又は２である。
【０４９６】
記号ｚ１１は、０～１３の整数である。
【０４９７】
実施形態では、R^9は、
【０４９８】

【化１４７】



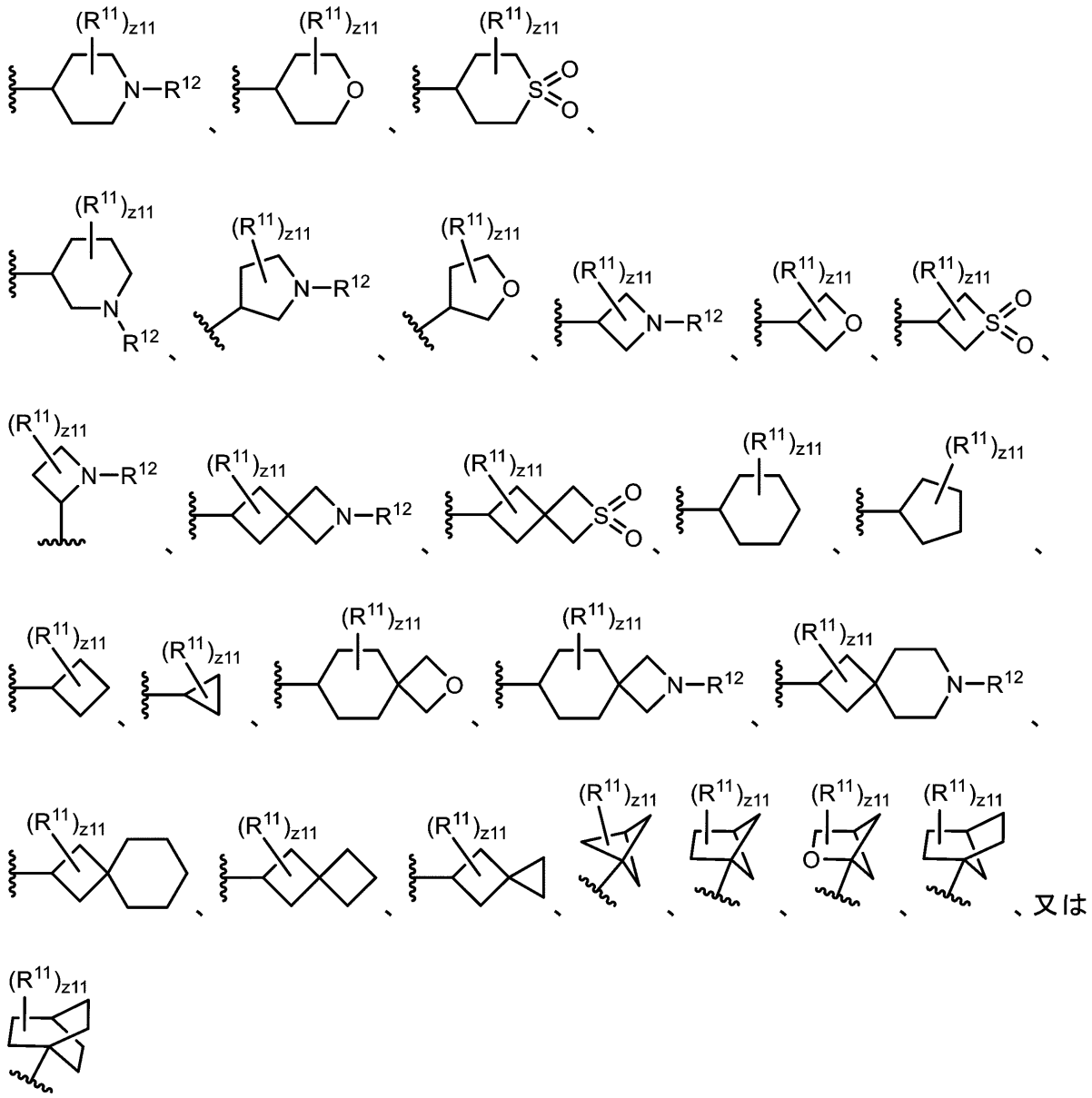
である。Ｒ１１、ｚ１１、及びＲ１２は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０４９９】

実施形態では、Ｒ９は、

【０５００】

【化１４８】



である。Ｒ１１、ｚ１１、及びＲ１２は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。

【０５０１】

実施形態では、置換Ｒ１１（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ１１が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ１１は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１１は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１１は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５０２】

実施形態では、置換Ｒ１１Ａ（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ１１Ａが、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で

置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{11A}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{11A}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{11A}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５０３】

実施形態では、置換R^{11B}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{11B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{11B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{11B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{11B}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５０４】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０５０５】

実施形態では、置換R^{11C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{11C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{11C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{11C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{11C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５０６】

実施形態では、置換R^{11D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{11D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{11D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{11D}は、置換されている場合、少なくとも１つ

のサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{11D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５０７】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、－CX^{11}_3、－CHX^{11}_2、－CH_2X^{11}、－OCX^{11}_3、－OCH_2X^{11}、－$OCHX^{11}_2$、－CN、－$SO_{n11}R^{11D}$、－$SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、－$NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、－$NR^{11A}R^{11B}$、－$C(O)R^{11C}$、－$C(O)OR^{11C}$、－$C(O)NR^{11A}R^{11B}$、－OR^{11D}、－SR^{11D}、－$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、－$NR^{11A}C(O)R^{11C}$、－$NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５０８】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－$NHC(O)NHNH_2$、－$NHC(O)NH_2$、－NO_2、－NH_2、－$C(O)H$、－$C(O)OH$、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－$NHC(O)H$、－$NHC(O)OH$、－NHOH、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５０９】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHC(O)NH_2$、－NH_2、－$C(O)H$、－$C(O)OH$、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－$NHC(O)H$、－$NHC(O)OH$、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５１０】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、－CX^{11}_3、－CN、－$C(O)OR^{11C}$、－$C(O)NR^{11A}R^{11B}$、－$C(O)R^{11C}$、－OR^{11D}、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、又は置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキルである。

【０５１１】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソ、ハロゲン、－CX^{11}_3、－CHX^{11}_2、－CN、－$SO_{n11}R^{11D}$、－$C(O)R^{11C}$、－$C(O)OR^{11C}$、－$C(O)NR^{11A}R^{11B}$、－$C(O)R^{11C}$、－OR^{11D}、－$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、－$NR^{11A}C(O)R^{11C}$、－$NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、置換又は非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリールである。

【０５１２】

実施形態では、R^{11A}は、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルであり、R^{11B}は、独立して、水素である。実施形態では、R^{11A}は、独立して、水素である。

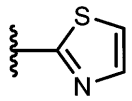
実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、－ＯＨである。実施形態では、R^{11A}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。実施形態では、R^{11B}は、独立して、水素である。

【０５１３】

実施形態では、R^{11C}は、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、水素である。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、置換又は非置換５～１０員ヘテロアリールである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、非置換チアゾリルである。実施形態では、R^{11C}は、独立して、

【０５１４】

【化１４９】



である。

【０５１５】

実施形態では、R^{11D}は、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、水素である。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{11D}は、独立して、非置換ヘキシルである。

【０５１６】

実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、置換又は非置換C_3～C_8シクロアルキルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロプロピルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロブチルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロペン

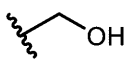
チルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロヘキシルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロヘプチルを形成する。実施形態では、２つのR^{11}置換基は、連結して、非置換シクロオクチルを形成する。

【０５１７】

実施形態では、R^{11}は、独立して、オキソである。実施形態では、R^{11}は、独立して、ハロゲンである。実施形態では、R^{11}は、－Ｆである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＣＦ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＣＨＦ$_2$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＣＮである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＯＨである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＯＨである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｈである。実施形態では、R^{11}は、独立して、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$である。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換メチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換エチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換プロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換イソプロピルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換イソブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ペンチルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換ヘキシルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、置換又は非置換２～６員ヘテロアルキルである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ｎ－プロポキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、非置換ブトキシである。実施形態では、R^{11}は、独立して、

【０５１８】

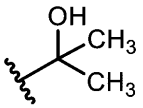
【化１５０】



である。実施形態では、R^{11}は、独立して、

【０５１９】

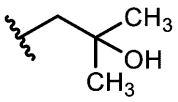
【化１５１】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２０】

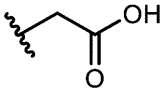
【化１５２】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２１】

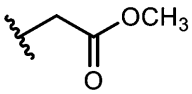
【化１５３】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２２】

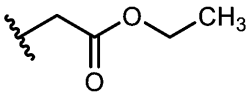
【化１５４】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２３】

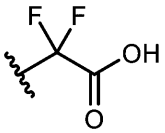
【化１５５】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２４】

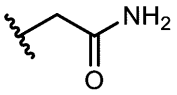
【化１５６】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２５】

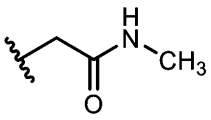
【化１５７】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２６】

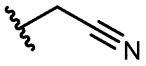
【化１５８】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２７】

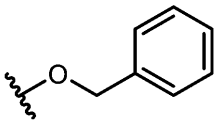
【化１５９】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２８】

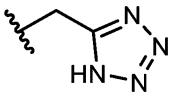
【化１６０】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５２９】

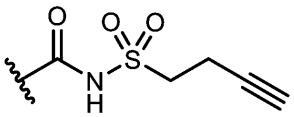
【化１６１】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５３０】

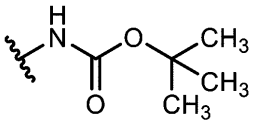
【化１６２】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５３１】

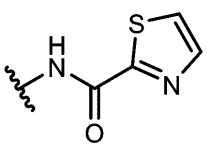
【化１６３】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５３２】

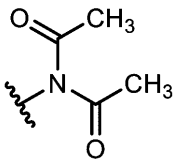
【化１６４】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５３３】

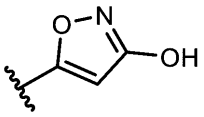
【化１６５】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、置換又は非置換５～１０員ヘテロアリールである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換ピリジルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換２－ピリジルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換３－ピリジルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換４－ピリジルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換オキサゾリルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換イソオキサゾリルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、置換イソオキサゾリルである。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、

【０５３４】

【化１６６】



である。実施形態では、Ｒ１１は、独立して、非置換テトラゾリルである。

【０５３５】

実施形態では、ｚ１１は、０である。実施形態では、ｚ１１は、１である。実施形態では、ｚ１１は、２である。実施形態では、ｚ１１は、３である。実施形態では、ｚ１１は、４である。実施形態では、ｚ１１は、５である。実施形態では、ｚ１１は、６である。実施形態では、ｚ１１は、７である。実施形態では、ｚ１１は、８である。実施形態では、ｚ１１は、９である。実施形態では、ｚ１１は、１０である。実施形態では、ｚ１１は、１１である。実施形態では、ｚ１１は、１２である。実施形態では、ｚ１１は、１３である。

【０５３６】

実施形態では、置換Ｒ１２（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ１２が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ１２は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１２は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１２は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５３７】

実施形態では、置換Ｒ１２Ａ（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換Ｒ１２Ａが、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、Ｒ１２Ａは、置換されている場合、それは少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１２Ａは、置換されている場合、それは少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、Ｒ１２Ａは、置換されている場合、それは少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５３８】

実施形態では、置換Ｒ１２Ｂ（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シク

ロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{12B}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{12B}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{12B}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{12B}は、置換されている場合、それは少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５３９】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が置換される場合、それは少なくとも１つの置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、又は低級置換基（lower substituent group）で置換され、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が連結した場合に形成された置換環が、置換基（substituent group）、サイズ限定置換基（size-limited substituent group）、及び低級置換基（lower substituent group）から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基（size-limited substituent group）で置換されている。実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が連結する場合に形成された置換環は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基（lower substituent group）で置換されている。

【０５４０】

実施形態では、置換R^{12C}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{12C}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{12C}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{12C}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{12C}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５４１】

実施形態では、置換R^{12D}（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも１つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R^{12D}が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっていてもよい。実施形態では、R^{12D}は、置換されている場合、少なくとも１つの置換基で置換されている。実施形態では、R^{12D}は、置換されている場合、少なくとも１つのサイズ限定置換基で置換されている。実施形態では、R^{12D}は、置換されている場合、少なくとも１つの低級置換基で置換されている。

【０５４２】

実施形態では、R^{12}は、水素、ハロゲン、$-CX^{12}_3$、$-CHX^{12}_2$、$-CH_2X^{12}$、$-OCX^{12}_3$、$-OCH_2X^{12}$、$-OCHX^{12}_2$、$-CN$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-NHC(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)R^{12C}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-$

ＯＲ^{12D}、－ＳＲ^{12D}、－ＮＲ^{12A}ＳＯ$_2$Ｒ^{12D}、－ＮＲ^{12A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－ＮＲ^{12A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５４３】

実施形態では、Ｒ^{12}は、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５４４】

実施形態では、Ｒ^{12}は、水素、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【０５４５】

実施形態では、Ｒ^{12}は、水素、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－ＳＯ$_{n12}$Ｒ^{12D}、－ＳＯ$_{v12}$ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、又は非置換３～８員ヘテロシクロアルキルである。

【０５４６】

実施形態では、Ｒ^{12A}は、水素、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、又は非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり、Ｒ^{12B}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{12A}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換メチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換エチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換プロピルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ブチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換イソブチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ペンチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換ヘキシルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換シクロブチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、Ｒ^{12A}は、非置換シクロヘキシルである。実施形態では、Ｒ^{12B}は、水素である。

【０５４７】

実施形態では、Ｒ^{12C}は、置換若しくは非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルである。実施形態では、Ｒ^{12C}は、水素である。実施形態では、Ｒ^{12C}は、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$

アルキルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換メチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換エチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換プロピルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ブチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換ヘキシルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換C_3～C_8シクロアルキルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換シクロプロピルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換シクロブチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換シクロペンチルである。実施形態では、R^{12C}は、非置換シクロヘキシルである。

【０５４８】

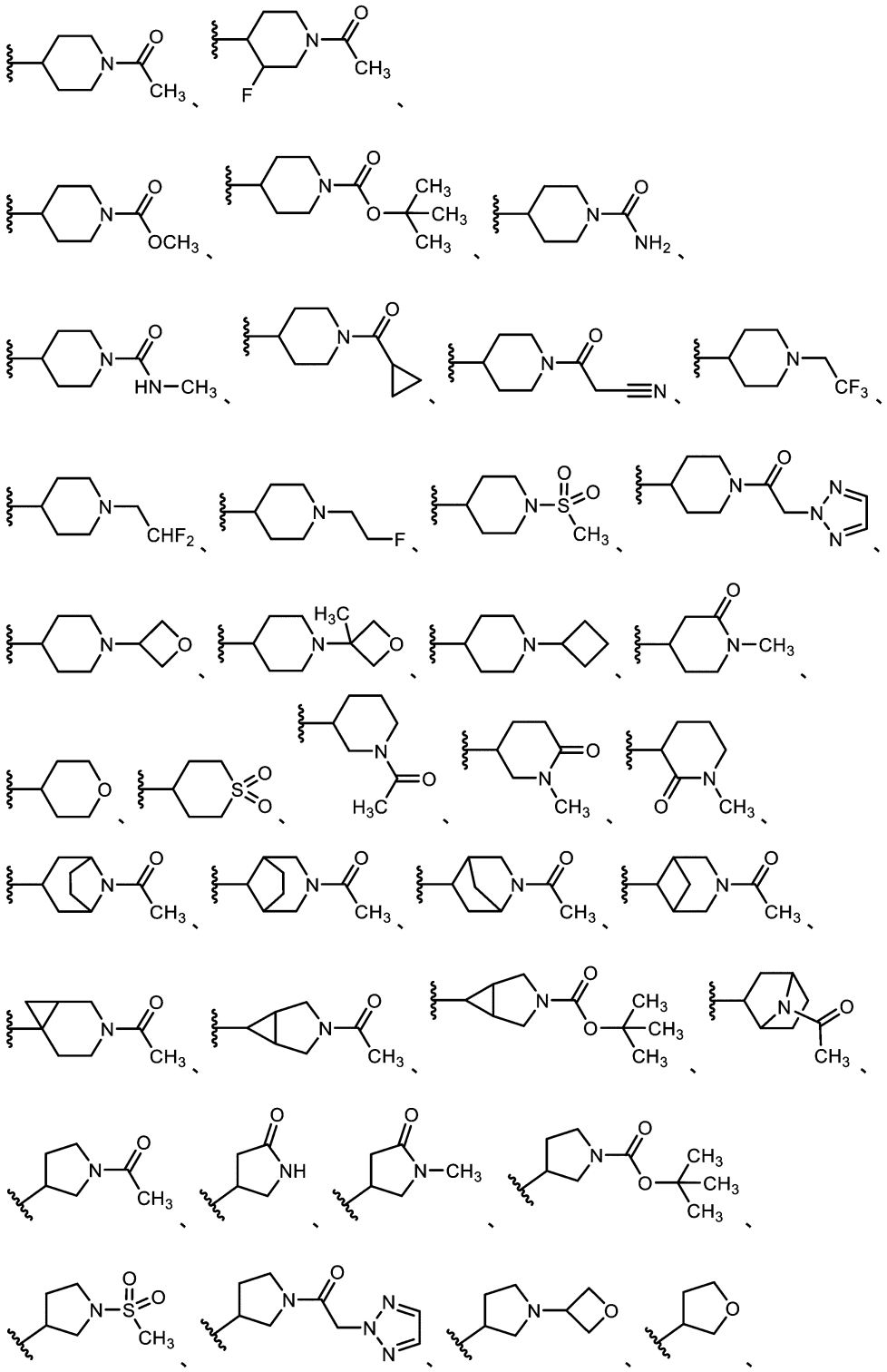
実施形態では、R^{12D}は、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{12D}は、水素である。実施形態では、R^{12D}は、非置換C_1～C_6アルキルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換メチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換エチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換プロピルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ｎ－プロピルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ブチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ｎ－ブチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換イソブチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ｔｅｒｔ－ブチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ペンチルである。実施形態では、R^{12D}は、非置換ヘキシルである。

【０５４９】

実施形態では、R^{9}は、

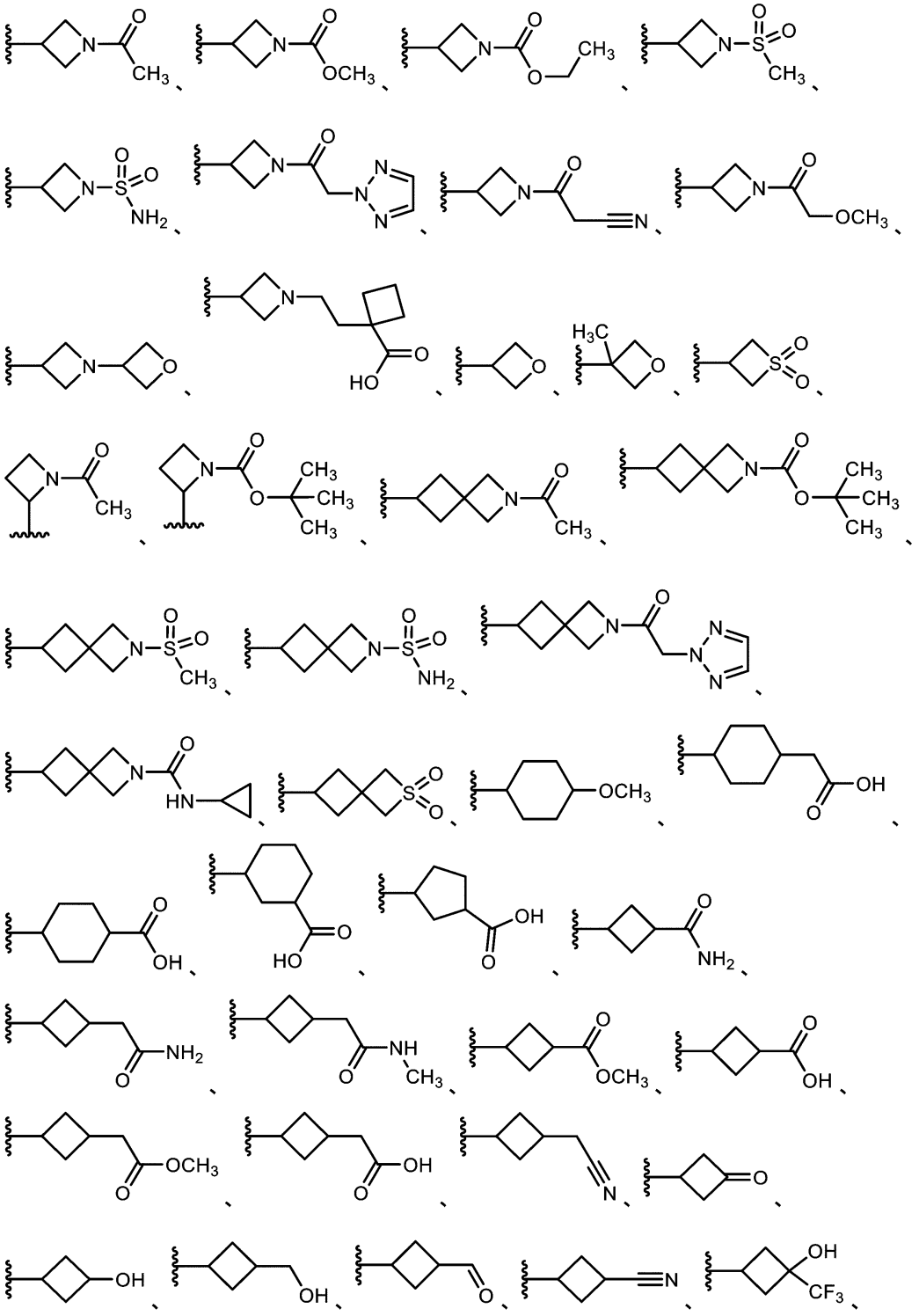
【０５５０】

【化１６７】



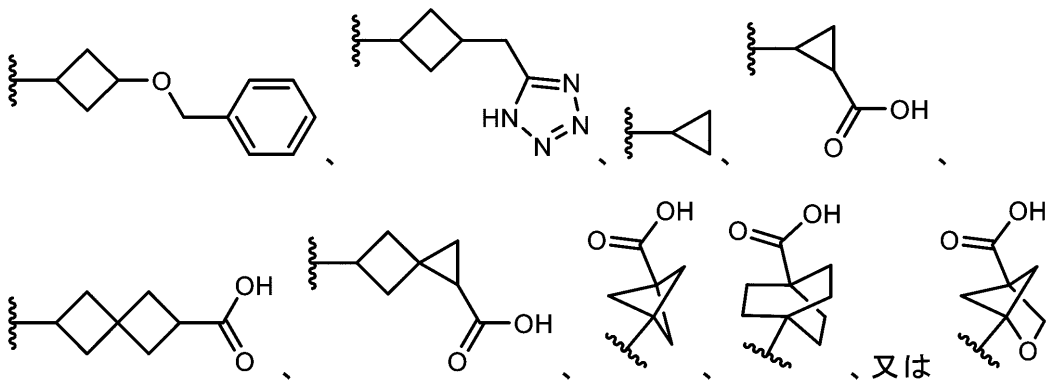
【０５５１】

【化１６８】



【０５５２】

【化１６９】



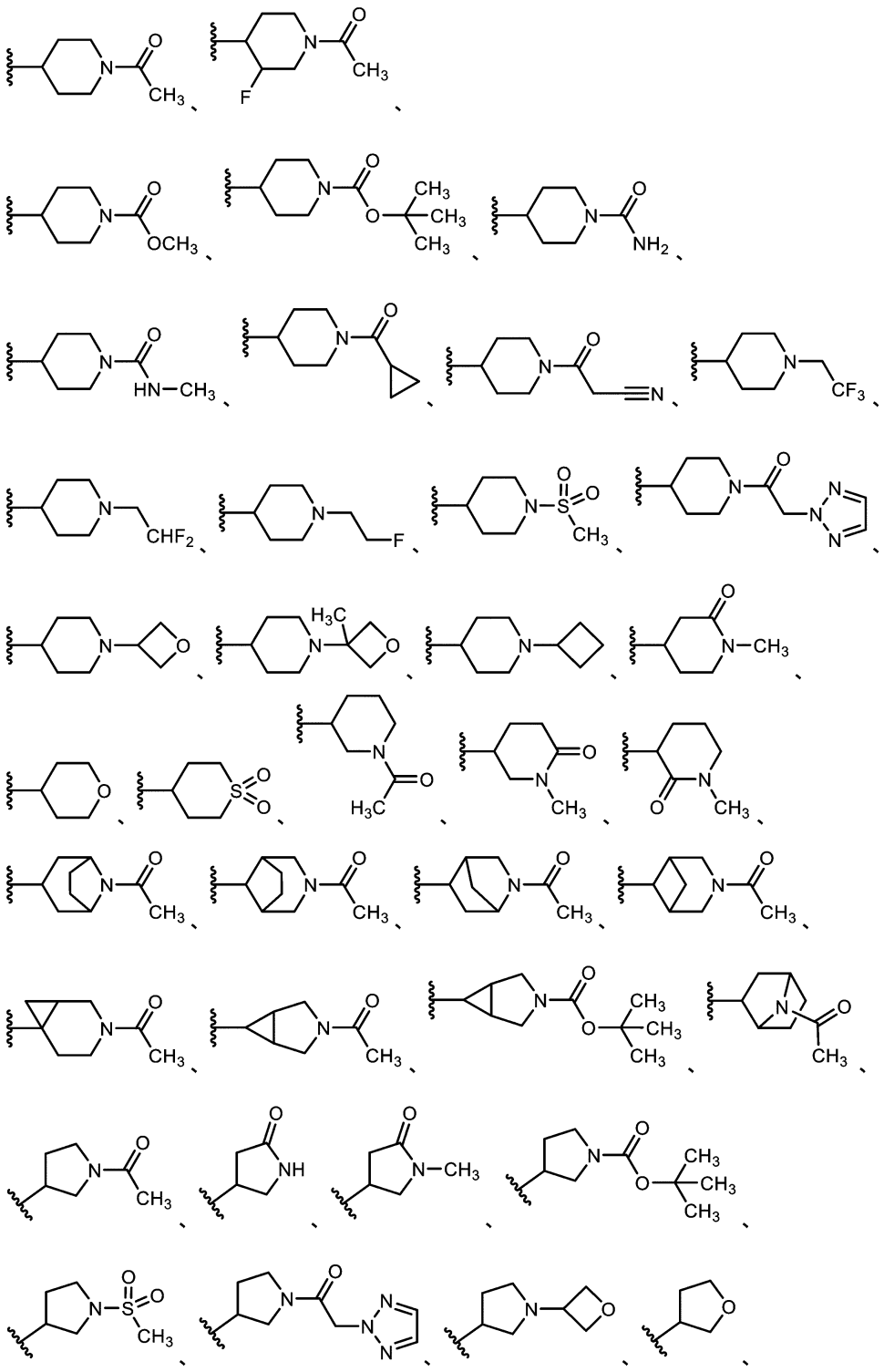
である。

【０５５３】

実施形態では、R^9は、

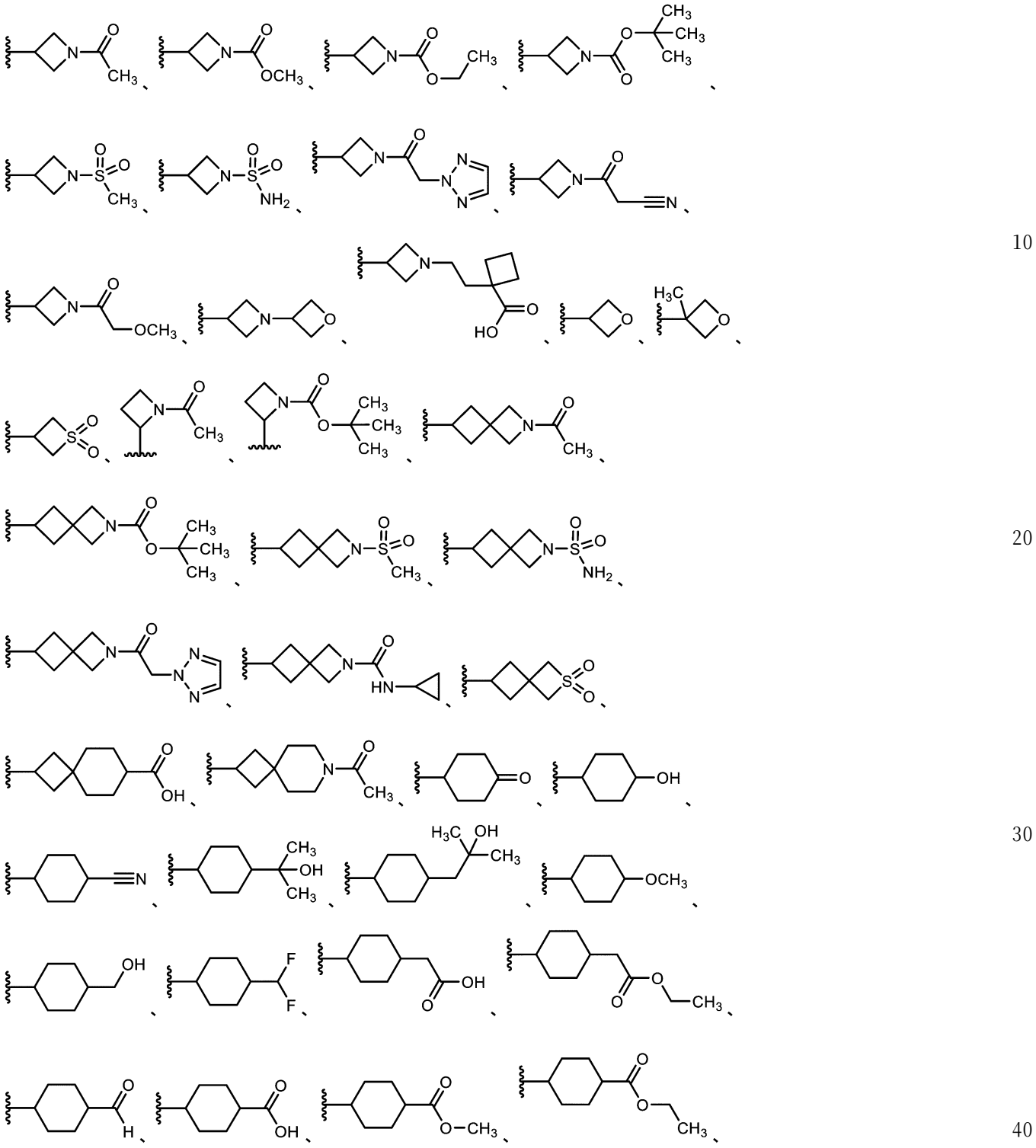
【０５５４】

【化１７０】



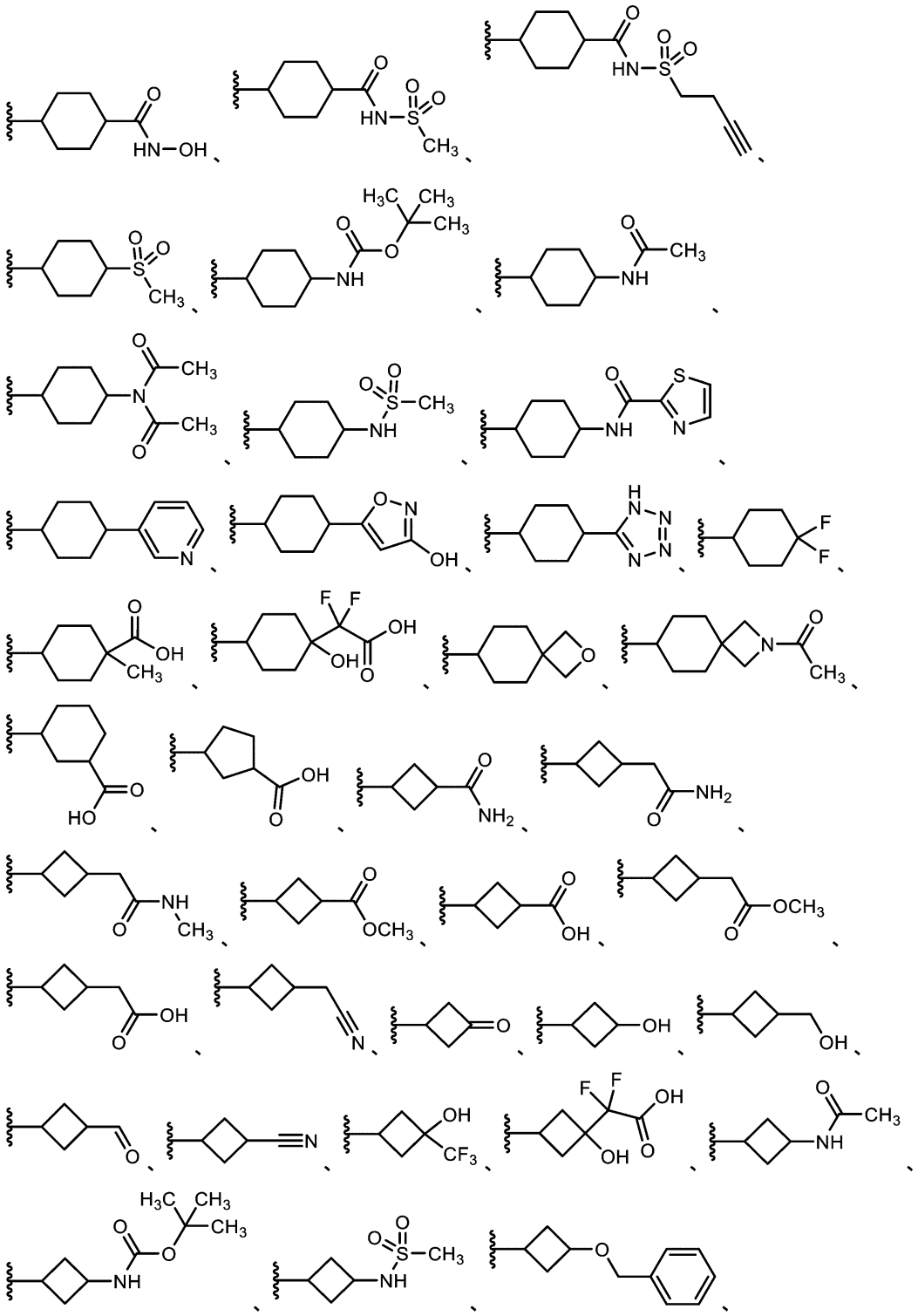
【０５５５】

【化１７１】



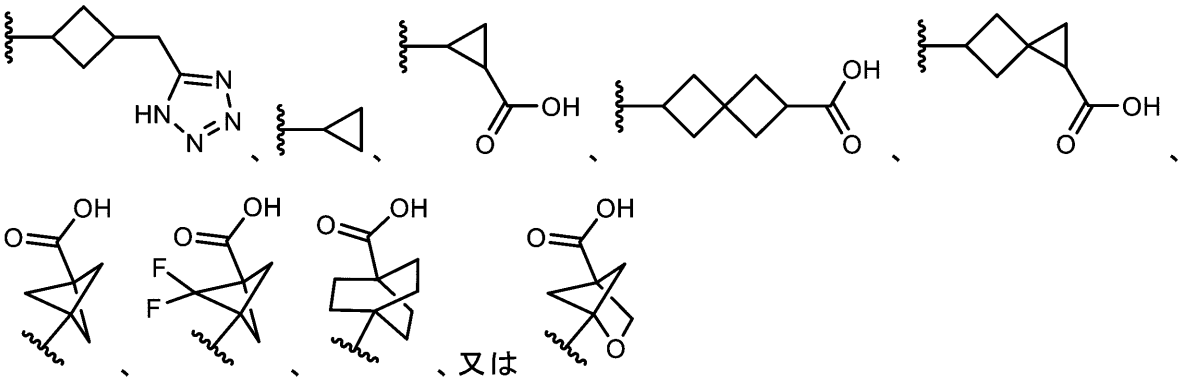
【０５５６】

【化１７２】



【０５５７】

【化１７３】



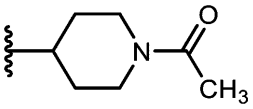
である。

【０５５８】

実施形態では、R^9は、

【０５５９】

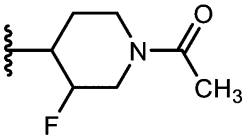
【化１７４】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６０】

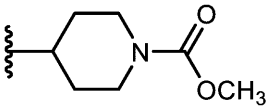
【化１７５】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６１】

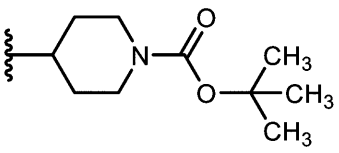
【化１７６】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６２】

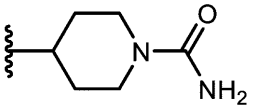
【化１７７】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６３】

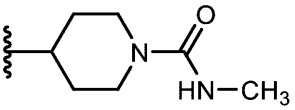
【化１７８】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６４】

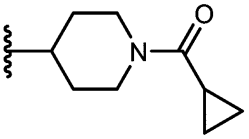
【化１７９】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６５】

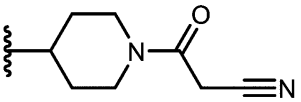
【化１８０】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６６】

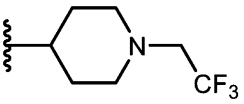
【化１８１】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６７】

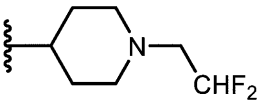
【化１８２】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６８】

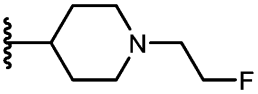
【化１８３】



である。実施形態では、R^9は、

【０５６９】

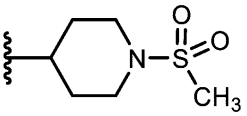
【化１８４】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７０】

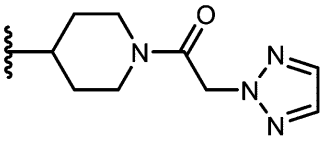
【化１８５】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７１】

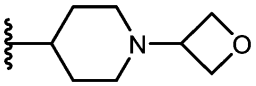
【化１８６】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７２】

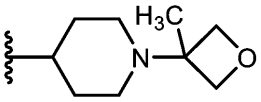
【化１８７】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７３】

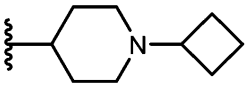
【化１８８】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７４】

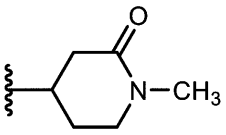
【化１８９】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７５】

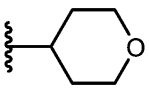
【化１９０】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７６】

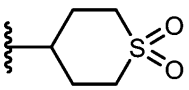
【化１９１】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７７】

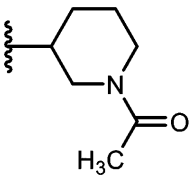
【化１９２】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７８】

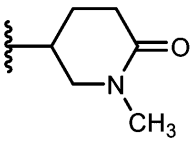
【化１９３】



である。実施形態では、R^9は、

【０５７９】

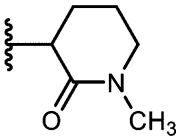
【化１９４】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８０】

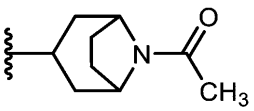
【化１９５】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８１】

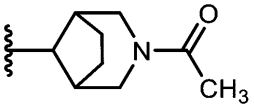
【化１９６】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８２】

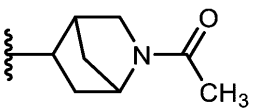
【化１９７】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８３】

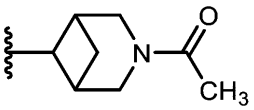
【化１９８】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８４】

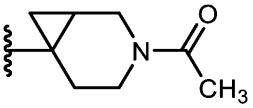
【化１９９】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８５】

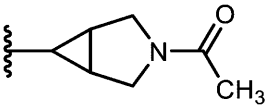
【化２００】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８６】

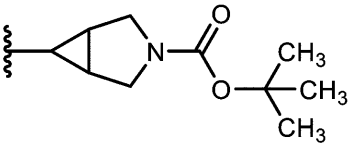
【化２０１】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８７】

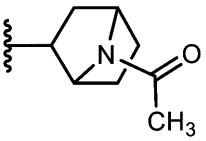
【化２０２】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８８】

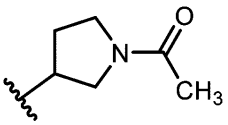
【化２０３】



である。実施形態では、R^9は、

【０５８９】

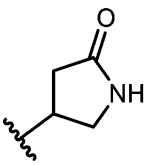
【化２０４】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９０】

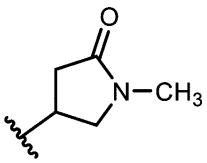
【化２０５】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９１】

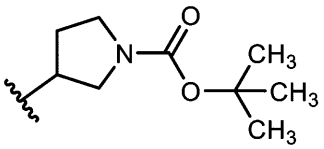
【化２０６】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９２】

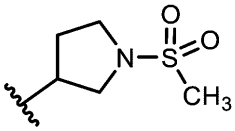
【化２０７】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９３】

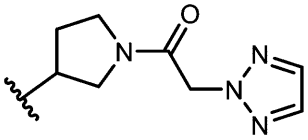
【化２０８】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９４】

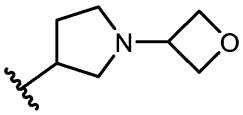
【化２０９】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９５】

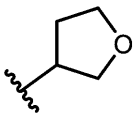
【化２１０】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９６】

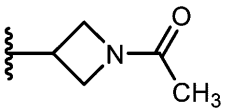
【化２１１】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９７】

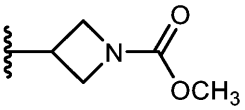
【化２１２】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９８】

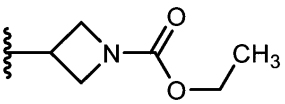
【化２１３】



である。実施形態では、R^9は、

【０５９９】

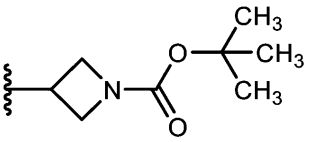
【化２１４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６００】

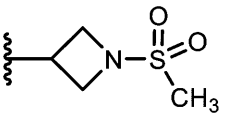
【化２１５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０１】

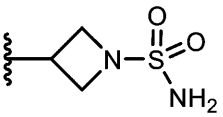
【化２１６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０２】

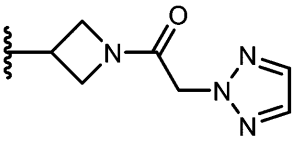
【化２１７】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０３】

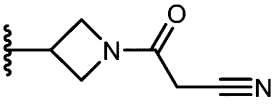
【化２１８】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０４】

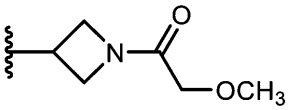
【化２１９】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０５】

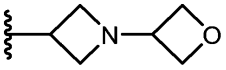
【化２２０】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０６】

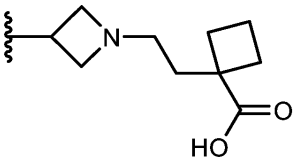
【化２２１】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０７】

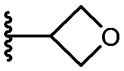
【化２２２】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０８】

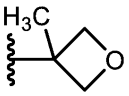
【化２２３】



である。実施形態では、R^9は、

【０６０９】

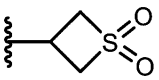
【化２２４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６１０】

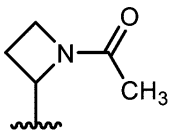
【化２２５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６１１】

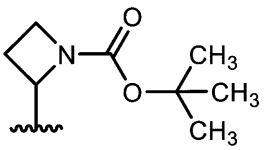
【化２２６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６１２】

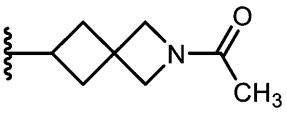
【化２２７】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１３】

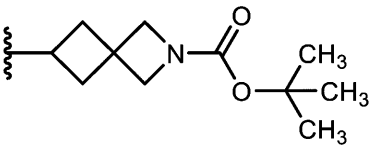
【化２２８】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１４】

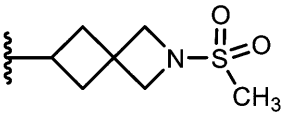
【化２２９】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１５】

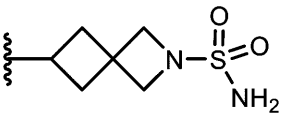
【化２３０】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１６】

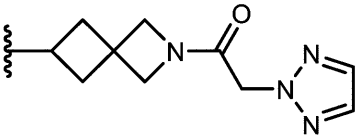
【化２３１】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１７】

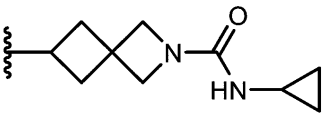
【化２３２】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６１８】

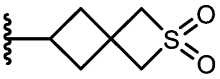
【化２３３】



である。実施形態では、R^9は、

【０６１９】

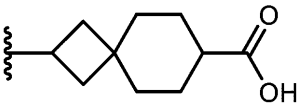
【化２３４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２０】

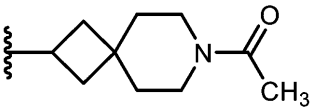
【化２３５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２１】

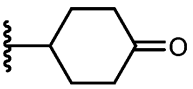
【化２３６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２２】

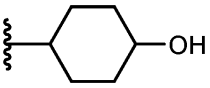
【化２３７】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２３】

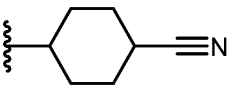
【化２３８】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２４】

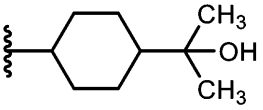
【化２３９】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２５】

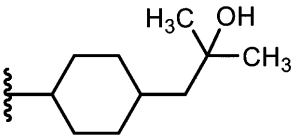
【化２４０】



である。実施形態では、R^9は、

【０６２６】

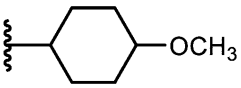
【化２４１】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６２７】

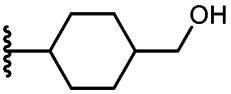
【化２４２】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６２８】

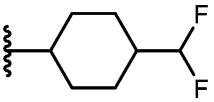
【化２４３】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６２９】

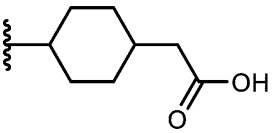
【化２４４】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６３０】

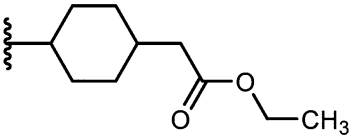
【化２４５】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６３１】

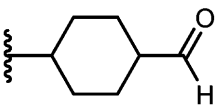
【化２４６】



である。実施形態では、R^{9}は、

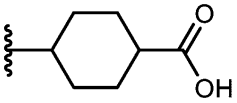
【０６３２】

【化２４７】

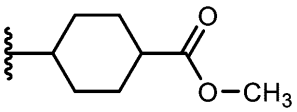


である。実施形態では、R^{9}は、

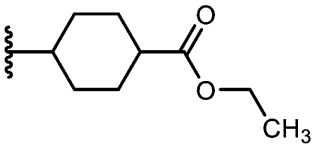
【０６３３】
【化２４８】



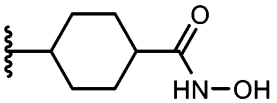
である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３４】
【化２４９】



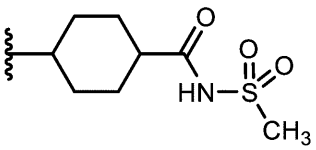
である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３５】
【化２５０】



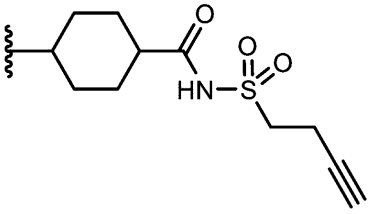
である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３６】
【化２５１】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３７】
【化２５２】

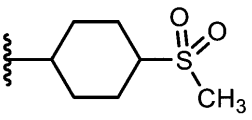


である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３８】
【化２５３】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、
【０６３９】

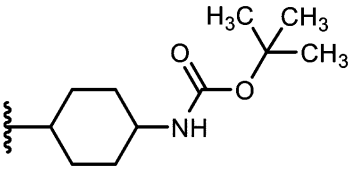
【化２５４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４０】

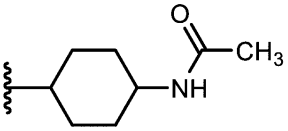
【化２５５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４１】

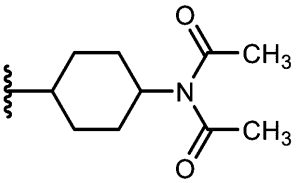
【化２５６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４２】

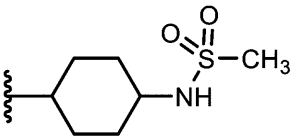
【化２５７】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４３】

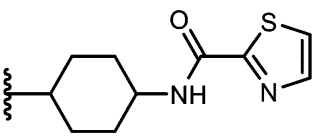
【化２５８】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４４】

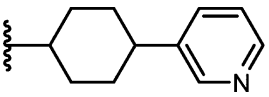
【化２５９】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４５】

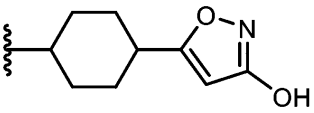
【化２６０】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４６】

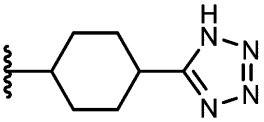
【化２６１】



である。実施形態では、R^9は、

【０６４７】

【化２６２】



である。実施形態では、R^9は、

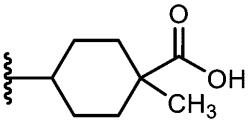
【０６４８】

【化２６３】

である。実施形態では、R^9は、

【０６４９】

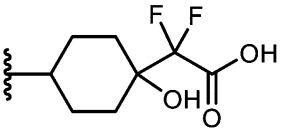
【化２６４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６５０】

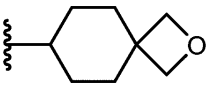
【化２６５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６５１】

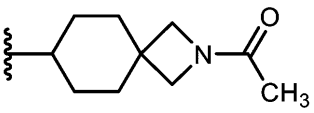
【化２６６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６５２】

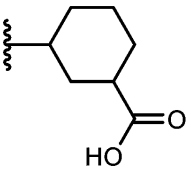
【化２６７】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５３】

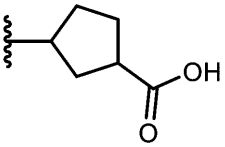
【化２６８】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５４】

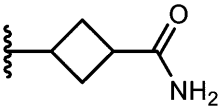
【化２６９】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５５】

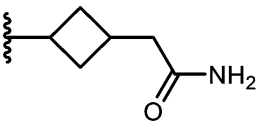
【化２７０】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５６】

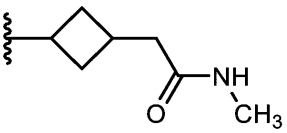
【化２７１】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５７】

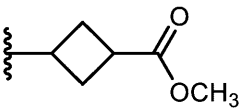
【化２７２】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６５８】

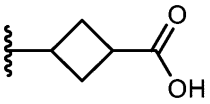
【化２７３】



である。実施形態では、R^9は、

【０６５９】

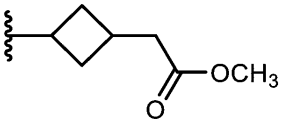
【化２７４】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６０】

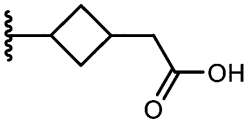
【化２７５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６１】

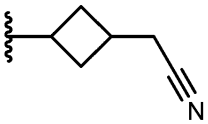
【化２７６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６２】

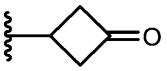
【化２７７】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６３】

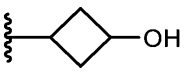
【化２７８】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６４】

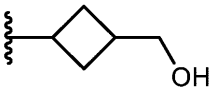
【化２７９】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６５】

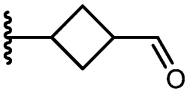
【化２８０】



である。実施形態では、R^9は、

【０６６６】

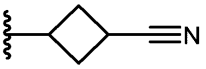
【化２８１】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６６７】

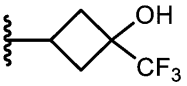
【化２８２】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６６８】

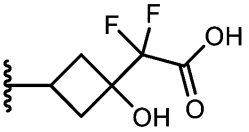
【化２８３】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６６９】

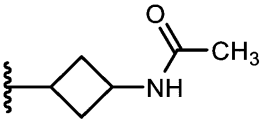
【化２８４】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６７０】

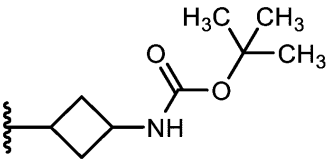
【化２８５】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６７１】

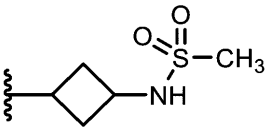
【化２８６】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６７２】

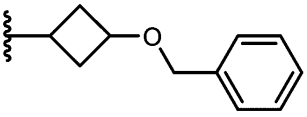
【化２８７】



である。実施形態では、R^{9}は、

【０６７３】

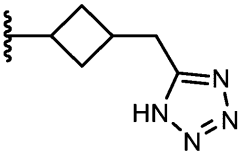
【化２８８】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６７４】

【化２８９】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

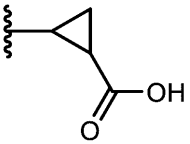
【０６７５】

【化２９０】

である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６７６】

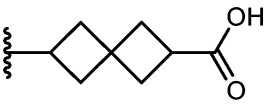
【化２９１】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６７７】

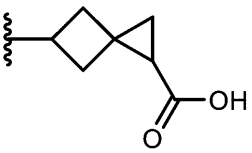
【化２９２】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

【０６７８】

【化２９３】



である。実施形態では、Ｒ^{9}は、

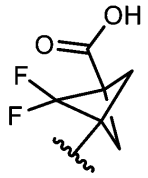
【０６７９】

【化２９４】

である。実施形態では、R^9は、

【０６８０】

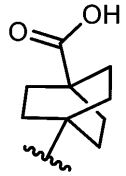
【化２９５】



である。実施形態では、R^9は、

【０６８１】

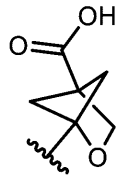
【化２９６】



である。実施形態では、R^9は、

【０６８２】

【化２９７】



である。

【０６８３】

実施形態では、R^1が置換される場合、R^1は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{1\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{1\cdot 1}$置換基が置換される場合、$R^{1\cdot 1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{1\cdot 2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{1\cdot 2}$置換基が置換される場合、$R^{1\cdot 2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{1\cdot 3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^1、$R^{1\cdot 1}$、$R^{1\cdot 2}$、及び$R^{1\cdot 3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot 1}$、$R^{WW\cdot 2}$、及び$R^{WW\cdot 3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot 1}$、$R^{WW\cdot 2}$、及び$R^{WW\cdot 3}$は、それぞれ、R^1、$R^{1\cdot 1}$、$R^{1\cdot 2}$、及び$R^{1\cdot 3}$に対応する。

【０６８４】

実施形態では、R^2が置換される場合、R^2は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2\cdot 1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2\cdot 1}$置換基が置換される場合、$R^{2\cdot 1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2\cdot 2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2\cdot 2}$置換基が置換される場合、$R^{2\cdot 2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2\cdot 3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^2、$R^{2\cdot 1}$、$R^{2\cdot 2}$、及び$R^{2\cdot 3}$は、「第２の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot 1}$、R^{WW}

・２、及びＲ$^{WW・3}$の値に対応する値を有し、Ｒ^{WW}、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$は、それぞれ、Ｒ^{1}、Ｒ$^{2・1}$、Ｒ$^{2・2}$、及びＲ$^{2・3}$に対応する。

【０６８５】

実施形態では、Ｒ^{2A}が置換される場合、Ｒ^{2A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2A・1}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2A・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2A・2}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2A・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、Ｒ^{2A}、Ｒ$^{2A・1}$、Ｒ$^{2A・2}$、及びＲ$^{2A・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、Ｒ^{WW}、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$の値に対応する値を有し、Ｒ^{WW}、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$は、それぞれ、Ｒ^{2A}、Ｒ$^{2A・1}$、Ｒ$^{2A・2}$、及びＲ$^{2A・3}$に対応する。

【０６８６】

実施形態では、Ｒ^{2B}が置換される場合、Ｒ^{2B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2B・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2B・1}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2B・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2B・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2B・2}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2B・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2B・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、Ｒ^{2B}、Ｒ$^{2B・1}$、Ｒ$^{2B・2}$、及びＲ$^{2B・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、Ｒ^{WW}、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$の値に対応する値を有し、Ｒ^{WW}、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$は、それぞれ、Ｒ^{2B}、Ｒ$^{2B・1}$、Ｒ$^{2B・2}$、及びＲ$^{2B・3}$に対応する。

【０６８７】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{2A}及びＲ^{2B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2A・1}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2A・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2A・2}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2A・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2A・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、Ｒ$^{2A・1}$、Ｒ$^{2A・2}$、及びＲ$^{2A・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$の値に対応する値を有し、Ｒ$^{WW・1}$、Ｒ$^{WW・2}$、及びＲ$^{WW・3}$は、それぞれ、Ｒ$^{2A・1}$、Ｒ$^{2A・2}$、及びＲ$^{2A・3}$に対応する。

【０６８８】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したＲ^{2A}及びＲ^{2B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、Ｒ$^{2B・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、Ｒ$^{2B・1}$置換基が置換される場合、Ｒ$^{2B・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義

段落で説明されているように、$R^{2B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{2B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{2B\cdot1}$、$R^{2B\cdot2}$、及び$R^{2B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{2B\cdot1}$、$R^{2B\cdot2}$、及び$R^{2B\cdot3}$に対応する。

【０６８９】

実施形態では、R^{2C}が置換される場合、R^{2C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2C\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2C\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{2C\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2C\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2C\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{2C\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2C\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{2C}、$R^{2C\cdot1}$、$R^{2C\cdot2}$、及び$R^{2C\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{2C}、$R^{2C\cdot1}$、$R^{2C\cdot2}$、及び$R^{2C\cdot3}$に対応する。

【０６９０】

実施形態では、R^{2D}が置換される場合、R^{2D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2D\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2D\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{2D\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2D\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2D\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{2D\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2D\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{2D}、$R^{2D\cdot1}$、$R^{2D\cdot2}$、及び$R^{2D\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{2D}、$R^{2D\cdot1}$、$R^{2D\cdot2}$、及び$R^{2D\cdot3}$に対応する。

【０６９１】

実施形態では、R^{3}が置換される場合、R^{3}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{3\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{3\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{3}、$R^{3\cdot1}$、$R^{3\cdot2}$、及び$R^{3\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{3}、$R^{3\cdot1}$、$R^{3\cdot2}$、及び$R^{3\cdot3}$に対応する。

【０６９２】

実施形態では、R^{3A}が置換される場合、R^{3A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{3A\cdot1}$置換

基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{3A}・^{2}によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3A・2}$置換基が置換される場合、$R^{3A・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3A・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{3A}、$R^{3A・1}$、$R^{3A・2}$、及び$R^{3A・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$は、それぞれ、R^{3A}、$R^{3A・1}$、$R^{3A・2}$、及び$R^{3A・3}$に対応する。

【０６９３】

実施形態では、R^{3B}が置換される場合、R^{3B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3B・1}$置換基が置換される場合、$R^{3B・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3B・2}$置換基が置換される場合、$R^{3B・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{3B}、$R^{3B・1}$、$R^{3B・2}$、及び$R^{3B・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$は、それぞれ、R^{3B}、$R^{3B・1}$、$R^{3B・2}$、及び$R^{3B・3}$に対応する。

【０６９４】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3A・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{3A・1}$置換基が置換される場合、$R^{3A・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3A・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3A・2}$置換基が置換される場合、$R^{3A・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3A・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{3A・1}$、$R^{3A・2}$、及び$R^{3A・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$は、それぞれ、$R^{3A・1}$、$R^{3A・2}$、及び$R^{3A・3}$に対応する。

【０６９５】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{3B・1}$置換基が置換される場合、$R^{3B・1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3B・2}$置換基が置換される場合、$R^{3B・2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3B・3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{3B・1}$、$R^{3B・2}$、及び$R^{3B・3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW・1}$、$R^{WW・2}$、及び$R^{WW・3}$の値に対応する値を有

し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{3B.1}$、$R^{3B.2}$、及び$R^{3B.3}$に対応する。

【０６９６】

実施形態では、R^{3C}が置換される場合、R^{3C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3C.1}$置換基が置換される場合、$R^{3C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3C.2}$置換基が置換される場合、$R^{3C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{3C}、$R^{3C.1}$、$R^{3C.2}$、及び$R^{3C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{3C}、$R^{3C.1}$、$R^{3C.2}$、及び$R^{3C.3}$に対応する。

【０６９７】

実施形態では、R^{3D}が置換される場合、R^{3D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3D.1}$置換基が置換される場合、$R^{3D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3D.2}$置換基が置換される場合、$R^{3D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{3D}、$R^{3D.1}$、$R^{3D.2}$、及び$R^{3D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{3D}、$R^{3D.1}$、$R^{3D.2}$、及び$R^{3D.3}$に対応する。

【０６９８】

実施形態では、R^{4}が置換される場合、R^{4}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4.1}$置換基が置換される場合、$R^{4.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4.2}$置換基が置換される場合、$R^{4.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$、及び$R^{4.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$、及び$R^{4.3}$に対応する。

【０６９９】

実施形態では、R^{4A}が置換される場合、R^{4A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4A.1}$置換基が置換される場合、$R^{4A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4A.2}$置換基が置換される場合、$R^{4A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{4A}、$R^{4A.1}$、$R^{4A.2}$、及び$R^{4A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、

R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{4A}、$R^{4A\cdot1}$、$R^{4A\cdot2}$、及び$R^{4A\cdot3}$に対応する。

【０７００】

実施形態では、R^{4B}が置換される場合、R^{4B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4B\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4B\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{4B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{4B}、$R^{4B\cdot1}$、$R^{4B\cdot2}$、及び$R^{4B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{4B}、$R^{4B\cdot1}$、$R^{4B\cdot2}$、及び$R^{4B\cdot3}$に対応する。

【０７０１】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{4A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4A\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4A\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{4A\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4A\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{4A\cdot1}$、$R^{4A\cdot2}$、及び$R^{4A\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{4A\cdot1}$、$R^{4A\cdot2}$、及び$R^{4A\cdot3}$に対応する。

【０７０２】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{4B\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4B\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{4B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{4B\cdot1}$、$R^{4B\cdot2}$、及び$R^{4B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{4B\cdot1}$、$R^{4B\cdot2}$、及び$R^{4B\cdot3}$に対応する。

【０７０３】

実施形態では、R^{4C}が置換される場合、R^{4C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4C\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4C\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4C\cdot1}$置換

基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4C.2}$置換基が置換される場合、$R^{4C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{4C}、$R^{4C.1}$、$R^{4C.2}$、及び$R^{4C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{4C}、$R^{4C.1}$、$R^{4C.2}$、及び$R^{4C.3}$に対応する。

【０７０４】

実施形態では、R^{4D}が置換される場合、R^{4D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4D.1}$置換基が置換される場合、$R^{4D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4D.2}$置換基が置換される場合、$R^{4D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{4D}、$R^{4D.1}$、$R^{4D.2}$、及び$R^{4D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{4D}、$R^{4D.1}$、$R^{4D.2}$、及び$R^{4D.3}$に対応する。

【０７０５】

実施形態では、R^{5}が置換される場合、R^{5}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5.1}$置換基が置換される場合、$R^{5.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5.2}$置換基が置換される場合、$R^{5.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{5}、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$、及び$R^{5.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{5}、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$、及び$R^{5.3}$に対応する。

【０７０６】

実施形態では、R^{5A}が置換される場合、R^{5A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5A.1}$置換基が置換される場合、$R^{5A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5A.2}$置換基が置換される場合、$R^{5A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{5A}、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$、及び$R^{5A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{5A}、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$、及び$R^{5A.3}$に対応する。

【０７０７】

実施形態では、R^{5B}が置換される場合、R^{5B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.1}$によって示される１つ以上の第１の

置換基で置換される。実施形態では、$R^{5B.1}$置換基が置換される場合、$R^{5B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5B.2}$置換基が置換される場合、$R^{5B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{5B}、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$、及び$R^{5B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{5B}、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$、及び$R^{5B.3}$に対応する。

【０７０８】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{5A.1}$置換基が置換される場合、$R^{5A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5A.2}$置換基が置換される場合、$R^{5A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$、及び$R^{5A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$、及び$R^{5A.3}$に対応する。

【０７０９】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{5B.1}$置換基が置換される場合、$R^{5B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5B.2}$置換基が置換される場合、$R^{5B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$、及び$R^{5B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$、及び$R^{5B.3}$に対応する。

【０７１０】

実施形態では、R^{5C}が置換される場合、R^{5C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5C.1}$置換基が置換される場合、$R^{5C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5C.2}$置換基が置換される場合、$R^{5C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{5C}、$R^{5C.1}$、$R^{5C.2}$、及び$R^{5C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、

R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{5C}、$R^{5C.1}$、$R^{5C.2}$、及び$R^{5C.3}$に対応する。

【０７１１】

実施形態では、R^{5D}が置換される場合、R^{5D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5D.1}$置換基が置換される場合、$R^{5D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5D.2}$置換基が置換される場合、$R^{5D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{5D}、$R^{5D.1}$、$R^{5D.2}$、及び$R^{5D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{5D}、$R^{5D.1}$、$R^{5D.2}$、及び$R^{5D.3}$に対応する。

【０７１２】

実施形態では、R^{6}が置換される場合、R^{6}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6.1}$置換基が置換される場合、$R^{6.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6.2}$置換基が置換される場合、$R^{6.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$、及び$R^{6.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$、及び$R^{6.3}$に対応する。

【０７１３】

実施形態では、R^{6A}が置換される場合、R^{6A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6A.1}$置換基が置換される場合、$R^{6A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6A.2}$置換基が置換される場合、$R^{6A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{6A}、$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$、及び$R^{6A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{6A}、$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$、及び$R^{6A.3}$に対応する。

【０７１４】

実施形態では、R^{6B}が置換される場合、R^{6B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6B.1}$置換基が置換される場合、$R^{6B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6B.2}$置換基が置換される場合、$R^{6B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{6B}、$R^{6B.1}$、$R^{6B.2}$、及び$R^{6B.3}$は

、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{6B}、$R^{6B\cdot1}$、$R^{6B\cdot2}$、及び$R^{6B\cdot3}$に対応する。

【０７１５】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{6A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{6A\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6A\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{6A\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6A\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{6A\cdot1}$、$R^{6A\cdot2}$、及び$R^{6A\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{6A\cdot1}$、$R^{6A\cdot2}$、及び$R^{6A\cdot3}$に対応する。

【０７１６】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{6B\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{6B\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{6B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{6B\cdot1}$、$R^{6B\cdot2}$、及び$R^{6B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{6B\cdot1}$、$R^{6B\cdot2}$、及び$R^{6B\cdot3}$に対応する。

【０７１７】

実施形態では、R^{6C}が置換される場合、R^{6C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6C\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6C\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{6C\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6C\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6C\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{6C\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6C\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{6C}、$R^{6C\cdot1}$、$R^{6C\cdot2}$、及び$R^{6C\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{6C}、$R^{6C\cdot1}$、$R^{6C\cdot2}$、及び$R^{6C\cdot3}$に対応する。

【０７１８】

実施形態では、R^{6D}が置換される場合、R^{6D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6D\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の

置換基で置換される。実施形態では、$R^{6D\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{6D\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6D\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{6D\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{6D\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{6D\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{6D}、$R^{6D\cdot1}$、$R^{6D\cdot2}$、及び$R^{6D\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{6D}、$R^{6D\cdot1}$、$R^{6D\cdot2}$、及び$R^{6D\cdot3}$に対応する。

【０７１９】

実施形態では、R^{7}が置換される場合、R^{7}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{7\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{7\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{7}、$R^{7\cdot1}$、$R^{7\cdot2}$、及び$R^{7\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{7}、$R^{7\cdot1}$、$R^{7\cdot2}$、及び$R^{7\cdot3}$に対応する。

【０７２０】

実施形態では、R^{7A}が置換される場合、R^{7A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{7A\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7A\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{7A\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{7A}、$R^{7A\cdot1}$、$R^{7A\cdot2}$、及び$R^{7A\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{7A}、$R^{7A\cdot1}$、$R^{7A\cdot2}$、及び$R^{7A\cdot3}$に対応する。

【０７２１】

実施形態では、R^{7B}が置換される場合、R^{7B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7B\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{7B\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{7B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{7B}、$R^{7B\cdot1}$、$R^{7B\cdot2}$、及び$R^{7B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{7B}、$R^{7B\cdot1}$、$R^{7B\cdot2}$、及び$R^{7B\cdot3}$に対応する。

【０７２２】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が任

意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{7A.1}$置換基が置換される場合、$R^{7A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7A.2}$置換基が置換される場合、$R^{7A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$、及び$R^{7A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$、及び$R^{7A.3}$に対応する。

【０７２３】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{7B.1}$置換基が置換される場合、$R^{7B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7B.2}$置換基が置換される場合、$R^{7B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$、及び$R^{7B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$、及び$R^{7B.3}$に対応する。

【０７２４】

実施形態では、R^{7C}が置換される場合、R^{7C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7C.1}$置換基が置換される場合、$R^{7C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7C.2}$置換基が置換される場合、$R^{7C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{7C}、$R^{7C.1}$、$R^{7C.2}$、及び$R^{7C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{7C}、$R^{7C.1}$、$R^{7C.2}$、及び$R^{7C.3}$に対応する。

【０７２５】

実施形態では、R^{7D}が置換される場合、R^{7D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7D.1}$置換基が置換される場合、$R^{7D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{7D.2}$置換基が置換される場合、$R^{7D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{7D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{7D}、$R^{7D.1}$、$R^{7D.2}$、及び$R^{7D.3}$は

、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{7D}、$R^{7D\cdot1}$、$R^{7D\cdot2}$、及び$R^{7D\cdot3}$に対応する。

【０７２６】

実施形態では、R^{8}が置換される場合、R^{8}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{8}、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{8}、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3}$に対応する。

【０７２７】

実施形態では、R^{8A}が置換される場合、R^{8A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8A\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8A\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8A\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{8A}、$R^{8A\cdot1}$、$R^{8A\cdot2}$、及び$R^{8A\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{8A}、$R^{8A\cdot1}$、$R^{8A\cdot2}$、及び$R^{8A\cdot3}$に対応する。

【０７２８】

実施形態では、R^{8B}が置換される場合、R^{8B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8B\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8B\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8B\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8B\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{8B}、$R^{8B\cdot1}$、$R^{8B\cdot2}$、及び$R^{8B\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、R^{8B}、$R^{8B\cdot1}$、$R^{8B\cdot2}$、及び$R^{8B\cdot3}$に対応する。

【０７２９】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{8A\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8A\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置

換される。実施形態では、$R^{8A.2}$置換基が置換される場合、$R^{8A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$、及び$R^{8A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$、及び$R^{8A.3}$に対応する。

【０７３０】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{8B.1}$置換基が置換される場合、$R^{8B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8B.2}$置換基が置換される場合、$R^{8B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$、及び$R^{8B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$、及び$R^{8B.3}$に対応する。

【０７３１】

実施形態では、R^{8C}が置換される場合、R^{8C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8C.1}$置換基が置換される場合、$R^{8C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8C.2}$置換基が置換される場合、$R^{8C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{8C}、$R^{8C.1}$、$R^{8C.2}$、及び$R^{8C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{8C}、$R^{8C.1}$、$R^{8C.2}$、及び$R^{8C.3}$に対応する。

【０７３２】

実施形態では、R^{8D}が置換される場合、R^{8D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8D.1}$置換基が置換される場合、$R^{8D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8D.2}$置換基が置換される場合、$R^{8D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{8D}、$R^{8D.1}$、$R^{8D.2}$、及び$R^{8D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{8D}、$R^{8D.1}$、$R^{8D.2}$、及び$R^{8D.3}$に対応する。

【０７３３】

実施形態では、$R^{8\cdot1}$が置換される場合、$R^{8\cdot1}$は、「第１の置換基」の記載にお

ける上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot1\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot1\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot1\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot1\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot1\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot1\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot1\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot1\cdot1}$、$R^{8\cdot1\cdot2}$、及び$R^{8\cdot1\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{8\cdot1}$、$R^{8\cdot1\cdot1}$、$R^{8\cdot1\cdot2}$、及び$R^{8\cdot1\cdot3}$に対応する。

【０７３４】

実施形態では、$R^{8\cdot2}$が置換される場合、$R^{8\cdot2}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot2\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot2\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot2\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot2\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8\cdot2}$、$R^{8\cdot2\cdot1}$、$R^{8\cdot2\cdot2}$、及び$R^{8\cdot2\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{8\cdot2}$、$R^{8\cdot2\cdot1}$、$R^{8\cdot2\cdot2}$、及び$R^{8\cdot2\cdot3}$に対応する。

【０７３５】

実施形態では、$R^{8\cdot3}$が置換される場合、$R^{8\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot3\cdot1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot3\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot3\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot3\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot3\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot3\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot3\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8\cdot3}$、$R^{8\cdot3\cdot1}$、$R^{8\cdot3\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{8\cdot3}$、$R^{8\cdot3\cdot1}$、$R^{8\cdot3\cdot2}$、及び$R^{8\cdot3\cdot3}$に対応する。

【０７３６】

実施形態では、$R^{8\cdot2}$及び$R^{8\cdot3}$置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{8\cdot2\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot2\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{8\cdot2\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{8\cdot2\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{8\cdot2\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{8\cdot2\cdot1}$、$R^{8\cdot2\cdot2}$、及び$R^{8\cdot2\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、R

WW・2、及びRWW・3の値に対応する値を有し、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3は、それぞれ、R8・2・1、R8・2・2、及びR8・2・3に対応する。

【０７３７】

実施形態では、R8・2及びR8・3置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、R8・3・1で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、R8・3・1置換基が置換される場合、R8・3・1置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R8・3・2によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、R8・3・2置換基が置換される場合、R8・3・2置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R8・3・3によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R8・3・1、R8・3・2、及びR8・3・3は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3の値に対応する値を有し、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3は、それぞれ、R8・3・1、R8・3・2、及びR8・3・3に対応する。

【０７３８】

実施形態では、R9が置換される場合、R9は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R9・1によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、R9・1置換基が置換される場合、R9・1置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R9・2によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、R9・2置換基が置換される場合、R9・2置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R9・3によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R9、R9・1、R9・2、及びR9・3は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、RWW、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3の値に対応する値を有し、RWW、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3は、それぞれ、R9、R9・1、R9・2、及びR9・3に対応する。

【０７３９】

実施形態では、R10が置換される場合、R10は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10・1によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、R10・1置換基が置換される場合、R10・1置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10・2によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、R10・2置換基が置換される場合、R10・2置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10・3によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R10、R10・1、R10・2、及びR10・3は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、RWW、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3の値に対応する値を有し、RWW、RWW・1、RWW・2、及びRWW・3は、それぞれ、R10、R10・1、R10・2、及びR10・3に対応する。

【０７４０】

実施形態では、R10Aが置換される場合、R10Aは、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10A・1によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、R10A・1置換基が置換される場合、R10A・1置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10A・2によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、R10A・2置換基が置換される場合、R10A・2置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R10A・3によって示される１つ

以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{10A}、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$、及び$R^{10A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{10A}、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$、及び$R^{10A.3}$に対応する。

【０７４１】

実施形態では、R^{10B}が置換される場合、R^{10B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10B.1}$置換基が置換される場合、$R^{10B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10B.2}$置換基が置換される場合、$R^{10B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{10B}、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$、及び$R^{10B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{10B}、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$、及び$R^{10B.3}$に対応する。

【０７４２】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{10A}及びR^{10B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{10A.1}$置換基が置換される場合、$R^{10A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10A.2}$置換基が置換される場合、$R^{10A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$、及び$R^{10A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$、及び$R^{10A.3}$に対応する。

【０７４３】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{10A}及びR^{10B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{10B.1}$置換基が置換される場合、$R^{10B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10B.2}$置換基が置換される場合、$R^{10B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$、及び$R^{10B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$、及び$R^{10B.3}$に対応する。

【０７４４】

実施形態では、R^{10C}が置換される場合、R^{10C}は、「第１の置換基」の記載にお

ける上記の定義段落で説明されているように、$R^{10C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10C.1}$置換基が置換される場合、$R^{10C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10C.2}$置換基が置換される場合、$R^{10C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{10C}、$R^{10C.1}$、$R^{10C.2}$、及び$R^{10C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{10C}、$R^{10C.1}$、$R^{10C.2}$、及び$R^{10C.3}$に対応する。

【０７４５】

実施形態では、R^{10D}が置換される場合、R^{10D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10D.1}$置換基が置換される場合、$R^{10D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10D.2}$置換基が置換される場合、$R^{10D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{10D}、$R^{10D.1}$、$R^{10D.2}$、及び$R^{10D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{10D}、$R^{10D.1}$、$R^{10D.2}$、及び$R^{10D.3}$に対応する。

【０７４６】

実施形態では、R^{11}が置換される場合、R^{11}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11.1}$置換基が置換される場合、$R^{11.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11.2}$置換基が置換される場合、$R^{11.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{11}、$R^{11.1}$、$R^{11.2}$、及び$R^{11.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{11}、$R^{11.1}$、$R^{11.2}$、及び$R^{11.3}$に対応する。

【０７４７】

実施形態では、R^{11A}が置換される場合、R^{11A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11A.1}$置換基が置換される場合、$R^{11A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11A.2}$置換基が置換される場合、$R^{11A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{11A}、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$、及び$R^{11A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{11A}、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$、及び$R^{11A.3}$に対応する。

【０７４８】
実施形態では、R^{11B}が置換される場合、R^{11B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11B.1}$置換基が置換される場合、$R^{11B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11B.2}$置換基が置換される場合、$R^{11B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{11B}、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$、及び$R^{11B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{11B}、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$、及び$R^{11B.3}$に対応する。

【０７４９】
実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{11A.1}$置換基が置換される場合、$R^{11A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11A.2}$置換基が置換される場合、$R^{11A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$、及び$R^{11A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$、及び$R^{11A.3}$に対応する。

【０７５０】
実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{11B.1}$置換基が置換される場合、$R^{11B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11B.2}$置換基が置換される場合、$R^{11B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$、及び$R^{11B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$、及び$R^{11B.3}$に対応する。

【０７５１】
実施形態では、R^{11C}が置換される場合、R^{11C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11C.1}$置換基が置換される場合、$R^{11C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11C.2}$置換基が置換される場合、$R^{11C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記

載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{11C}、$R^{11C.1}$、$R^{11C.2}$、及び$R^{11C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{11C}、$R^{11C.1}$、$R^{11C.2}$、及び$R^{11C.3}$に対応する。

【０７５２】

実施形態では、R^{11D}が置換される場合、R^{11D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11D.1}$置換基が置換される場合、$R^{11D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{11D.2}$置換基が置換される場合、$R^{11D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{11D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{11D}、$R^{11D.1}$、$R^{11D.2}$、及び$R^{11D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{11D}、$R^{11D.1}$、$R^{11D.2}$、及び$R^{11D.3}$に対応する。

【０７５３】

実施形態では、R^{12}が置換される場合、R^{12}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12.1}$置換基が置換される場合、$R^{12.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12.2}$置換基が置換される場合、$R^{12.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{12}、$R^{12.1}$、$R^{12.2}$、及び$R^{12.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{12}、$R^{12.1}$、$R^{12.2}$、及び$R^{12.3}$に対応する。

【０７５４】

実施形態では、R^{12A}が置換される場合、R^{12A}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12A.1}$置換基が置換される場合、$R^{12A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12A.2}$置換基が置換される場合、$R^{12A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{12A}、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$、及び$R^{12A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{12A}、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$、及び$R^{12A.3}$に対応する。

【０７５５】

実施形態では、R^{12B}が置換される場合、R^{12B}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12B.1}$置換基が置換される場合、$R^{12B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているよ

うに、$R^{12B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12B.2}$置換基が置換される場合、$R^{12B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{12B}、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$、及び$R^{12B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{12B}、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$、及び$R^{12B.3}$に対応する。

【０７５６】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{12A.1}$置換基が置換される場合、$R^{12A.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12A.2}$置換基が置換される場合、$R^{12A.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12A.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$、及び$R^{12A.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$、及び$R^{12A.3}$に対応する。

【０７５７】

実施形態では、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12B.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換される。実施形態では、$R^{12B.1}$置換基が置換される場合、$R^{12B.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12B.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12B.2}$置換基が置換される場合、$R^{12B.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12B.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$、及び$R^{12B.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$、及び$R^{12B.3}$に対応する。

【０７５８】

実施形態では、R^{12C}が置換される場合、R^{12C}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12C.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12C.1}$置換基が置換される場合、$R^{12C.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12C.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12C.2}$置換基が置換される場合、$R^{12C.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12C.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{12C}、$R^{12C.1}$、$R^{12C.2}$、及び$R^{12C.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{12C}、R

$^{12C.1}$、$R^{12C.2}$、及び$R^{12C.3}$に対応する。

【０７５９】

実施形態では、R^{12D}が置換される場合、R^{12D}は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12D.1}$によって示される１つ以上の第１の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12D.1}$置換基が置換される場合、$R^{12D.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12D.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{12D.2}$置換基が置換される場合、$R^{12D.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{12D.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、R^{12D}、$R^{12D.1}$、$R^{12D.2}$、及び$R^{12D.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、R^{12D}、$R^{12D.1}$、$R^{12D.2}$、及び$R^{12D.3}$に対応する。

【０７６０】

実施形態では、R^{2}及びR^{3}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{2.1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{2.1}$置換基が置換される場合、$R^{2.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2.2}$置換基が置換される場合、$R^{2.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、及び$R^{2.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、及び$R^{2.3}$に対応する。

【０７６１】

実施形態では、R^{2}及びR^{3}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{3.1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{3.1}$置換基が置換される場合、$R^{3.1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3.2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3.2}$置換基が置換される場合、$R^{3.2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3.3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$、及び$R^{3.3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$、及び$R^{WW.3}$は、それぞれ、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$、及び$R^{3.3}$に対応する。

【０７６２】

実施形態では、R^{3}及びR^{4}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{3.1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、R

$R^{3\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{3\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{3\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{3\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{3\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{3\cdot1}$、$R^{3\cdot2}$、及び$R^{3\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{3\cdot1}$、$R^{3\cdot2}$、及び$R^{3\cdot3}$に対応する。

【０７６３】

実施形態では、R^3及びR^4置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{4\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{4\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{4\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{4\cdot1}$、$R^{4\cdot2}$、及び$R^{4\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{4\cdot1}$、$R^{4\cdot2}$、及び$R^{4\cdot3}$に対応する。

【０７６４】

実施形態では、R^4及びR^5置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{4\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{4\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{4\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{4\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{4\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{4\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{4\cdot1}$、$R^{4\cdot2}$、及び$R^{4\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{4\cdot1}$、$R^{4\cdot2}$、及び$R^{4\cdot3}$に対応する。

【０７６５】

実施形態では、R^4及びR^5置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{5\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{5\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{5\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{5\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{5\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{5\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{5\cdot1}$、R

$^{5\cdot2}$、及び$R^{5\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{5\cdot1}$、$R^{5\cdot2}$、及び$R^{5\cdot3}$に対応する。

【０７６６】

実施形態では、R^{10}及びR^{2}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{10\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{10\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{10\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{10\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{10\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{10\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{10\cdot1}$、$R^{10\cdot2}$、及び$R^{10\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{10\cdot1}$、$R^{10\cdot2}$、及び$R^{10\cdot3}$に対応する。

【０７６７】

実施形態では、R^{10}及びR^{2}置換基（substituent）が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第１の置換基（substituent group）」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{2\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基（substituent group）で置換されている。実施形態では、$R^{2\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{2\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{2\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{2\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{2\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、$R^{2\cdot1}$、$R^{2\cdot2}$、及び$R^{2\cdot3}$は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$の値に対応する値を有し、$R^{WW\cdot1}$、$R^{WW\cdot2}$、及び$R^{WW\cdot3}$は、それぞれ、$R^{2\cdot1}$、$R^{2\cdot2}$、及び$R^{2\cdot3}$に対応する。

【０７６８】

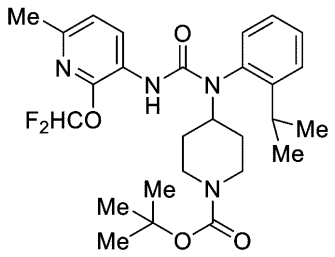
実施形態では、L^{1}が置換されている場合、L^{1}は、「第１の置換基」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、$R^{L1\cdot1}$で示される１つ以上の第１の置換基で置換されている。実施形態では、$R^{L1\cdot1}$置換基が置換される場合、$R^{L1\cdot1}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{L1\cdot2}$によって示される１つ以上の第２の置換基で置換される。実施形態では、$R^{L1\cdot2}$置換基が置換される場合、$R^{L1\cdot2}$置換基は、「第１の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、$R^{L1\cdot3}$によって示される１つ以上の第３の置換基で置換される。上記の実施形態では、L^{1}、$R^{L1\cdot1}$、$R^{L1\cdot2}$、及び$R^{L1\cdot3}$は、「第１の置換基」の説明における上記の定義セクションで説明されているように、それぞれL^{WW}、$R^{LWW\cdot1}$、$R^{LWW\cdot2}$、及び$R^{LWW\cdot3}$の値に対応する値を有し、L^{WW}、$R^{LWW\cdot1}$、$R^{LWW\cdot2}$、及び$R^{LWW\cdot3}$は、それぞれL^{1}、$R^{L1\cdot1}$、$R^{L1\cdot2}$、及び$R^{L1\cdot3}$に対応する。

【０７６９】

実施形態では、化合物は、

【０７７０】

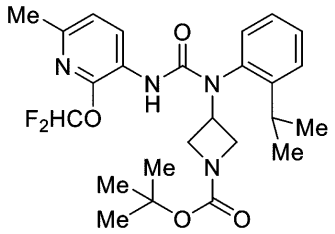
【化２９８】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７１】

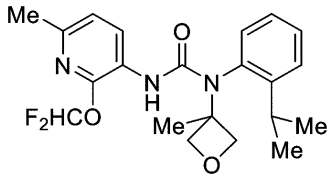
【化２９９】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７２】

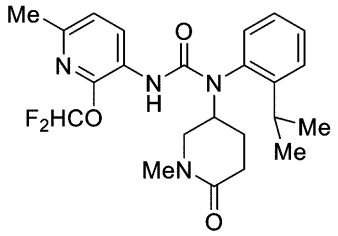
【化３００】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７３】

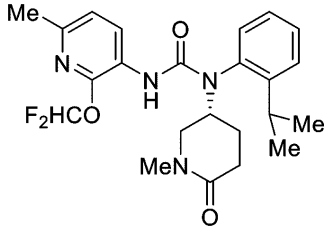
【化３０１】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７４】

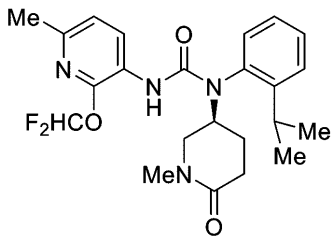
【化３０２】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７５】

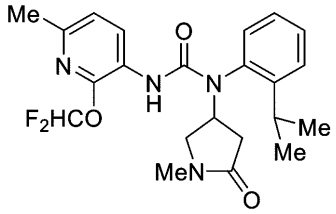
【化３０３】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７６】

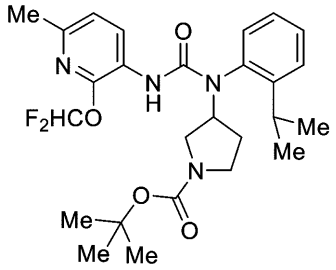
【化３０４】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７７】

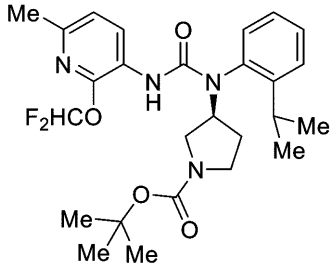
【化３０５】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７８】

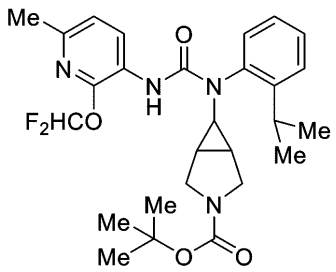
【化３０６】



である。実施形態では、化合物は、

【０７７９】

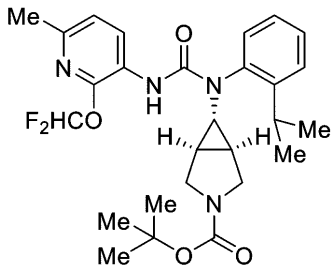
【化３０７】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８０】

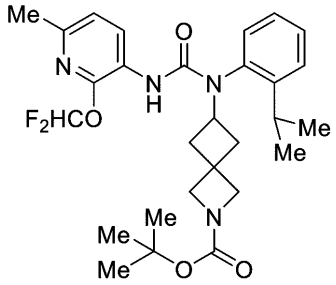
【化３０８】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８１】

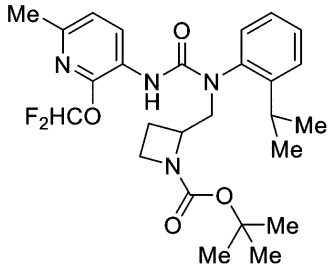
【化３０９】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８２】

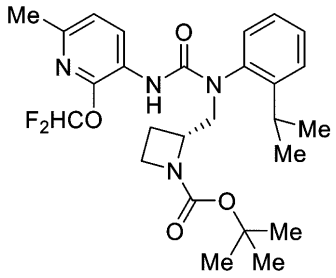
【化３１０】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８３】

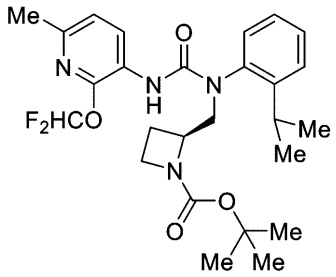
【化３１１】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８４】

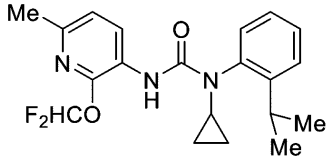
【化３１２】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８５】

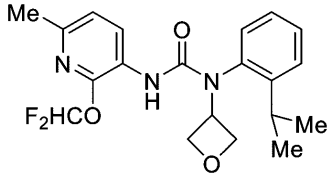
【化３１３】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８６】

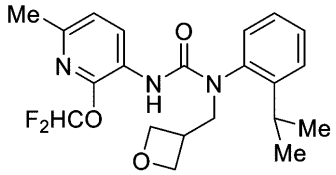
【化３１４】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８７】

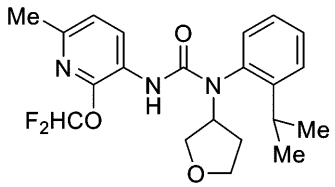
【化３１５】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８８】

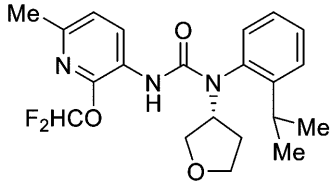
【化３１６】



である。実施形態では、化合物は、

【０７８９】

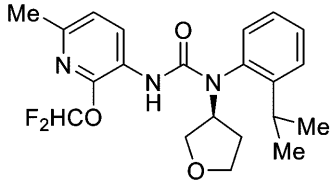
【化３１７】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９０】

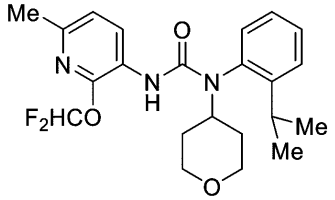
【化３１８】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９１】

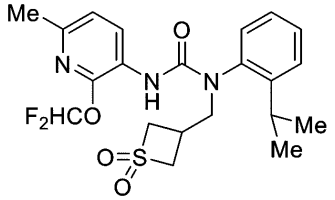
【化３１９】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９２】

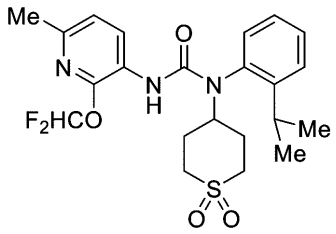
【化３２０】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９３】

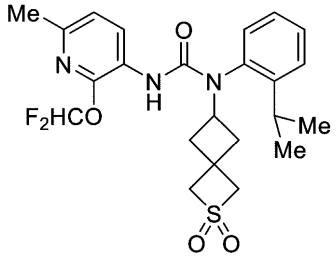
【化３２１】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９４】

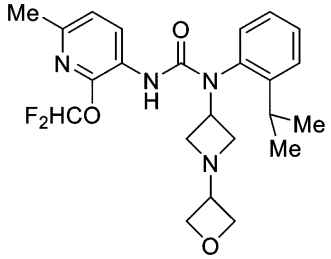
【化３２２】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９５】

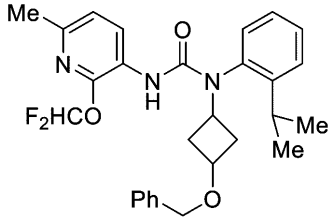
【化３２３】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９６】

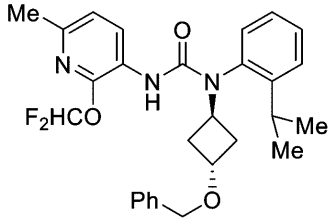
【化３２４】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９７】

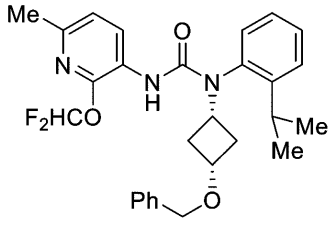
【化３２５】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９８】

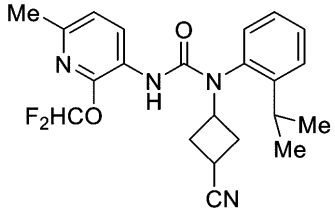
【化３２６】



である。実施形態では、化合物は、

【０７９９】

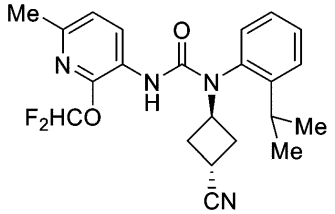
【化３２７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８００】

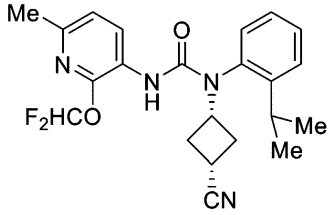
【化３２８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０１】

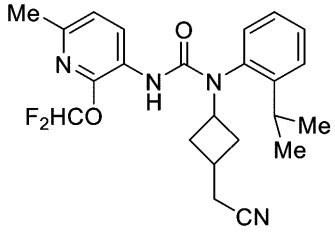
【化３２９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０２】

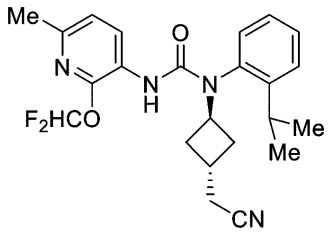
【化３３０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０３】

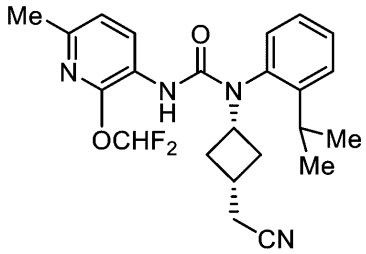
【化３３１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０４】

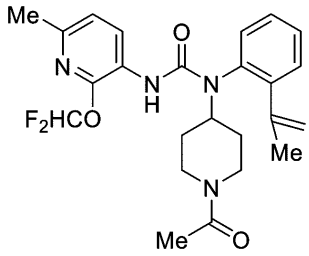
【化３３２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０５】

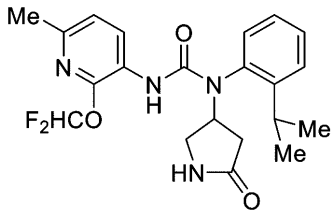
【化３３３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０６】

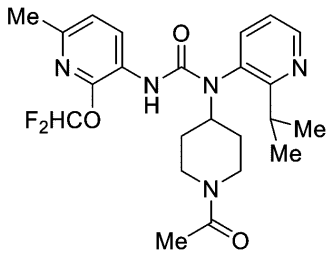
【化３３４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０７】

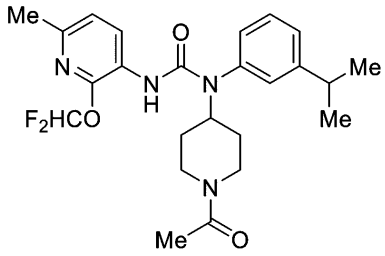
【化３３５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０８】

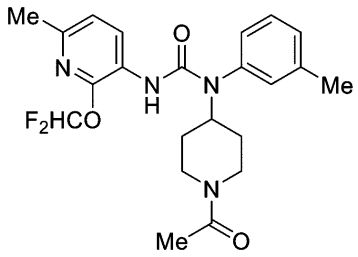
【化３３６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８０９】

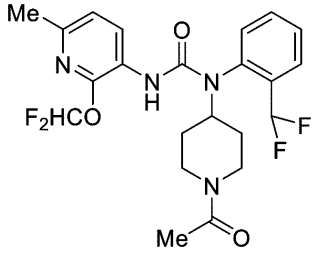
【化３３７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１０】

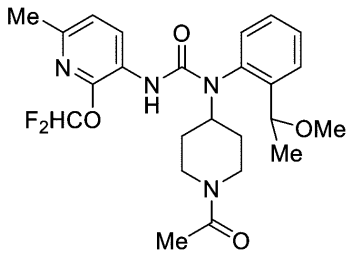
【化３３８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１１】

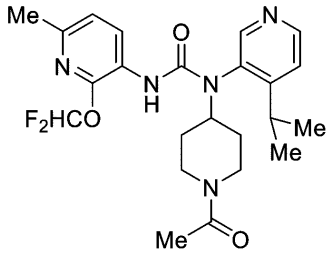
【化３３９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１２】

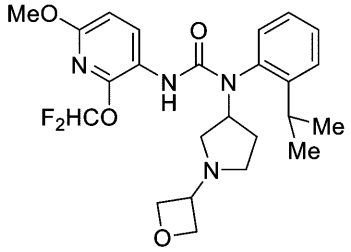
【化３４０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１３】

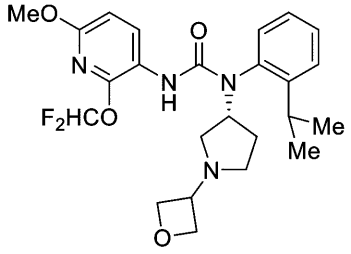
【化３４１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１４】

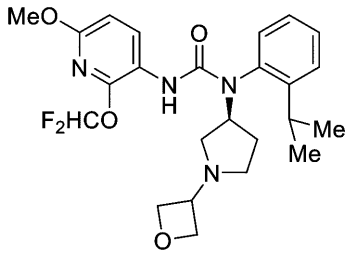
【化３４２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１５】

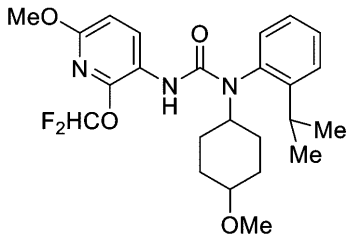
【化３４３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１６】

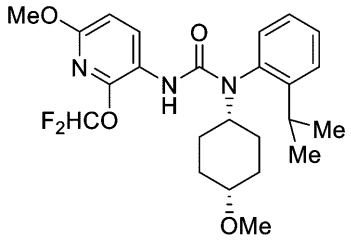
【化３４４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１７】

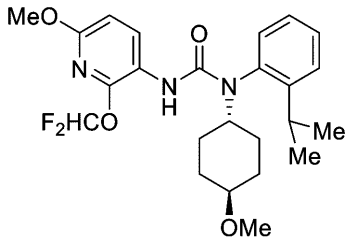
【化３４５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８１８】

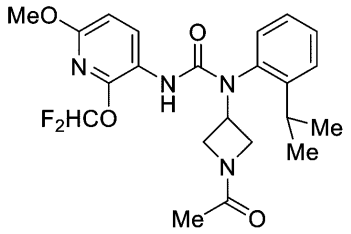
【化３４６】



である。実施形態では、化合物は、

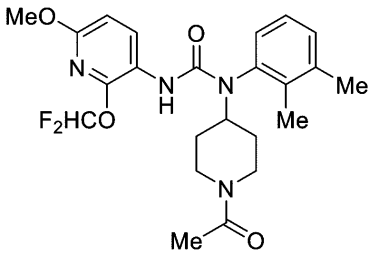
【０８１９】

【化３４７】

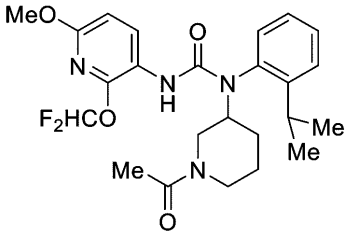


である。実施形態では、化合物は、

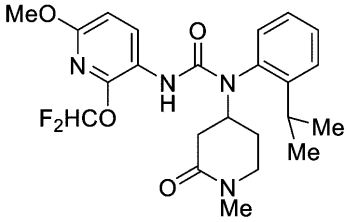
【０８２０】
【化３４８】



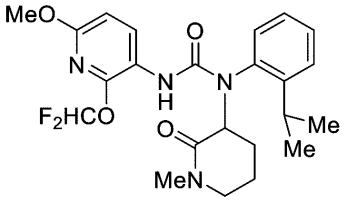
である。実施形態では、化合物は、
【０８２１】
【化３４９】



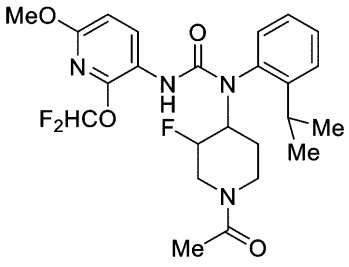
である。実施形態では、化合物は、
【０８２２】
【化３５０】



である。実施形態では、化合物は、
【０８２３】
【化３５１】



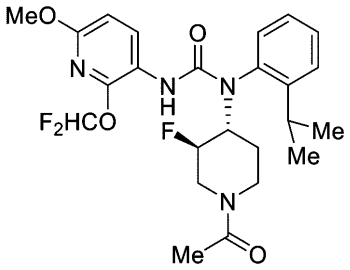
である。実施形態では、化合物は、
【０８２４】
【化３５２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８２５】

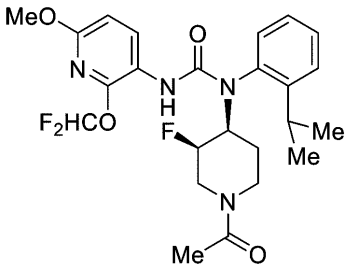
【化３５３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８２６】

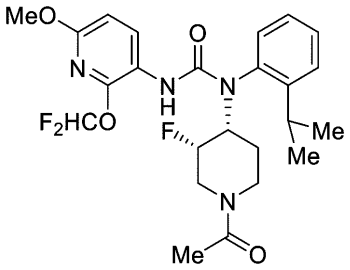
【化３５４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８２７】

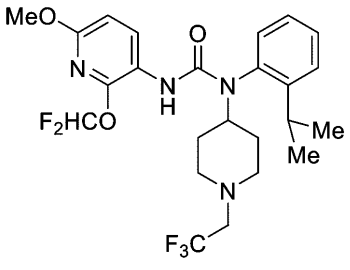
【化３５５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８２８】

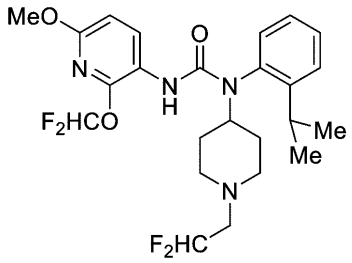
【化３５６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８２９】

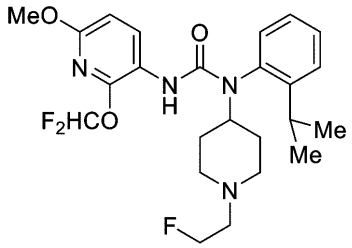
【化３５７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３０】

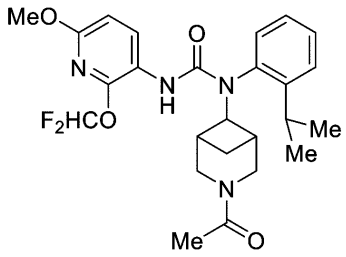
【化３５８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３１】

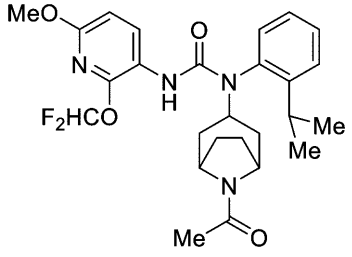
【化３５９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３２】

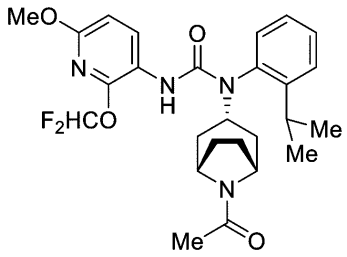
【化３６０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３３】

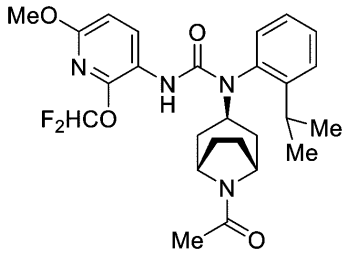
【化３６１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３４】

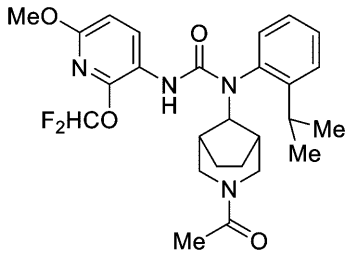
【化３６２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３５】

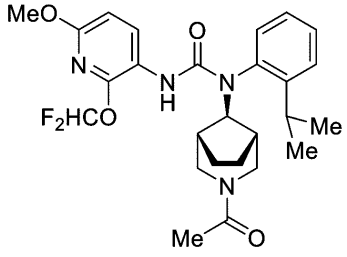
【化３６３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３６】

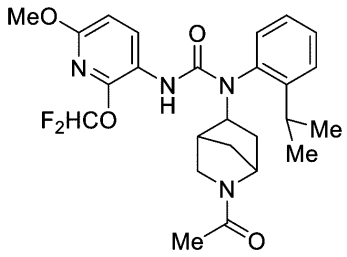
【化３６４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３７】

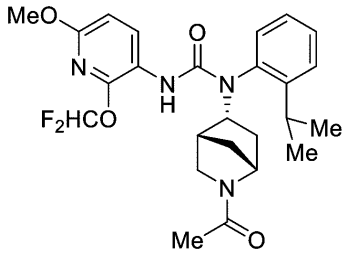
【化３６５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３８】

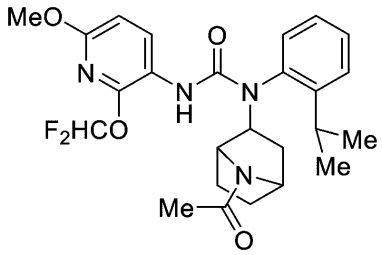
【化３６６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８３９】

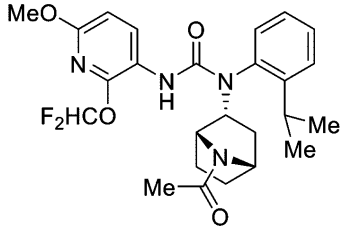
【化３６７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４０】

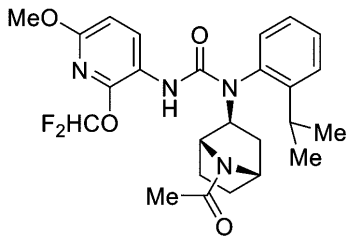
【化３６８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４１】

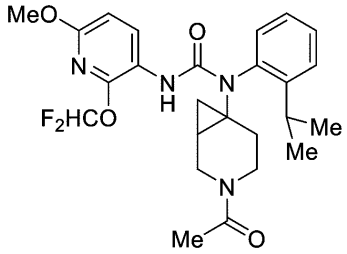
【化３６９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４２】

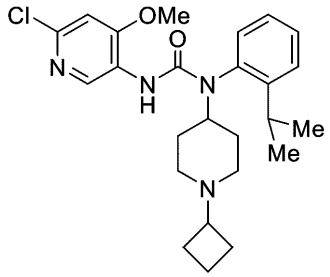
【化３７０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４３】

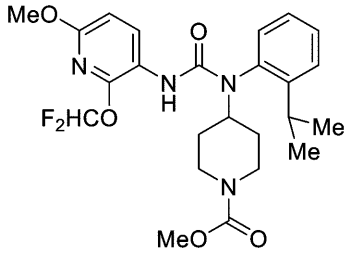
【化３７１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４４】

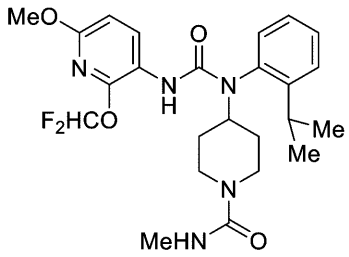
【化３７２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４５】

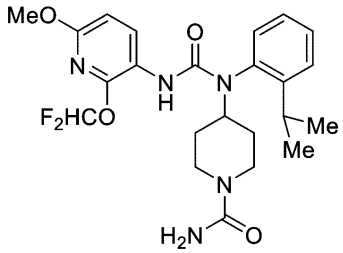
【化３７３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４６】

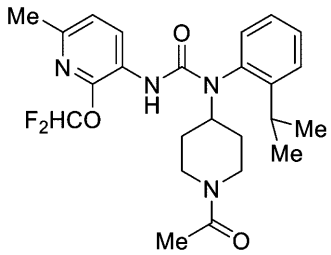
【化３７４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４７】

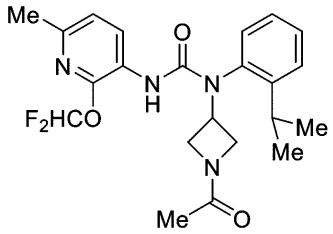
【化３７５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４８】

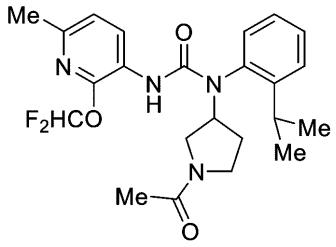
【化３７６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８４９】

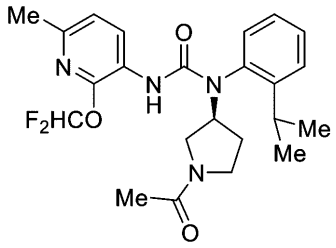
【化３７７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５０】

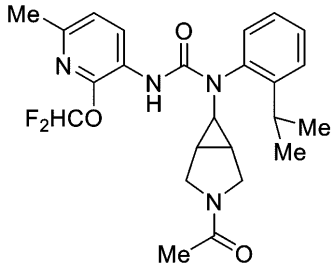
【化３７８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５１】

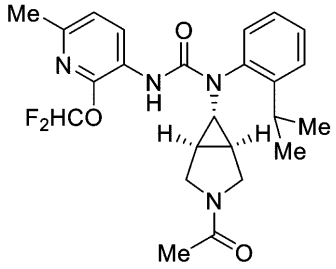
【化３７９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５２】

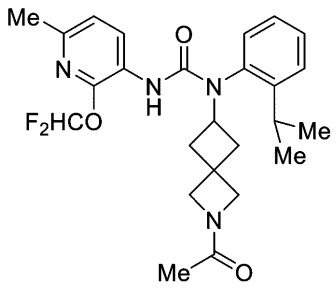
【化３８０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５３】

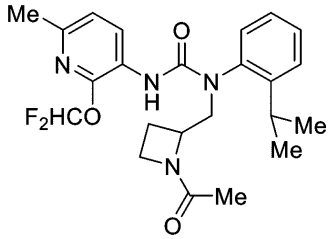
【化３８１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５４】

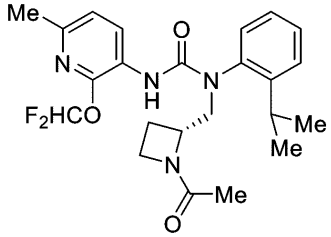
【化３８２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５５】

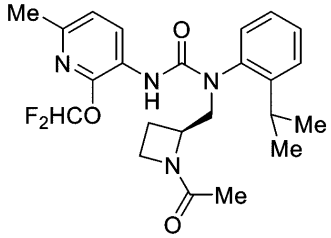
【化３８３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５６】

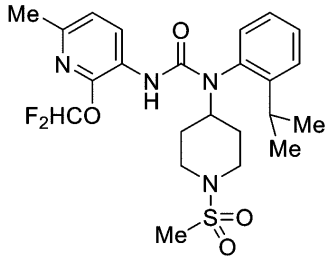
【化３８４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５７】

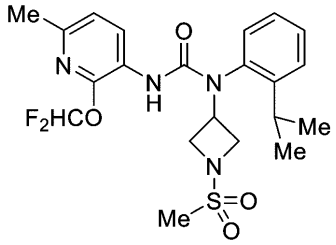
【化３８５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５８】

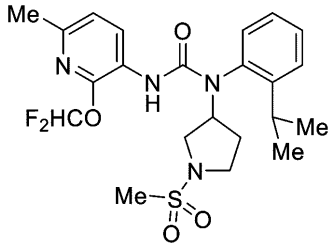
【化３８６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８５９】

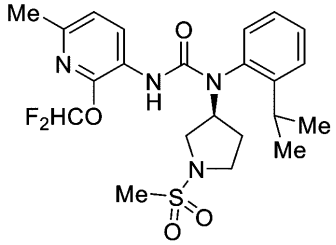
【化３８７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６０】

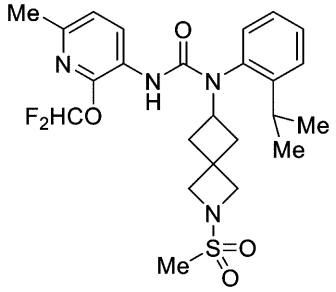
【化３８８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６１】

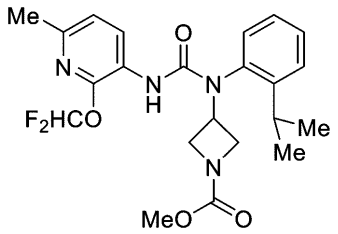
【化３８９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６２】

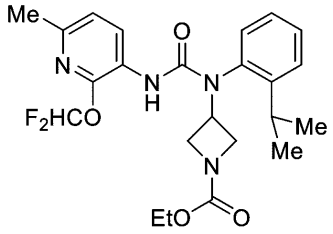
【化３９０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６３】

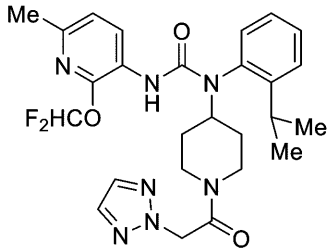
【化３９１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６４】

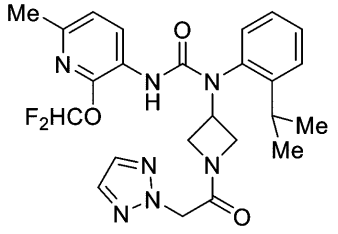
【化３９２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８６５】

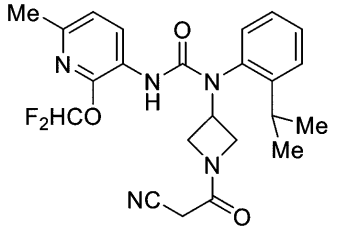
【化３９３】



である。実施形態では、化合物は、

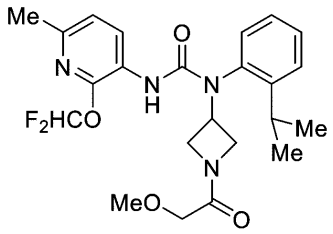
【０８６６】

【化３９４】

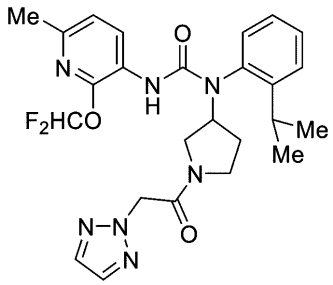


である。実施形態では、化合物は、

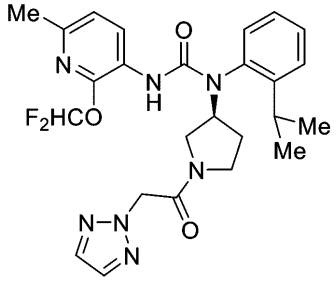
【０８６７】
【化３９５】



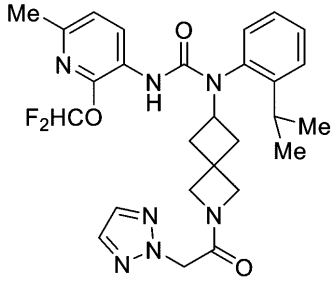
である。実施形態では、化合物は、
【０８６８】
【化３９６】



である。実施形態では、化合物は、
【０８６９】
【化３９７】

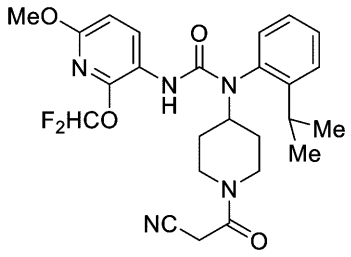


である。実施形態では、化合物は、
【０８７０】
【化３９８】



である。実施形態では、化合物は、
【０８７１】

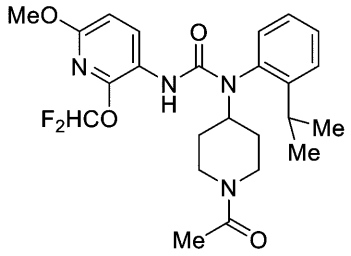
【化３９９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７２】

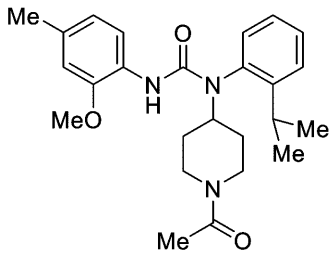
【化４００】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７３】

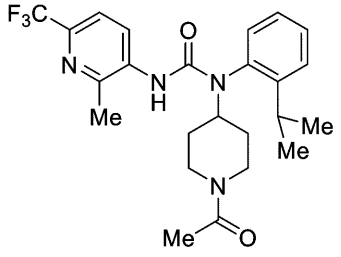
【化４０１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７４】

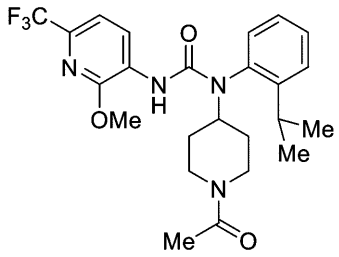
【化４０２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７５】

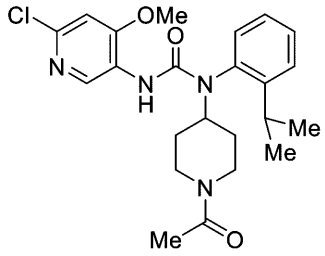
【化４０３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７６】

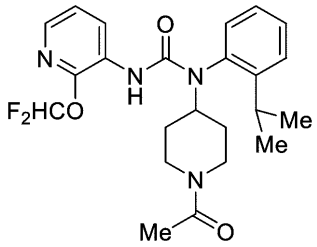
【化４０４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７７】

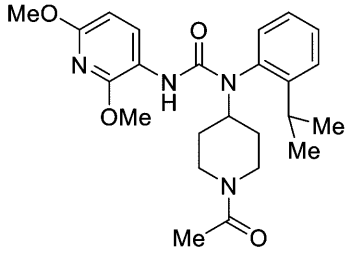
【化４０５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７８】

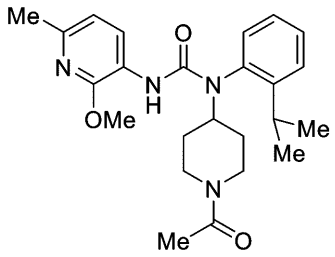
【化４０６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８７９】

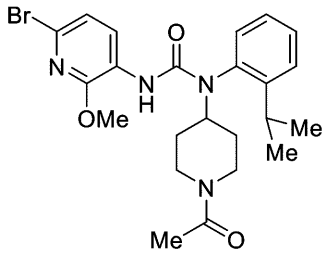
【化４０７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８０】

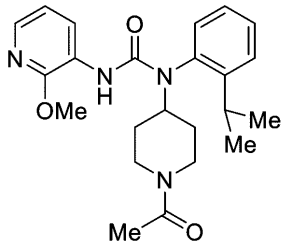
【化４０８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８１】

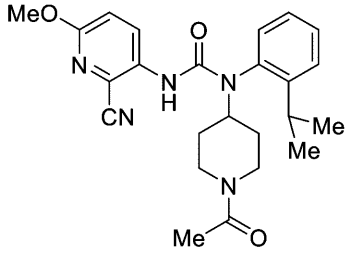
【化４０９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８２】

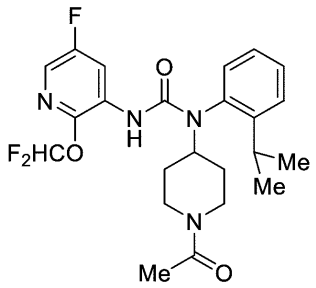
【化４１０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８３】

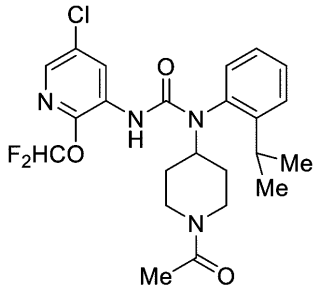
【化４１１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８４】

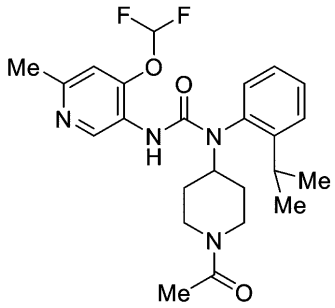
【化４１２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８５】

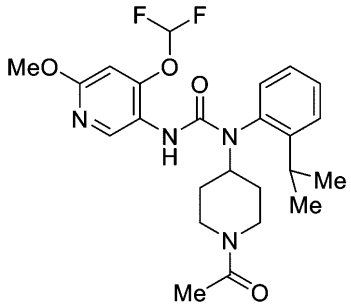
【化４１３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８６】

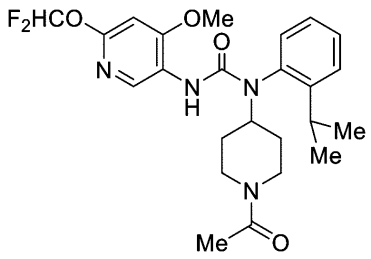
【化４１４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８７】

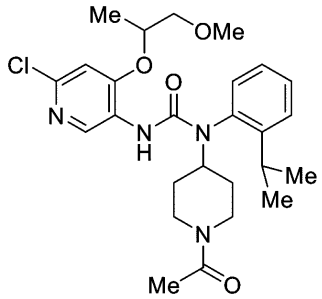
【化４１５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８８】

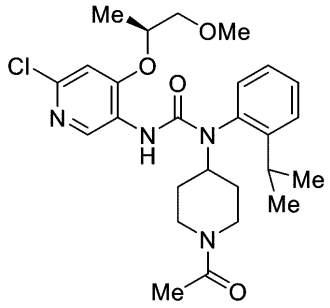
【化４１６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８８９】

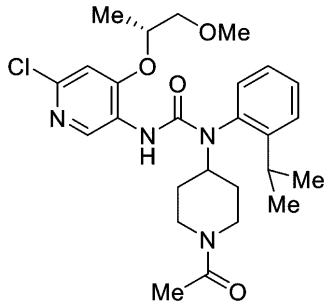
【化４１７】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９０】

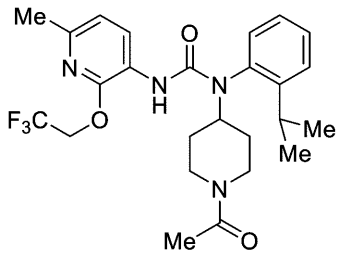
【化４１８】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９１】

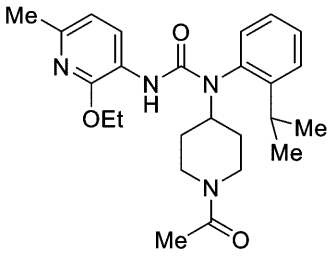
【化４１９】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９２】

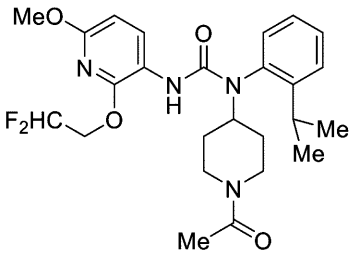
【化４２０】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９３】

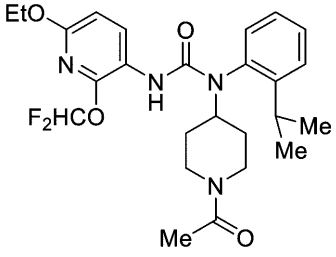
【化４２１】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９４】

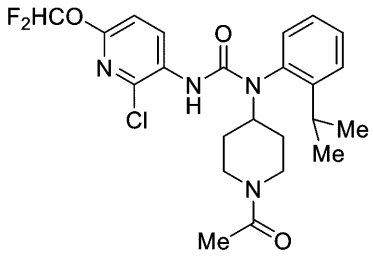
【化４２２】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９５】

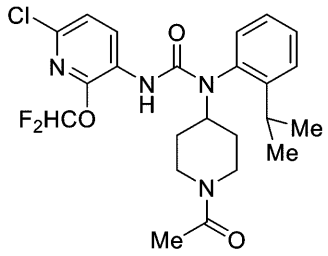
【化４２３】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９６】

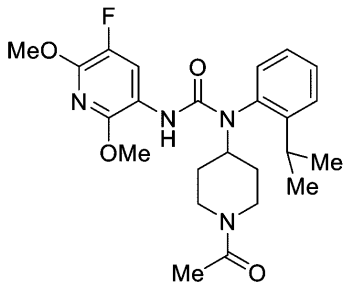
【化４２４】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９７】

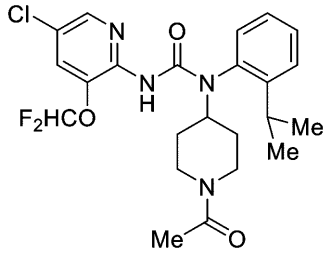
【化４２５】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９８】

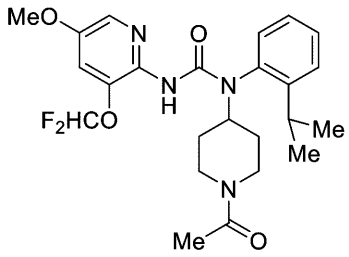
【化４２６】



である。実施形態では、化合物は、

【０８９９】

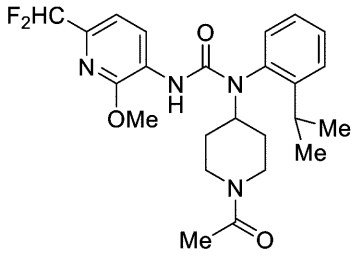
【化４２７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９００】

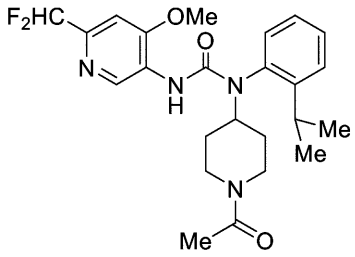
【化４２８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０１】

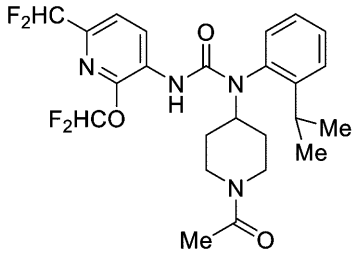
【化４２９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０２】

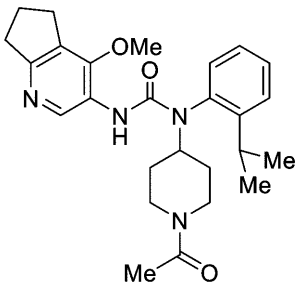
【化４３０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０３】

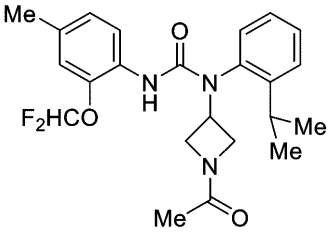
【化４３１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０４】

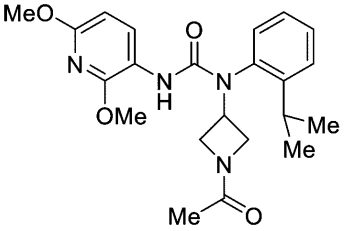
【化４３２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０５】

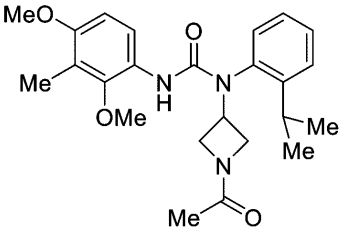
【化４３３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０６】

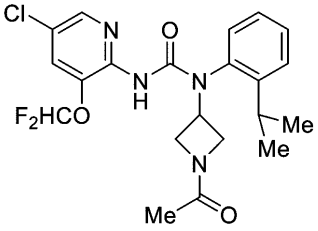
【化４３４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０７】

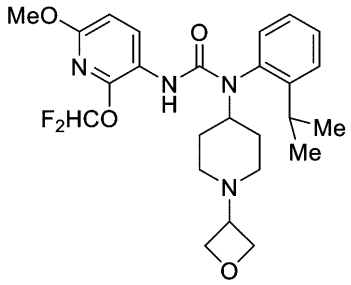
【化４３５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０８】

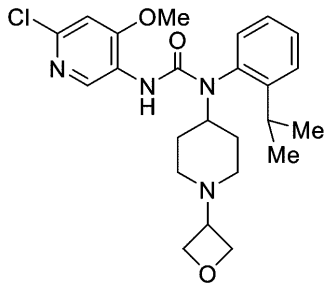
【化４３６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９０９】

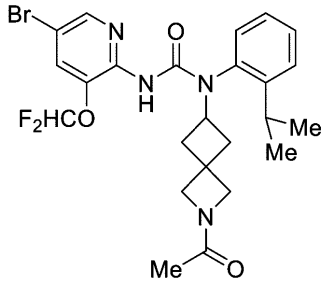
【化４３７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１０】

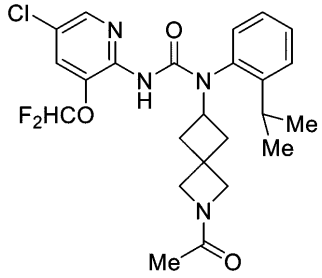
【化４３８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１１】

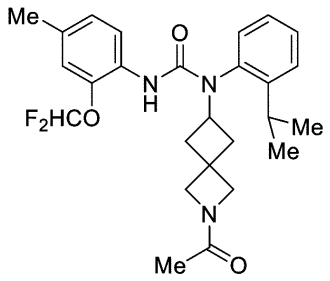
【化４３９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１２】

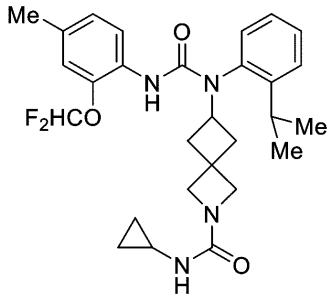
【化４４０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１３】

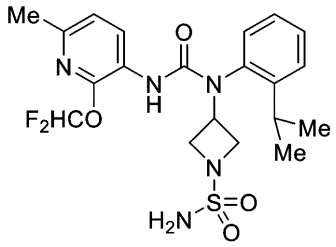
【化４４１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１４】

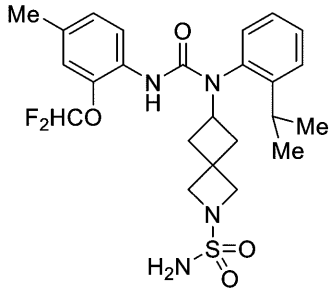
【化４４２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１５】

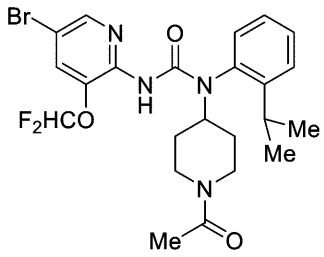
【化４４３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１６】

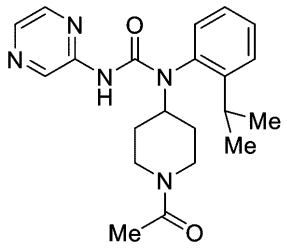
【化４４４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１７】

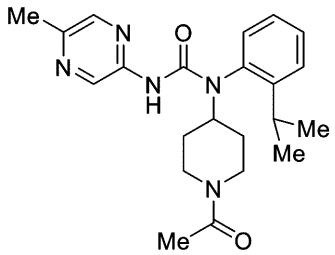
【化４４５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１８】

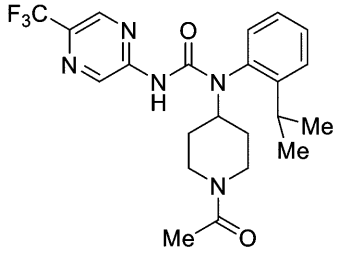
【化４４６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９１９】

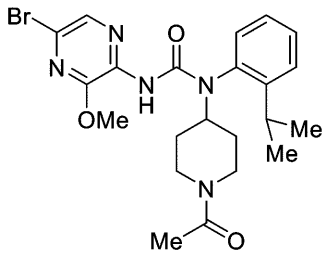
【化４４７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２０】

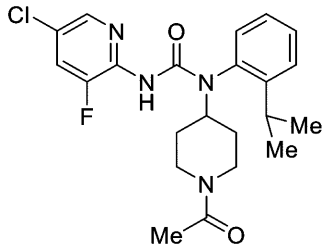
【化４４８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２１】

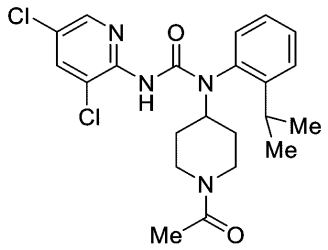
【化４４９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２２】

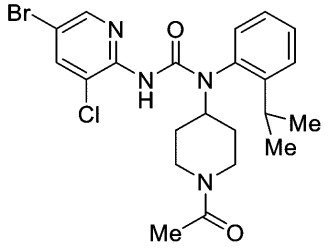
【化４５０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２３】

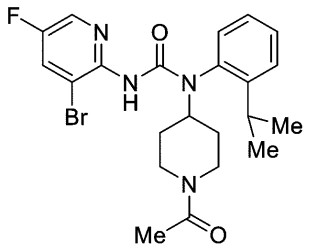
【化４５１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２４】

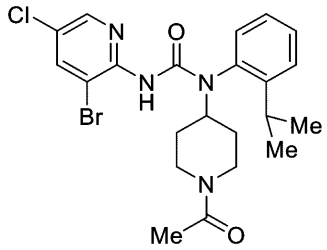
【化４５２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２５】

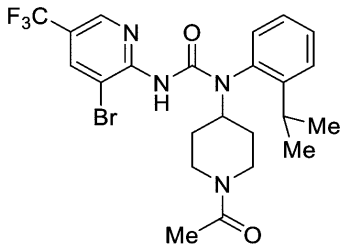
【化４５３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２６】

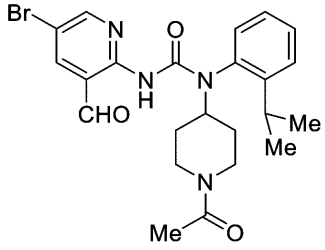
【化４５４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２７】

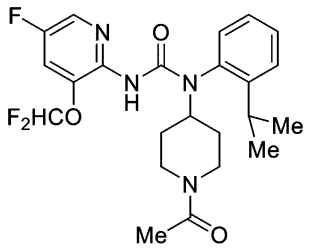
【化４５５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２８】

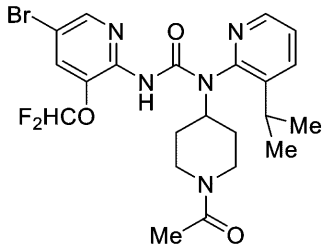
【化４５６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９２９】

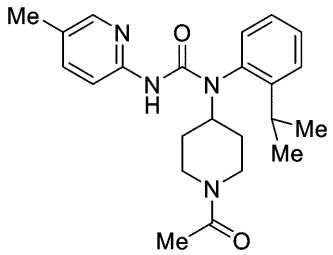
【化４５７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３０】

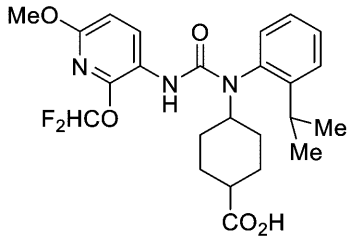
【化４５８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３１】

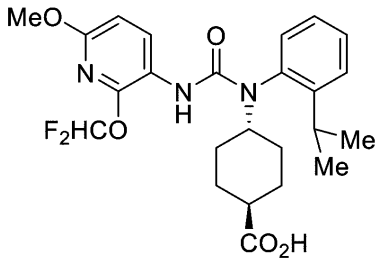
【化４５９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３２】

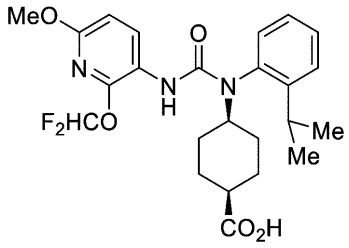
【化４６０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３３】

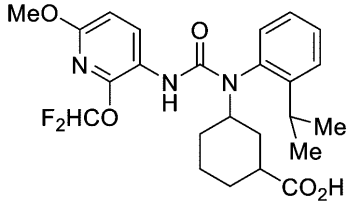
【化４６１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３４】

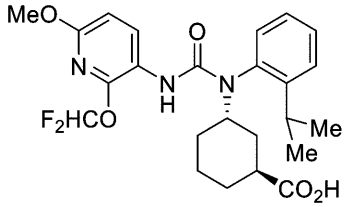
【化４６２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３５】

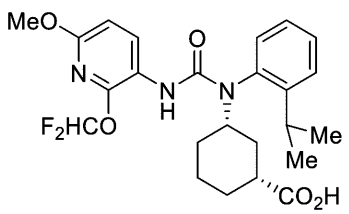
【化４６３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３６】

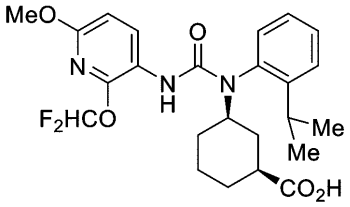
【化４６４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３７】

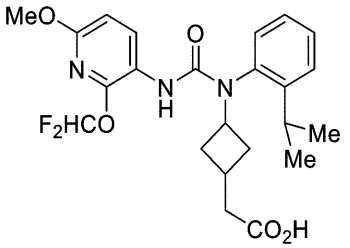
【化４６５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３８】

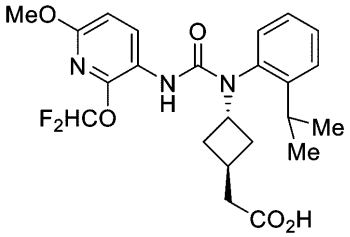
【化４６６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９３９】

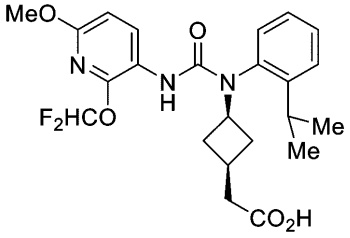
【化４６７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４０】

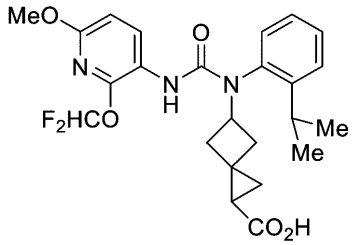
【化４６８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４１】

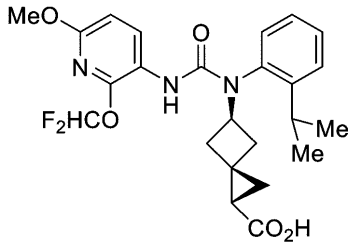
【化４６９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４２】

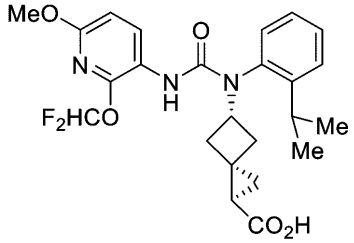
【化４７０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４３】

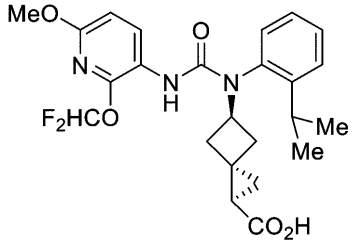
【化４７１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４４】

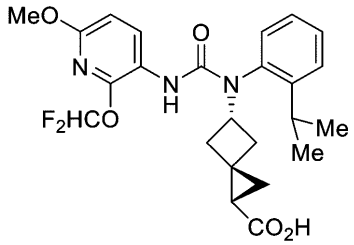
【化４７２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４５】

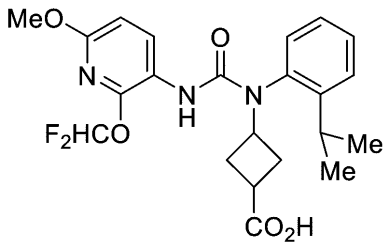
【化４７３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４６】

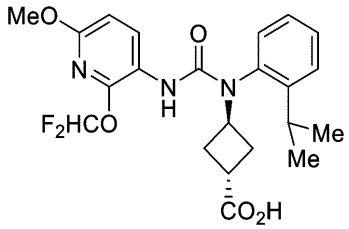
【化４７４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４７】

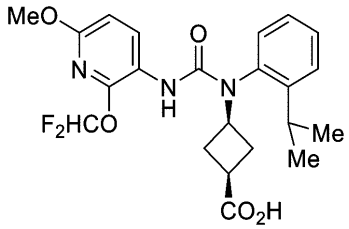
【化４７５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４８】

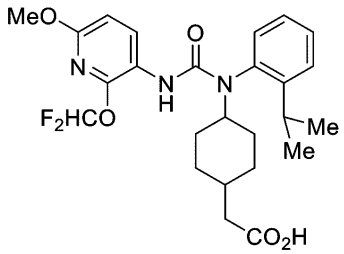
【化４７６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９４９】

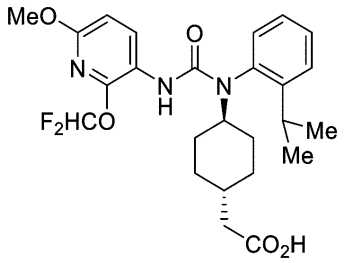
【化４７７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５０】

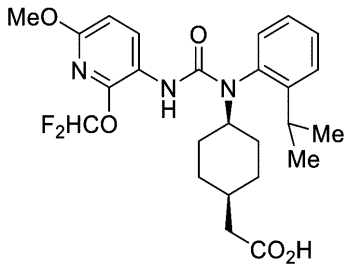
【化４７８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５１】

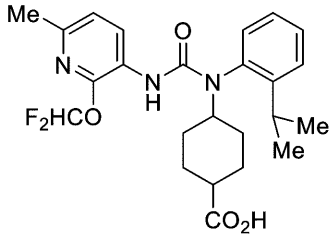
【化４７９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５２】

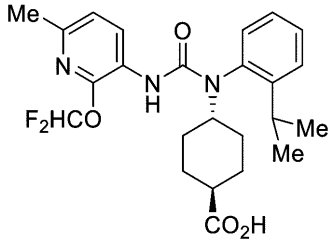
【化４８０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５３】

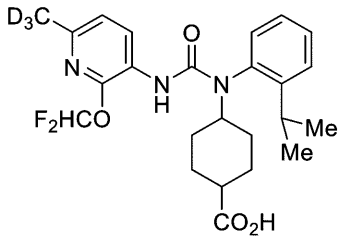
【化４８１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５４】

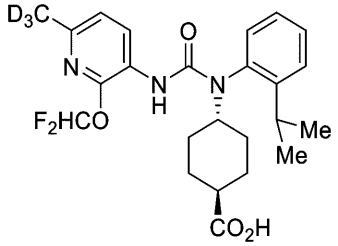
【化４８２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５５】

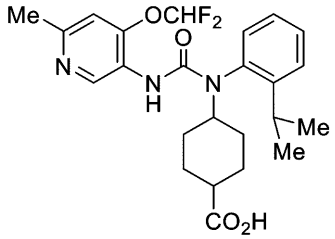
【化４８３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５６】

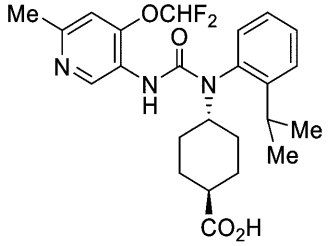
【化４８４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５７】

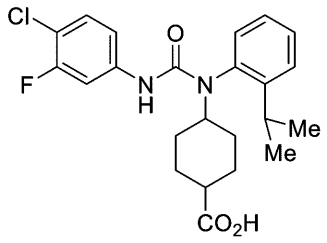
【化４８５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５８】

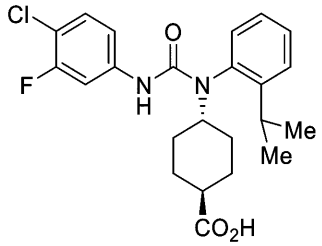
【化４８６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９５９】

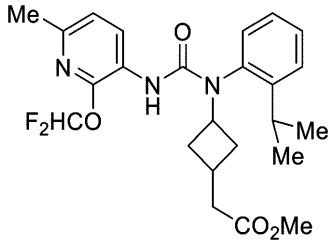
【化４８７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６０】

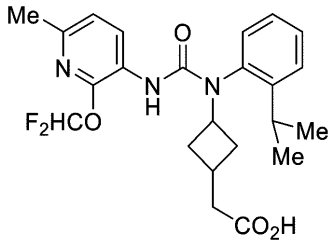
【化４８８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６１】

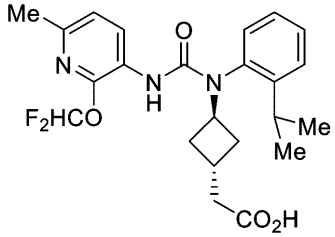
【化４８９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６２】

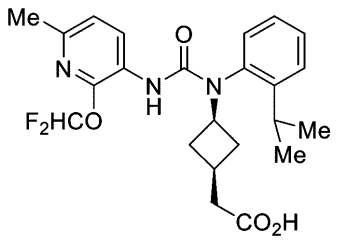
【化４９０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６３】

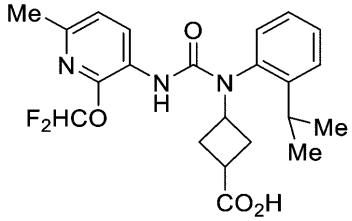
【化４９１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６４】

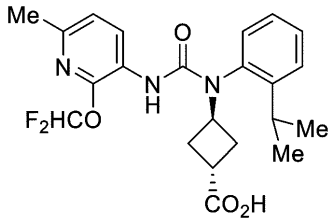
【化４９２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６５】

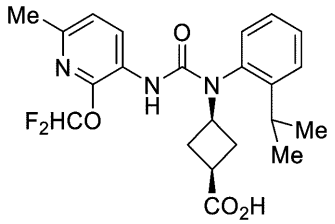
【化４９３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９６６】

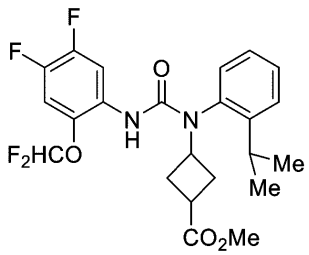
【化４９４】



である。実施形態では、化合物は、

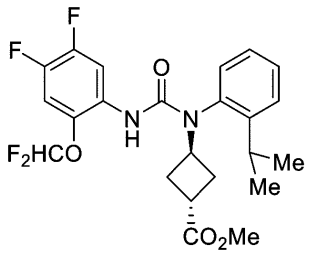
【０９６７】

【化４９５】

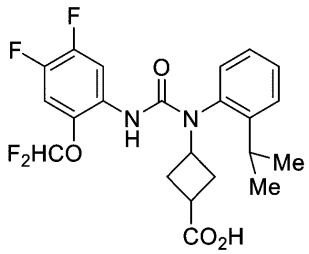


である。実施形態では、化合物は、

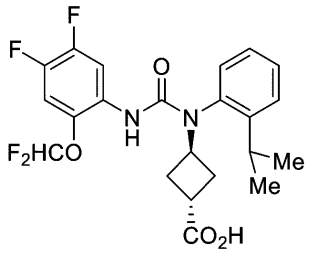
【０９６８】
【化４９６】



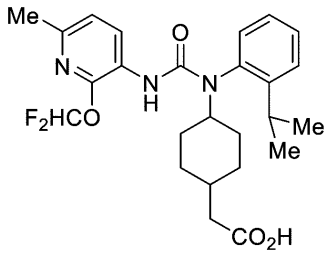
である。実施形態では、化合物は、
【０９６９】
【化４９７】



である。実施形態では、化合物は、
【０９７０】
【化４９８】

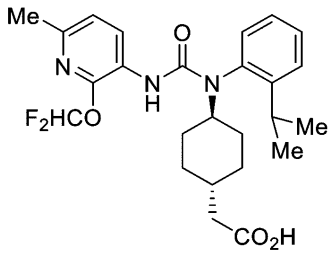


である。実施形態では、化合物は、
【０９７１】
【化４９９】



である。実施形態では、化合物は、
【０９７２】

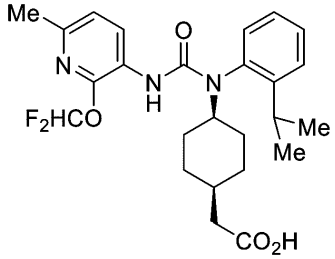
【化５００】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７３】

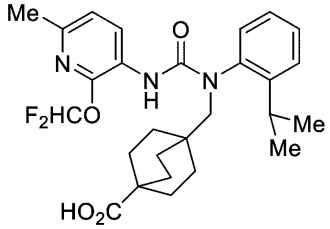
【化５０１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７４】

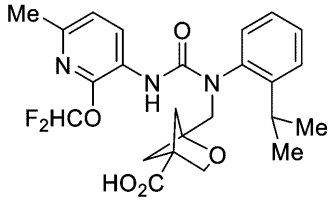
【化５０２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７５】

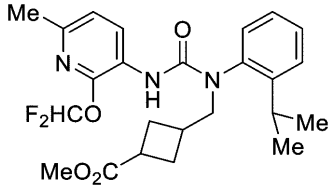
【化５０３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７６】

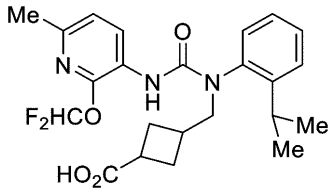
【化５０４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７７】

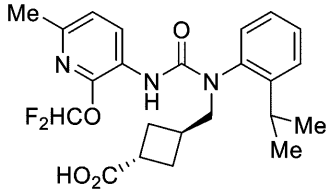
【化５０５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７８】

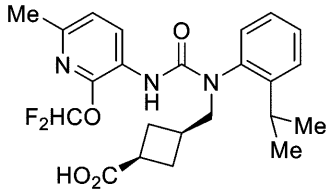
【化５０６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９７９】

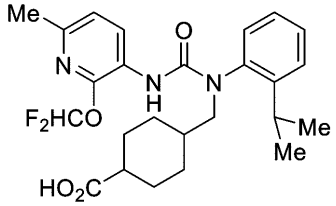
【化５０７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８０】

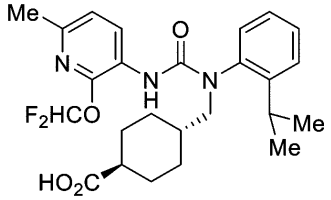
【化５０８】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８１】

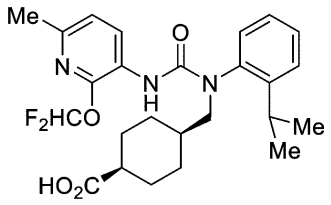
【化５０９】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８２】

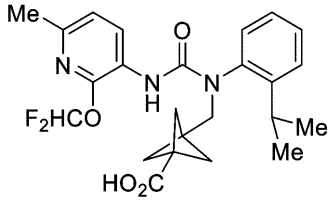
【化５１０】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８３】

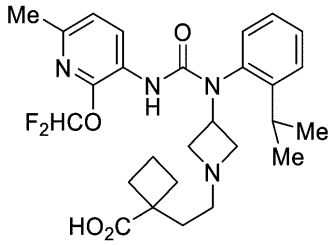
【化５１１】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８４】

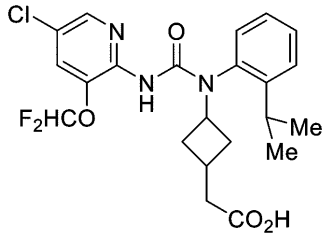
【化５１２】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８５】

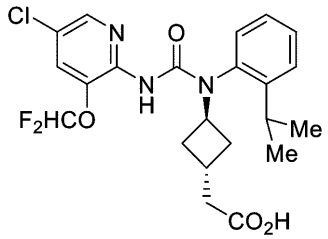
【化５１３】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８６】

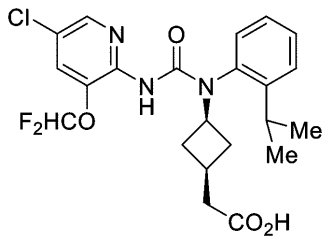
【化５１４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８７】

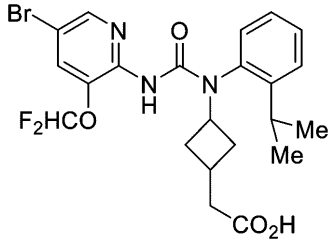
【化５１５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８８】

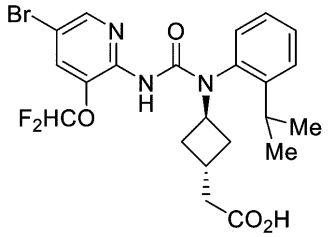
【化５１６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９８９】

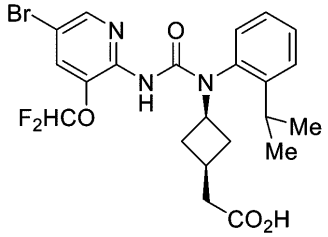
【化５１７】



である。実施形態では、化合物は、

【０９９０】

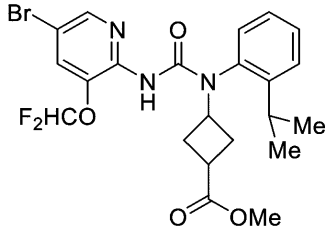
【化５１８】



である。実施形態では、化合物は、

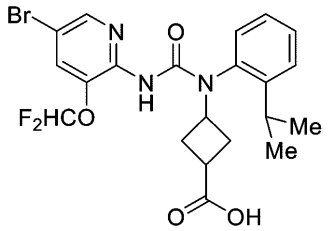
【０９９１】

【化５１９】

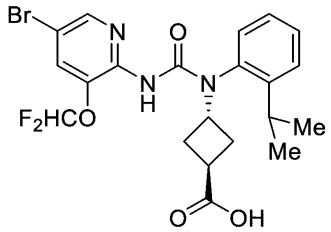


である。実施形態では、化合物は、

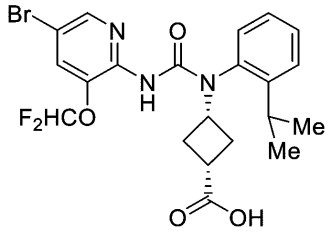
【０９９２】
【化５２０】



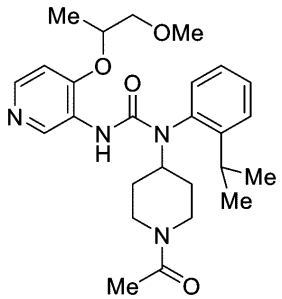
である。実施形態では、化合物は、
【０９９３】
【化５２１】



である。実施形態では、化合物は、
【０９９４】
【化５２２】

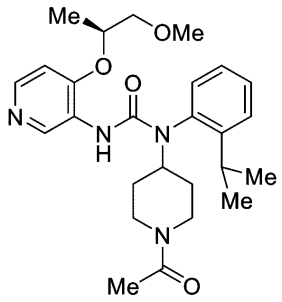


である。実施形態では、化合物は、
【０９９５】
【化５２３】



である。実施形態では、化合物は、
【０９９６】

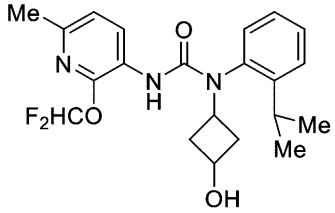
【化５２４】



である。実施形態では、化合物は、

【０９９７】

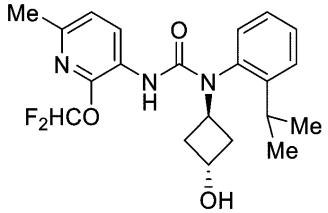
【化５２５】



である。実施形態では、化合物は、

【０９９８】

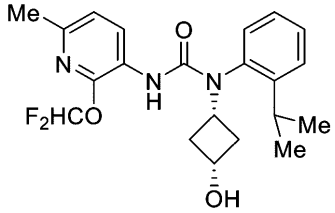
【化５２６】



である。実施形態では、化合物は、

【０９９９】

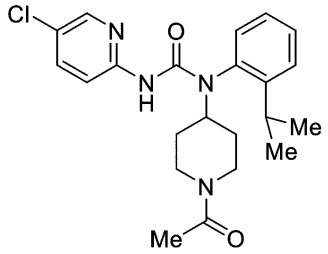
【化５２７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０００】

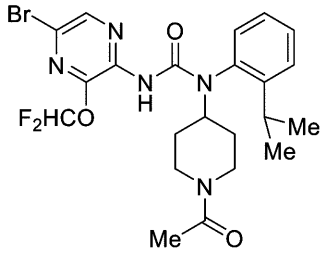
【化５２８】



である。実施形態では、化合物は、

【１００１】

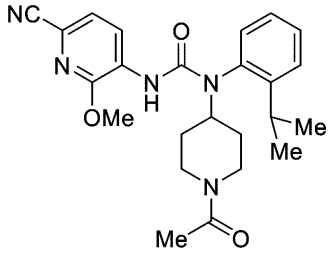
【化５２９】



である。実施形態では、化合物は、

【１００２】

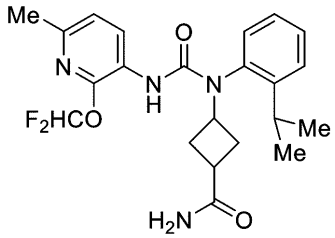
【化５３０】



である。実施形態では、化合物は、

【１００３】

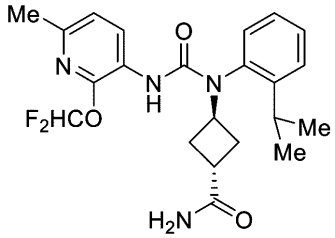
【化５３１】



である。実施形態では、化合物は、

【１００４】

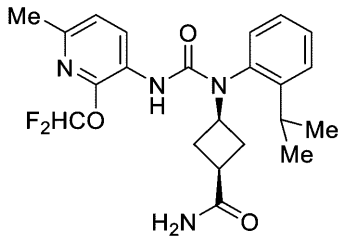
【化５３２】



である。実施形態では、化合物は、

【１００５】

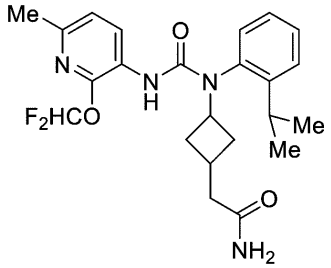
【化５３３】



である。実施形態では、化合物は、

【１００６】

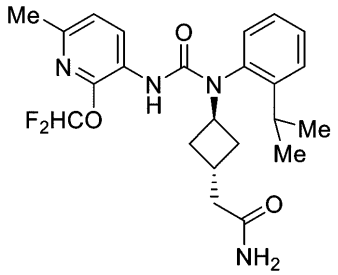
【化５３４】



である。実施形態では、化合物は、

【１００７】

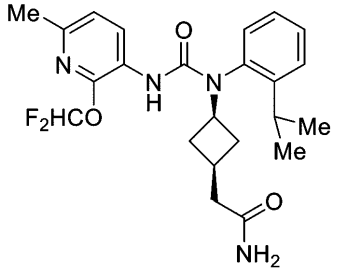
【化５３５】



である。実施形態では、化合物は、

【１００８】

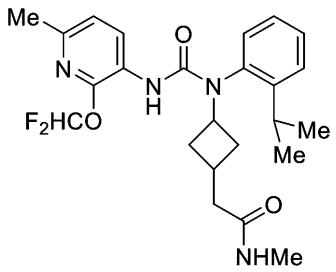
【化５３６】



である。実施形態では、化合物は、

【１００９】

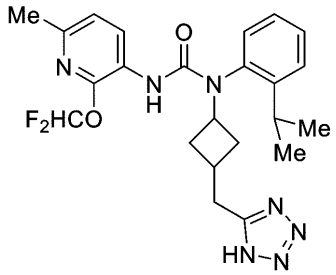
【化５３７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１０】

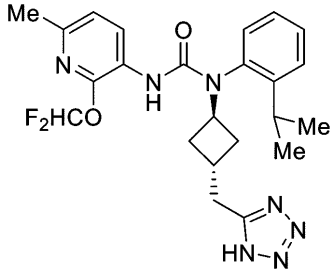
【化５３８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１１】

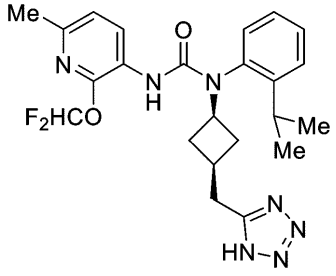
【化５３９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１２】

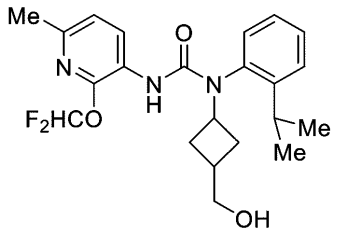
【化５４０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１３】

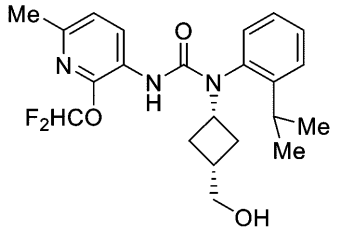
【化５４１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１４】

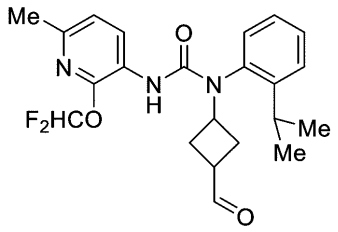
【化５４２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１５】

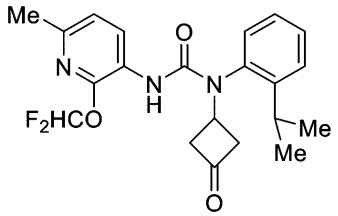
【化５４３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１６】

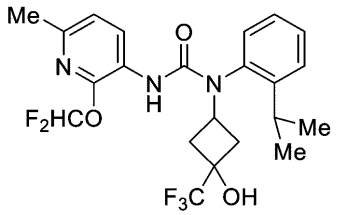
【化５４４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１７】

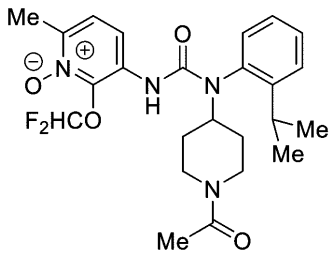
【化５４５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１８】

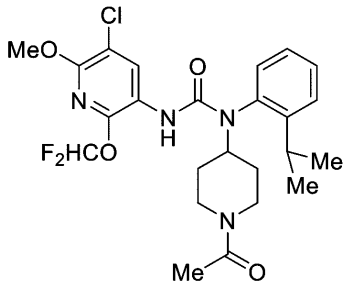
【化５４６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０１９】

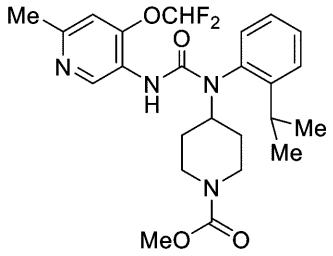
【化５４７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２０】

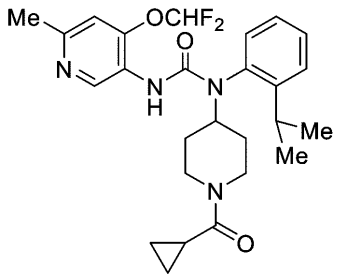
【化５４８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２１】

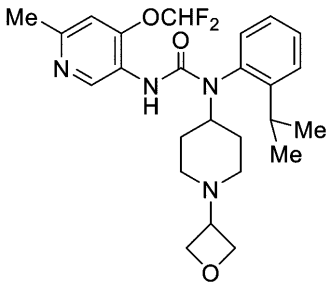
【化５４９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２２】

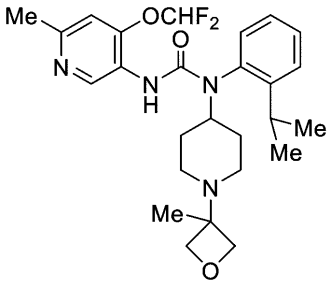
【化５５０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２３】

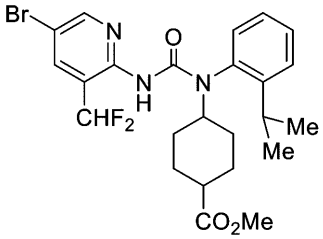
【化５５１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２４】

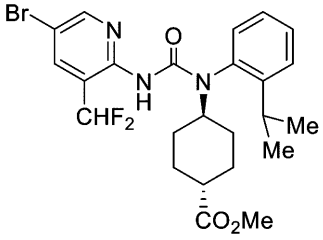
【化５５２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２５】

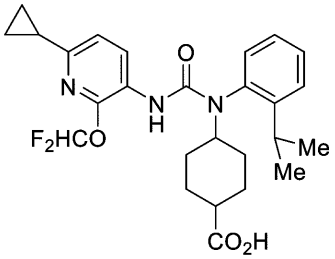
【化５５３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２６】

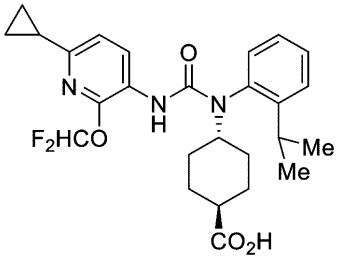
【化５５４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２７】

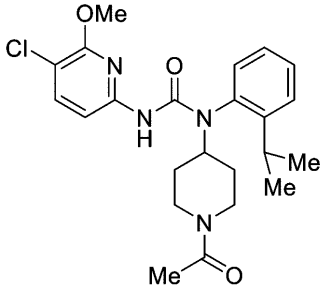
【化５５５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２８】

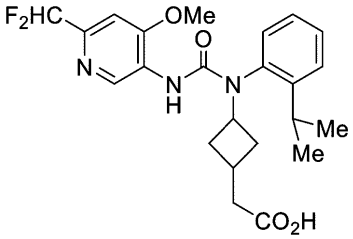
【化５５６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０２９】

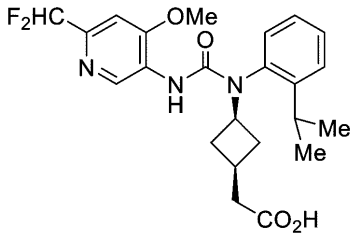
【化５５７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０３０】

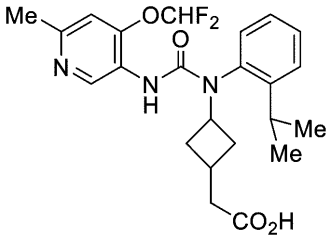
【化５５８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０３１】

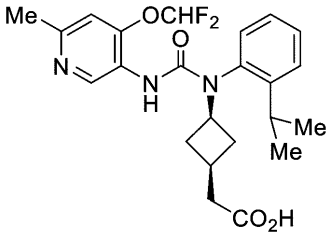
【化５５９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０３２】

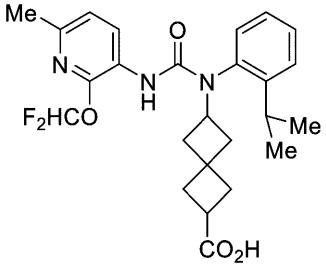
【化５６０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０３３】

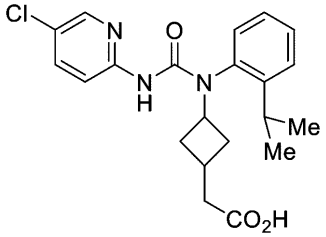
【化５６１】



である。実施形態では、化合物は、

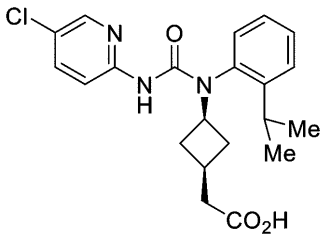
【１０３４】

【化５６２】



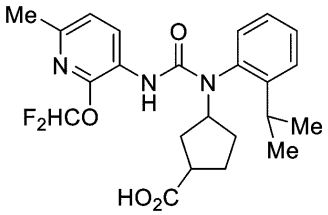
である。実施形態では、化合物は、

【１０３５】
【化５６３】



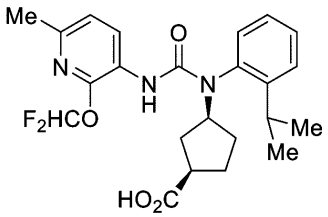
である。実施形態では、化合物は、

【１０３６】
【化５６４】



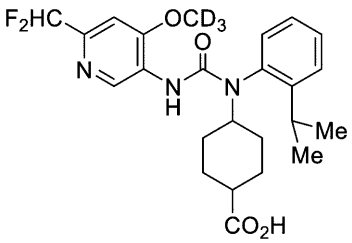
である。実施形態では、化合物は、

【１０３７】
【化５６５】



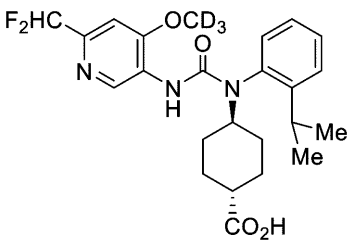
である。実施形態では、化合物は、

【１０３８】
【化５６６】



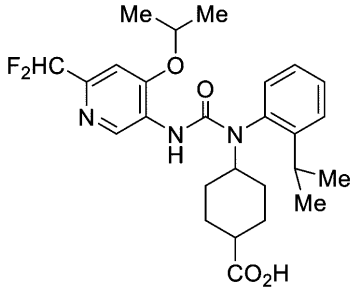
である。実施形態では、化合物は、

【１０３９】
【化５６７】

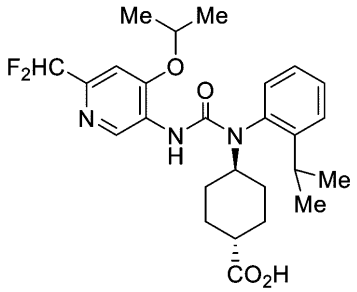


である。実施形態では、化合物は、

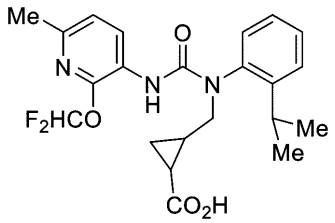
【１０４０】
【化５６８】



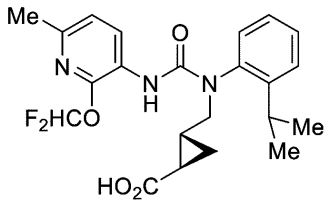
である。実施形態では、化合物は、
【１０４１】
【化５６９】



である。実施形態では、化合物は、
【１０４２】
【化５７０】

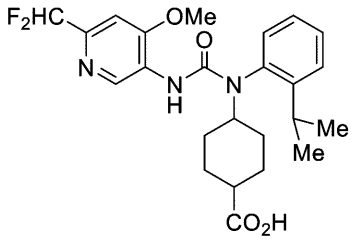


である。実施形態では、化合物は、
【１０４３】
【化５７１】



である。実施形態では、化合物は、
【１０４４】

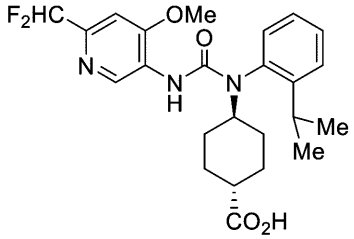
【化５７２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０４５】

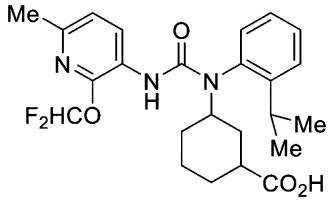
【化５７３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０４６】

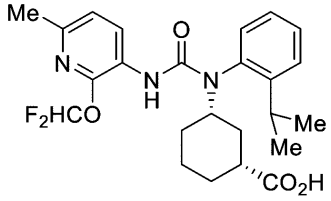
【化５７４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０４７】

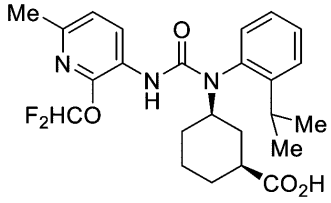
【化５７５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０４８】

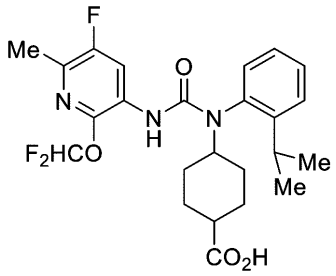
【化５７６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０４９】

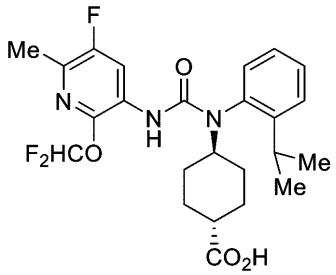
【化５７７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５０】

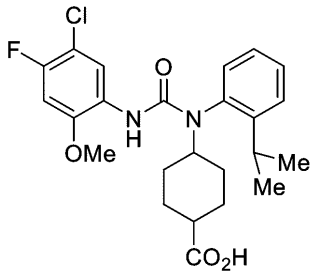
【化５７８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５１】

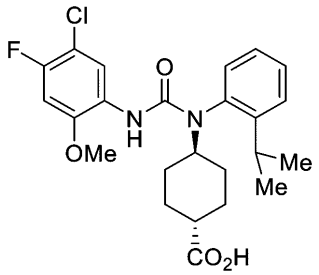
【化５７９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５２】

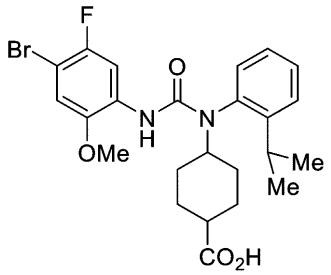
【化５８０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５３】

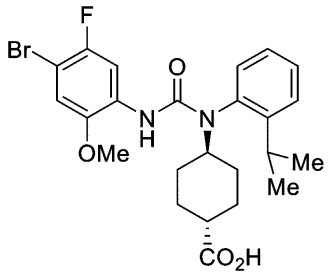
【化５８１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５４】

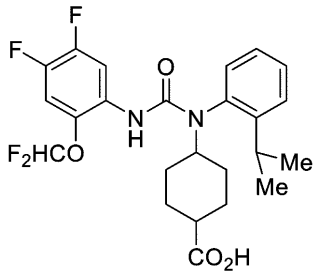
【化５８２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５５】

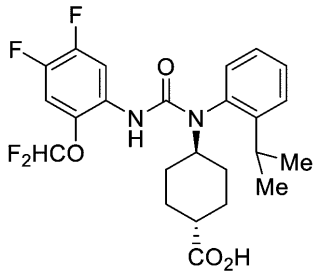
【化５８３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５６】

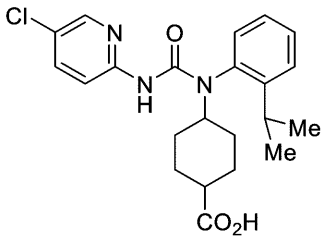
【化５８４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５７】

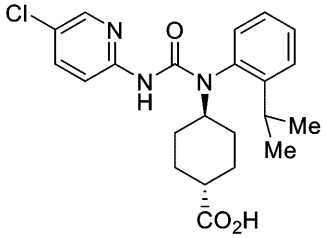
【化５８５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５８】

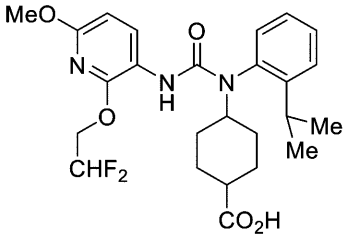
【化５８６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０５９】

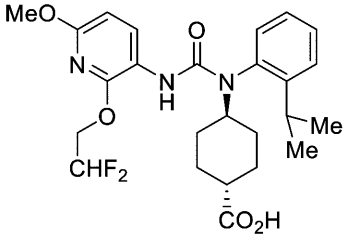
【化５８７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６０】

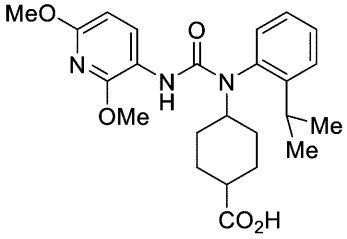
【化５８８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６１】

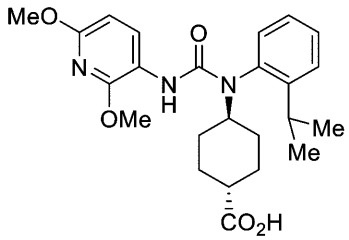
【化５８９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６２】

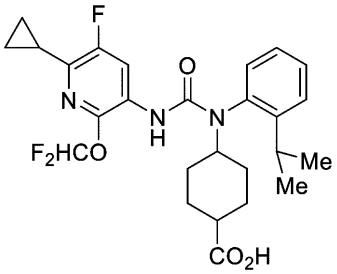
【化５９０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６３】

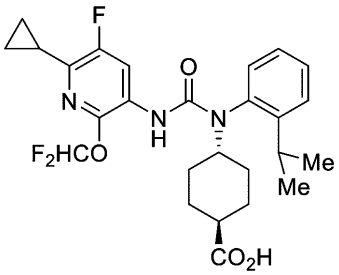
【化５９１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６４】

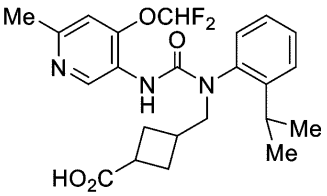
【化５９２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６５】

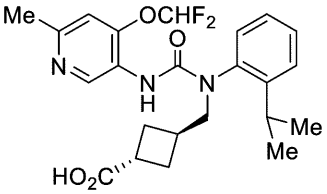
【化５９３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６６】

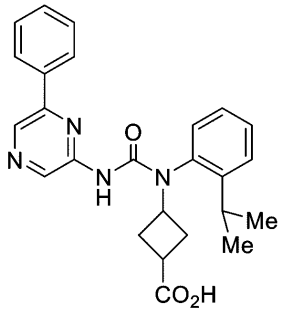
【化５９４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６７】

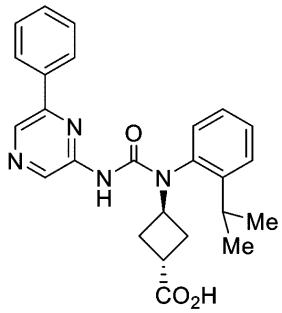
【化５９５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６８】

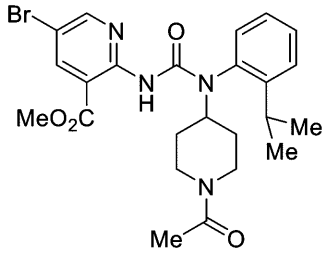
【化５９６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０６９】

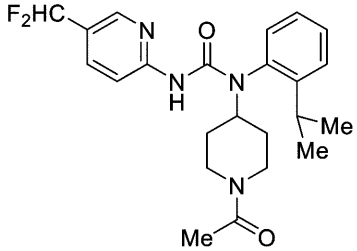
【化５９７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７０】

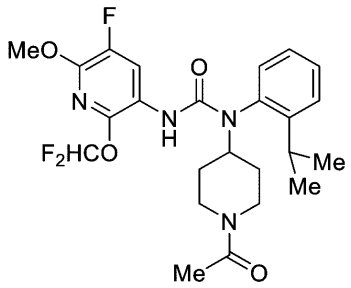
【化５９８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７１】

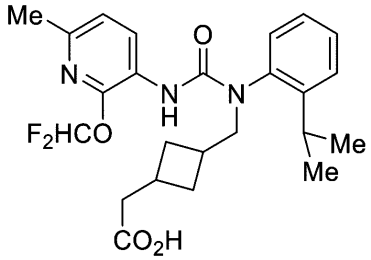
【化５９９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７２】

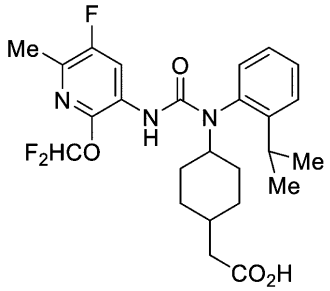
【化６００】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７３】

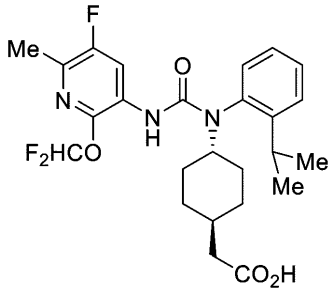
【化６０１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７４】

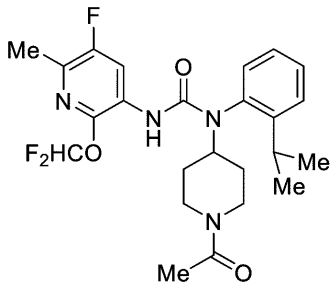
【化６０２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７５】

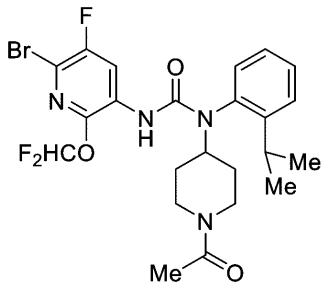
【化６０３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７６】

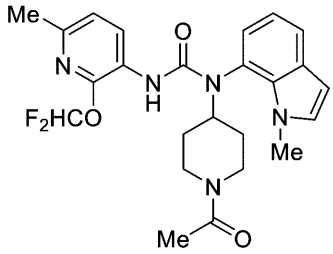
【化６０４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７７】

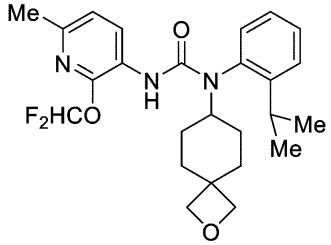
【化６０５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７８】

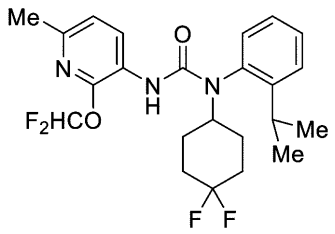
【化６０６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０７９】

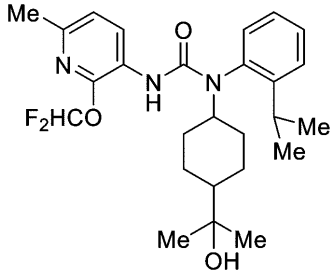
【化６０７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８０】

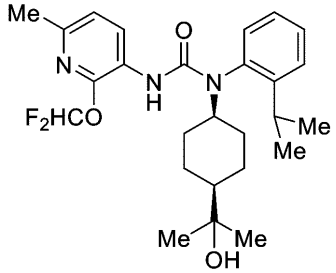
【化６０８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８１】

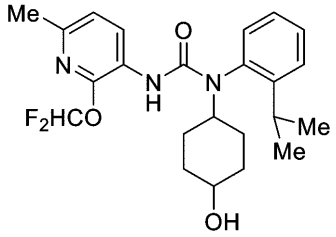
【化６０９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８２】

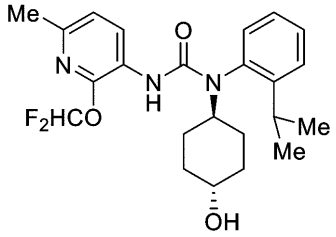
【化６１０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８３】

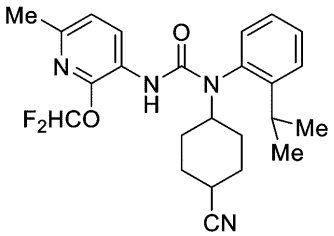
【化６１１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８４】

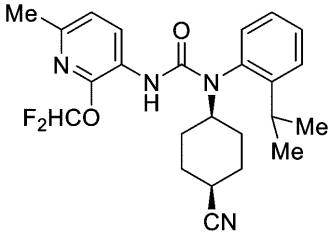
【化６１２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８５】

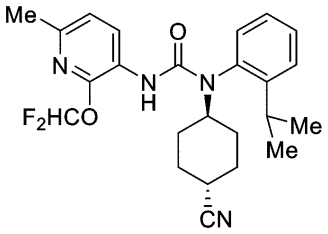
【化６１３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８６】

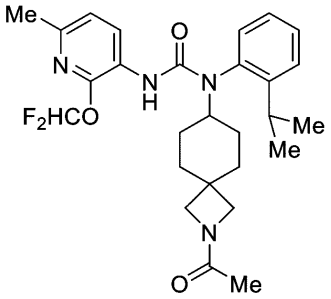
【化６１４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８７】

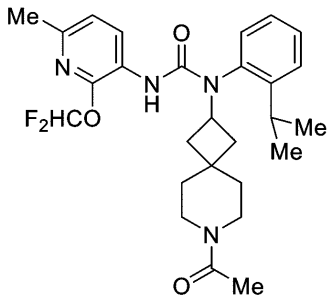
【化６１５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８８】

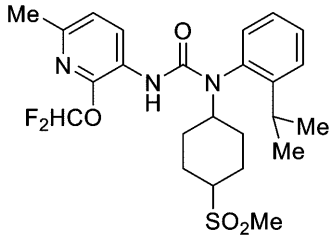
【化６１６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０８９】

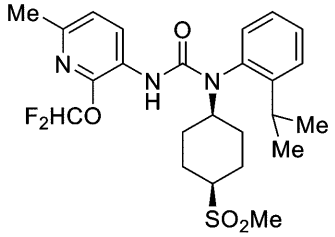
【化６１７】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９０】

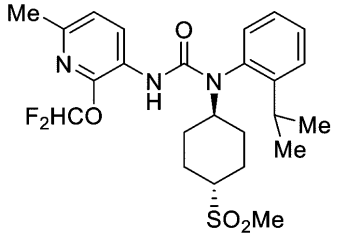
【化６１８】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９１】

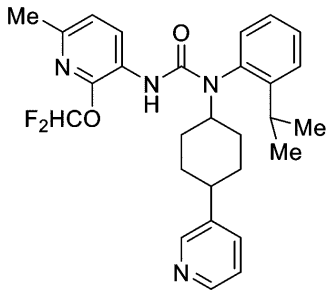
【化６１９】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９２】

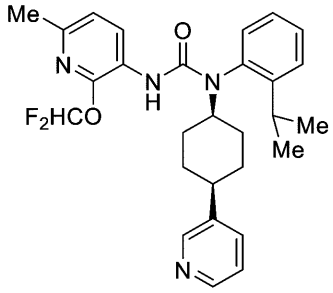
【化６２０】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９３】

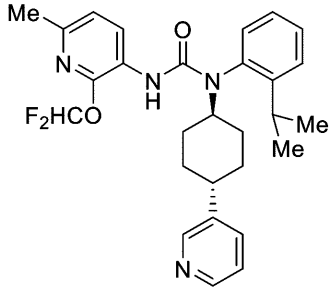
【化６２１】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９４】

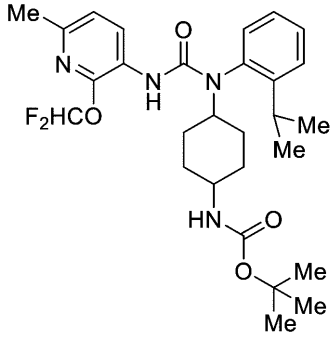
【化６２２】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９５】

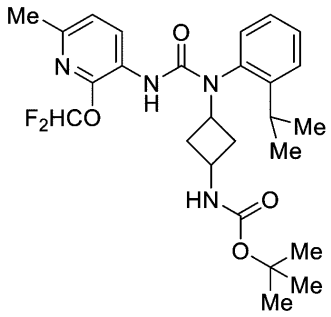
【化６２３】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９６】

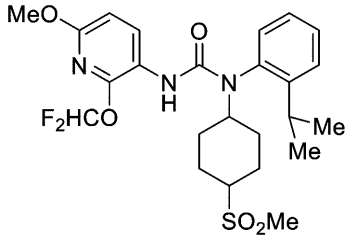
【化６２４】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９７】

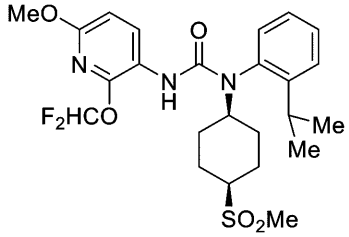
【化６２５】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９８】

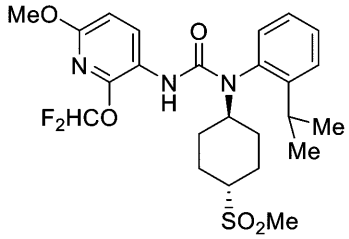
【化６２６】



である。実施形態では、化合物は、

【１０９９】

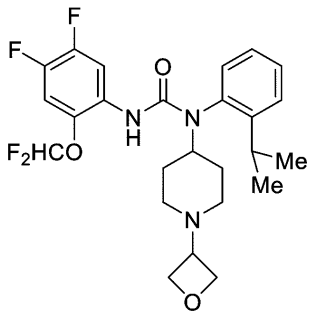
【化６２７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１００】

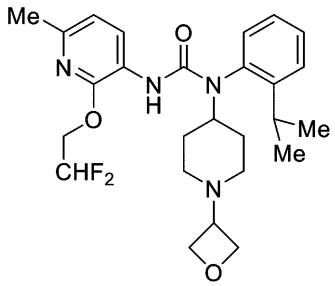
【化６２８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０１】

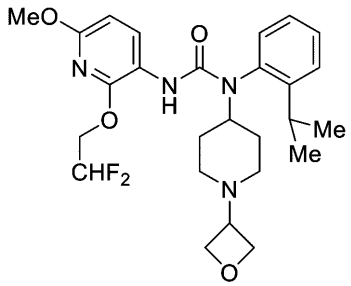
【化６２９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０２】

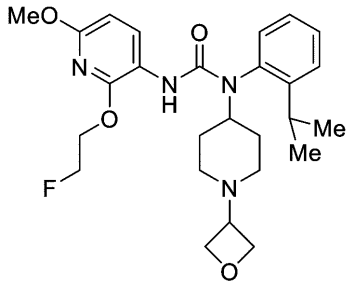
【化６３０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０３】

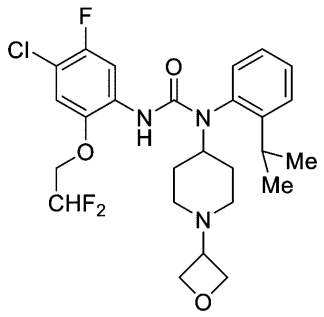
【化６３１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０４】

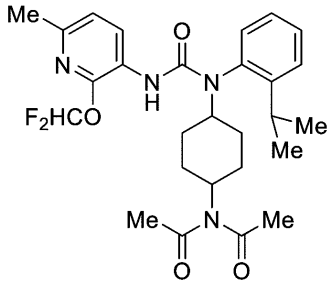
【化６３２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０５】

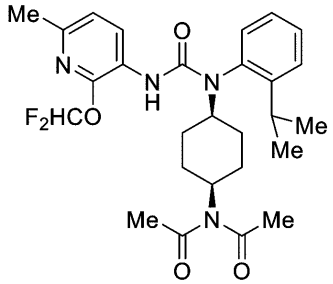
【化６３３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０６】

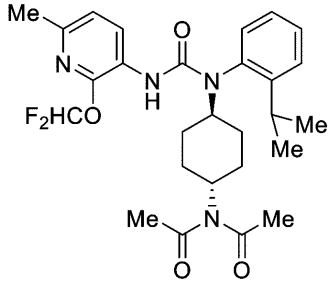
【化６３４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０７】

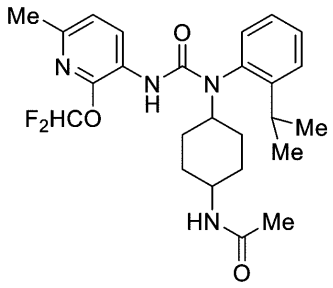
【化６３５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０８】

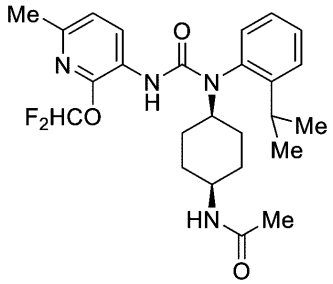
【化６３６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１０９】

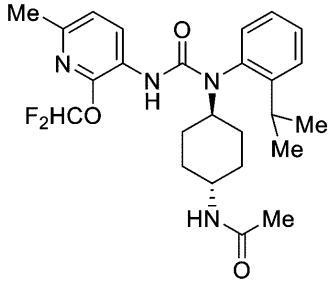
【化６３７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１０】

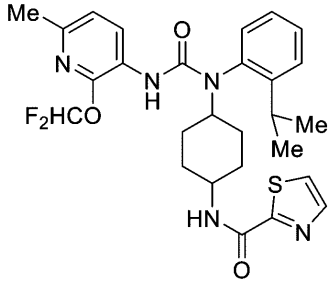
【化６３８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１１】

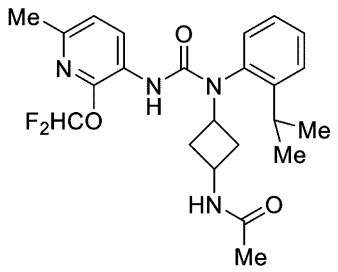
【化６３９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１２】

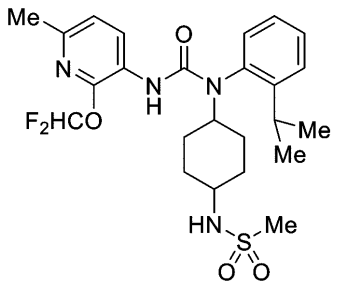
【化６４０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１３】

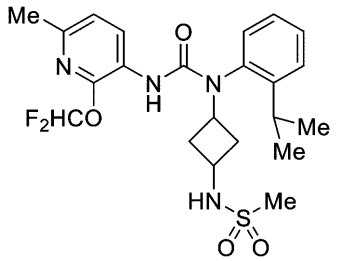
【化６４１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１４】

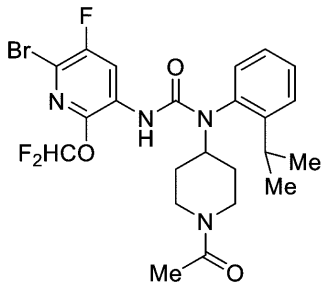
【化６４２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１５】

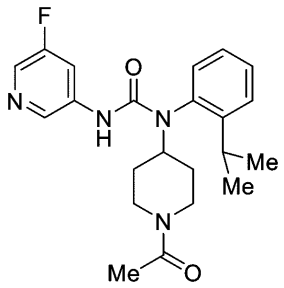
【化６４３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１６】

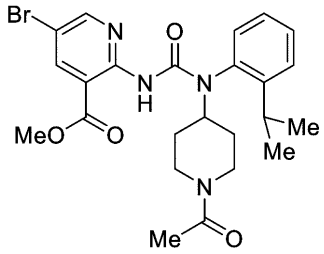
【化６４４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１７】

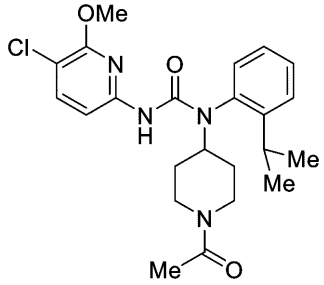
【化６４５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１８】

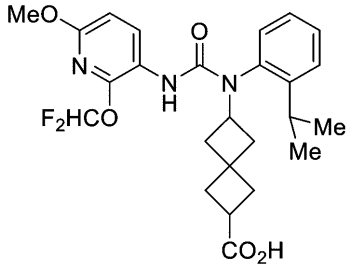
【化６４６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１１９】

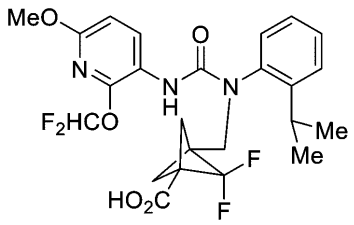
【化６４７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２０】

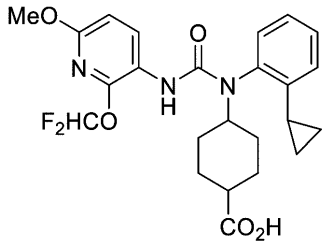
【化６４８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２１】

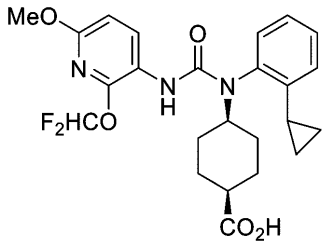
【化６４９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２２】

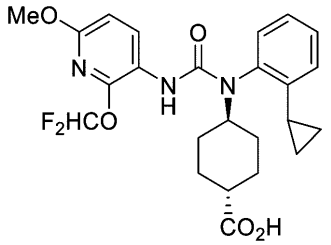
【化６５０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２３】

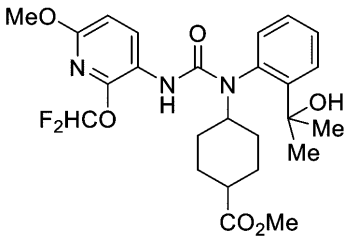
【化６５１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２４】

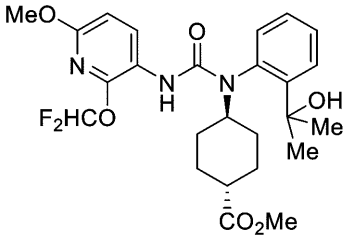
【化６５２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２５】

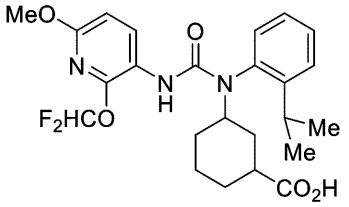
【化６５３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２６】

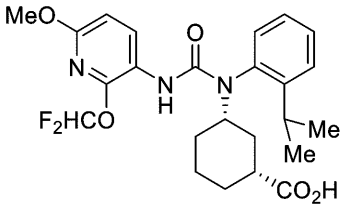
【化６５４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２７】

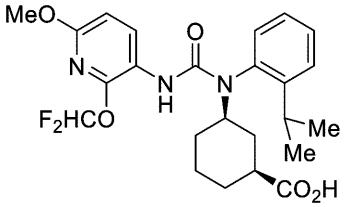
【化６５５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２８】

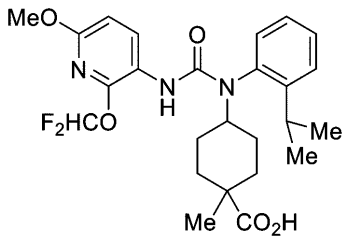
【化６５６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１２９】

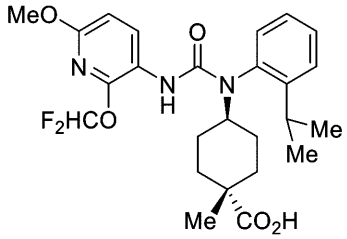
【化６５７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３０】

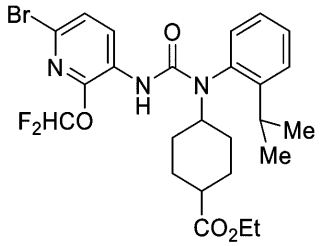
【化６５８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３１】

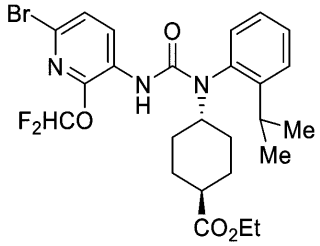
【化６５９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３２】

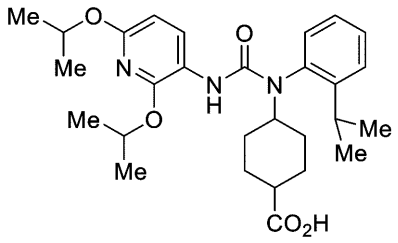
【化６６０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３３】

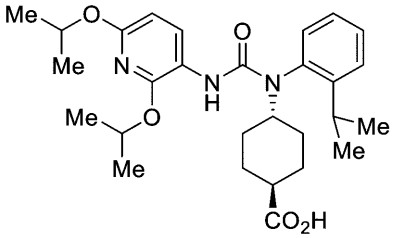
【化６６１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３４】

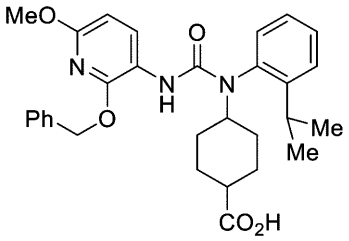
【化６６２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３５】

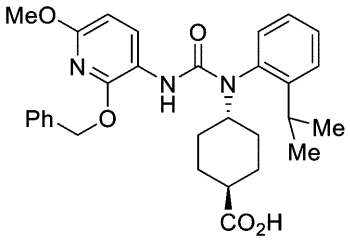
【化６６３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３６】

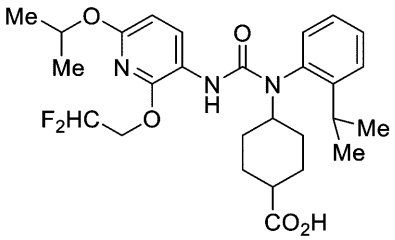
【化６６４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３７】

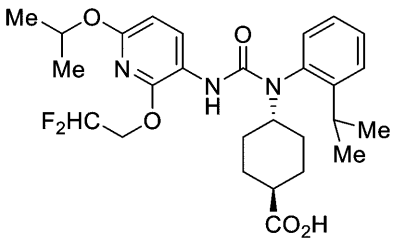
【化６６５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３８】

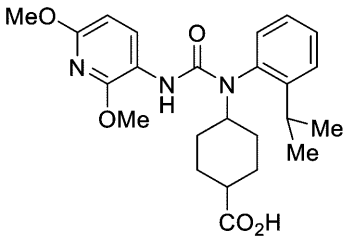
【化６６６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１３９】

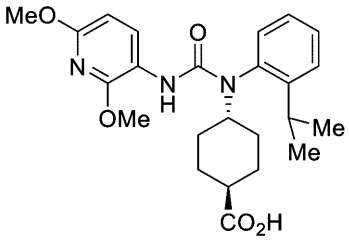
【化６６７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４０】

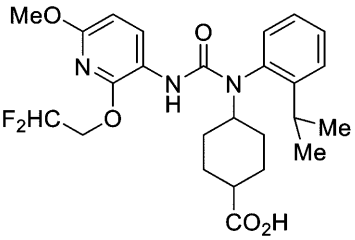
【化６６８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４１】

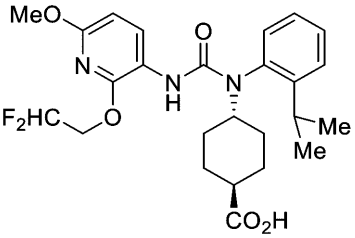
【化６６９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４２】

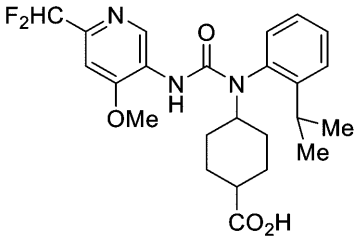
【化６７０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４３】

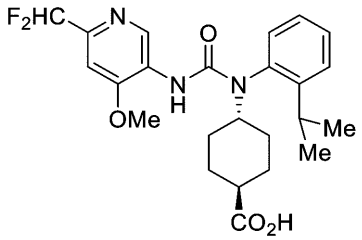
【化６７１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４４】

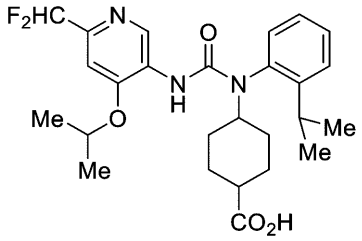
【化６７２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４５】

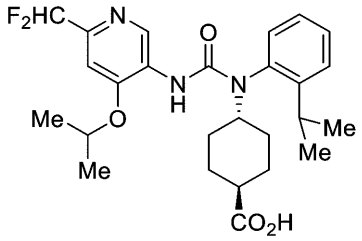
【化６７３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４６】

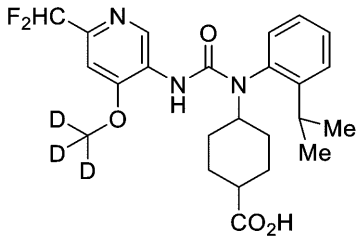
【化６７４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４７】

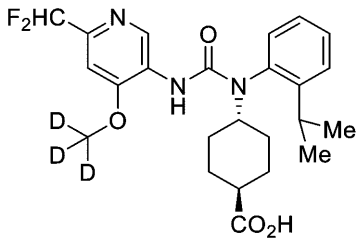
【化６７５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４８】

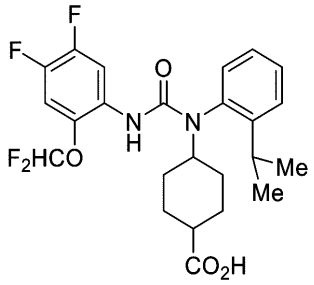
【化６７６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１４９】

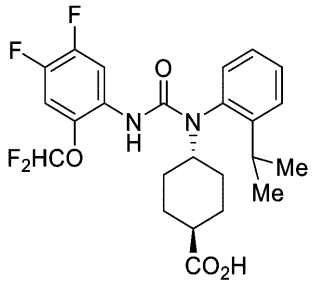
【化６７７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５０】

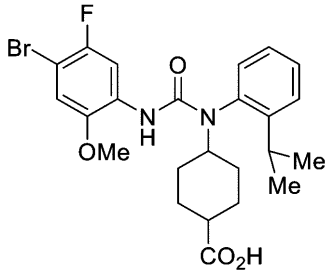
【化６７８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５１】

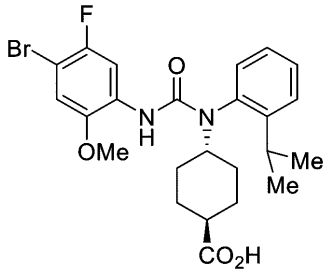
【化６７９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５２】

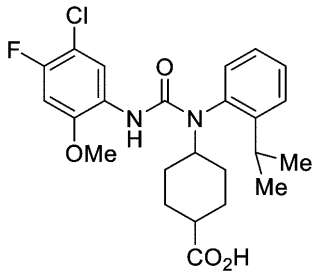
【化６８０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５３】

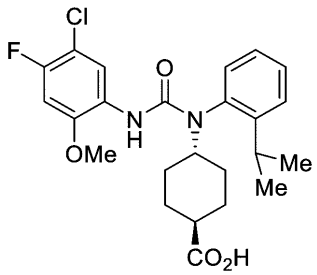
【化６８１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５４】

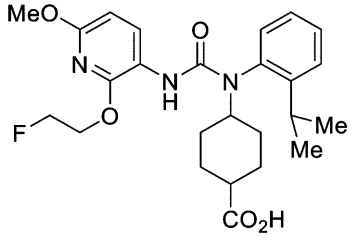
【化６８２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５５】

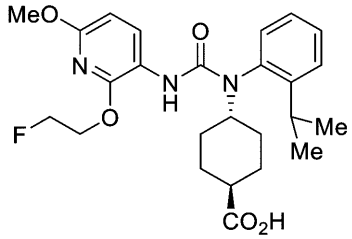
【化６８３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５６】

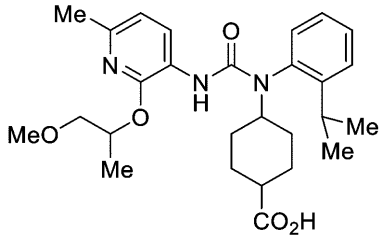
【化６８４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５７】

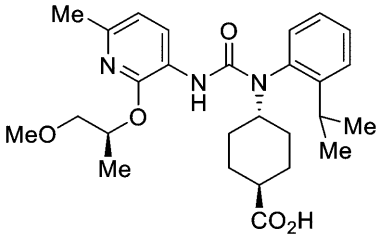
【化６８５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５８】

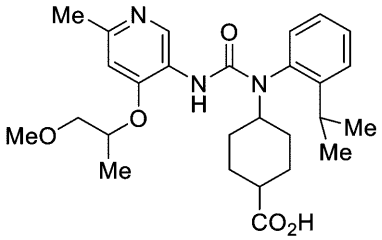
【化６８６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１５９】

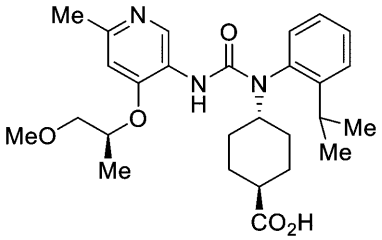
【化６８７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６０】

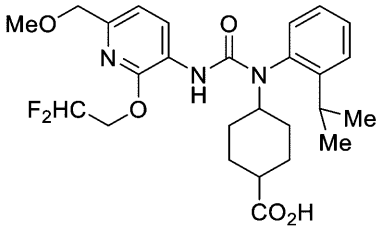
【化６８８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６１】

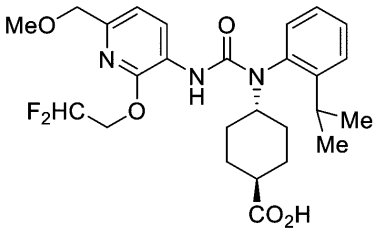
【化６８９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６２】

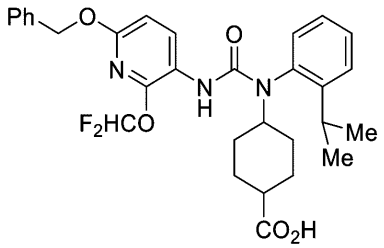
【化６９０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６３】

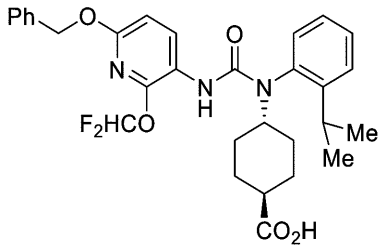
【化６９１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６４】

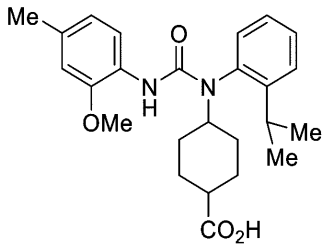
【化６９２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６５】

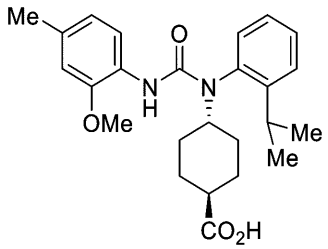
【化６９３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６６】

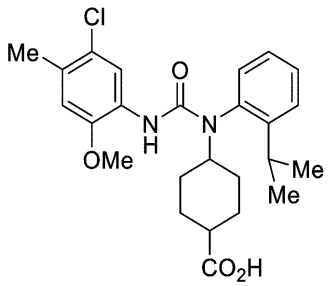
【化６９４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６７】

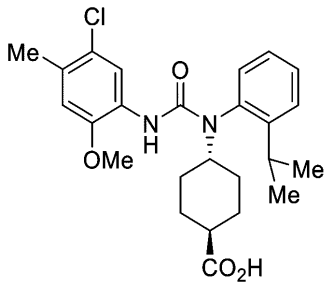
【化６９５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６８】

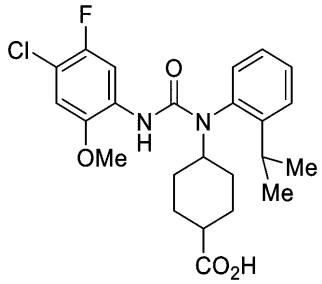
【化６９６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１６９】

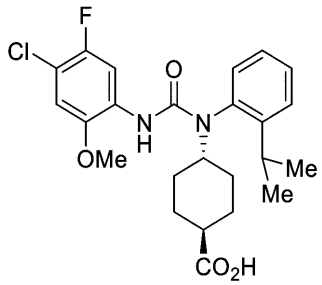
【化６９７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７０】

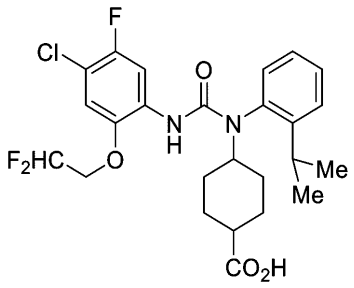
【化６９８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７１】

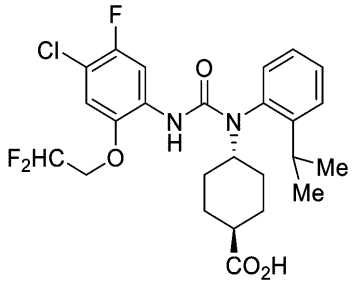
【化６９９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７２】

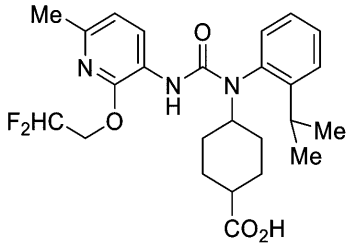
【化７００】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７３】

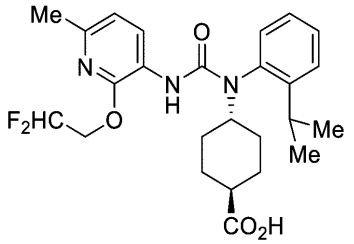
【化７０１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７４】

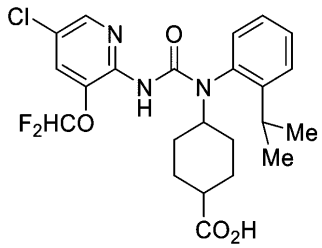
【化７０２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７５】

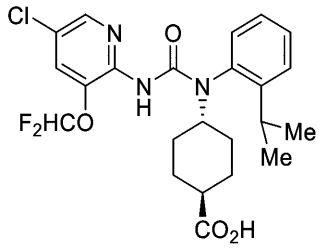
【化７０３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７６】

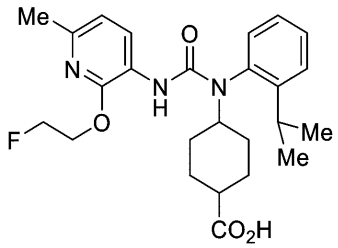
【化７０４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７７】

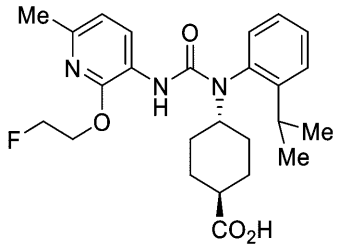
【化７０５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７８】

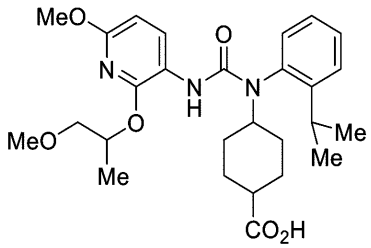
【化７０６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１７９】

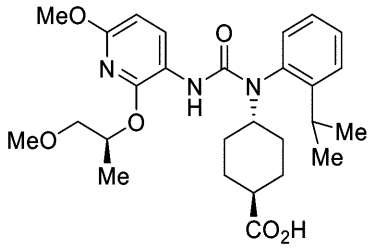
【化７０７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８０】

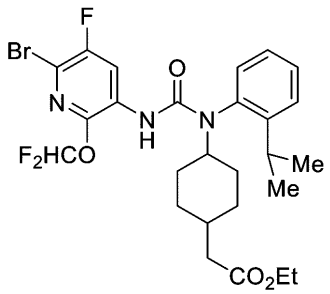
【化７０８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８１】

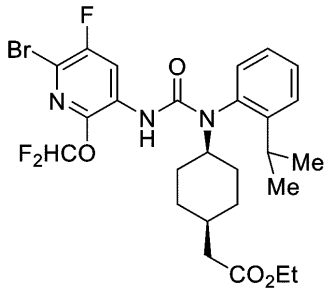
【化７０９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８２】

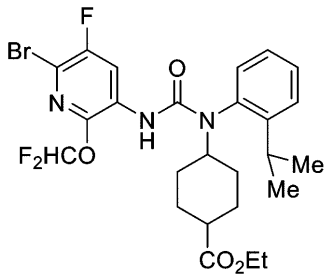
【化７１０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８３】

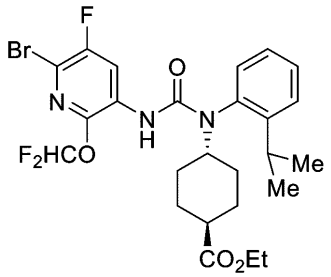
【化７１１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８４】

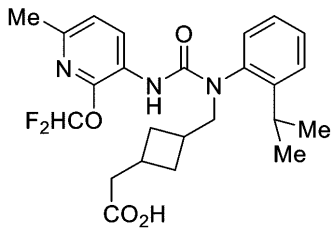
【化７１２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８５】

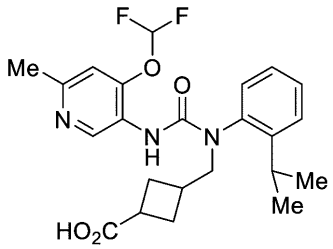
【化７１３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８６】

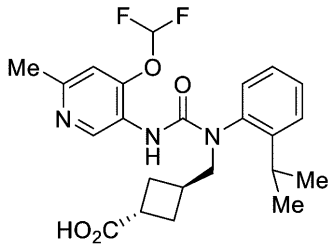
【化７１４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８７】

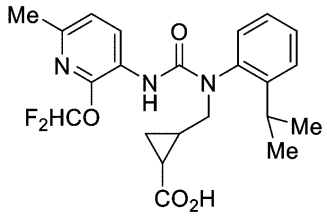
【化７１５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８８】

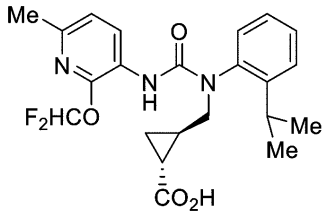
【化７１６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１８９】

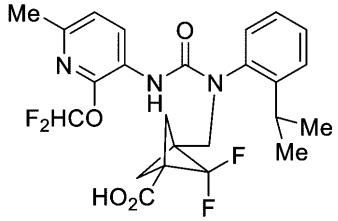
【化７１７】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９０】

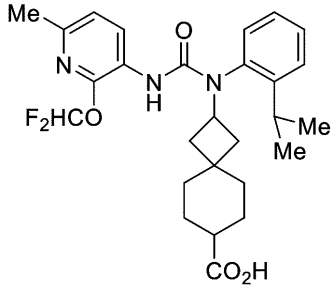
【化７１８】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９１】

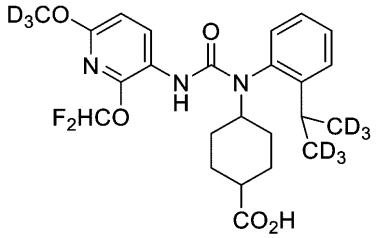
【化７１９】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９２】

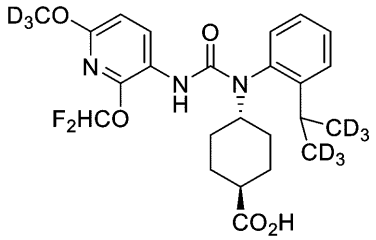
【化７２０】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９３】

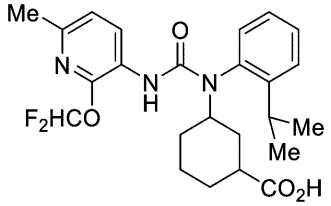
【化７２１】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９４】

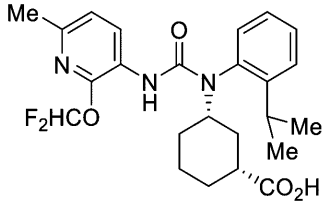
【化７２２】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９５】

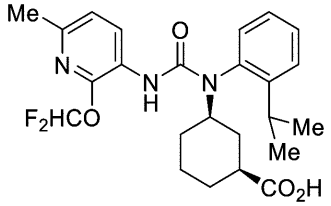
【化７２３】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９６】

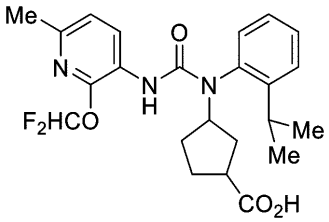
【化７２４】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９７】

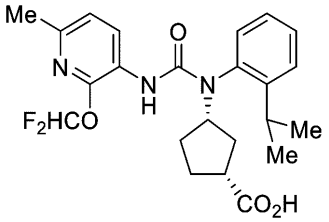
【化７２５】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９８】

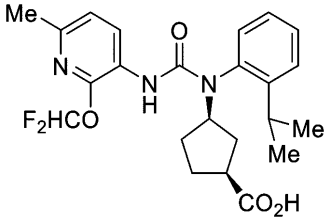
【化７２６】



である。実施形態では、化合物は、

【１１９９】

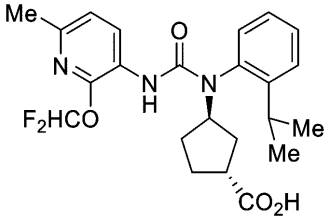
【化７２７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２００】

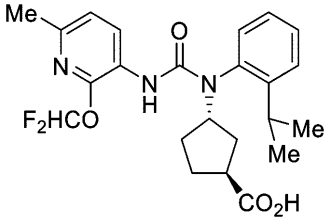
【化７２８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０１】

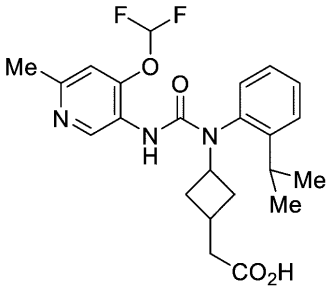
【化７２９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０２】

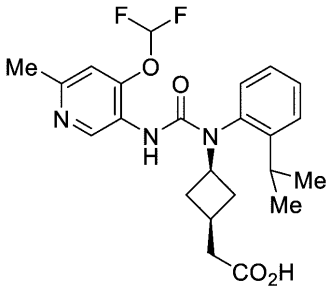
【化７３０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０３】

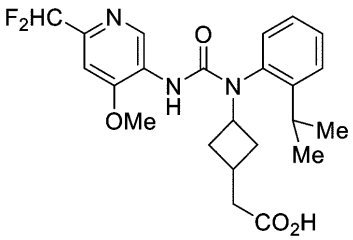
【化７３１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０４】

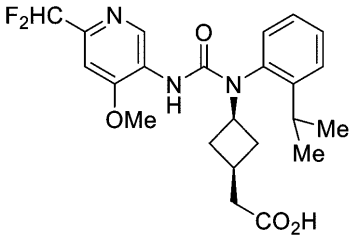
【化７３２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０５】

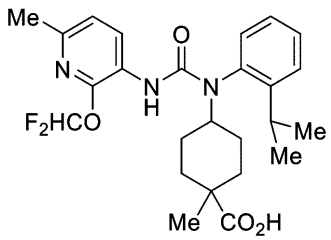
【化７３３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０６】

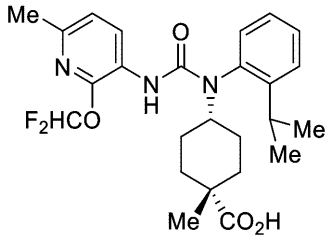
【化７３４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０７】

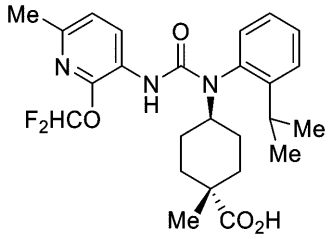
【化７３５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０８】

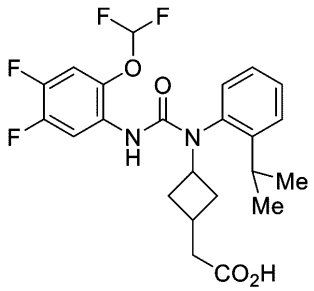
【化７３６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２０９】

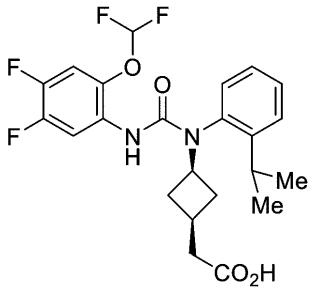
【化７３７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１０】

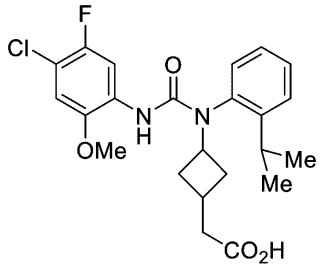
【化７３８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１１】

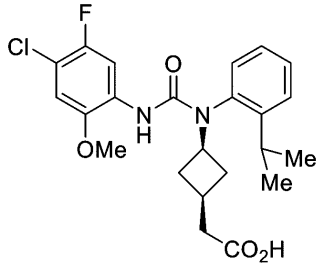
【化７３９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１２】

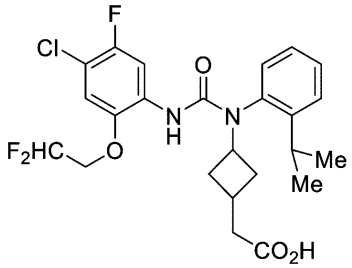
【化７４０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１３】

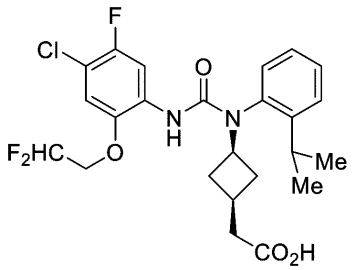
【化７４１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１４】

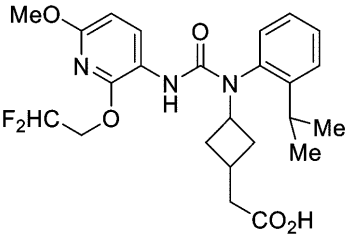
【化７４２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１５】

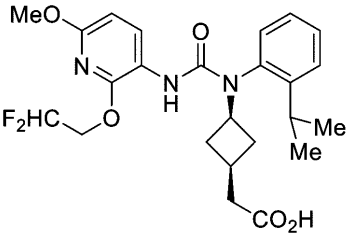
【化７４３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１６】

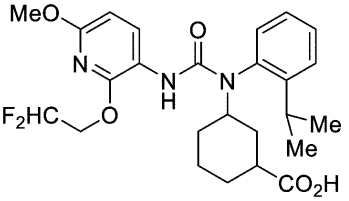
【化７４４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１７】

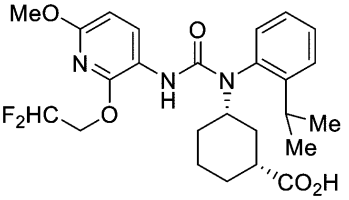
【化７４５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１８】

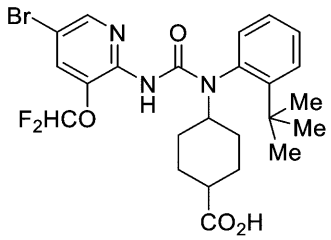
【化７４６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２１９】

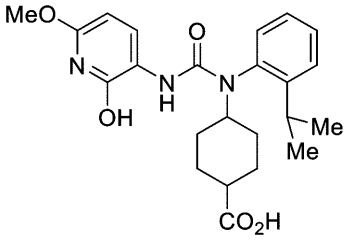
【化７４７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２０】

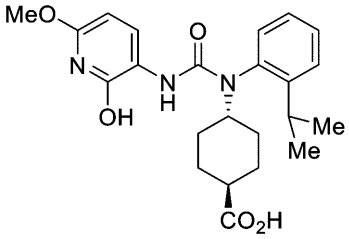
【化７４８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２１】

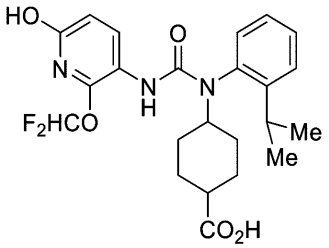
【化７４９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２２】

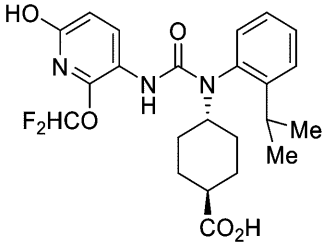
【化７５０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２３】

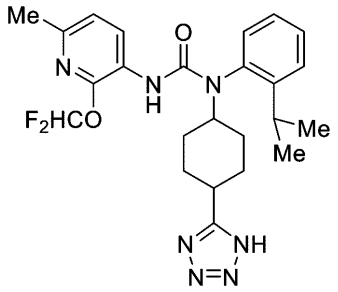
【化７５１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２４】

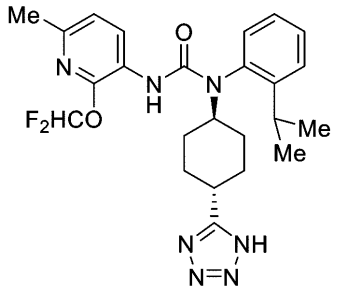
【化７５２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２５】

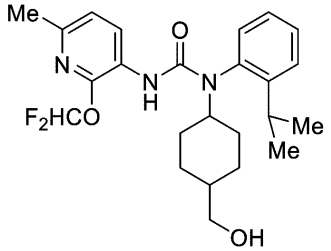
【化７５３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２６】

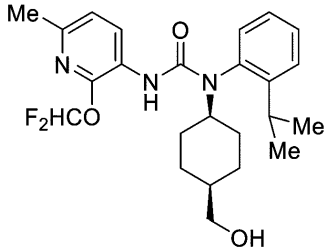
【化７５４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２７】

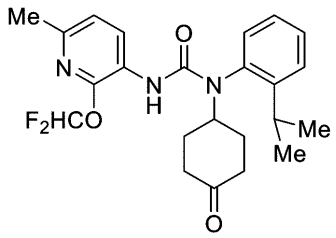
【化７５５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２８】

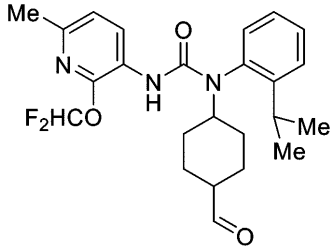
【化７５６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２２９】

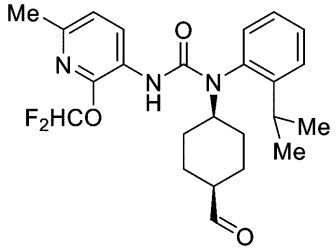
【化７５７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３０】

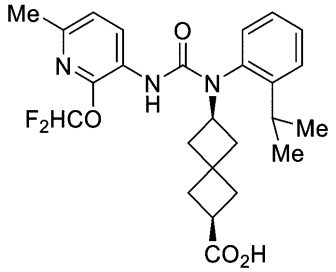
【化７５８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３１】

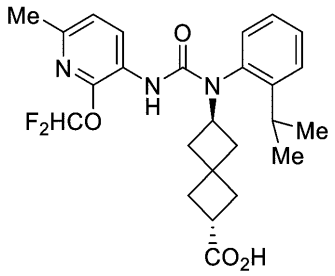
【化７５９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３２】

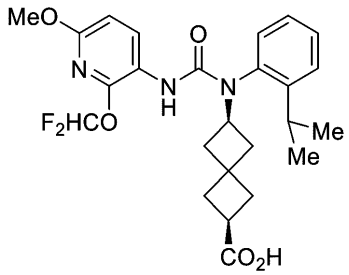
【化７６０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３３】

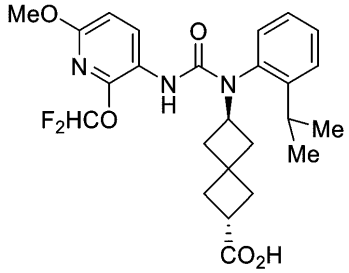
【化７６１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３４】

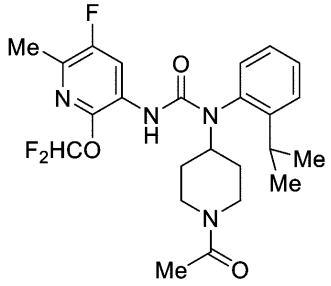
【化７６２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３５】

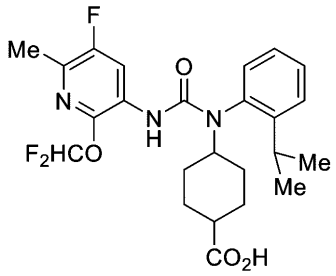
【化７６３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３６】

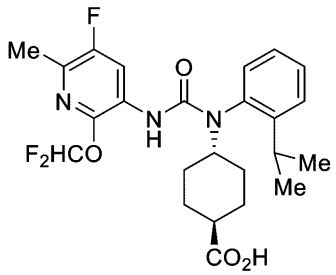
【化７６４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３７】

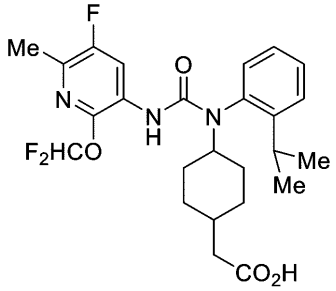
【化７６５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３８】

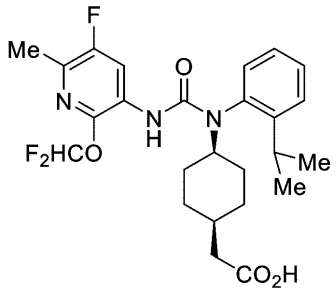
【化７６６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２３９】

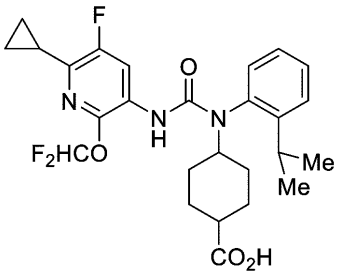
【化７６７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４０】

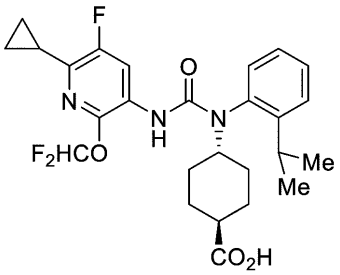
【化７６８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４１】

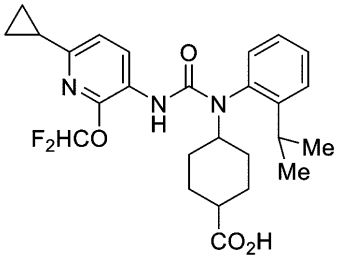
【化７６９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４２】

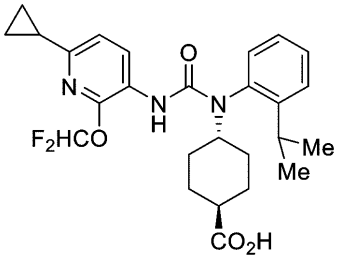
【化７７０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４３】

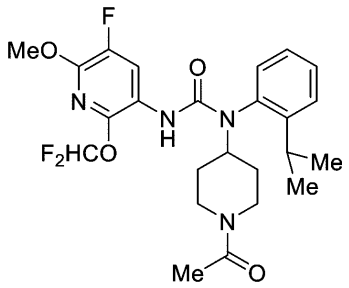
【化７７１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４４】

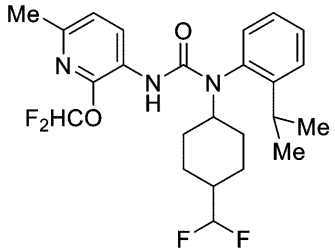
【化７７２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４５】

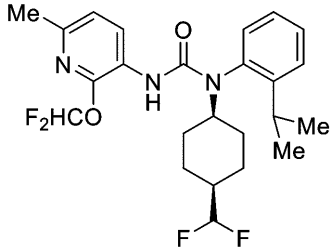
【化７７３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４６】

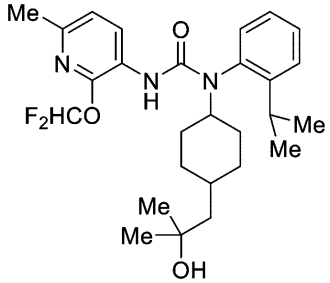
【化７７４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４７】

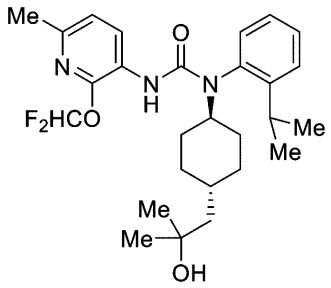
【化７７５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４８】

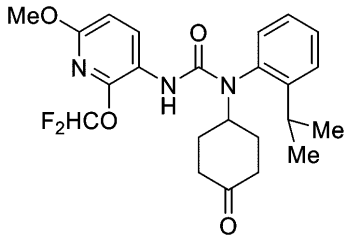
【化７７６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２４９】

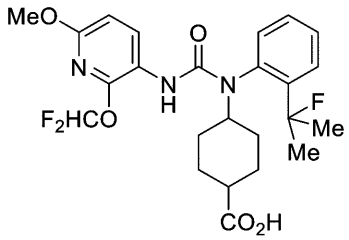
【化７７７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５０】

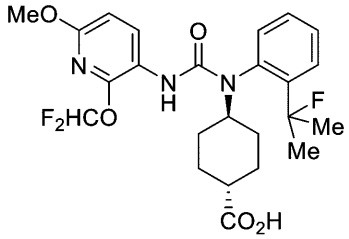
【化７７８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５１】

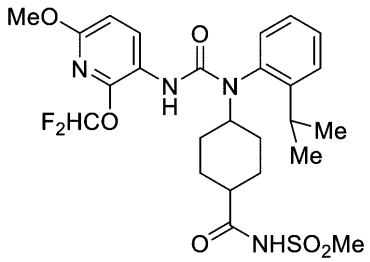
【化７７９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５２】

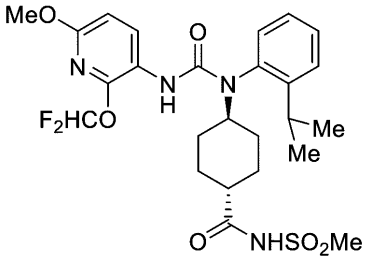
【化７８０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５３】

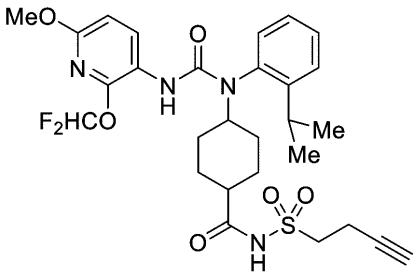
【化７８１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５４】

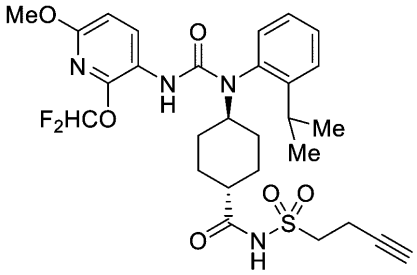
【化７８２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５５】

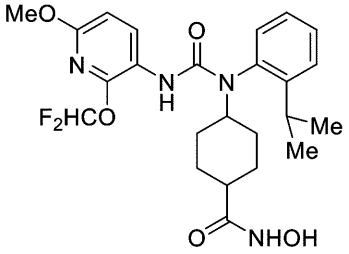
【化７８３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５６】

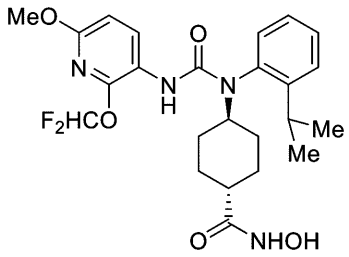
【化７８４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５７】

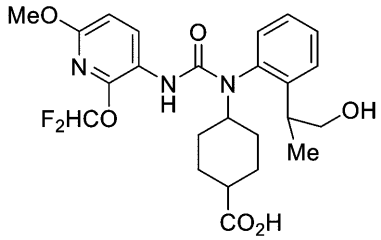
【化７８５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５８】

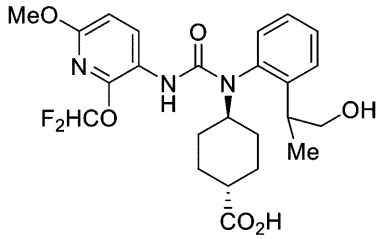
【化７８６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２５９】

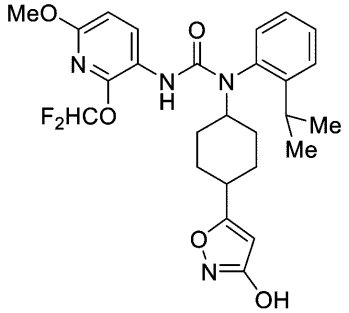
【化７８７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６０】

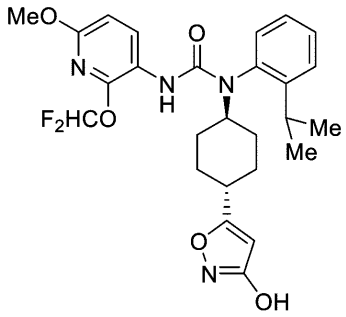
【化７８８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６１】

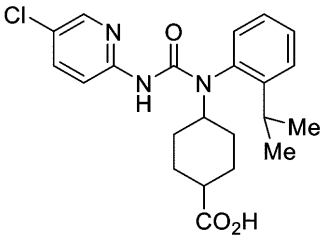
【化７８９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６２】

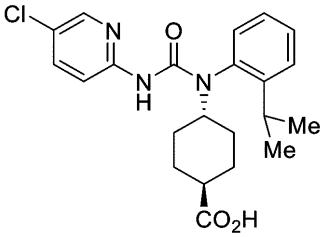
【化７９０】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６３】

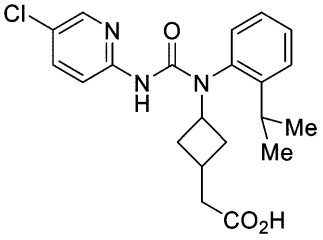
【化７９１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６４】

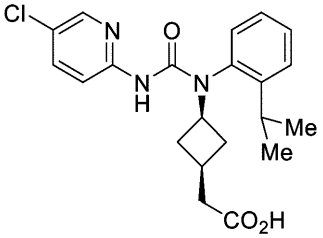
【化７９２】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６５】

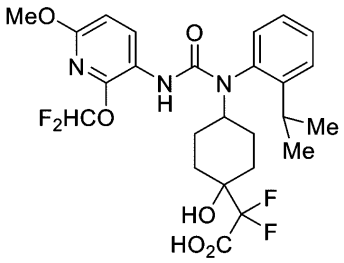
【化７９３】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６６】

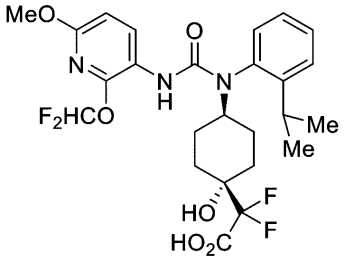
【化７９４】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６７】

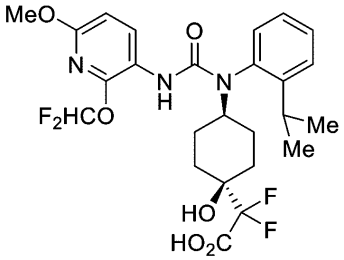
【化７９５】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６８】

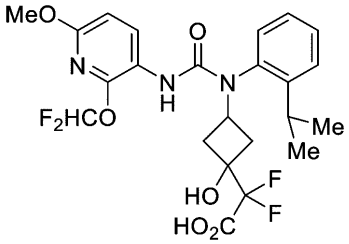
【化７９６】



である。実施形態では、化合物は、

【１２６９】

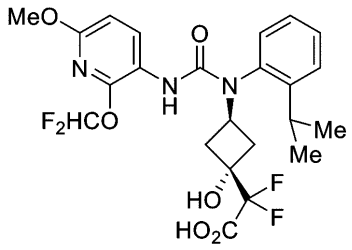
【化７９７】



である。実施形態では、化合物は、

【１２７０】

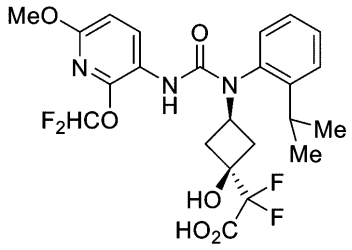
【化７９８】



である。実施形態では、化合物は、

【１２７１】

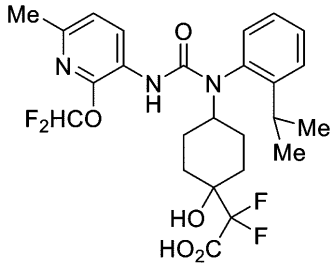
【化７９９】



である。実施形態では、化合物は、

【１２７２】

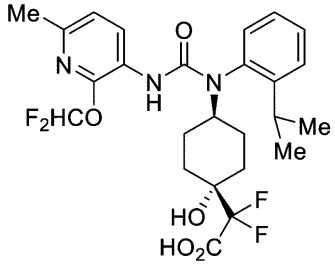
【化８００】



である。実施形態では、化合物は、

【１２７３】

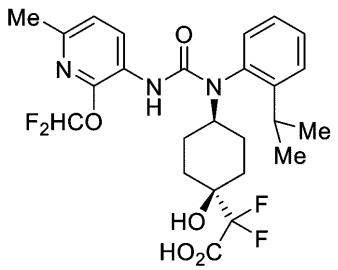
【化８０１】



である。実施形態では、化合物は、

【１２７４】

【化８０２】



である。

【１２７５】

実施形態では、化合物は、比較化合物として有用である。実施形態では、比較化合物は、本明細書（例えば、実施例のセクション、図、又は表）に記載のアッセイにおいて示される試験化合物の活性を評価するために使用することができる。

【１２７６】

実施形態では、化合物は、実施形態を含めて、本明細書に記載される化合物である。実施形態では、化合物は、本明細書（例えば、実施例のセクション、図、表、又は特許請求の範囲）に記載の化合物である。

【１２７７】

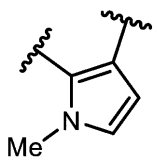
実施形態では、R^{10}は、水素、ハロゲン、非置換メチル、又は非置換アルコキシではない。実施形態では、R^{10}は、水素ではない。実施形態では、R^{10}は、ハロゲンではない。実施形態では、R^{10}は、－Ｆではない。実施形態では、R^{10}は、－Ｃｌではない。実施形態では、R^{10}は、$-CH_3$ではない。実施形態では、R^{10}は、置換若しくは非置換ヘテロアルキルではない。実施形態では、R^{10}は、置換又は非置換２～６員ヘテロアルキルではない。実施形態では、R^{10}は、非置換アルコキシではない。実施形態では、R^{10}は、非置換メトキシではない。実施形態では、R^{10}は、非置換エトキシではない。実施形態では、R^{10}は、非置換プロポキシではない。実施形態では、R^{10}は、非置換ブトキシではない。

【１２７８】

実施形態では、R^{10}及びR^2置換基は、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成しない。実施形態では、R^{10}及びR^2置換基は、連結して、置換又は非置換ヘテロアリールを形成しない。実施形態では、R^{10}及びR^2置換基は、連結して、置換又は非置換５～６員ヘテロアリールを形成しない。実施形態では、R^{10}及びR^2置換基は、連結して、メチル置換５～６員ヘテロアリールを形成しない。実施形態では、R^{10}及びR^2置換基は、連結して、

【１２７９】

【化８０３】



を形成しない。

【１２８０】

実施形態では、R^3は、ハロゲンではない。実施形態では、R^3は、－Ｆではない。実施形態では、R^3は、－Ｃｌではない。実施形態では、R^3は、－ＯＨではない。実施形態では、R^3は、$-S(O)_2CH_3$ではない。実施形態では、R^3は、$-CH_3$ではない。

【１２８１】

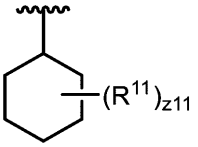
実施形態では、R^9は、非置換C_3～C_8シクロアルキルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロプロピルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロブチルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロペンチルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロブチルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロペンチルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロヘキシルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロヘプチルではない。実施形態では、R^9は、非置換シクロオクチルではない。

【１２８２】

実施形態では、$-L^1-R^9$は、

【１２８３】

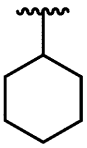
【化８０４】



ではなく、式中、R^{11}及び$z11$は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。実施形態では、$-L^1-R^9$は、

【１２８４】

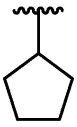
【化８０５】



ではない。実施形態では、$-L^1-R^9$は、

【１２８５】

【化８０６】



ではない。実施形態では、$-L^1-R^9$は、

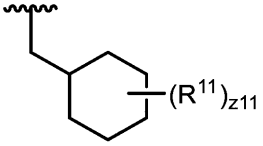
【１２８６】

【化８０７】

ではない。実施形態では、$-L^1-R^9$は、

【１２８７】

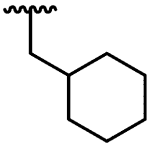
【化８０８】



ではなく、式中、R^{11}及び$z11$は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。実施形態では、$-L^1-R^9$は、

【１２８８】

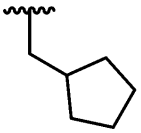
【化８０９】



ではない。実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【１２８９】

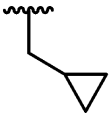
【化８１０】



ではない。実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【１２９０】

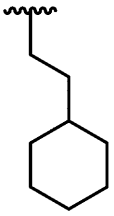
【化８１１】



ではない。実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【１２９１】

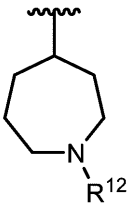
【化８１２】



ではない。実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【１２９２】

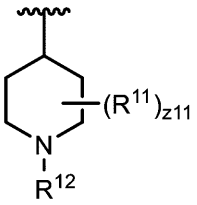
【化８１３】



ではなく、Ｒ^{12}は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{9}は、

【１２９３】

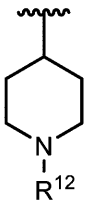
【化８１４】



ではなく、Ｒ１１、ｚ１１、及びＲ１２は、実施形態を含む本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、－Ｌ１－Ｒ９は、

【１２９４】

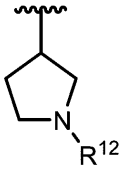
【化８１５】



ではなく、Ｒ１２は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。実施形態では、－Ｌ１－Ｒ９は、

【１２９５】

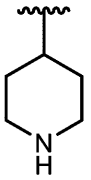
【化８１６】



ではなく、Ｒ１２は、実施形態を含む本明細書に記載のとおりである。実施形態では、－Ｌ１－Ｒ９は、

【１２９６】

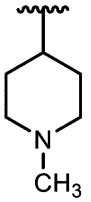
【化８１７】



ではない。実施形態では、－Ｌ１－Ｒ９は、

【１２９７】

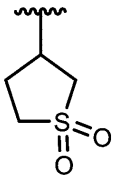
【化８１８】



ではない。実施形態では、－Ｌ１－Ｒ９は、

【１２９８】

【化８１９】



ではない。

【１２９９】

ＩＩＩ．薬学的組成物

一態様では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【１３００】

実施形態では、化合物は、式（Ｉ）、（Ｉ－１ａ）、（Ｉ－１ｂ）、（Ｉ－１ｃ）、（Ｉ－１ｄ）、（Ｉ－２ａ）、（Ｉ－２ｂ）、（Ｉ－２ｃ）、（Ｉ－２ｄ）、（Ｉ－３ａ）、（Ｉ－３ｂ）、（Ｉ－３ｃ）、（Ｉ－３ｄ）、（Ｉ－４ａ）、（Ｉ－４ｂ）、（Ｉ－４ｃ）、（Ｉ－４ｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－１ａ）、（ＩＩ－１ｂ）、（ＩＩ－２ａ）、（ＩＩ－２ｂ）、（ＩＩ－３ａ）、又は（ＩＩ－３ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－１ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－１ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－１ｃ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－１ｄ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－２ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－２ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－２ｃ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－２ｄ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－３ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－３ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－３ｃ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－３ｄ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－４ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－４ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－４ｃ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（Ｉ－４ｄ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－１ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－１ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－２ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－２ｂ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－３ａ）の化合物である。実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－３ｂ）の化合物である。

【１３０１】

実施形態では、薬学的組成物は、有効量の化合物を含む。実施形態では、薬学的組成物は、治療有効量の化合物を含む。

【１３０２】

ＩＶ．使用法

一態様では、神経変性障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３０３】

一態様では、炎症性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３０４】

実施形態では、炎症性疾患は、脳炎である。実施形態では、炎症性疾患は、出血後脳炎である。実施形態では、炎症性疾患は、眼の炎症である。実施形態では、炎症性疾患は、

結膜炎である。実施形態では、炎症性疾患は、アレルギー性結膜炎である。実施形態では、炎症性疾患は、春季カタルである。実施形態では、炎症性疾患は、乳頭様結膜炎である。実施形態では、炎症性疾患は、シェーグレン症候群である。実施形態では、炎症性疾患は、ドライアイを伴う炎症性疾患である。

【１３０５】

一態様では、脱髄性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３０６】

実施形態では、脱髄性疾患は、中枢神経系の脱髄性疾患である。実施形態では、脱髄性疾患は、多発性硬化症である。実施形態では、脱髄性疾患は、末梢神経系の脱髄性疾患である。

【１３０７】

一態様では、線維性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３０８】

実施形態では、線維性疾患は、肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、皮膚線維症である。実施形態では、線維性疾患は、肝線維症である。実施形態では、線維性疾患は、眼線維症である。実施形態では、線維性疾患は、特発性肺線維症である。である。実施形態では、線維性疾患は、強皮症である。実施形態では、線維性疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎である。実施形態では、線維性疾患は、眼線維症である。実施形態では、線維性疾患は、肥厚性瘢痕又はケロイド（例えば、熱傷誘発性若しくは外科的サルコイドーシス、強皮症、脊髄損傷／線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、混合性結合組織病、又はペイロニー病）である。実施形態では、線維性疾患は、医原性肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、放射線誘発性線維症である。実施形態では、線維性疾患は、珪肺症誘発性（silicosis-induced）肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、アスベスト誘発性肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、胸膜線維症である。実施形態では、線維性疾患は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症及び／又はＣＯＶＩＤ－１９に関連する肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、全身性炎症性疾患に続発する肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、サルコイドーシスに続発する肺線維症である。実施形態では、線維性疾患は、腸線維症である。実施形態では、線維性疾患は、頭頸部線維症である。実施形態では、線維性疾患は、硬変である。実施形態では、線維性疾患は、アルコール誘発性肝線維症である。実施形態では、線維性疾患は、子宮内膜症である。実施形態では、線維性疾患は、脊髄線維症である。実施形態では、線維性疾患は、骨髄線維症である。実施形態では、線維性疾患は、心線維症である。実施形態では、線維性疾患は、血管周囲線維症である。実施形態では、線維性疾患は、ペイロニー病である。実施形態では、線維性疾患は、腹部又は腸の癒着である。実施形態では、線維性疾患は、膀胱線維症である。実施形態では、線維性疾患は、鼻腔線維症である。実施形態では、線維性疾患は、線維芽細胞によって媒介される線維症である。実施形態では、線維性疾患は、慢性腎疾患（chronic kidney disease、ＣＫＤ）に関連する腎線維症である。

【１３０９】

一態様では、がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３１０】

実施形態では、がんは、脳がんである。実施形態では、がんは、膠芽細胞腫である。実施形態では、がんは、転移を伴う又は伴わない疾患の任意の病期における固形腫瘍（例えば、膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織（例えば、リンパ腫）

、卵巣、膵臓若しくは他の内分泌器官（例えば、甲状腺）、前立腺、皮膚（例えば、黒色腫若しくは基底細胞がん）の）、又は血液腫瘍（例えば、白血病）である。実施形態では、がんは、がんは、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん（例えば、骨肉腫若しくは悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳及び脊髄腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫ファミリーの腫瘍、眼がん、網膜芽腫、胆のうがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor、ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍（膵臓内分泌部など）、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、肝臓がん、リンパ腫、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔がん（mouth cancer）、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔がん（oral cancer）、口腔咽頭がん、骨肉腫、骨悪性線維性組織球腫、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞性腫瘍、卵巣低悪性潜在性腫瘍、膵臓がん、乳頭腫症、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん（pharyngeal cancer）、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫及びテント上未分化神経外胚葉腫瘍（supratentorial primitive neuroectodermal tumor）、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、中枢神経原発リンパ腫（primary central nervous system lymphoma）、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部肉腫、扁平上皮がん、胃（stomach）（例えば、胃（gastric））がん、テント上未分化神経外胚葉腫瘍、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、喉のがん（throat cancer）、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、又はウィルムス腫瘍である。

【１３１１】

一態様では、ＬＰＡＲ１関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法が提供される。

【１３１２】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、神経変性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、炎症性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、出血後脳炎である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、脱髄性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、多発性硬化症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、線維性疾患である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、肺線維症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、特発性肺線維症である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、がん（例えば、脳がん、卵巣がん、結腸がん、前立腺がん、乳がん、黒色腫、頭頸部がん、腸がん、結腸直腸がん、又は甲状腺がん）である。実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、疼痛（例えば、神経因性疼痛、急性疼痛、又は慢性疼痛）である。

【１３１３】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、呼吸器障害又はアレルギー性障害である。実施形態では、呼吸器障害又はアレルギー性障害は、喘息、細気管支周囲線維症、閉塞性細気管支炎、又は慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease、ＣＯＰＤ）である。実施形態では、ＣＯＰＤは、慢性気管支炎若しくは肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症及び／若しくは気道炎症、又は嚢胞性線維症である。実施形態では、呼吸器疾患は、成人呼吸窮迫症候群又はアレルギー性（外在性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床喘息（clinical asthma）、夜間性喘息、アレルゲン誘発性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス過呼吸（isocapnic hyperventilation）、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息（cough-varia

nt asthma）、職業喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、及び低酸素症である。

【１３１４】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、神経系障害である。実施形態では、神経系障害は、アルツハイマー病、脳浮腫、脳虚血、卒中、多発性硬化症、ニューロパシー、パーキンソン病、鈍的外傷後若しくは外科的外傷後に見られる神経状態（術後認知機能障害及び脊髄損傷又は脳幹損傷を含む）、変性円板疾患、又は坐骨神経痛である。

【１３１５】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、心血管障害である。実施形態では、心血管障害は、不整脈（例えば、心房若しくは心室）、アテローム性動脈硬化症及びその続発症、アンギナ、心律動障害、心筋虚血、心筋梗塞、心臓若しくは血管動脈瘤、血管炎、卒中、四肢、器官若しくは組織の末梢閉塞性動脈症、脳、心臓若しくは他の器官若しくは組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素、外科的若しくは外傷性ショック、高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、ショック、血管収縮（偏頭痛に関連するものを含む）、血管異常、又は単一の器官若しくは組織に限定される心血管不全である。

【１３１６】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、肺線維症、腎線維症、肝線維症、瘢痕、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺高血圧症、間質性肺線維症、関節炎、アレルギー、乾癬、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、動脈瘤、卒中、がん、疼痛、増殖性障害、又は炎症状態である。

【１３１７】

実施形態では、ＬＰＡＲ１関連疾患は、肝疾患である。実施形態では、肝疾患は、Ｃ型肝炎、肝臓がん、家族性複合型高脂血症、非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease、ＮＡＦＬＤ）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis、ＰＢＣ）、又は原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis、ＰＳＣ）である。実施形態では、肝疾患は、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）である。実施形態では、肝疾患は、門脈圧亢進症を含む。実施形態では、肝臓がんは、肝細胞がん（hepatocellular carcinoma、ＨＣＣ）、胆管がん、血管肉腫（angiosarcoma）、又は血管肉腫（hemangiosarcoma）を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤは、脂肪症を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤは、ＮＡＳＨを含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤ又はＮＡＳＨは、肝線維症を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤ又はＮＡＳＨは、肝硬変を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤ又はＮＡＳＨは、代償性肝硬変を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤ又はＮＡＳＨは、非代償性肝線維症を含む。実施形態では、ＮＡＦＬＤは、肝細胞がん（ＨＣＣ）を含む。実施形態では、疾患は、ＮＡＳＨである。

【１３１８】

一態様では、対象においてＬＰＡＲ１活性を調節する方法であって、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

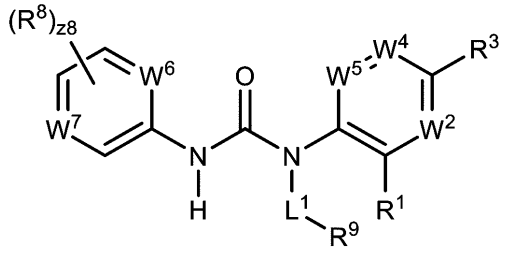
【１３１９】

Ｖ．実施形態

実施形態Ｐ１．化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、

【１３２０】

【化８２０】



（Ｉ）、

式中、

Ｌ^{1}が、結合、又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンであり、

Ｒ^{1}が、非置換Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキルであり、

Ｗ^{2}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{2}）であり、

Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n2}$Ｒ^{2D}、－ＳＯ$_{v2}$ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m2}$、－ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＲ^{2D}、－ＳＲ^{2D}、－ＮＲ^{2A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2D}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－ＮＲ^{2A}ＯＲ^{2C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n3}$Ｒ^{3D}、－ＳＯ$_{v3}$ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m3}$、－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＲ^{3D}、－ＳＲ^{3D}、－ＮＲ^{3A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{3D}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－ＮＲ^{3A}ＯＲ^{3C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｗ^{4}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{4}）であり、

Ｒ^{4}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＸ$^{4}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{4}、－ＯＣＨＸ$^{4}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n4}$Ｒ^{4D}、－ＳＯ$_{v4}$ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m4}$、－ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＲ^{4D}、－ＳＲ^{4D}、－ＮＲ^{4A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4D}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－ＮＲ^{4A}ＯＲ^{4C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｗ^{5}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^{5}）であり、

Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{5}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{5}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{5}、－ＯＣＸ$^{5}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{5}、－ＯＣＨＸ$^{5}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n5}$Ｒ^{5D}、－ＳＯ$_{v5}$ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m5}$、－ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＲ^{5D}、－ＳＲ^{5D}、－ＮＲ^{5A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5D}、－ＮＲ^{5A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5C}、－ＮＲ^{5A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5C}、－ＮＲ^{5A}ＯＲ^{5C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換

若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
R^2及びR^3置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、
R^3及びR^4置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、
R^4及びR^5置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、
W^6が、N又はC（R^6）であり、
R^6が、水素、ハロゲン、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
W^7が、N、N^+-O^-、又はC（R^7）であり、
R^7が、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
R^8が、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。２つのR^8置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、
R^9が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、
R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}及びR^{8D}が、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-O$

CI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８が、独立して、０～４の整数であり、

ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、及びｖ８が、独立して、１又は２であり、

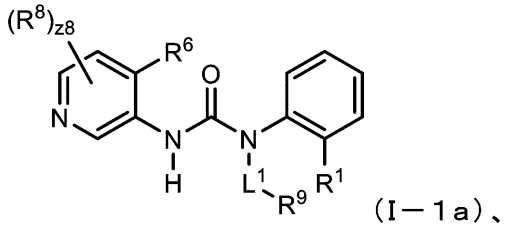
ｚ８が、０～３の整数である、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

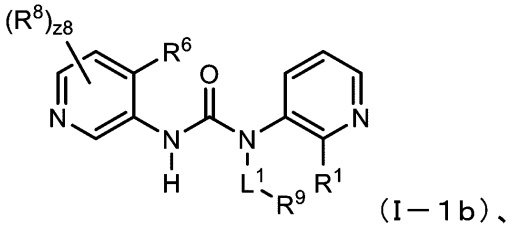
【１３２１】

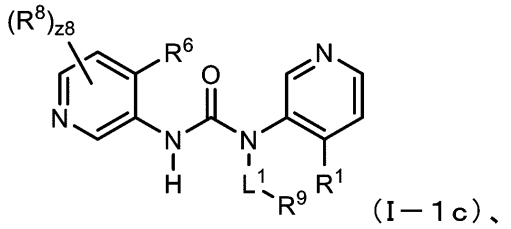
実施形態Ｐ２．式：

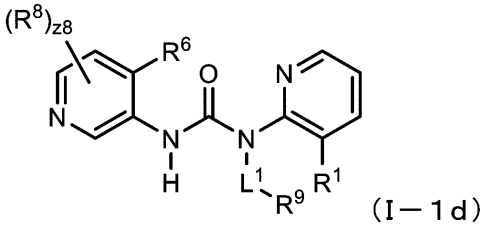
【１３２２】

【化８２１】


（Ｉ－１ａ）、


（Ｉ－１ｂ）、


（Ｉ－１ｃ）、又は


（Ｉ－１ｄ）

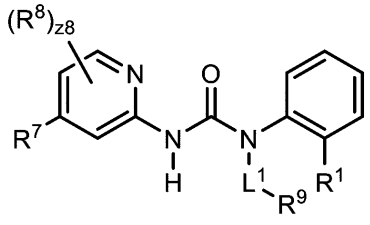
を有する、実施形態Ｐ１に記載の化合物。

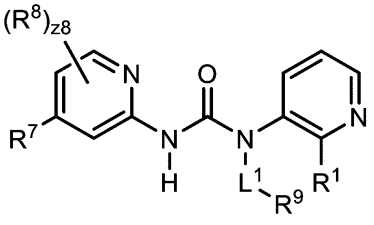
【１３２３】

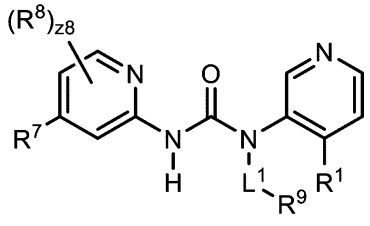
実施形態Ｐ３．式：

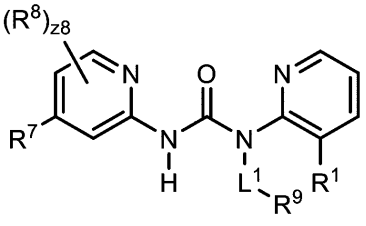
【１３２４】

【化８２２】


（Ｉ－２ａ）、


（Ｉ－２ｂ）、


（Ｉ－２ｃ）、又は


（Ｉ－２ｄ）

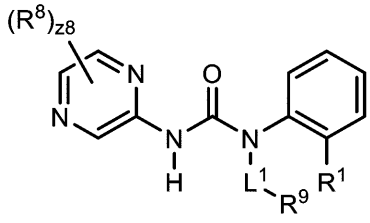
を有する、実施形態Ｐ１に記載の化合物。

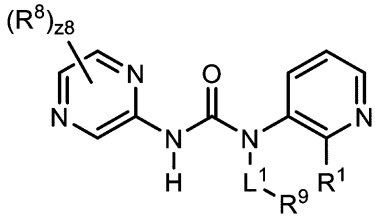
【１３２５】

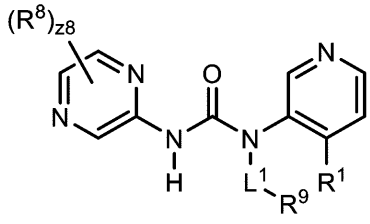
実施形態Ｐ４．式：

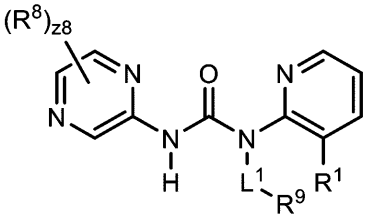
【１３２６】

【化８２３】


（Ｉ－３ａ）、


（Ｉ－３ｂ）、


（Ｉ－３ｃ）、又は


（Ｉ－３ｄ）

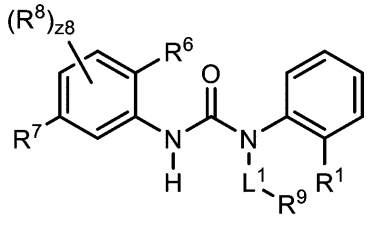
を有する、実施形態Ｐ１に記載の化合物。

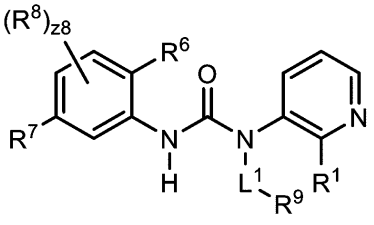
【１３２７】

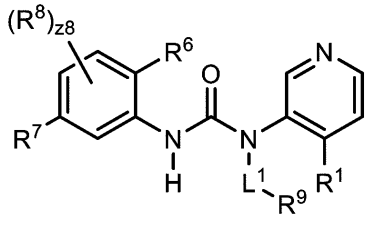
実施形態Ｐ５．式：

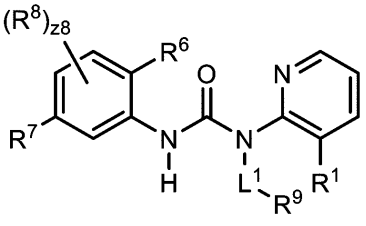
【１３２８】

【化８２４】


（Ｉ－４ａ）、


（Ｉ－４ｂ）、


（Ｉ－４ｃ）、又は


（Ｉ－４ｄ）

を有する、実施形態Ｐ１に記載の化合物。

【１３２９】

実施形態Ｐ６．Ｒ^{1}が、非置換Ｃ$_{3}$アルキルである、実施形態Ｐ１～Ｐ５のうちの１つに記載の化合物。

【１３３０】

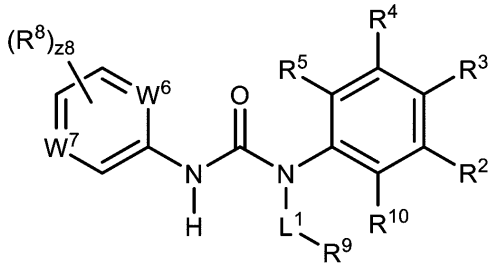
実施形態Ｐ７．Ｒ^{1}が、イソプロピルである、実施形態Ｐ１～Ｐ５のうちの１つに記載の化合物。

【１３３１】

実施形態Ｐ８．化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、

【１３３２】

【化８２５】


（II）、

式中、

Ｌ^{1}が、結合、又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンであり、

Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＸ$^{2}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{2}、－ＯＣＨＸ$^{2}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n2}$Ｒ^{2D}、－ＳＯ$_{v2}$ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2C}ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m2}$、－ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2A}Ｒ^{2B}、－ＯＲ^{2D}、－ＳＲ^{2D}、－ＮＲ^{2A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2D}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2C}、－ＮＲ^{2A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2C}、－ＮＲ^{2A}ＯＲ^{2C}、－ＳＦ$_{5}$、－Ｎ$_{3}$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＸ$^{3}{}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{3}、－ＯＣＨＸ$^{3}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n3}$Ｒ^{3D}、－ＳＯ$_{v3}$ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3C}ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m3}$、－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、

－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、－ＯＲ^{3D}、－ＳＲ^{3D}、－ＮＲ^{3A}ＳＯ$_2$Ｒ^{3D}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3C}、－ＮＲ^{3A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3C}、－ＮＲ^{3A}ＯＲ^{3C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{4}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^4{}_3$、－ＣＨＸ$^4{}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^4、－ＯＣＸ$^4{}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^4、－ＯＣＨＸ$^4{}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n4}$Ｒ^{4D}、－ＳＯ$_{v4}$ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4C}ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m4}$、－ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4A}Ｒ^{4B}、－ＯＲ^{4D}、－ＳＲ^{4D}、－ＮＲ^{4A}ＳＯ$_2$Ｒ^{4D}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4C}、－ＮＲ^{4A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4C}、－ＮＲ^{4A}ＯＲ^{4C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^5{}_3$、－ＣＨＸ$^5{}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^5、－ＯＣＸ$^5{}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^5、－ＯＣＨＸ$^5{}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n5}$Ｒ^{5D}、－ＳＯ$_{v5}$ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5C}ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m5}$、－ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5A}Ｒ^{5B}、－ＯＲ^{5D}、－ＳＲ^{5D}、－ＮＲ^{5A}ＳＯ$_2$Ｒ^{5D}、－ＮＲ^{5A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5C}、－ＮＲ^{5A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5C}、－ＮＲ^{5A}ＯＲ^{5C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｒ^{3}及びＲ^{4}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｒ^{4}及びＲ^{5}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｗ^{6}が、Ｎ又はＣ（Ｒ^6）であり、

Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^6{}_3$、－ＣＨＸ$^6{}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^6、－ＯＣＸ$^6{}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^6、－ＯＣＨＸ$^6{}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n6}$Ｒ^{6D}、－ＳＯ$_{v6}$ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－ＮＲ^{6C}ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－ＯＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{6C}ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m6}$、－ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6A}Ｒ^{6B}、－ＯＲ^{6D}、－ＳＲ^{6D}、－ＮＲ^{6A}ＳＯ$_2$Ｒ^{6D}、－ＮＲ^{6A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6C}、－ＮＲ^{6A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6C}、－ＮＲ^{6A}ＯＲ^{6C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

Ｗ^{7}が、Ｎ、Ｎ$^+$－Ｏ$^-$、又はＣ（Ｒ^7）であり、

Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^7{}_3$、－ＣＨＸ$^7{}_2$、－ＣＨ$_2$Ｘ^7、－ＯＣＸ$^7{}_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｘ^7、－ＯＣＨＸ$^7{}_2$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n7}$Ｒ^{7D}、－ＳＯ$_{v7}$ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－ＮＲ^{7C}ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－ＯＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{7C}ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－Ｎ（Ｏ）$_{m7}$、－ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7A}Ｒ^{7B}、－ＯＲ^{7D}、－ＳＲ^{7D}、－ＮＲ^{7A}ＳＯ$_2$Ｒ^{7D}、－ＮＲ^{7A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7C}、－ＮＲ^{7A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7C}、－ＮＲ^{7A}ＯＲ^{7C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル

、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8が、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。２つのR^8置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^9が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{10}が、水素、ハロゲン、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、$-CN$、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{10}及びR^2置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}及びR^{10D}が、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非

置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{10A}及びR^{10B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^{10}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、ｎ８、及びｎ１０が、独立して、０～４の整数であり、

ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｍ１０、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、ｖ８、及びｖ１０が、独立して、１又は２であり、

ｚ８が、０～３の整数であり、

W^6又はW^7のうちの少なくとも１つが、Ｎであり、

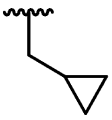
W^6がＣ（R^6）であるか、又はW^7がＣ（R^7）である場合、R^{10}が、水素ではなく、

W^6及びW^7が両方ともＮである場合、R^3が、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$ではなく、

W^6がＣＨであり、W^7がＮである場合、－L^1－R^9が、

【１３３３】

【化８２６】



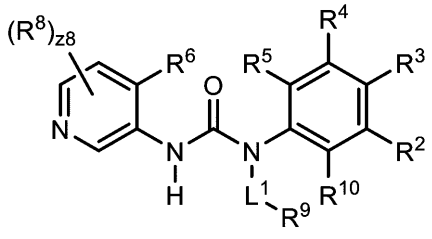
ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【１３３４】

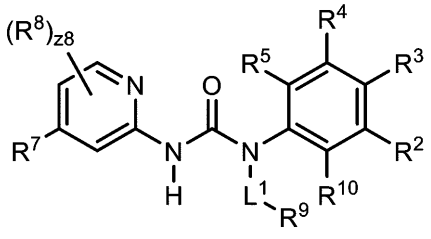
実施形態Ｐ９．式：

【１３３５】

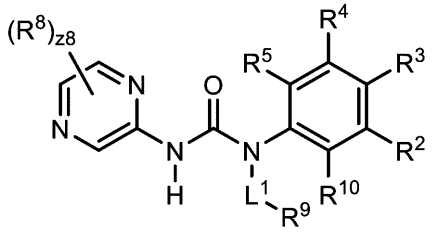
【化８２７】



（II－1a）、



（II－2a）、又は



（II－3a）

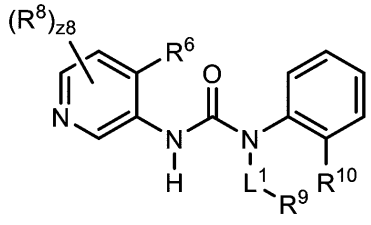
を有する、実施形態Ｐ８に記載の化合物。

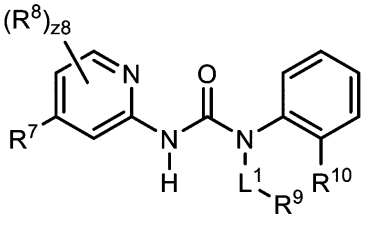
【１３３６】

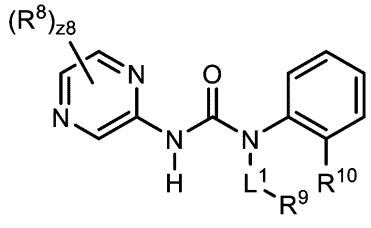
実施形態Ｐ１０．式：

【１３３７】

【化８２８】


（II－１ｂ）、


（II－２ｂ）、又は


（II－３ｂ）

を有する、実施形態Ｐ８に記載の化合物。

【１３３８】

実施形態Ｐ１１．Ｒ^{10}が、水素又は非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、実施形態Ｐ８～Ｐ１０のうちの１つに記載の化合物。

【１３３９】

実施形態Ｐ１２．Ｒ^{10}が、イソプロピルである、実施形態Ｐ８～Ｐ１０のうちの１つに記載の化合物。

【１３４０】

実施形態Ｐ１３．Ｒ^{6}が、水素、－ＯＣＨＦ$_2$、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、又は非置換２～６員ヘテロアルキルである、実施形態Ｐ１～Ｐ１２のうちの１つに記載の化合物。

【１３４１】

実施形態Ｐ１４．Ｒ^{6}が、水素、－ＯＣＨＦ$_2$、非置換メトキシ、又は非置換イソプロポキシである、実施形態Ｐ１～Ｐ１２のうちの１つに記載の化合物。

【１３４２】

実施形態Ｐ１５．Ｒ^{7}が、水素、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－ＯＣＨＦ$_2$である、実施形態Ｐ１～Ｐ１４のうちの１つに記載の化合物。

【１３４３】

実施形態Ｐ１６．Ｒ^{8}が、独立して、ハロゲン、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態Ｐ１～Ｐ１５のうちの１つに記載の化合物。

【１３４４】

実施形態Ｐ１７．Ｒ^{8}が、独立して、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＮ、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{8C}、－ＯＲ^{8D}、非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、非置換２～８員ヘテロアルキル、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、又は非置換フェニルである、実施形態Ｐ１～Ｐ１５のうちの１つに記載の化合物。

【１３４５】

実施形態Ｐ１８．R^{8C}が、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態Ｐ１７に記載の化合物。

【１３４６】

実施形態Ｐ１９．R^{8D}が、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態Ｐ１７に記載の化合物。

【１３４７】

実施形態Ｐ２０．R^8が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、$-OCHF_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CF_3$、$-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$、$-OCH_2CHF_2$、非置換メチル、非置換シクロプロピル、又は非置換フェニルである、実施形態Ｐ１～Ｐ１５のうちの１つに記載の化合物。

【１３４８】

実施形態Ｐ２１．２つのR^8置換基が、連結して、非置換C_5シクロアルキルを形成する、実施形態Ｐ１～Ｐ１５のうちの１つに記載の化合物。

【１３４９】

実施形態Ｐ２２．L^1が、結合又は非置換C_1～C_5アルキレンである、実施形態Ｐ１～Ｐ２１のうちの１つに記載の化合物。

【１３５０】

実施形態Ｐ２３．L^1が、結合である、実施形態Ｐ１～Ｐ２１のうちの１つに記載の化合物。

【１３５１】

実施形態Ｐ２４．L^1が、非置換メチレンである、実施形態Ｐ１～Ｐ２１のうちの１つに記載の化合物。

【１３５２】

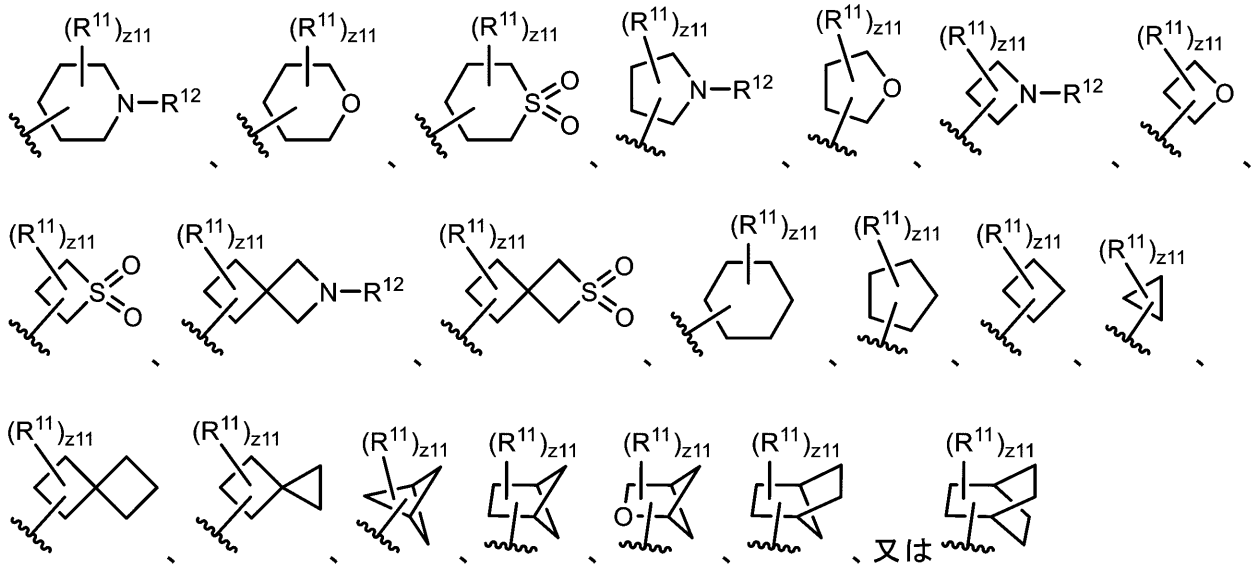
実施形態Ｐ２５．R^9が、R^{11}置換若しくは非置換ヘテロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、－ＣＮ、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、$-NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、$-ONR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-N(O)_{m11}$、$-NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-OR^{11D}$、$-SR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、$-NR^{11A}OR^{11C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのR^{11}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、及びR^{11D}が、独立して、水素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、－ＣＮ、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＣＯＯＨ、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{11A}及びR^{11B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

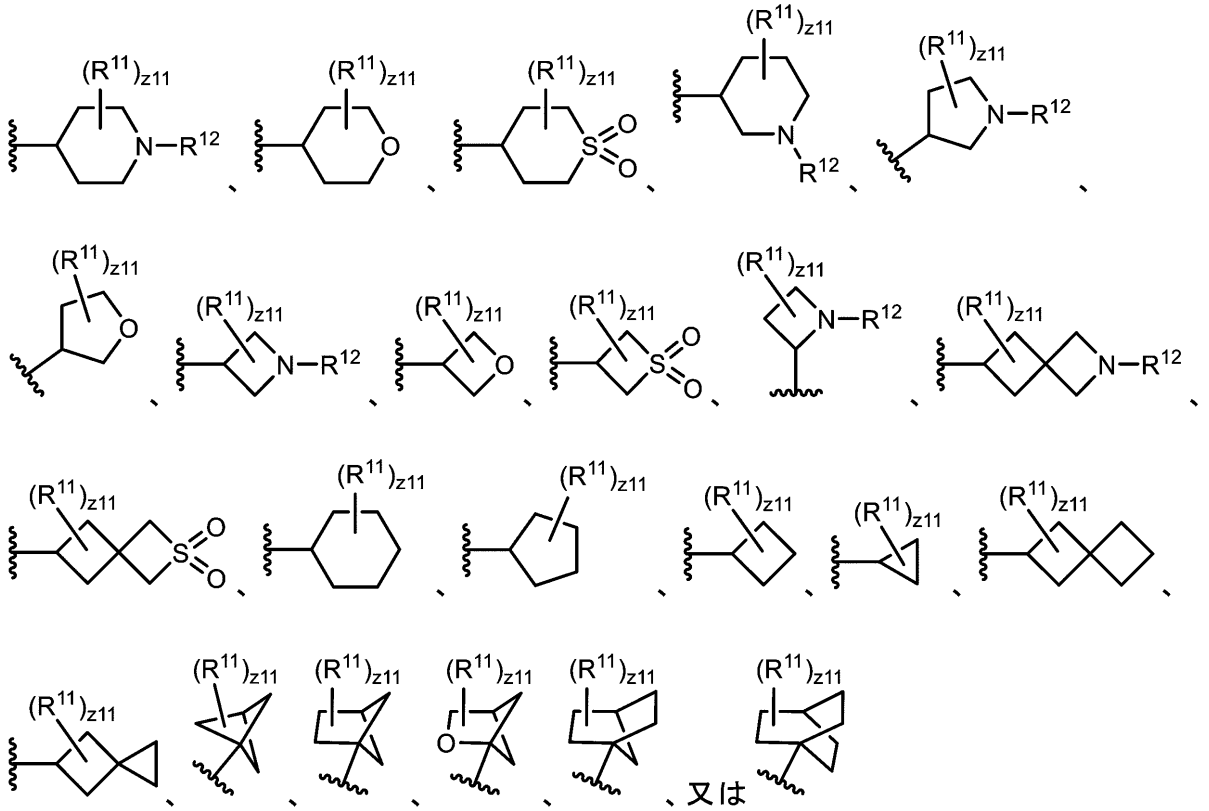
X^{11}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ１１が、独立して、０～４の整数であり、
ｍ１１及びｖ１１が、独立して、１又は２である、実施形態Ｐ１～Ｐ２４のうちの１つに記載の化合物。
【１３５３】
実施形態Ｐ２６．Ｒ^{9}が、Ｒ^{11}置換若しくは非置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換３～８員ヘテロアルキルである、実施形態Ｐ２５に記載の化合物。
【１３５４】
実施形態Ｐ２７．Ｒ^{9}が、Ｒ^{11}置換若しくは非置換スピロ環状シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換スピロ環式ヘテロシクロアルキルである、実施形態Ｐ２５に記載の化合物。
【１３５５】
実施形態Ｐ２８．Ｒ^{9}が、
【１３５６】
【化８２９】



であり、
Ｒ^{12}が、水素、ハロゲン、－ＣＸ$^{12}_{3}$、－ＣＨＸ$^{12}_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｘ^{12}、－ＯＣＸ$^{12}_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｘ^{12}、－ＯＣＨＸ$^{12}_{2}$、－ＳＯ$_{n12}$Ｒ^{12D}、－ＳＯ$_{v12}$ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－ＯＲ^{12D}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
Ｒ^{12A}、Ｒ^{12B}、Ｒ^{12C}、及びＲ^{12D}が、独立して、水素、－ＣＣｌ$_{3}$、－ＣＢｒ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＩ$_{3}$、－ＣＨＣｌ$_{2}$、－ＣＨＢｒ$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨＩ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＯＣＣｌ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＢｒ$_{3}$、－ＯＣＩ$_{3}$、－ＯＣＨＣｌ$_{2}$、－ＯＣＨＢｒ$_{2}$、－ＯＣＨＩ$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したＲ^{12A}及びＲ^{12B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、
Ｘ^{12}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、
ｎ１２が、独立して、０～４の整数であり、

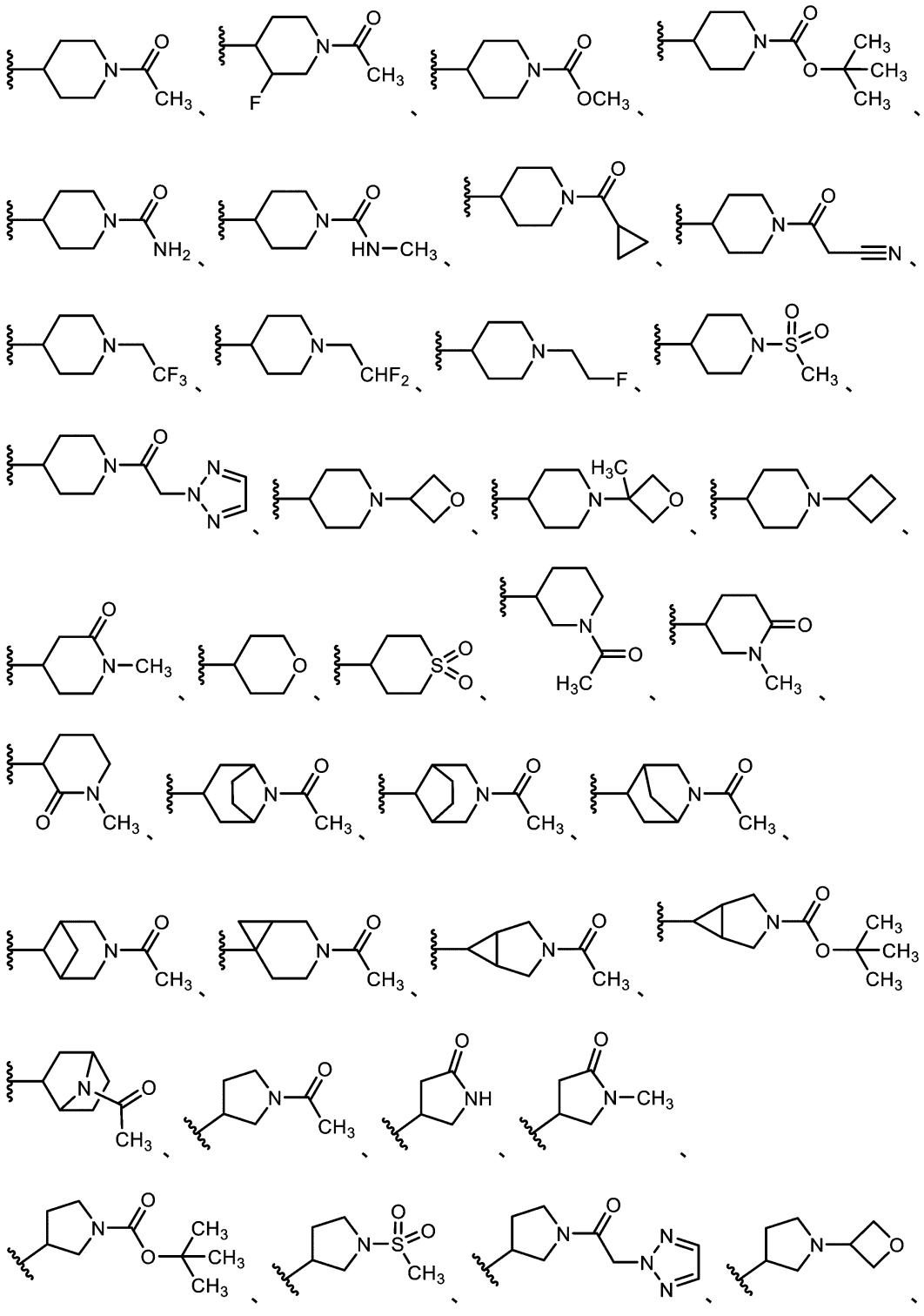
ｖ１２が、独立して、１又は２であり、
ｚ１１が、０～１３の整数である、実施形態Ｐ２５に記載の化合物。
【１３５７】
実施形態Ｐ２９．Ｒ^{9}が、
【１３５８】
【化８３０】



である、実施形態Ｐ２８に記載の化合物。
【１３５９】
実施形態Ｐ３０．Ｒ^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{11}_{3}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{11C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－ＯＲ^{11D}、置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又は置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキルである、実施形態Ｐ２５～Ｐ２９のうちの１つに記載の化合物。
【１３６０】
実施形態Ｐ３１．Ｒ^{11A}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{11B}が、独立して、水素である、実施形態Ｐ３０に記載の化合物。
【１３６１】
実施形態Ｐ３２．Ｒ^{11C}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、実施形態Ｐ３０に記載の化合物。
【１３６２】
実施形態Ｐ３３．Ｒ^{11D}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、実施形態Ｐ３０に記載の化合物。
【１３６３】
実施形態Ｐ３４．２つのＲ^{11}置換基が、連結して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する、実施形態Ｐ２５～Ｐ２９のうちの１つに記載の化合物。
【１３６４】
実施形態Ｐ３５．Ｒ^{12}が、水素、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－ＳＯ$_{n12}$Ｒ^{12D}、－ＳＯ$_{v12}$ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、非置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又は非置換３～８員ヘテロシク

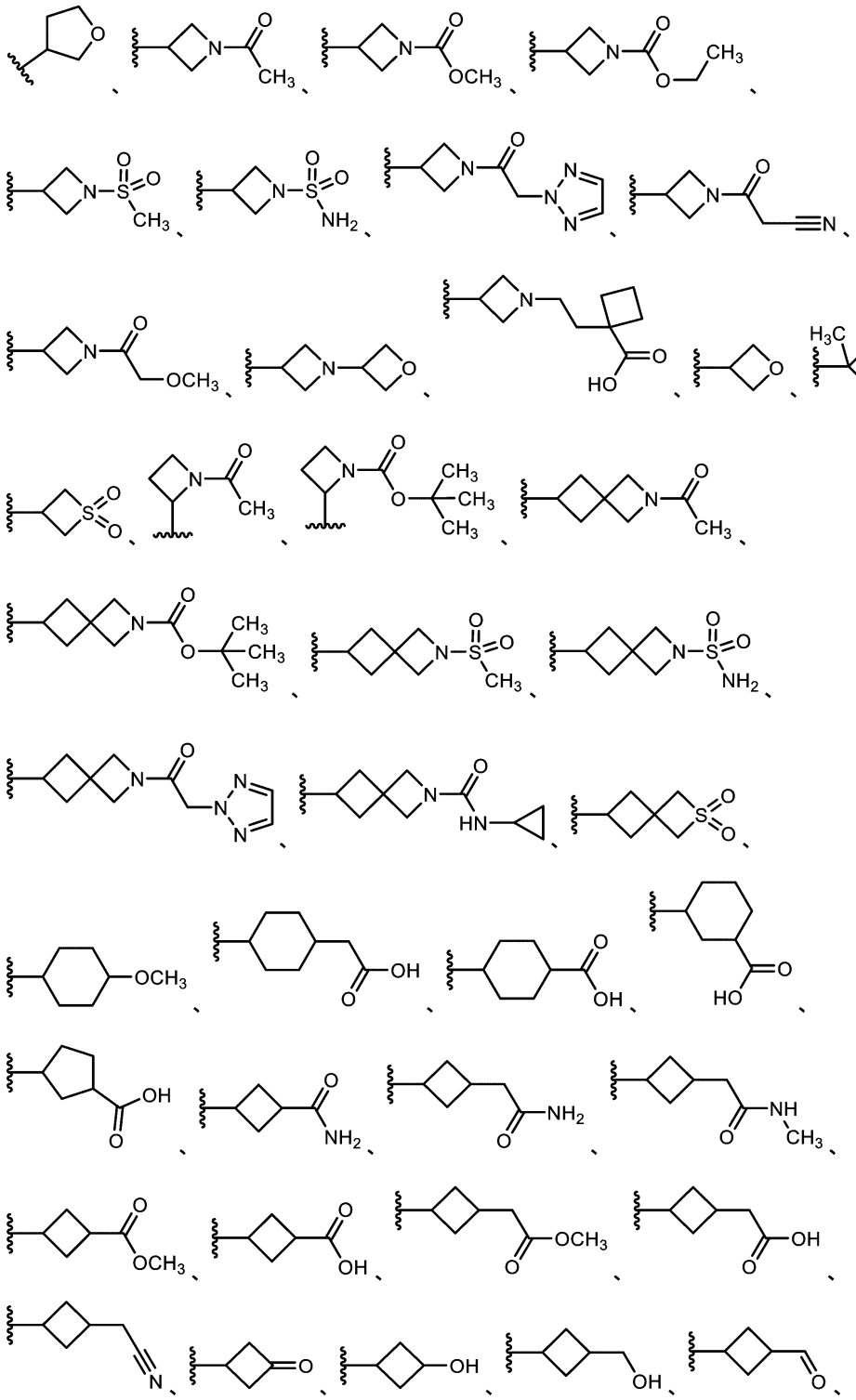
ロアルキルである、実施形態Ｐ２８又はＰ２９に記載の化合物。
【１３６５】
実施形態Ｐ３６．R^{12A}が、水素、非置換C_1～C_6アルキル、又は非置換C_3～C_8シクロアルキルであり、R^{12B}が、水素である、実施形態Ｐ３５に記載の化合物。
【１３６６】
実施形態Ｐ３７．R^{12C}が、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキル、又は非置換C_3～C_8シクロアルキルである、実施形態Ｐ３５に記載の化合物。
【１３６７】
実施形態Ｐ３８．R^{12D}が、非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態Ｐ３５に記載の化合物。
【１３６８】
実施形態Ｐ３９．R^{9}が、
【１３６９】

【化８３１】



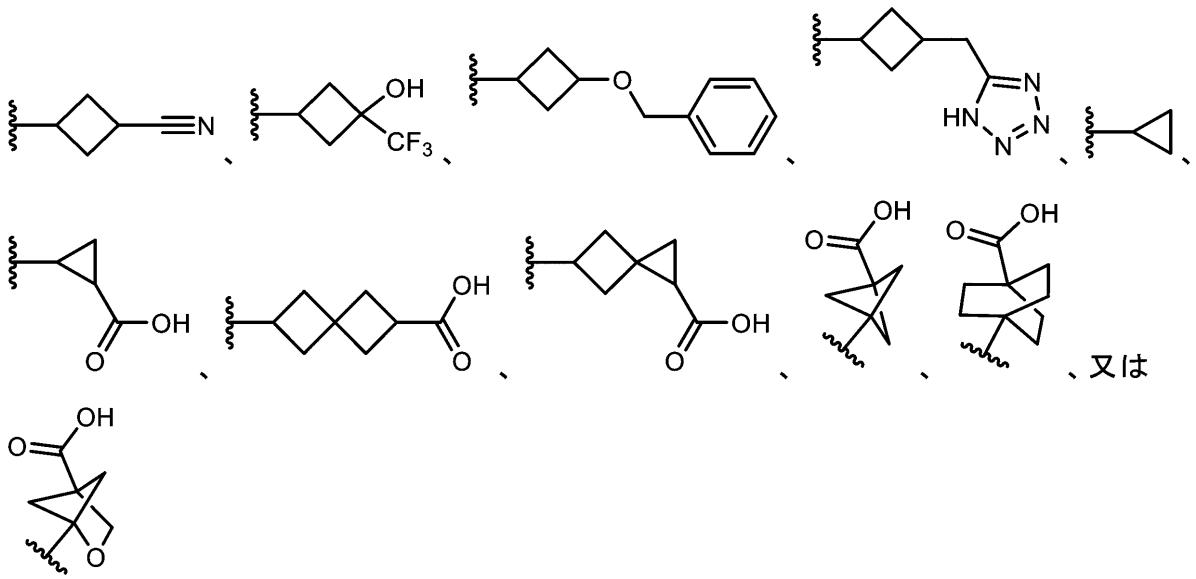
【１３７０】

【化８３２】



【１３７１】

【化８３３】



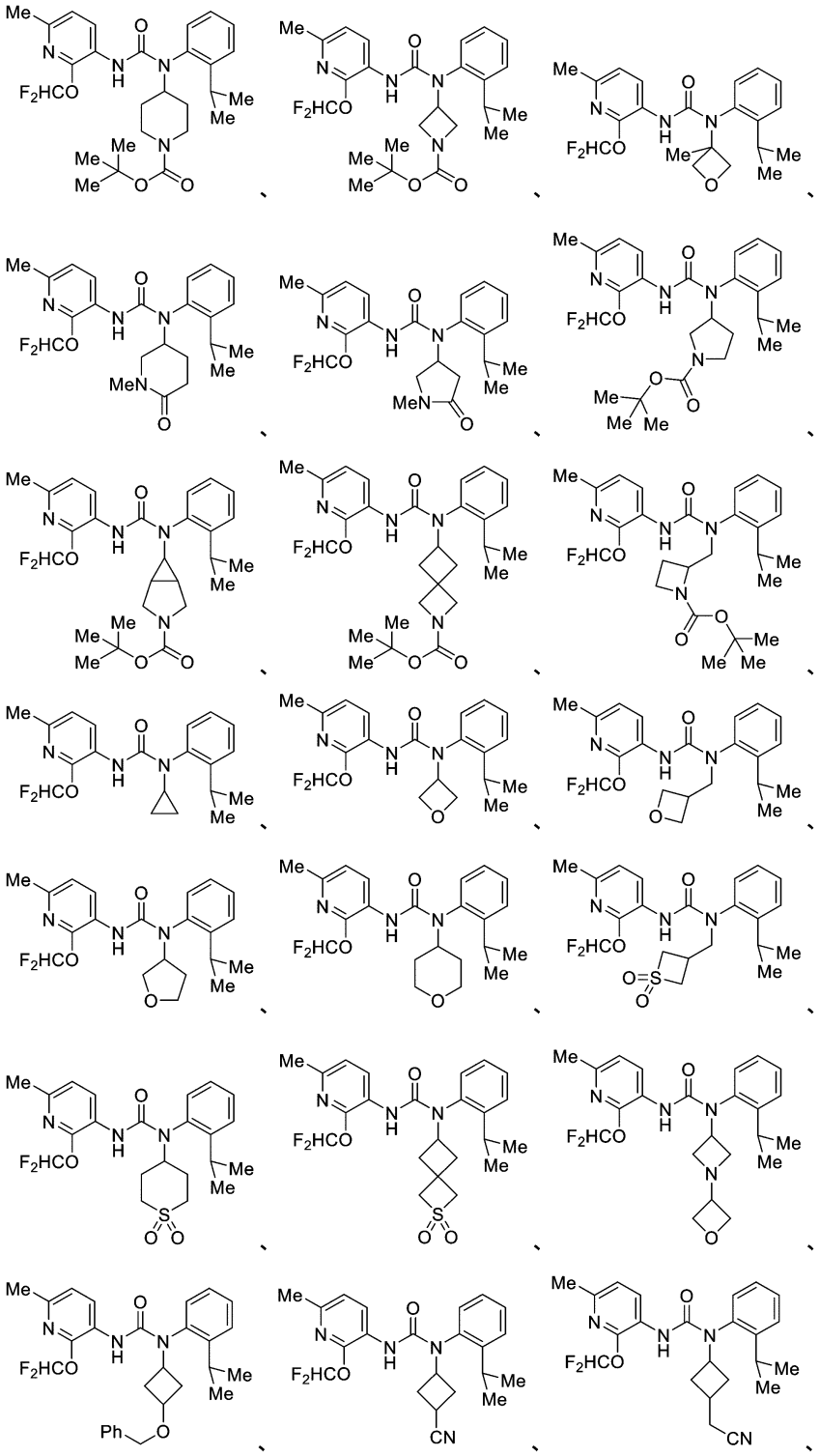
である、実施形態Ｐ１～Ｐ２４のうちの１つに記載の化合物。

【１３７２】

実施形態Ｐ４０．下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物：

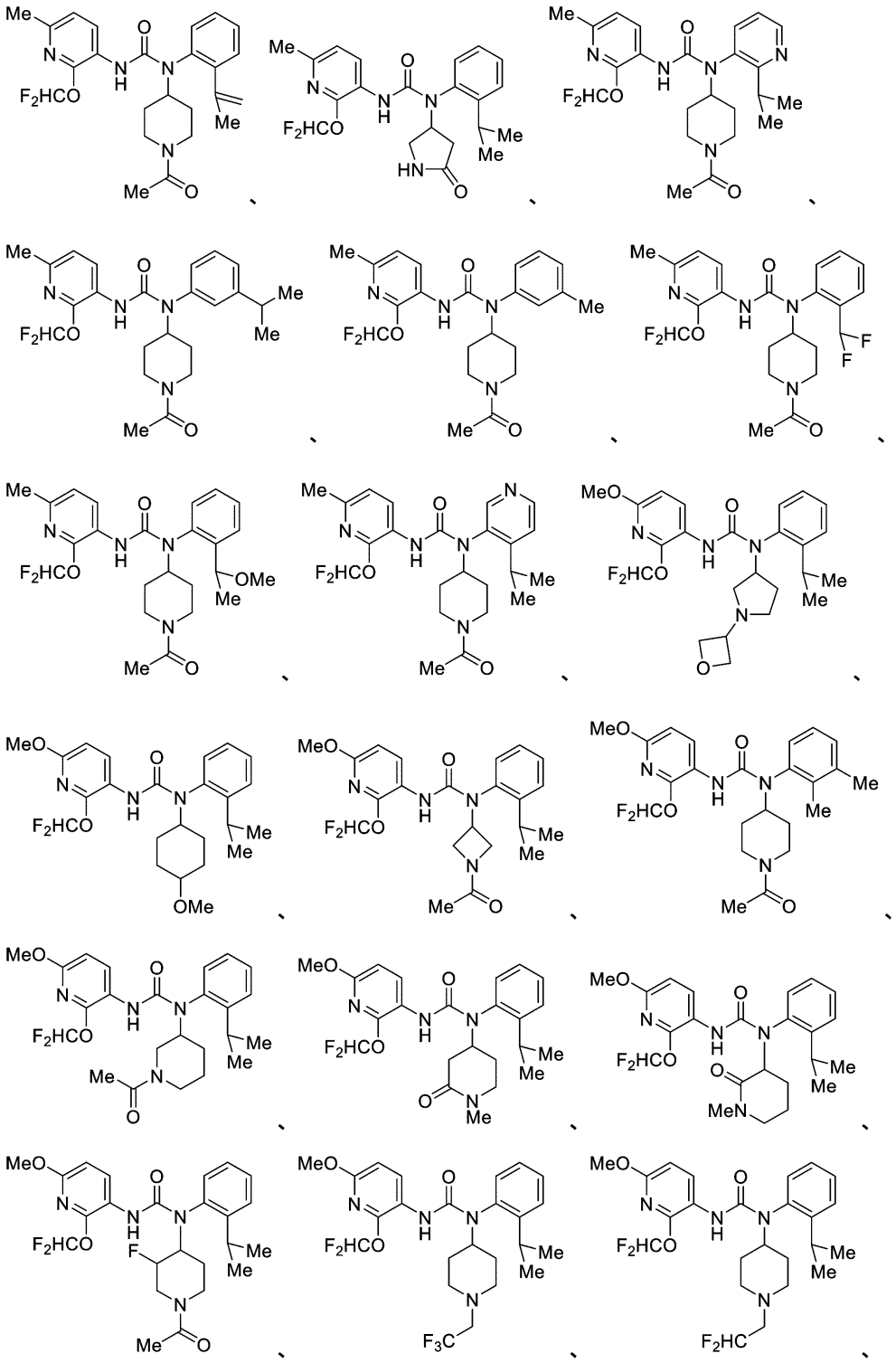
【１３７３】

【化８３４】



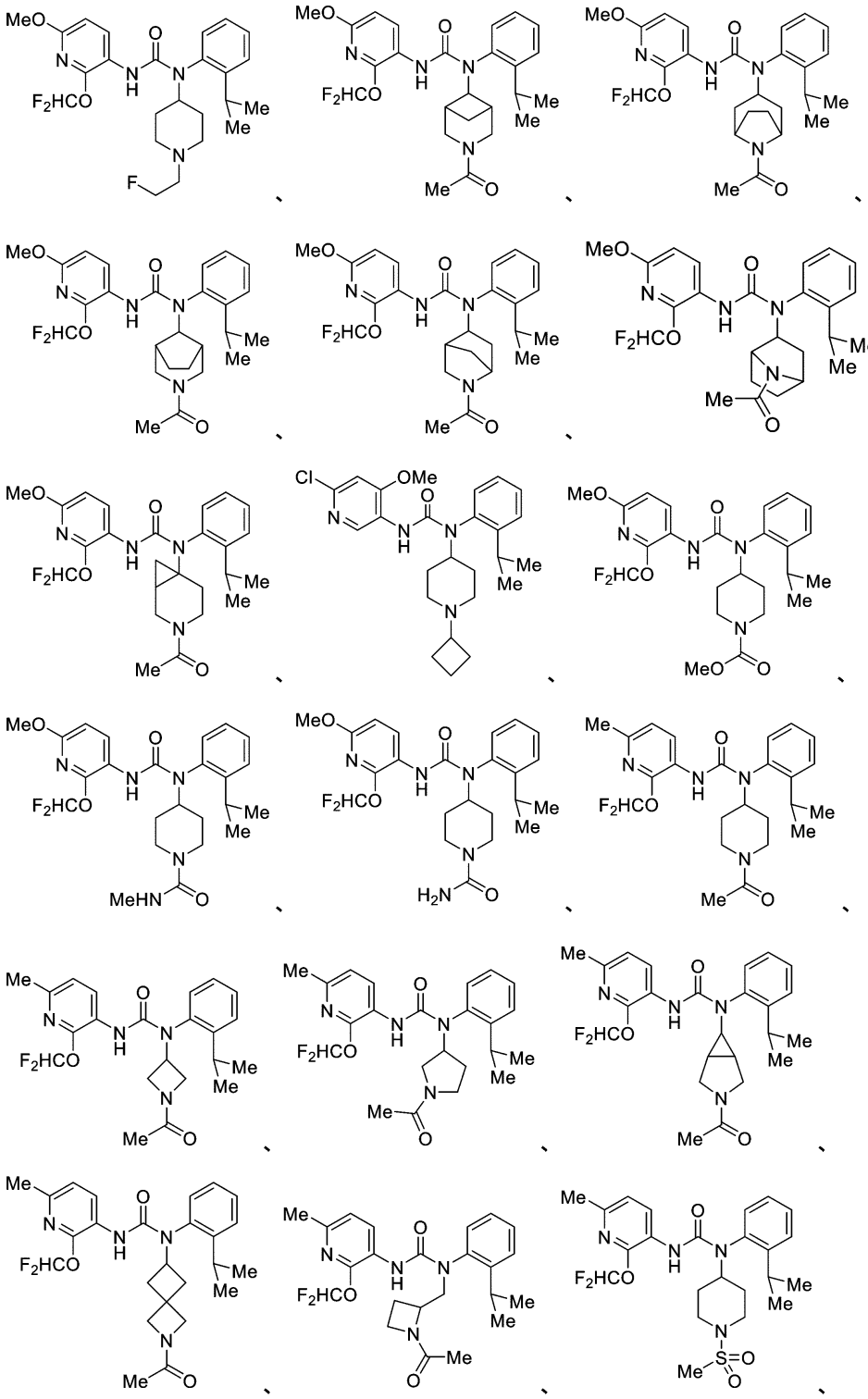
【１３７４】

【化８３５】



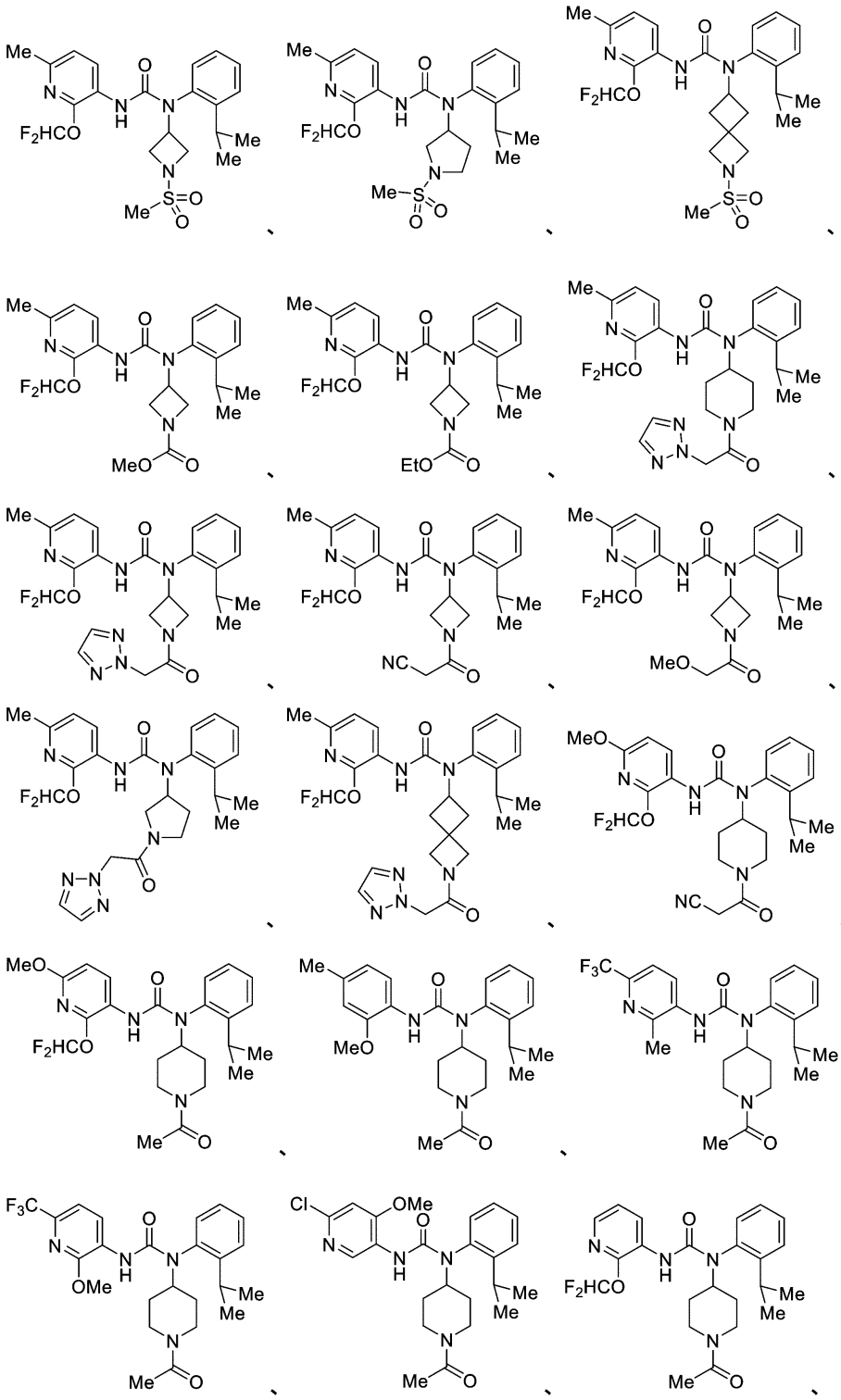
【１３７５】

【化８３６】



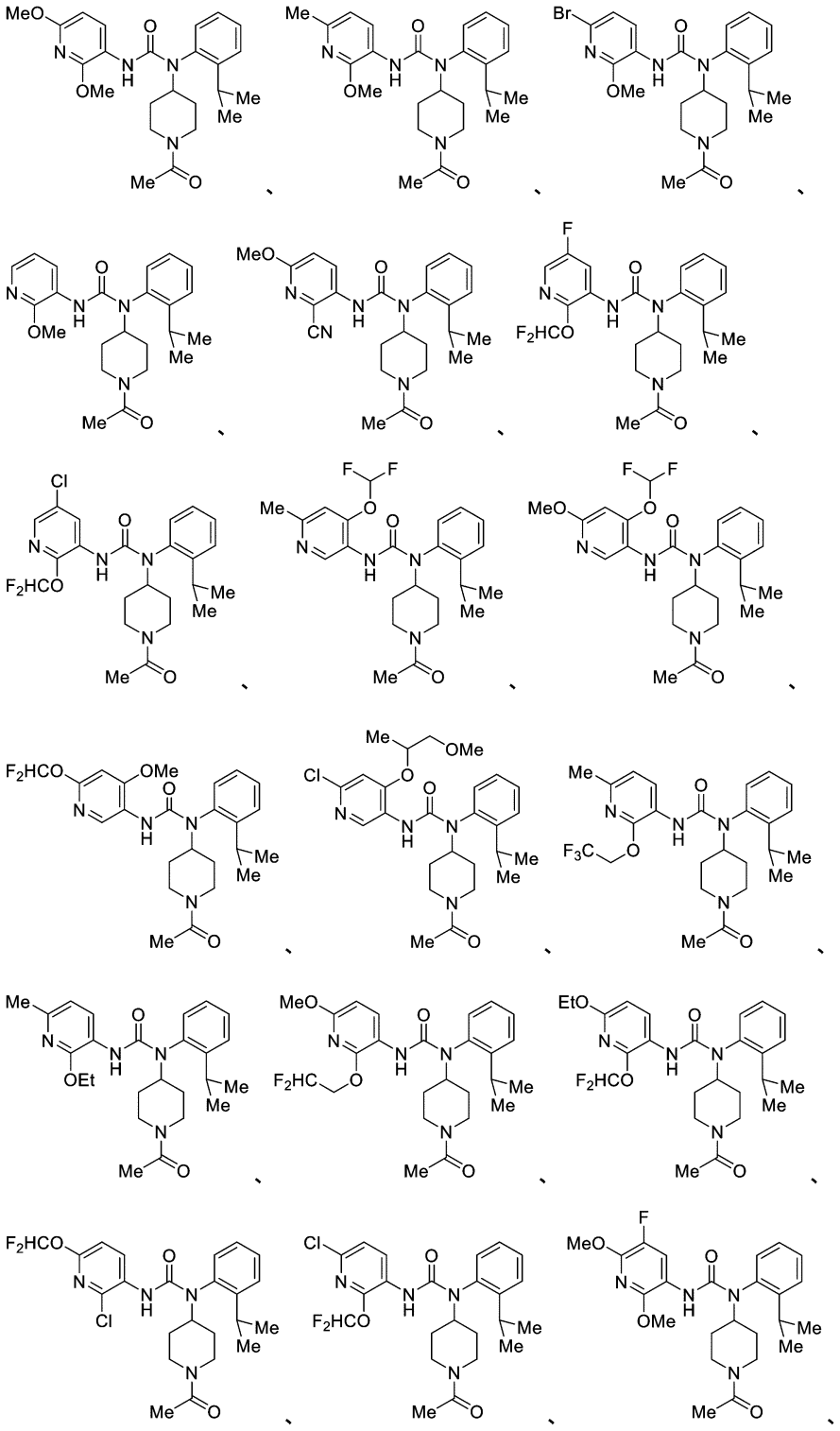
【１３７６】

【化８３７】



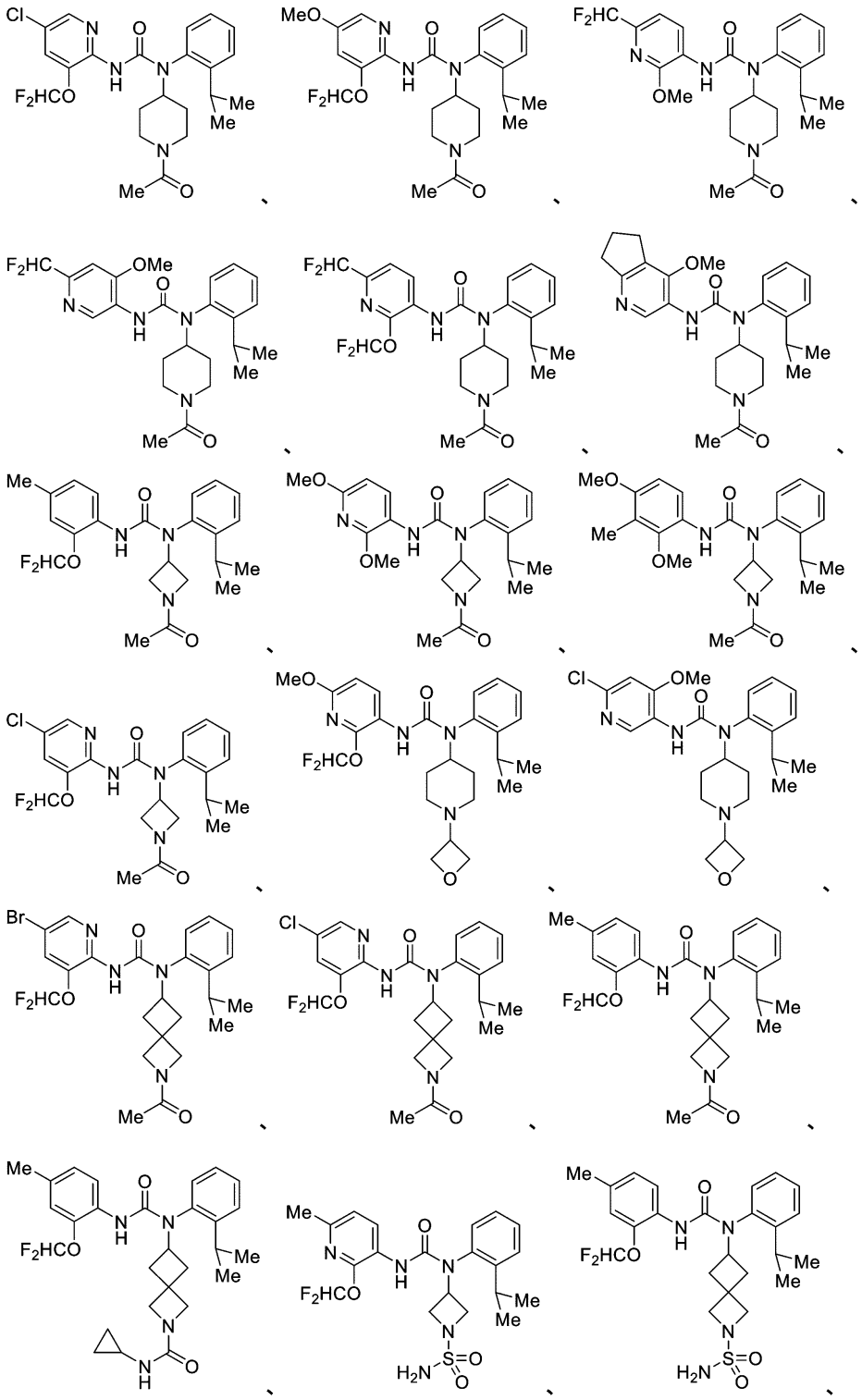
【１３７７】

【化８３８】



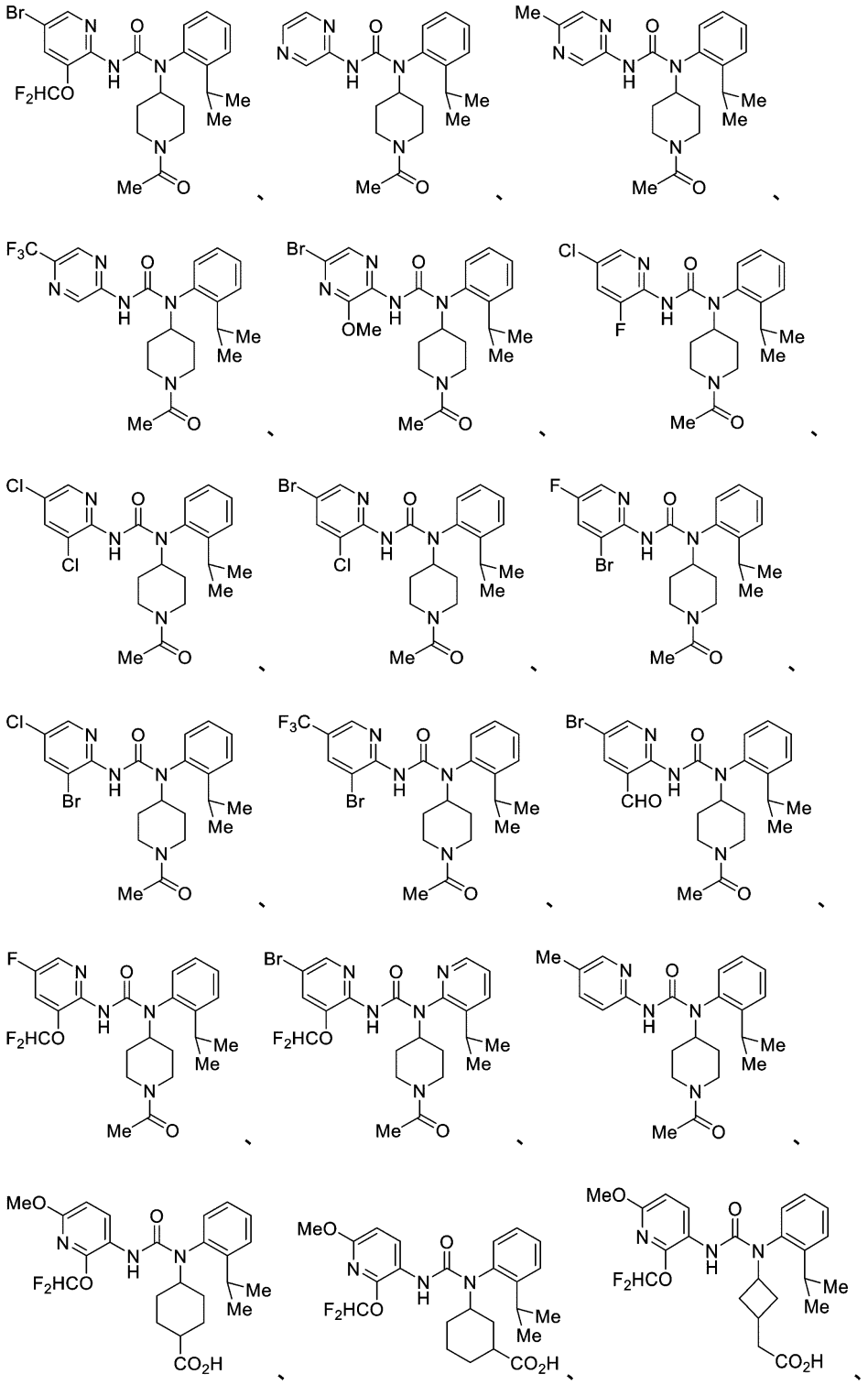
【１３７８】

【化８３９】



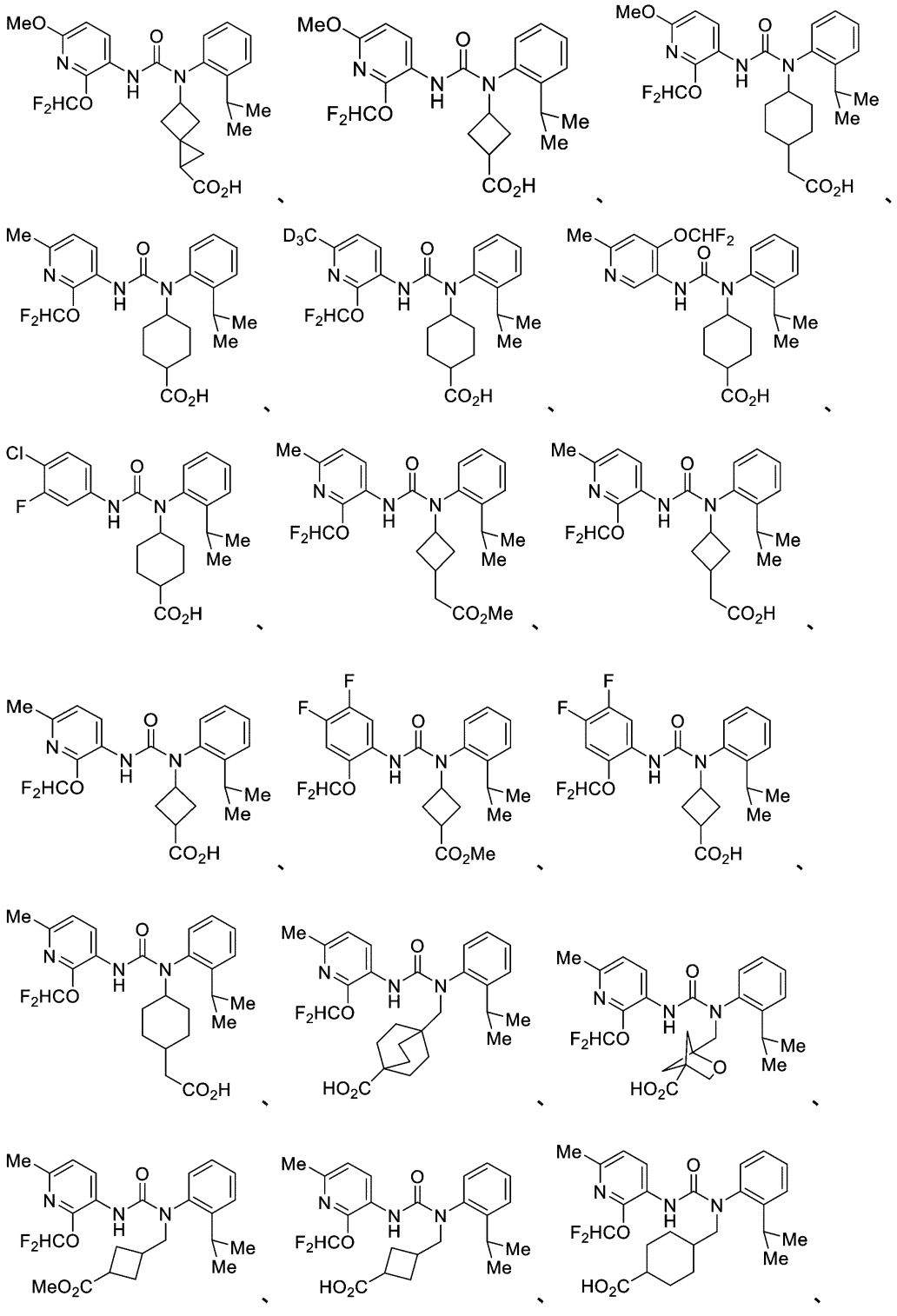
【１３７９】

【化８４０】



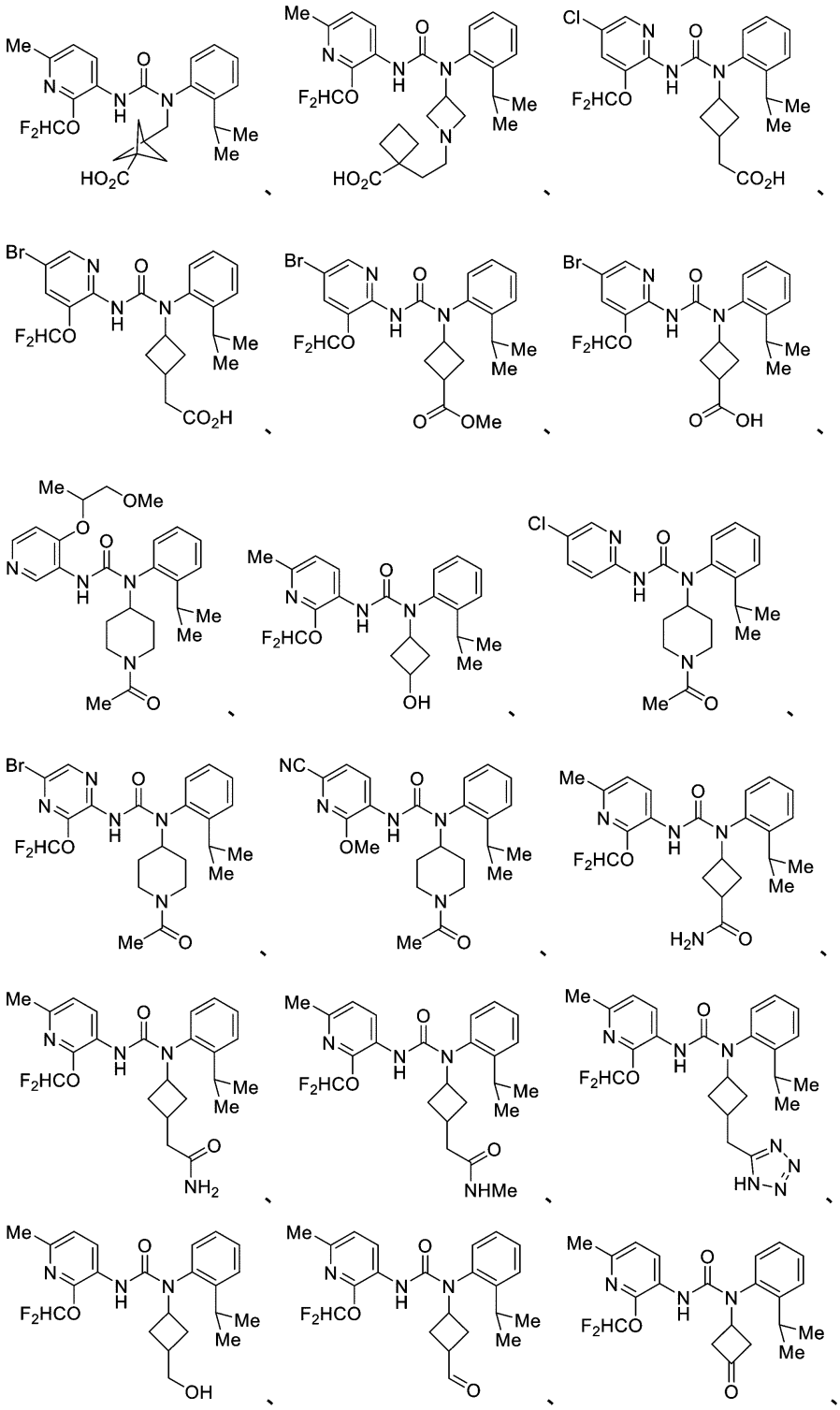
【１３８０】

【化８４１】



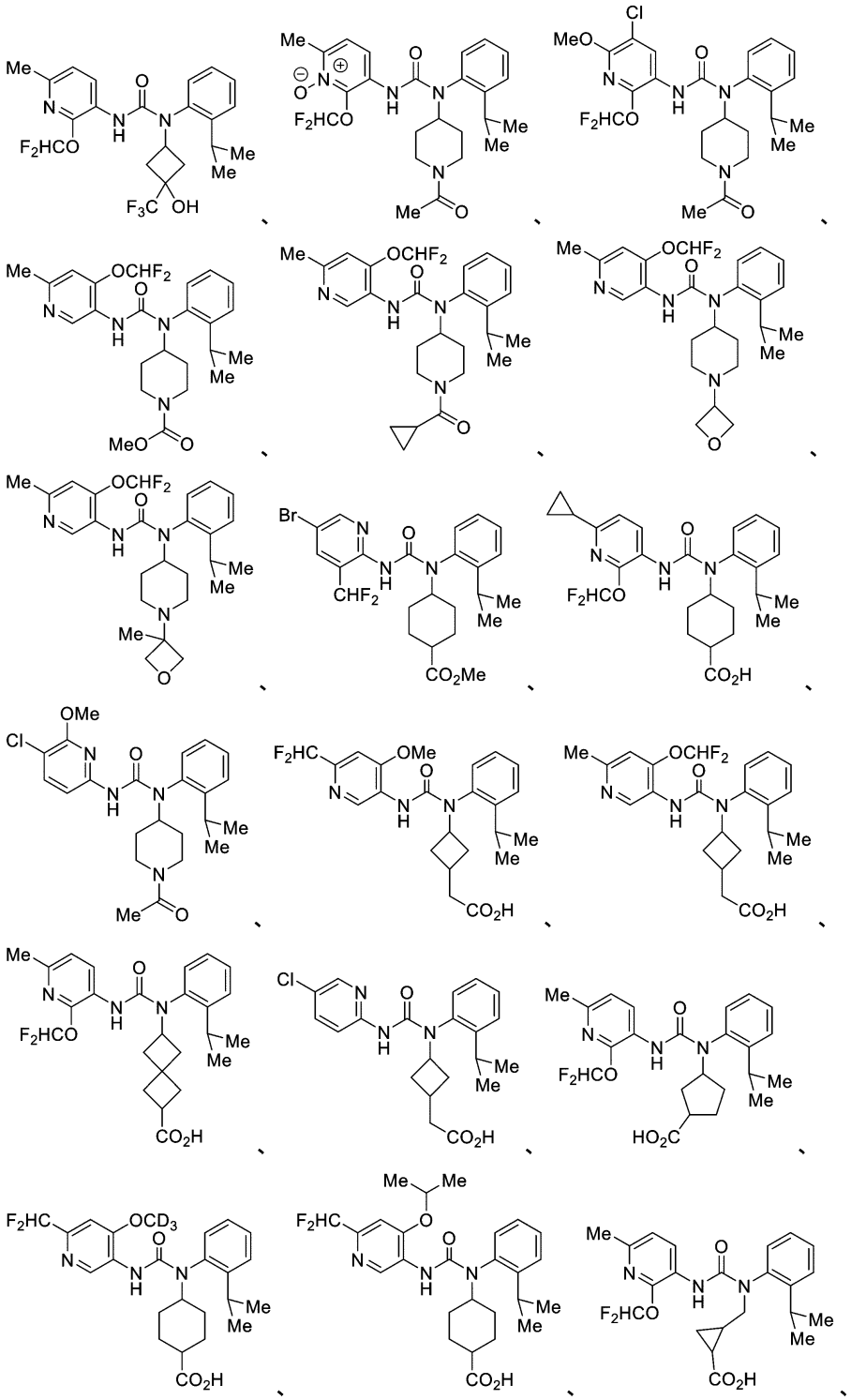
【１３８１】

【化８４２】



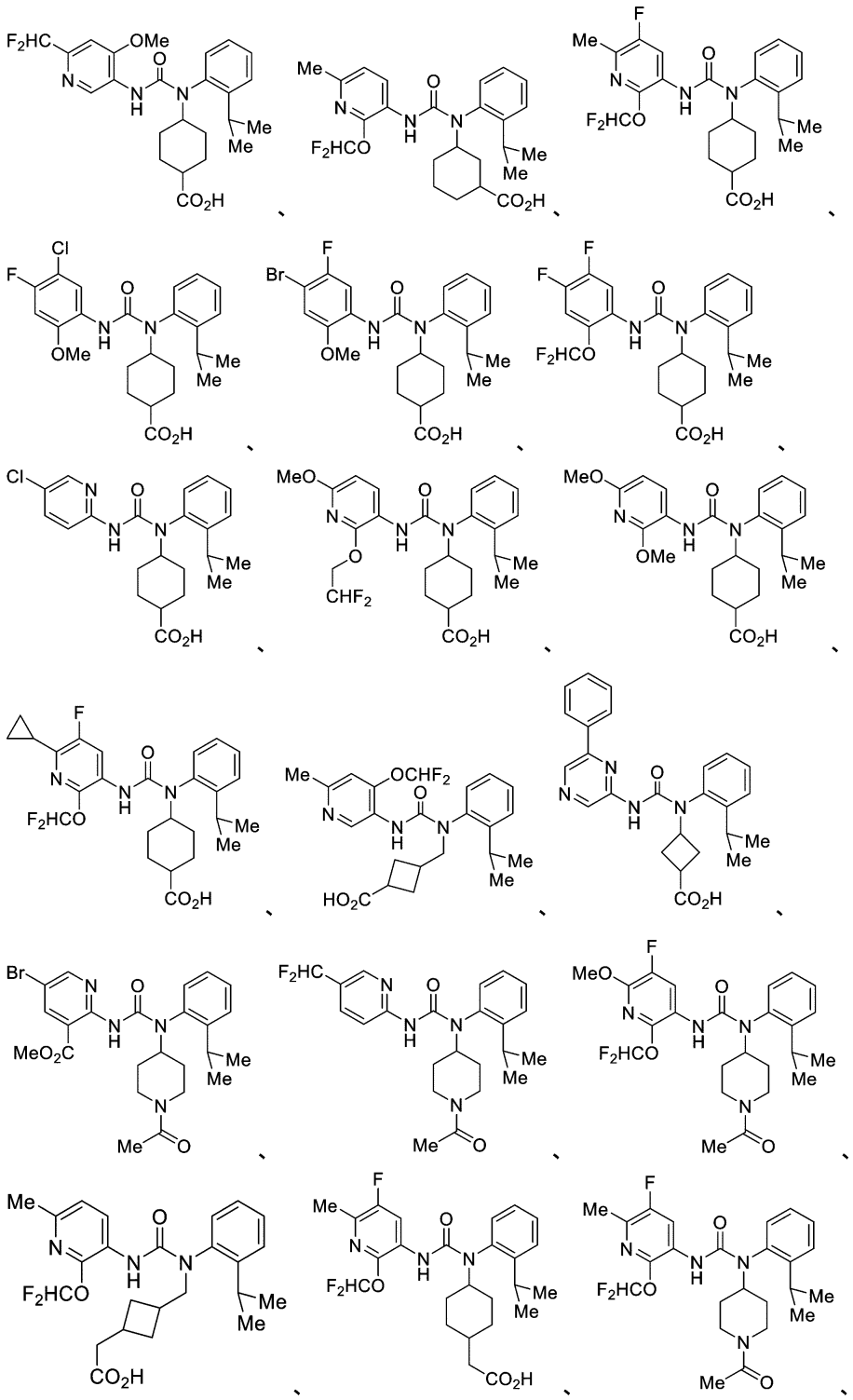
【１３８２】

【化８４３】



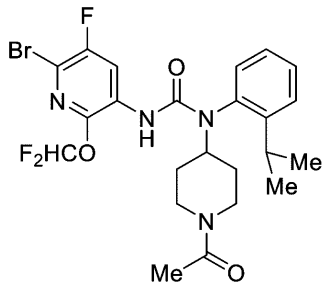
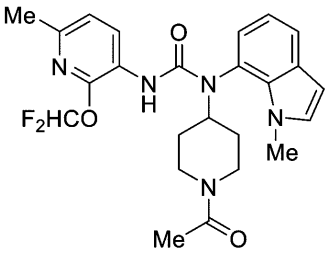
【１３８３】

【化８４４】



【１３８４】

【化８４５】


、又は

。

【１３８５】

実施形態Ｐ４１．実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【１３８６】

実施形態Ｐ４２．神経変性障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１３８７】

実施形態Ｐ４３．炎症性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１３８８】

実施形態Ｐ４４．炎症性疾患が、脳炎である、実施形態Ｐ４３に記載の方法。

【１３８９】

実施形態Ｐ４５．脳炎が、出血後脳炎である、実施形態Ｐ４４に記載の方法。

【１３９０】

実施形態Ｐ４６．脱髄性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１３９１】

実施形態Ｐ４７．脱髄性疾患が、中枢神経系の脱髄性疾患である、実施形態Ｐ４６に記載の方法。

【１３９２】

実施形態Ｐ４８．脱髄性疾患が、多発性硬化症である、実施形態Ｐ４７に記載の方法。

【１３９３】

実施形態Ｐ４９．脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、実施形態Ｐ４６に記載の方法。

【１３９４】

実施形態Ｐ５０．線維性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１３９５】

実施形態Ｐ５１．線維性疾患が、肺線維症、皮膚線維症、肝線維症、又は眼線維症である、実施形態Ｐ５０に記載の方法。

【１３９６】

実施形態Ｐ５２．線維性疾患が、特発性肺線維症、強皮症、非アルコール性脂肪性肝炎、又は眼線維症である、実施形態Ｐ５０に記載の方法。

【１３９７】

実施形態Ｐ５３．がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１３９８】

実施形態Ｐ５４．がんが、脳がんである、実施形態Ｐ５３に記載の方法。

【１３９９】

実施形態Ｐ５５．がんが、膠芽細胞腫である、実施形態Ｐ５４に記載の方法。

【１４００】

実施形態Ｐ５６．対象においてＬＰＡＲ１活性を調節する方法であって、実施形態Ｐ１～Ｐ４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

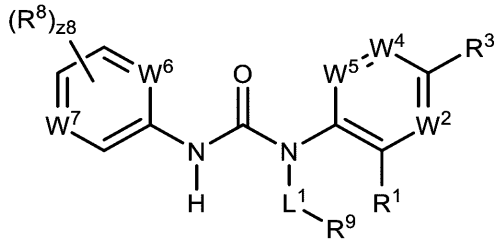
【１４０１】

ＶＩ．追加の実施形態

実施形態１．化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、

【１４０２】

【化８４６】



(I)、

式中、

L^1が、結合、又は置換若しくは非置換C_1～C_5アルキレンであり、

R^1が、非置換C_2～C_5アルキルであり、

W^2が、Ｎ又はＣ（R^2）であり、

R^2が、水素、ハロゲン、－CX^2_3、－CHX^2_2、－CH_2X^2、－OCX^2_3、－OCH_2X^2、－$OCHX^2_2$、－ＣＮ、－$SO_{n2}R^{2D}$、－$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、－$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－$ONR^{2A}R^{2B}$、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{2A}R^{2B}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m2}$、－$NR^{2A}R^{2B}$、－Ｃ（Ｏ）R^{2C}、－Ｃ（Ｏ）OR^{2C}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{2A}R^{2B}$、－OR^{2D}、－SR^{2D}、－$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、－$NR^{2A}C$（Ｏ）R^{2C}、－$NR^{2A}C$（Ｏ）OR^{2C}、－$NR^{2A}OR^{2C}$、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3が、水素、ハロゲン、－CX^3_3、－CHX^3_2、－CH_2X^3、－OCX^3_3、－OCH_2X^3、－$OCHX^3_2$、－ＣＮ、－$SO_{n3}R^{3D}$、－$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、－$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－$ONR^{3A}R^{3B}$、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{3A}R^{3B}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m3}$、－$NR^{3A}R^{3B}$、－Ｃ（Ｏ）R^{3C}、－Ｃ（Ｏ）OR^{3C}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{3A}R^{3B}$、－OR^{3D}、－SR^{3D}、－$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、－$NR^{3A}C$（Ｏ）R^{3C}、－$NR^{3A}C$（Ｏ）OR^{3C}、－$NR^{3A}OR^{3C}$、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^4が、Ｎ又はＣ（R^4）であり、

R^4が、水素、ハロゲン、－CX^4_3、－CHX^4_2、－CH_2X^4、－OCX^4_3、－OCH_2X^4、－$OCHX^4_2$、－ＣＮ、－$SO_{n4}R^{4D}$、－$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、

－$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$ONR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$N(O)_{m4}$、－$NR^{4A}R^{4B}$、－$C(O)R^{4C}$、－$C(O)OR^{4C}$、－$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$OR^{4D}$、－$SR^{4D}$、－$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、－$NR^{4A}C(O)R^{4C}$、－$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、－$NR^{4A}OR^{4C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^5が、N又はC（R^5）であり、

R^5が、水素、ハロゲン、－CX^5_3、－CHX^5_2、－CH_2X^5、－OCX^5_3、－OCH_2X^5、－$OCHX^5_2$、－CN、－$SO_{n5}R^{5D}$、－$SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、－$NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$ONR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$N(O)_{m5}$、－$NR^{5A}R^{5B}$、－$C(O)R^{5C}$、－$C(O)OR^{5C}$、－$C(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$OR^{5D}$、－$SR^{5D}$、－$NR^{5A}SO_2R^{5D}$、－$NR^{5A}C(O)R^{5C}$、－$NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、－$NR^{5A}OR^{5C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2及びR^3置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^3及びR^4置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^4及びR^5置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

W^6が、N又はC（R^6）であり、

R^6が、水素、ハロゲン、－CX^6_3、－CHX^6_2、－CH_2X^6、－OCX^6_3、－OCH_2X^6、－$OCHX^6_2$、－CN、－$SO_{n6}R^{6D}$、－$SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、－$NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、－$ONR^{6A}R^{6B}$、－$NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、－$NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、－$N(O)_{m6}$、－$NR^{6A}R^{6B}$、－$C(O)R^{6C}$、－$C(O)OR^{6C}$、－$C(O)NR^{6A}R^{6B}$、－$OR^{6D}$、－$SR^{6D}$、－$NR^{6A}SO_2R^{6D}$、－$NR^{6A}C(O)R^{6C}$、－$NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、－$NR^{6A}OR^{6C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^7が、N、N^+-O^-、又はC（R^7）であり、

R^7が、水素、ハロゲン、－CX^7_3、－CHX^7_2、－CH_2X^7、－OCX^7_3、－OCH_2X^7、－$OCHX^7_2$、－CN、－$SO_{n7}R^{7D}$、－$SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、－$NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、－$ONR^{7A}R^{7B}$、－$NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、－$NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、－$N(O)_{m7}$、－$NR^{7A}R^{7B}$、－$C(O)R^{7C}$、－$C(O)OR^{7C}$、－$C(O)NR^{7A}R^{7B}$、－$OR^{7D}$、－$SR^{7D}$、－$NR^{7A}SO_2R^{7D}$、－$NR^{7A}C(O)R^{7C}$、－$NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、－$NR^{7A}OR^{7C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8が、独立して、ハロゲン、－CX^8_3、－CHX^8_2、－CH_2X^8、－OCX^8_3、－OCH_2X^8、－$OCHX^8_2$、－CN、－$SO_{n8}R^{8D}$、－$SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、－$NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、－$ONR^{8A}R^{8B}$、－$NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、－$NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、－$N(O)_{m8}$、－$NR^{8A}R^{8B}$、－$C(O)R^{8}$

^{C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{8C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{8A}Ｒ^{8B}、－ＯＲ^{8D}、－ＳＲ^{8D}、－ＮＲ^{8A}ＳＯ$_2$Ｒ^{8D}、－ＮＲ^{8A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8C}、－ＮＲ^{8A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{8C}、－ＮＲ^{8A}ＯＲ^{8C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。２つのＲ^{8}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｒ^{9}が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}、Ｒ^{3A}、Ｒ^{3B}、Ｒ^{3C}、Ｒ^{3D}、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{4C}、Ｒ^{4D}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{5C}、Ｒ^{5D}、Ｒ^{6A}、Ｒ^{6B}、Ｒ^{6C}、Ｒ^{6D}、Ｒ^{7A}、Ｒ^{7B}、Ｒ^{7C}、Ｒ^{7D}、Ｒ^{8A}、Ｒ^{8B}、Ｒ^{8C}及びＲ^{8D}が、独立して、水素、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したＲ^{2A}及びＲ^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{3A}及びＲ^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{4A}及びＲ^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{5A}及びＲ^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{6A}及びＲ^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{7A}及びＲ^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したＲ^{8A}及びＲ^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、及びＸ^{8}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ２、ｎ３、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８が、独立して、０～４の整数であり、

ｍ２、ｍ３、ｍ４、ｍ５、ｍ６、ｍ７、ｍ８、ｖ２、ｖ３、ｖ４、ｖ５、ｖ６、ｖ７、及びｖ８が、独立して、１又は２であり、

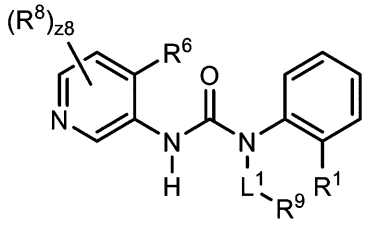
ｚ８が、０～３の整数である、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

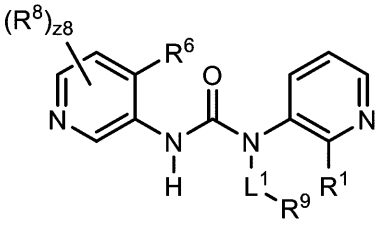
【１４０３】

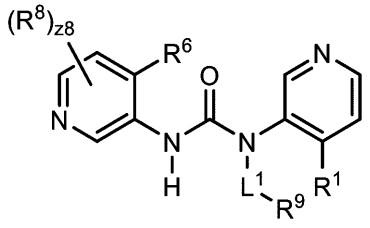
実施形態２．式：

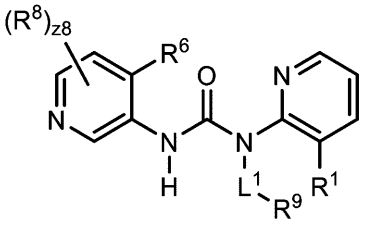
【１４０４】

【化８４７】


（Ｉ－１ａ）、


（Ｉ－１ｂ）、


（Ｉ－１ｃ）、又は


（Ｉ－１ｄ）

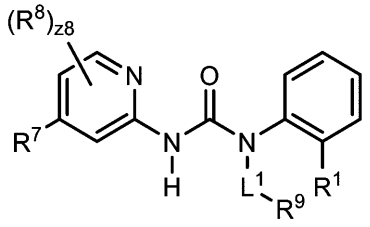
を有する、実施形態１に記載の化合物。

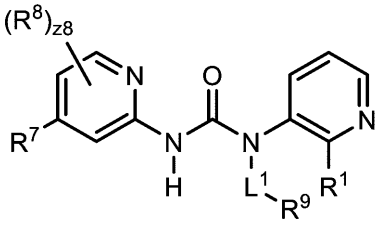
【１４０５】

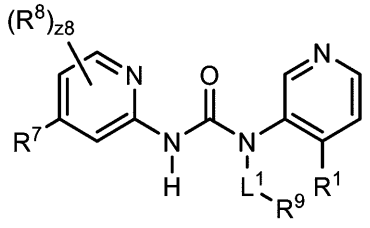
実施形態３．式：

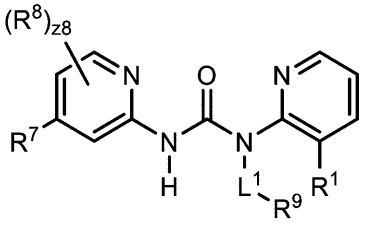
【１４０６】

【化８４８】


（Ｉ－２ａ）、


（Ｉ－２ｂ）、


（Ｉ－２ｃ）、又は


（Ｉ－２ｄ）

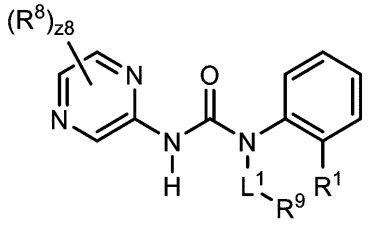
を有する、実施形態１に記載の化合物。

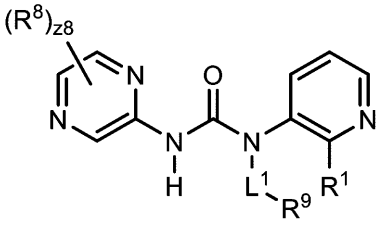
【１４０７】

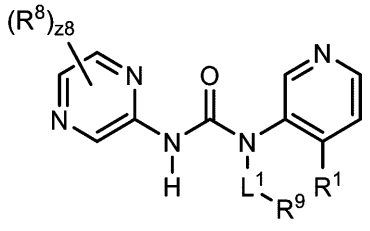
実施形態４．式：

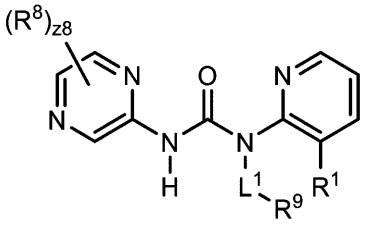
【１４０８】

【化８４９】


（Ｉ－３ａ）、


（Ｉ－３ｂ）、


（Ｉ－３ｃ）、又は


（Ｉ－３ｄ）

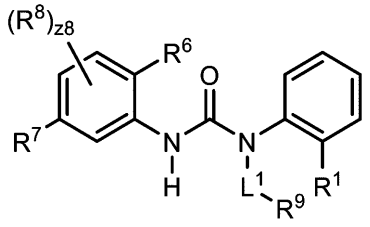
を有する、実施形態１に記載の化合物。

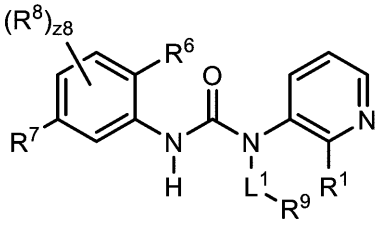
【１４０９】

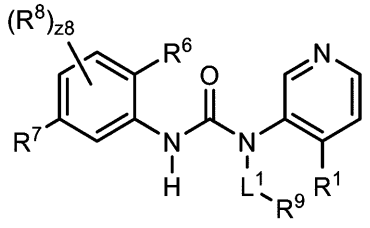
実施形態５．式：

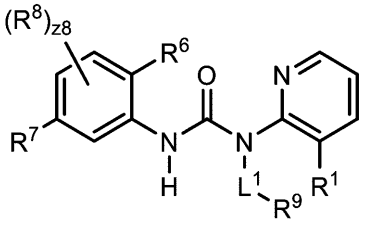
【１４１０】

【化８５０】


（Ｉ－４ａ）、


（Ｉ－４ｂ）、


（Ｉ－４ｃ）、又は


（Ｉ－４ｄ）

を有する、実施形態１に記載の化合物。

【１４１１】

実施形態６．Ｒ^{1}が、非置換Ｃ$_{3}$アルキルである、実施形態１～５のうちの１つに記載の化合物。

【１４１２】

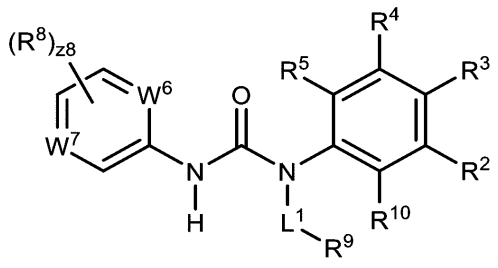
実施形態７．Ｒ^{1}が、イソプロピルである、実施形態１～５のうちの１つに記載の化合物。

【１４１３】

実施形態８．化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、下記式を有し、

【１４１４】

【化８５１】



（II）、

式中、

L^1が、結合、又は置換若しくは非置換C_1～C_5アルキレンであり、

R^2が、水素、ハロゲン、－CX^2_3、－CHX^2_2、－CH_2X^2、－OCX^2_3、－OCH_2X^2、－$OCHX^2_2$、－CN、－$SO_{n2}R^{2D}$、－$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、－$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－$ONR^{2A}R^{2B}$、－$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、－$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、－$N(O)_{m2}$、－$NR^{2A}R^{2B}$、－$C(O)R^{2C}$、－$C(O)OR^{2C}$、－$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、－$OR^{2D}$、－$SR^{2D}$、－$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、－$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、－$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、－$NR^{2A}OR^{2C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3が、水素、ハロゲン、－CX^3_3、－CHX^3_2、－CH_2X^3、－OCX^3_3、－OCH_2X^3、－$OCHX^3_2$、－CN、－$SO_{n3}R^{3D}$、－$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、－$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－$ONR^{3A}R^{3B}$、－$NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、－$NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、－$N(O)_{m3}$、－$NR^{3A}R^{3B}$、－$C(O)R^{3C}$、－$C(O)OR^{3C}$、－$C(O)NR^{3A}R^{3B}$、－$OR^{3D}$、－$SR^{3D}$、－$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、－$NR^{3A}C(O)R^{3C}$、－$NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、－$NR^{3A}OR^{3C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4が、水素、ハロゲン、－CX^4_3、－CHX^4_2、－CH_2X^4、－OCX^4_3、－OCH_2X^4、－$OCHX^4_2$、－CN、－$SO_{n4}R^{4D}$、－$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、－$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$ONR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、－$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$N(O)_{m4}$、－$NR^{4A}R^{4B}$、－$C(O)R^{4C}$、－$C(O)OR^{4C}$、－$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、－$OR^{4D}$、－$SR^{4D}$、－$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、－$NR^{4A}C(O)R^{4C}$、－$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、－$NR^{4A}OR^{4C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5が、水素、ハロゲン、－CX^5_3、－CHX^5_2、－CH_2X^5、－OCX^5_3、－OCH_2X^5、－$OCHX^5_2$、－CN、－$SO_{n5}R^{5D}$、－$SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、－$NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$ONR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、－$NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$N(O)_{m5}$、－$NR^{5A}R^{5B}$、－$C(O)R^{5C}$、－$C(O)OR^{5C}$、－$C(O)NR^{5A}R^{5B}$、－$OR^{5D}$、－$SR^{5D}$、－$NR^{5A}SO_2R^{5D}$、－$NR^{5A}C(O)R^{5C}$、－$NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、－$NR^{5A}OR^{5C}$、－$SF_5$、－$N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2及びR^3置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^3及びR^4置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^4及びR^5置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

W^6が、N又はC（R^6）であり、

R^6が、水素、ハロゲン、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

W^7が、N、N^+-O^-、又はC（R^7）であり、

R^7が、水素、ハロゲン、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8が、独立して、ハロゲン、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。２つのR^8置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^9が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{10}が、水素、ハロゲン、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、$-CN$、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{10}及びR^{2}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}及びR^{10D}が、独立して、水素、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{2A}及びR^{2B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{3A}及びR^{3B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{4A}及びR^{4B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{5A}及びR^{5B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{6A}及びR^{6B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{7A}及びR^{7B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{8A}及びR^{8B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、同じ窒素原子に結合したR^{10A}及びR^{10B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、及びX^{10}が、独立して、－F、－Cl、－Br、又は－Iであり、

$n2$、$n3$、$n4$、$n5$、$n6$、$n7$、$n8$、及び$n10$が、独立して、0～4の整数であり、

$m2$、$m3$、$m4$、$m5$、$m6$、$m7$、$m8$、$m10$、$v2$、$v3$、$v4$、$v5$、$v6$、$v7$、$v8$、及び$v10$が、独立して、1又は2であり、

$z8$が、0～3の整数であり、

W^{6}又はW^{7}のうちの少なくとも1つが、Nであり、

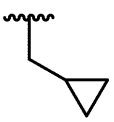
W^{6}がC（R^{6}）であるか、又はW^{7}がC（R^{7}）である場合、R^{10}が、水素ではなく、

W^{6}及びW^{7}が両方ともNである場合、R^{3}が、－S（O）$_2$$CH_3$ではなく、

W^{6}がCHであり、W^{7}がNである場合、－L^{1}－R^{9}が、

【１４１５】

【化８５２】

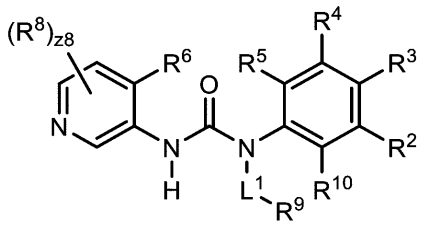


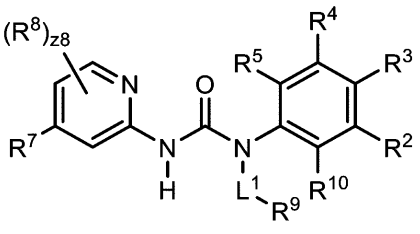
ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

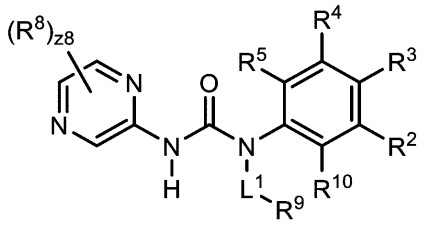
【１４１６】

実施形態９．式：

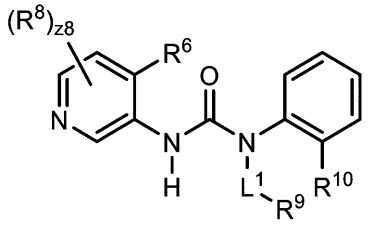
【１４１７】
【化８５３】

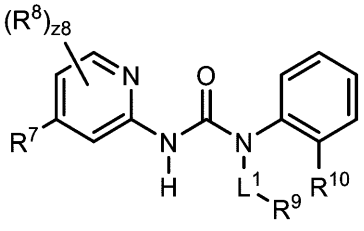

（II－１ａ）、

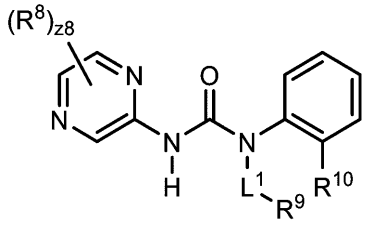

（II－２ａ）、又は


（II－３ａ）

を有する、実施形態８に記載の化合物。
【１４１８】
実施形態１０．式：
【１４１９】
【化８５４】


（II－１ｂ）、


（II－２ｂ）、又は


（II－３ｂ）

を有する、実施形態８に記載の化合物。
【１４２０】
実施形態１１．R^{10}が、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態８～１０のうちの１つに記載の化合物。
【１４２１】
実施形態１２．R^{10}が、イソプロピルである、実施形態８～１０のうちの１つに記載の化合物。
【１４２２】
実施形態１３．R^6が、水素、－$OCHF_2$、非置換C_1～C_6アルキル、又は非置換２～６員ヘテロアルキルである、実施形態１～１２のうちの１つに記載の化合物。
【１４２３】
実施形態１４．R^6が、水素、－$OCHF_2$、非置換メトキシ、又は非置換イソプロポキシである、実施形態１～１２のうちの１つに記載の化合物。
【１４２４】
実施形態１５．R^7が、水素、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－$OCHF_2$である、実施

形態１～１４のうちの１つに記載の化合物。

【１４２５】

実施形態１６．R^8が、独立して、ハロゲン、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、－CN、－SO_3H、－OSO_3H、－SO_2NH_2、－$NHNH_2$、－ONH_2、－$NHC(O)NHNH_2$、－$NHC(O)NH_2$、－NO_2、－NH_2、－C(O)H、－C(O)OH、－$CONH_2$、－OH、－SH、－$NHSO_2H$、－NHC(O)H、－NHC(O)OH、－NHOH、－SF_5、－N_3、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態１～１５のうちの１つに記載の化合物。

【１４２６】

実施形態１７．R^8が、独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－CN、－$OCHF_2$、－C(O)R^{8C}、－C(O)OR^{8C}、－OR^{8D}、非置換C_1～C_6アルキル、非置換２～８員ヘテロアルキル、非置換C_3～C_8シクロアルキル、又は非置換フェニルである、実施形態１～１５のうちの１つに記載の化合物。

【１４２７】

実施形態１８．R^{8C}が、独立して、水素又は非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態１７に記載の化合物。

【１４２８】

実施形態１９．R^{8D}が、独立して、非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態１７に記載の化合物。

【１４２９】

実施形態２０．R^8が、独立して、－F、－Cl、－Br、－CF_3、－CHF_2、－CN、－C(O)H、－C(O)OCH_3、－$OCHF_2$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CF_3、－$OCH(CH_3)CH_2OCH_3$、－OCH_2CHF_2、非置換メチル、非置換シクロプロピル、又は非置換フェニルである、実施形態１～１５のうちの１つに記載の化合物。

【１４３０】

実施形態２１．２つのR^8置換基が、連結して、非置換C_5シクロアルキルを形成する、実施形態１～１５のうちの１つに記載の化合物。

【１４３１】

実施形態２２．L^1が、結合又は非置換C_1～C_5アルキレンである、実施形態１～２１のうちの１つに記載の化合物。

【１４３２】

実施形態２３．L^1が結合である、実施形態１～２１のうちの１つに記載の化合物。

【１４３３】

実施形態２４．L^1が非置換メチレンである、実施形態１～２１のうちの１つに記載の化合物。

【１４３４】

実施形態２５．R^9が、R^{11}置換若しくは非置換ヘテロアルキル、又はR^{11}置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

R^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、－CX^{11}_3、－CHX^{11}_2、－CH_2X^{11}、－OCX^{11}_3、－OCH_2X^{11}、－$OCHX^{11}_2$、－CN、－$SO_{n11}R^{11D}$、－$SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、－$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、－$ONR^{11A}R^{11B}$、－$NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、－$NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、－N(O)$_{m11}$、－$NR^{11A}R^{11B}$、－C(O)$R^{11C}$、－C(O)$OR^{11C}$、

－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－ＯＲ^{11D}、－ＳＲ^{11D}、－ＮＲ^{11A}ＳＯ$_2$Ｒ^{11D}、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{11C}、－ＮＲ^{11A}ＯＲ^{11C}、－ＳＦ$_5$、－Ｎ$_3$、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、２つのＲ^{11}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｒ^{11A}、Ｒ^{11B}、Ｒ^{11C}、及びＲ^{11D}が、独立して、水素、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＢｒ$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＩ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＣｌ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＢｒ$_3$、－ＯＣＩ$_3$、－ＯＣＨＣｌ$_2$、－ＯＣＨＢｒ$_2$、－ＯＣＨＩ$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＯＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＯＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したＲ^{11A}及びＲ^{11B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

Ｘ^{11}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ１１が、独立して、０～４の整数であり、

ｍ１１及びｖ１１が、独立して、１又は２である、実施形態１～２４のうちの１つに記載の化合物。

【１４３５】

実施形態２６．Ｒ^{9}が、Ｒ^{11}置換若しくは非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換３～８員ヘテロアルキルである、実施形態２５に記載の化合物。

【１４３６】

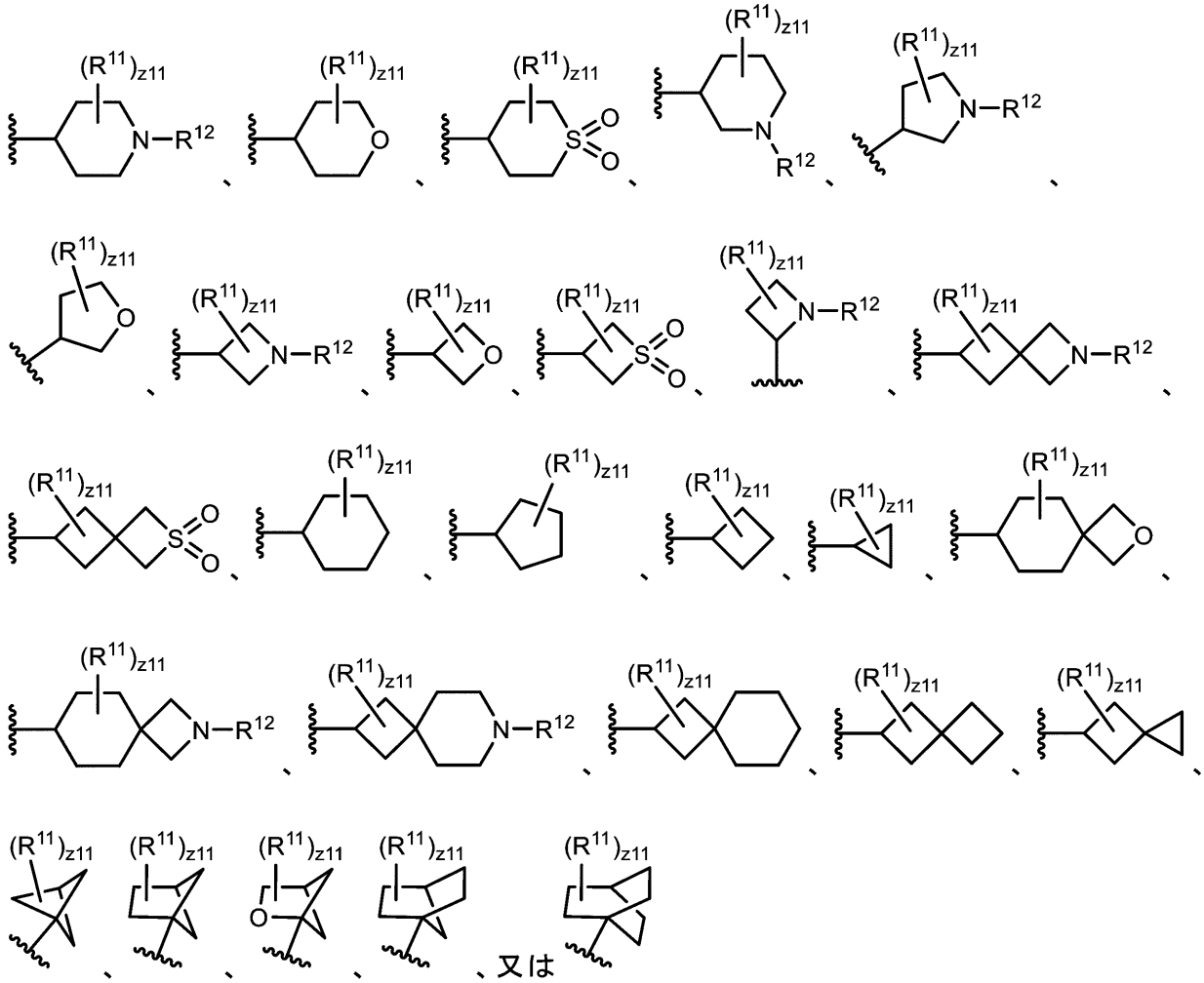
実施形態２７．Ｒ^{9}が、Ｒ^{11}置換若しくは非置換スピロ環状シクロアルキル、又はＲ^{11}置換若しくは非置換スピロ環式ヘテロシクロアルキルである、実施形態２５に記載の化合物。

【１４３７】

実施形態２８．Ｒ^{9}が、

【１４３８】

【化８５５】



であり、

R^{12}が、水素、ハロゲン、－CX^{12}_3、－CHX^{12}_2、－CH_2X^{12}、－OCX^{12}_3、－OCH_2X^{12}、－$OCHX^{12}_2$、－$SO_{n12}R^{12D}$、－$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、－$C(O)R^{12C}$、－$C(O)OR^{12C}$、－$C(O)NR^{12A}R^{12B}$、－OR^{12D}、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}、及びR^{12D}が、独立して、水素、－CCl_3、－CBr_3、－CF_3、－CI_3、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHF_2、－CHI_2、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2F、－CH_2I、－CN、－OH、－NH_2、－COOH、－$CONH_2$、－$OCCl_3$、－OCF_3、－$OCBr_3$、－OCI_3、－$OCHCl_2$、－$OCHBr_2$、－$OCHI_2$、－$OCHF_2$、－OCH_2Cl、－OCH_2Br、－OCH_2I、－OCH_2F、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合したR^{12A}及びR^{12B}置換基が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{12}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉであり、

ｎ１２が、独立して、０～４の整数であり、

ｖ１２が、独立して、１又は２であり、

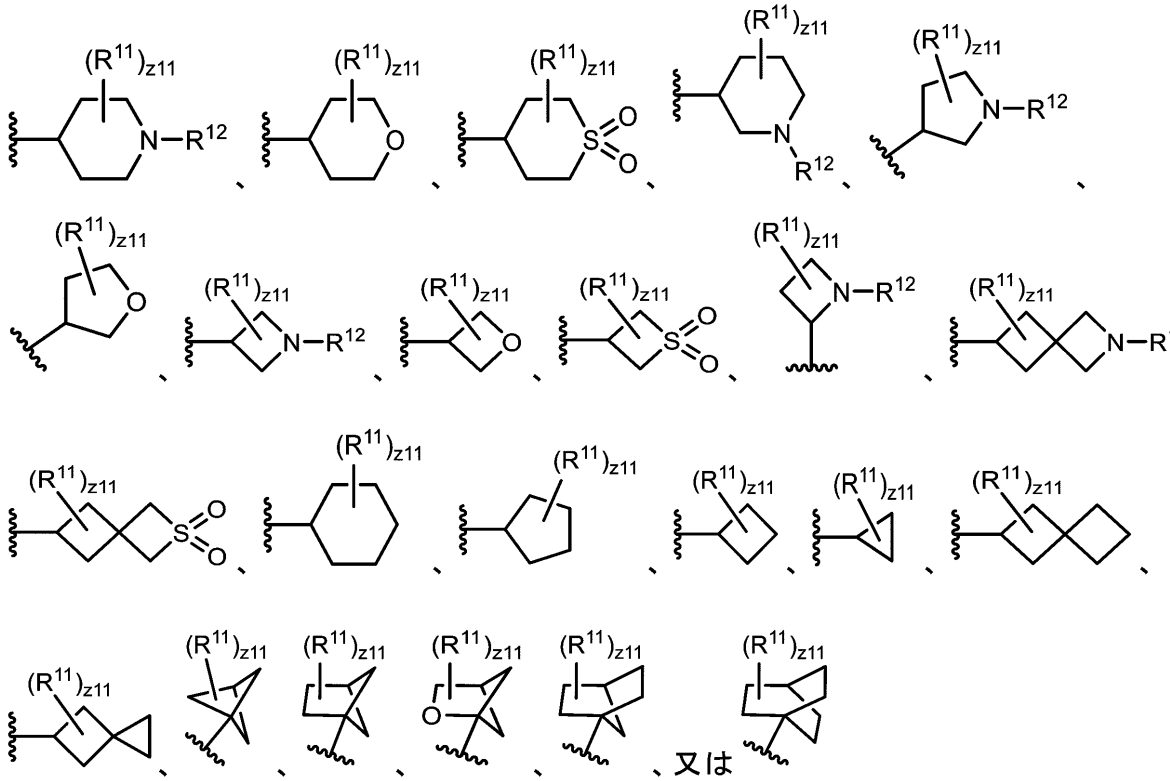
ｚ１１が、０～１３の整数である、実施形態２５に記載の化合物。

【１４３９】

実施形態２９．Ｒ^{9}が、

【１４４０】

【化８５６】



である、実施形態２８に記載の化合物。

【１４４１】

実施形態３０．Ｒ^{11}が、独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＸ$^{11}{}_{3}$、－ＣＨＸ$^{11}{}_{2}$、－ＣＮ、－ＳＯ$_{n11}$Ｒ^{11D}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{11C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{11A}Ｒ^{11B}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－ＯＲ^{11D}、－ＮＲ^{11A}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11D}、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11C}、－ＮＲ^{11A}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{11C}、置換又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換若しくは非置換２～５員ヘテロアルキル、又は置換若しくは非置換５～１０員ヘテロアリールである、実施形態２５～２９のうちの１つに記載の化合物。

【１４４２】

実施形態３１．Ｒ^{11A}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{11B}が、独立して、水素である、実施形態３０に記載の化合物。

【１４４３】

実施形態３２．Ｒ^{11C}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、実施形態３０に記載の化合物。

【１４４４】

実施形態３３．Ｒ^{11D}が、独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、実施形態３０に記載の化合物。

【１４４５】

実施形態３４．２つのＲ^{11}置換基が、連結して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する、実施形態２５～２９のうちの１つに記載の化合物。

【１４４６】

実施形態３５．Ｒ^{12}が、水素、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12C}、－ＳＯ$_{n12}$Ｒ^{12D}、－ＳＯ$_{v12}$ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12C}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12A}Ｒ^{12B}、非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、非置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又は非置換３～８員ヘテロシクロアルキルである、実施形態２８又は２９に記載の化合物。

【１４４７】

実施形態３６．R^{12A}が、水素、非置換C_1～C_6アルキル、又は非置換C_3～C_8シクロアルキルであり、R^{12B}が、水素である、実施形態３５に記載の化合物。

【１４４８】

実施形態３７．R^{12C}が、置換若しくは非置換C_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換２～６員ヘテロアルキル、又は非置換C_3～C_8シクロアルキルである、実施形態３５に記載の化合物。

【１４４９】

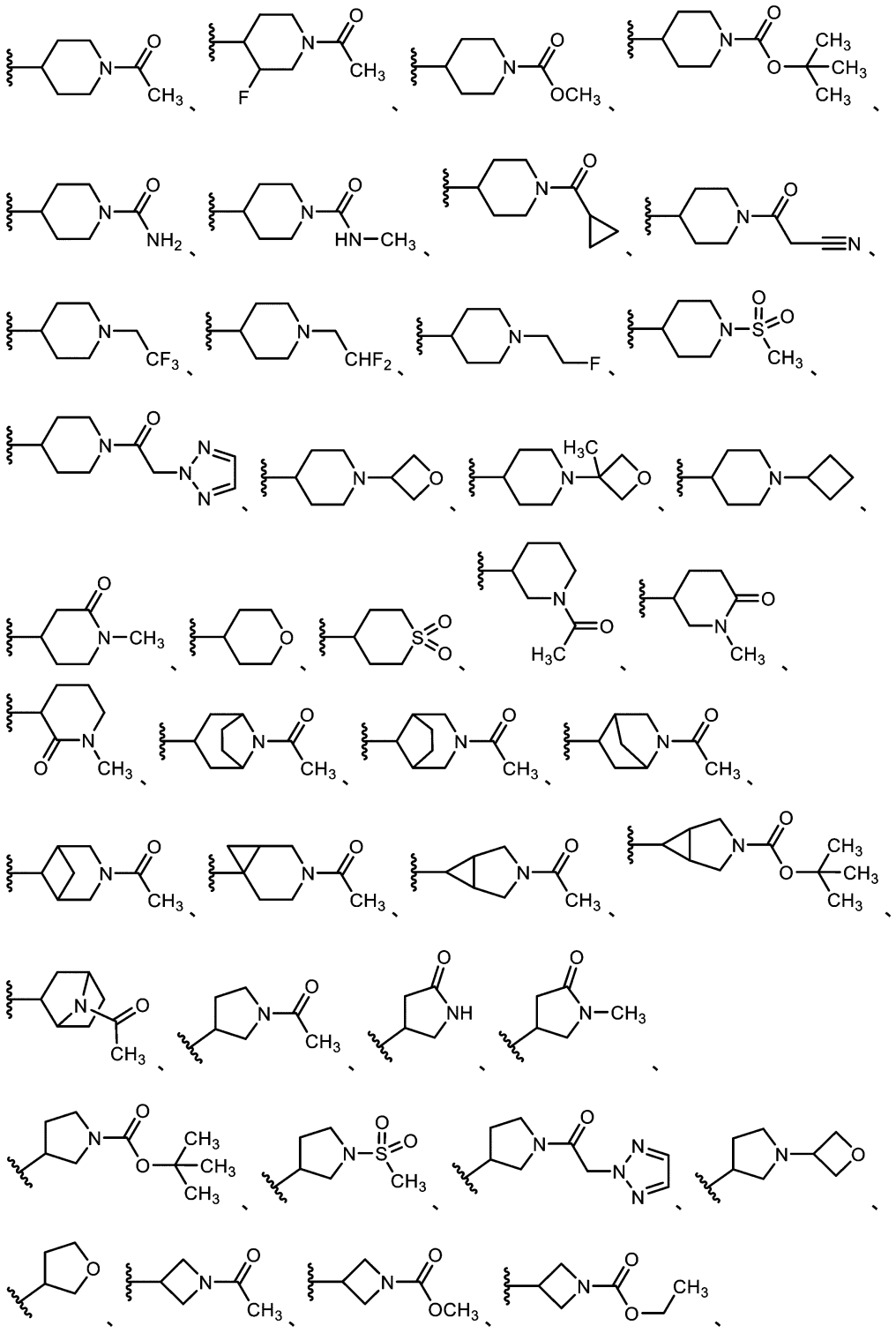
実施形態３８．R^{12D}が、非置換C_1～C_6アルキルである、実施形態３５に記載の化合物。

【１４５０】

実施形態３９．R^{9}が、

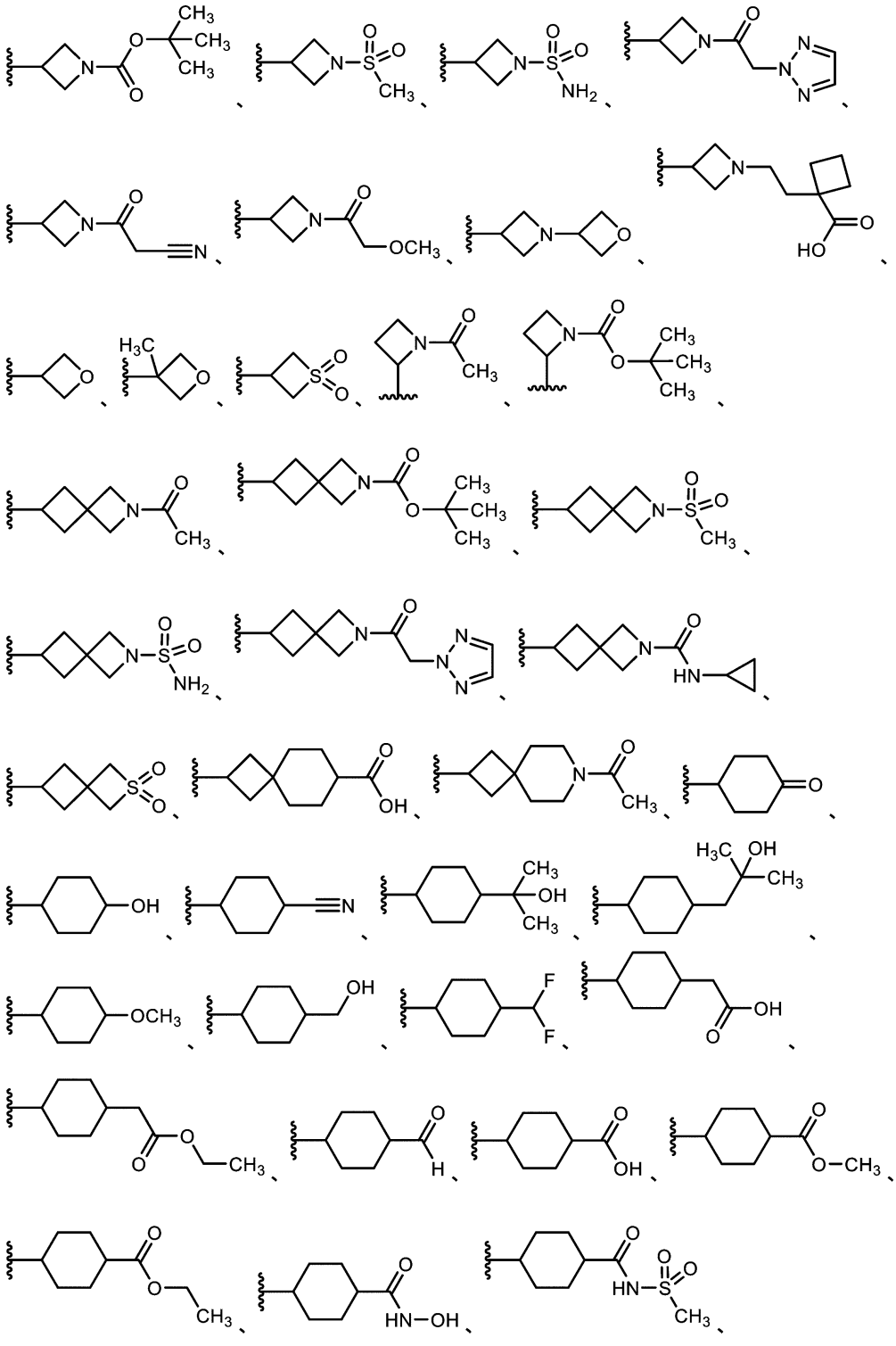
【１４５１】

【化８５７】



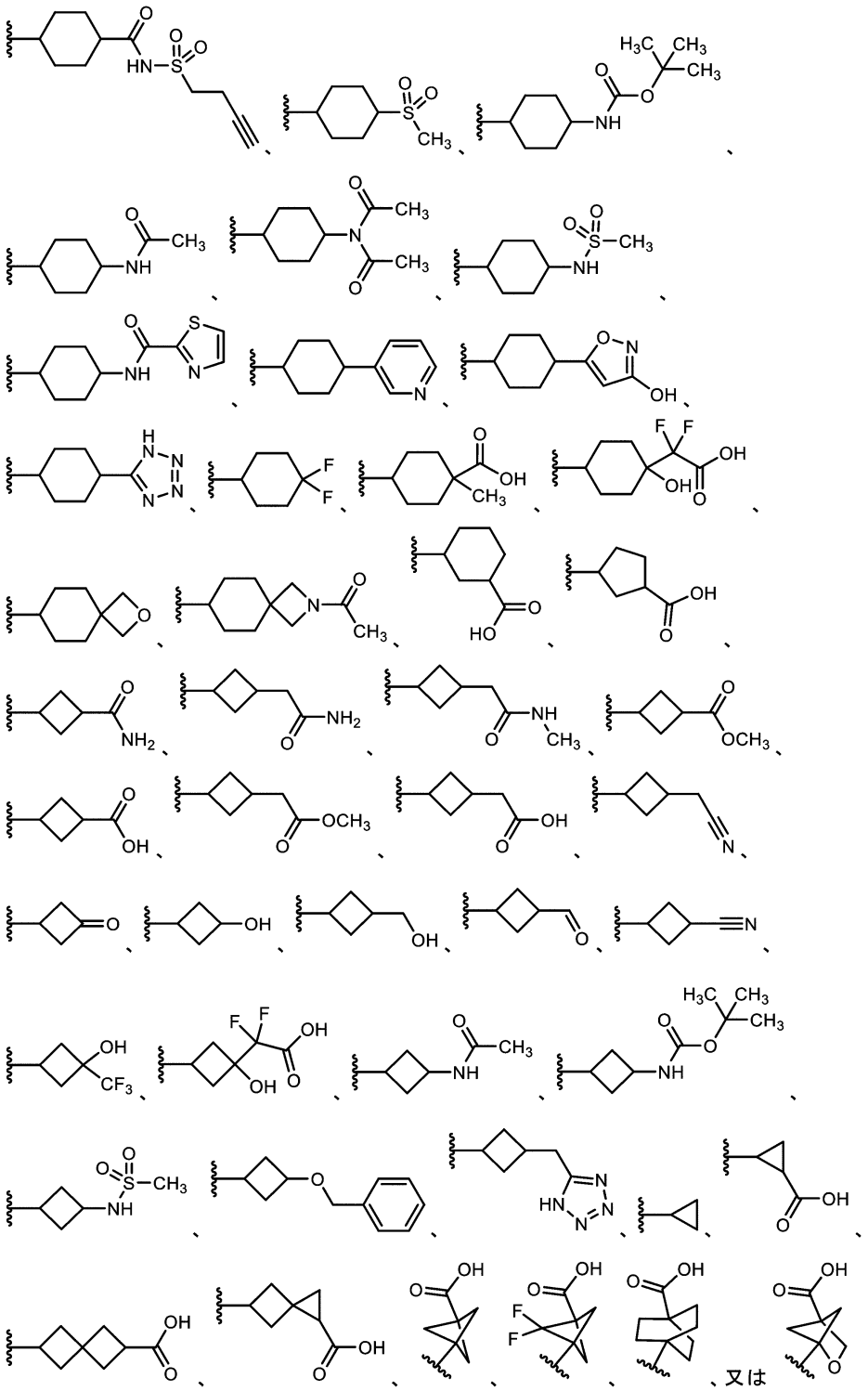
【１４５２】

【化８５８】



【１４５３】

【化８５９】



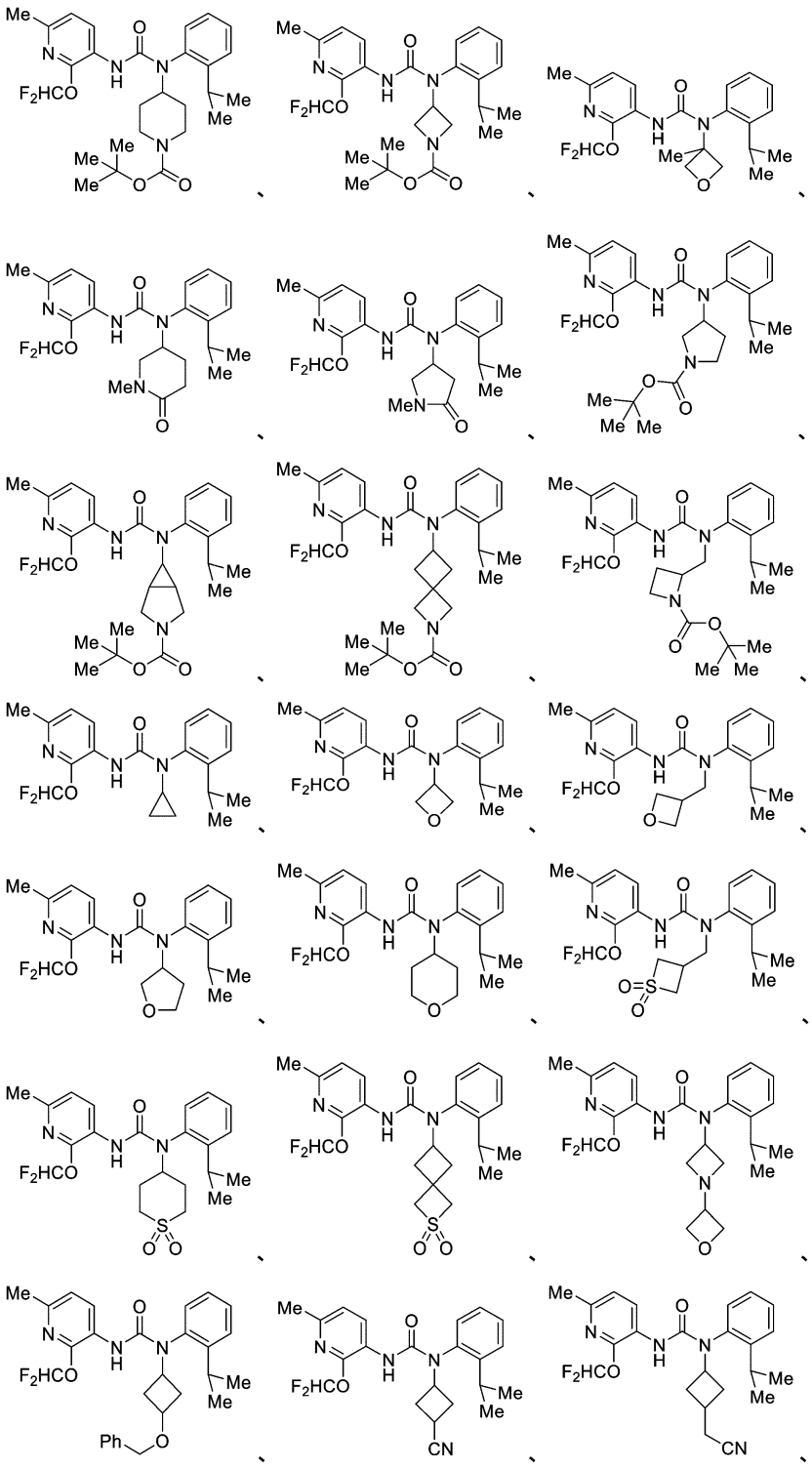
である、実施形態１～２４のうちの１つに記載の化合物。

【１４５４】

実施形態４０．下記式を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物：

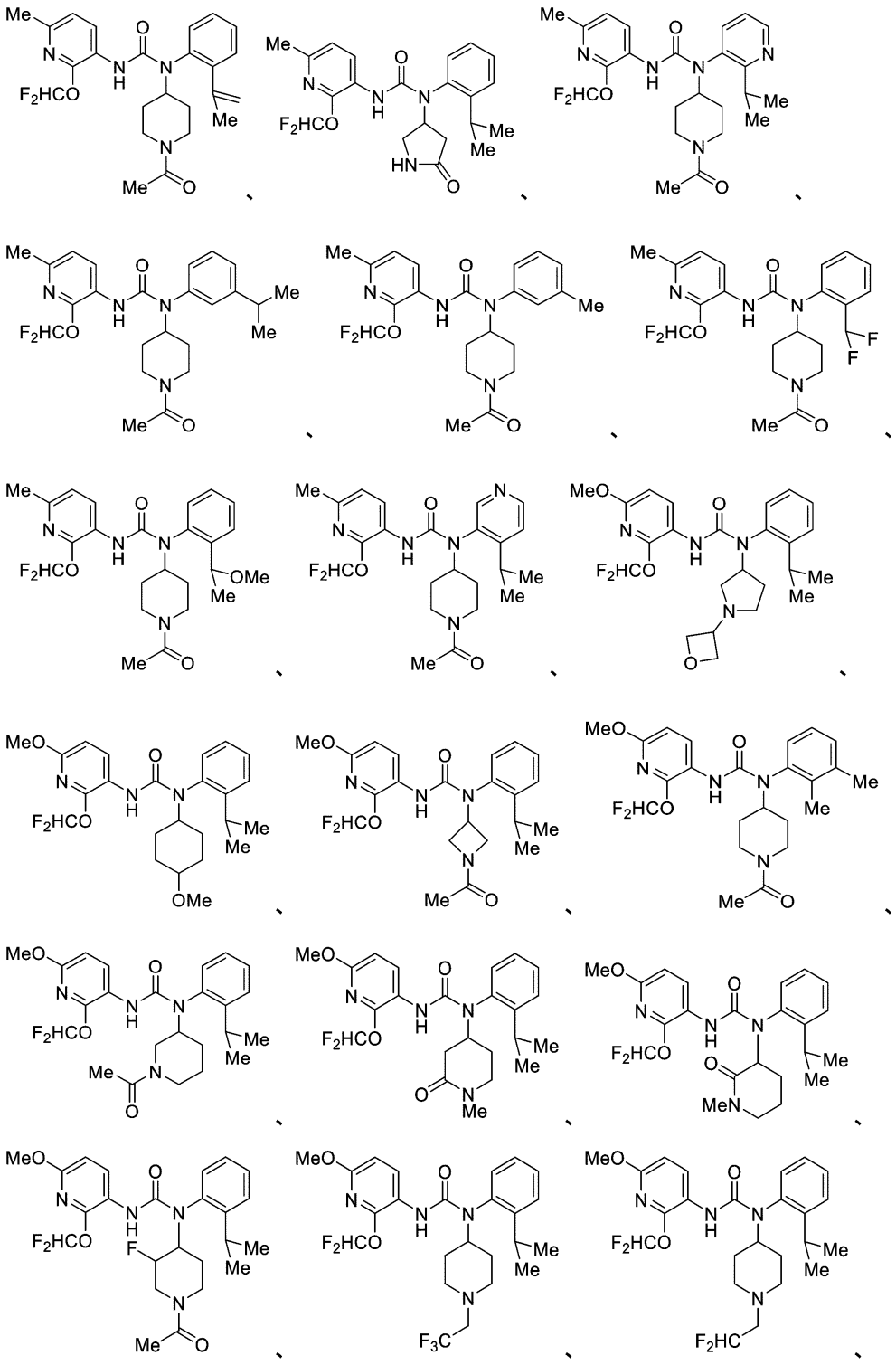
【１４５５】

【化８６０】



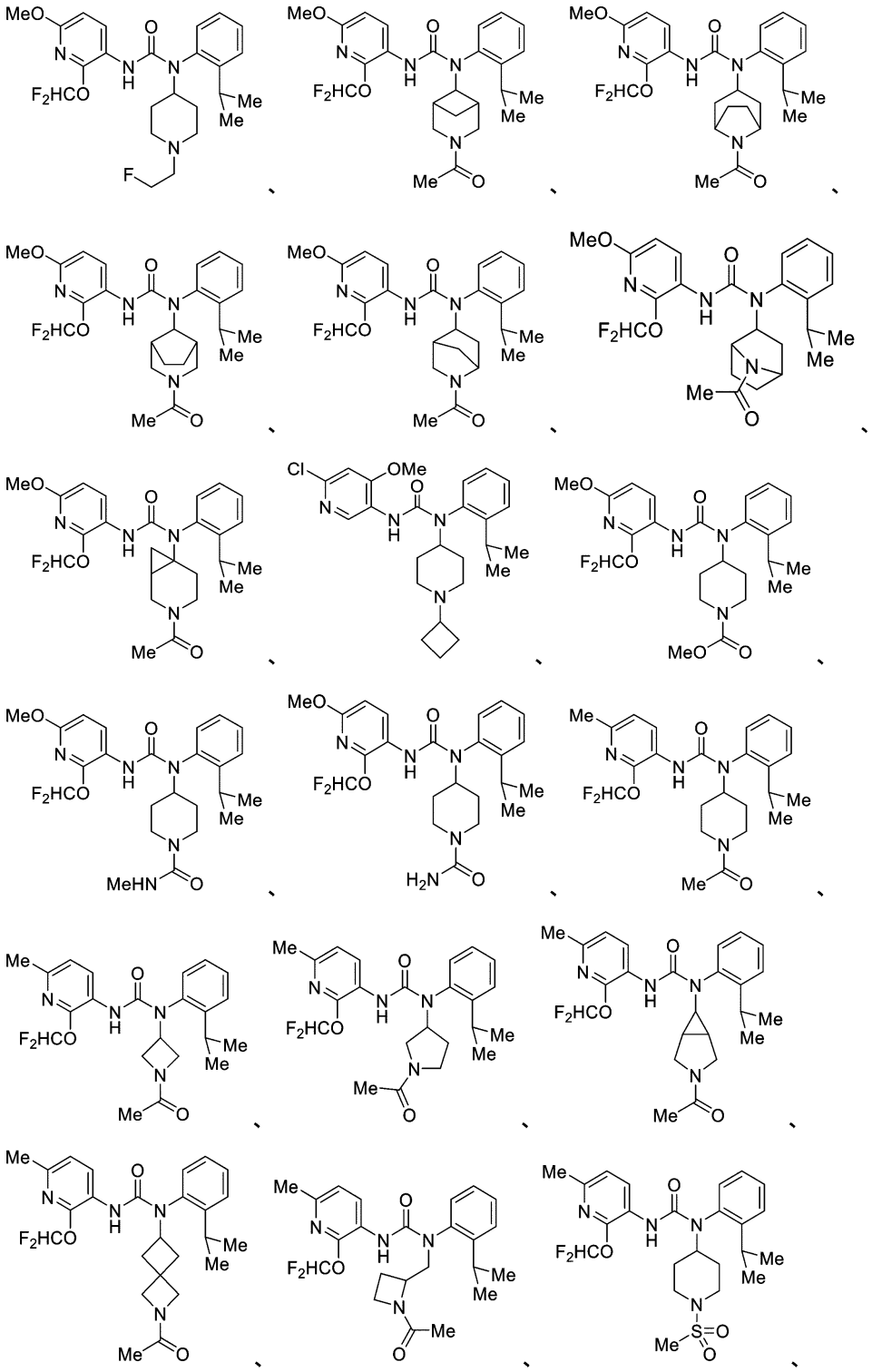
【１４５６】

【化８６１】



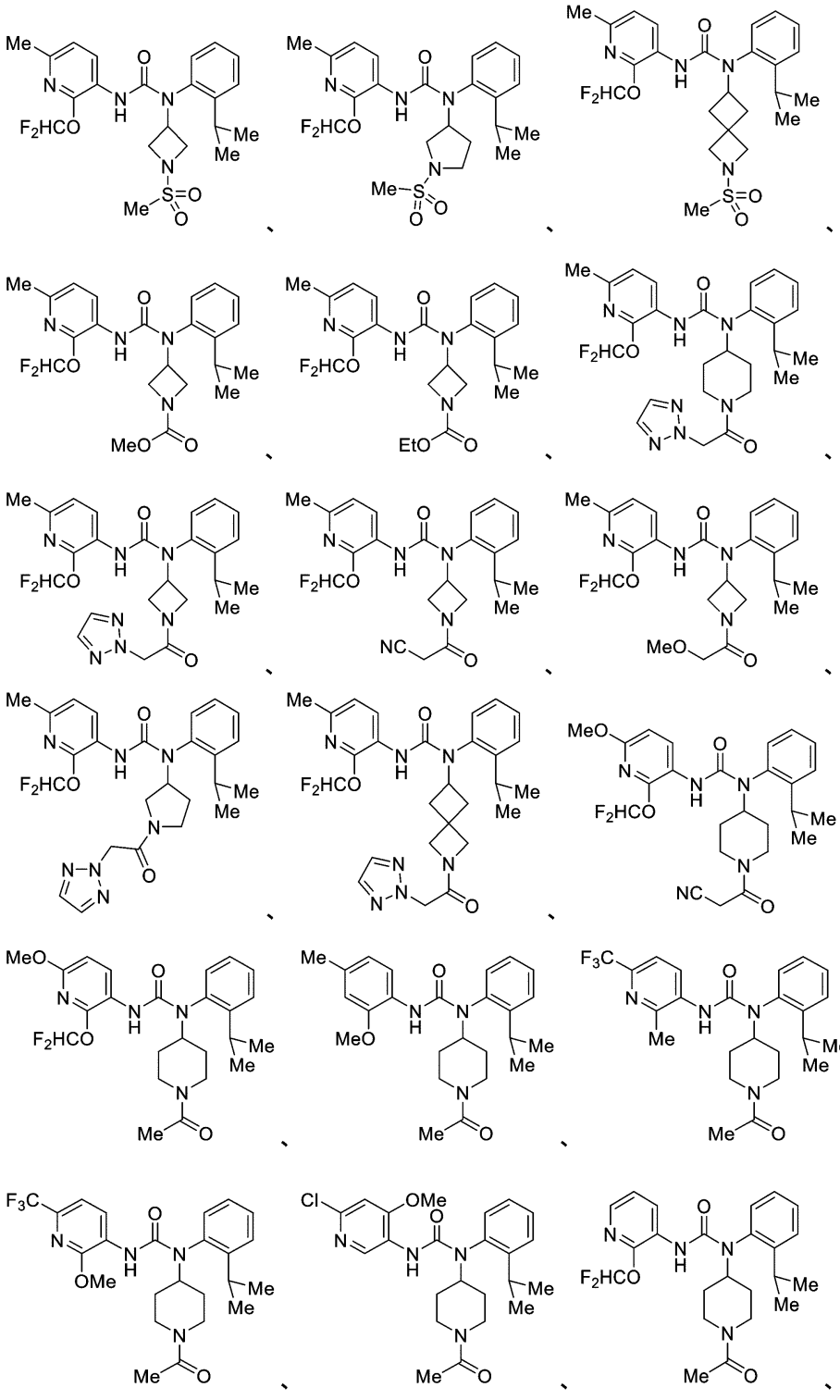
【１４５７】

【化８６２】



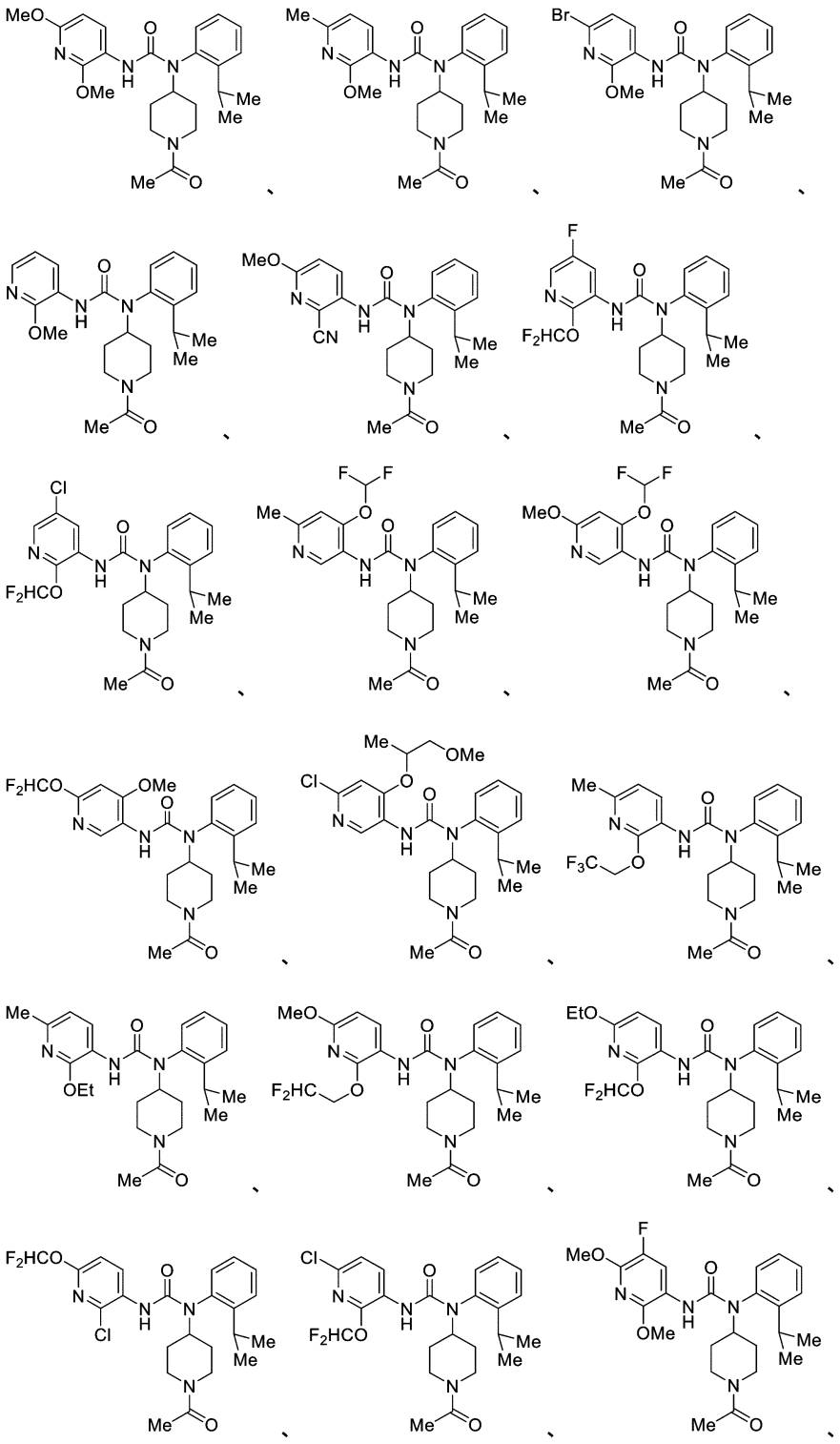
【１４５８】

【化８６３】



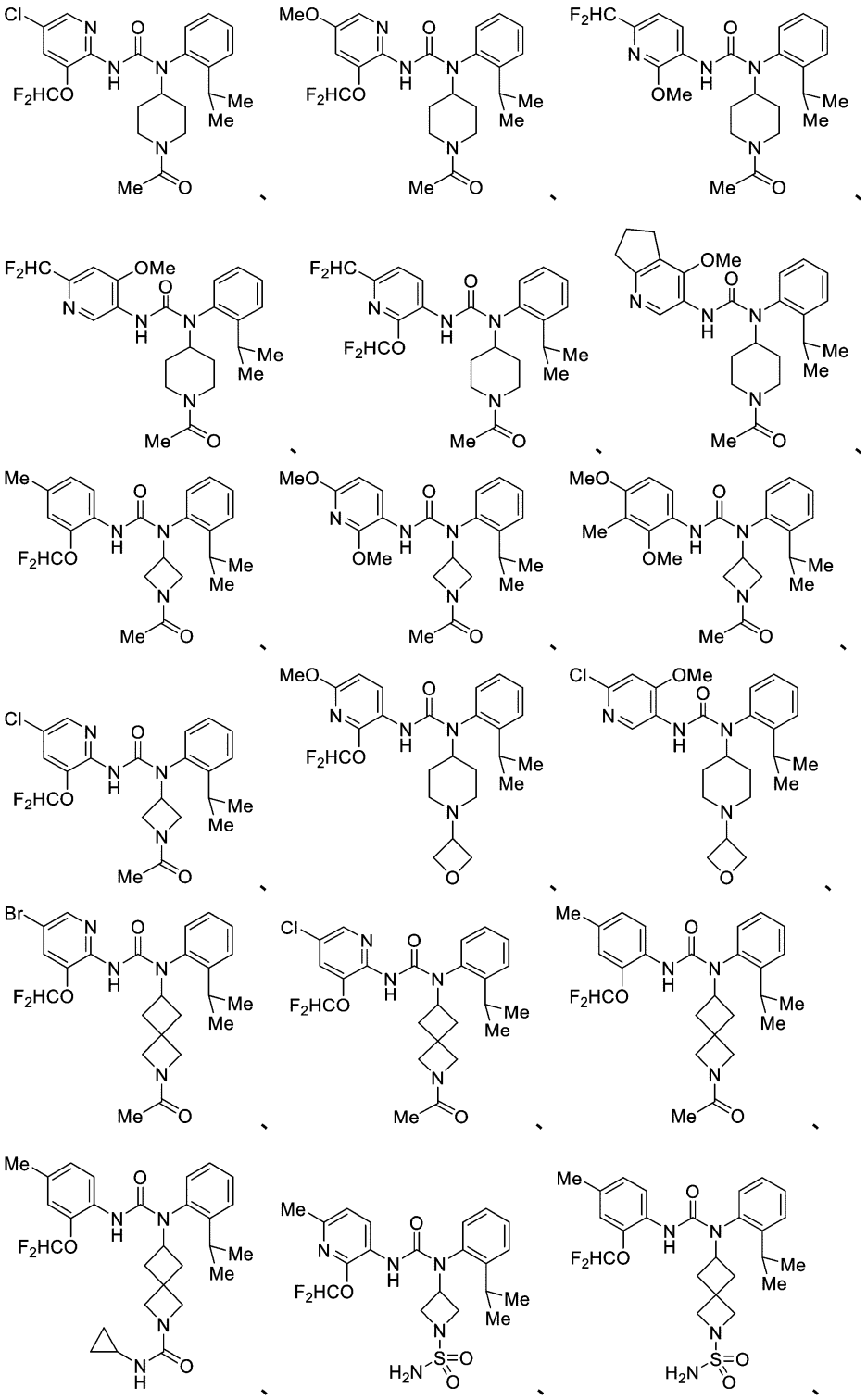
【１４５９】

【化８６４】



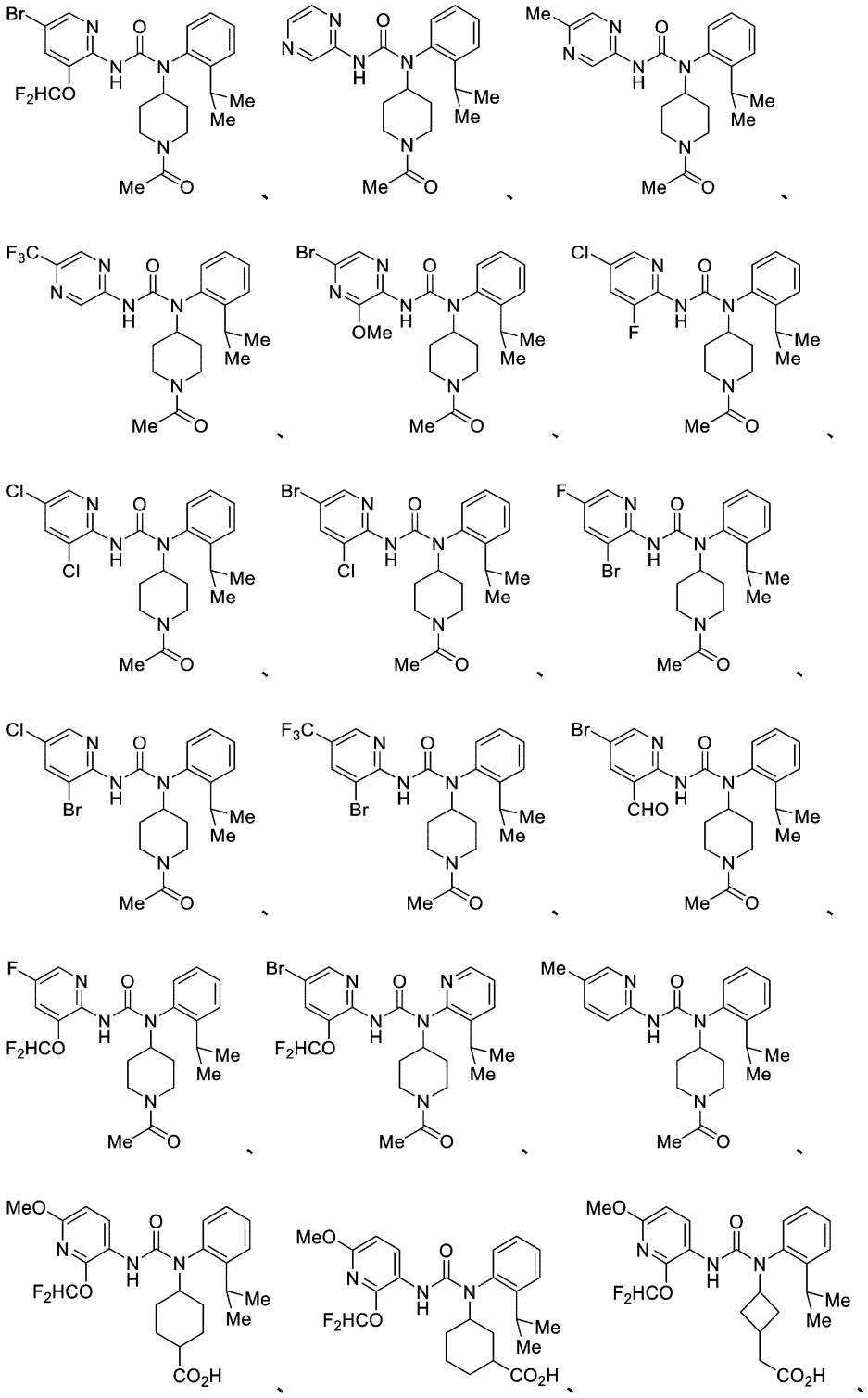
【１４６０】

【化８６５】



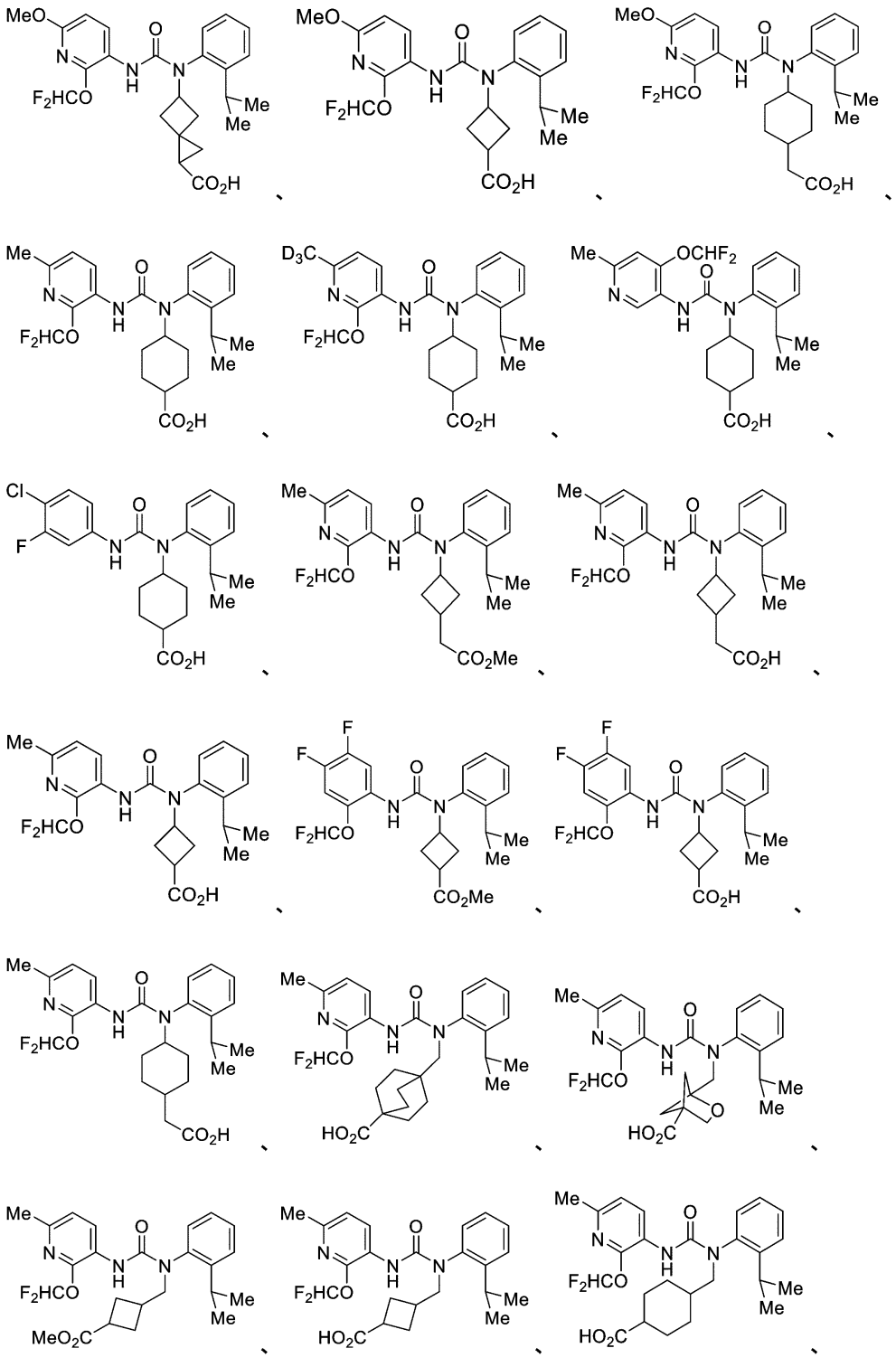
【１４６１】

【化８６６】



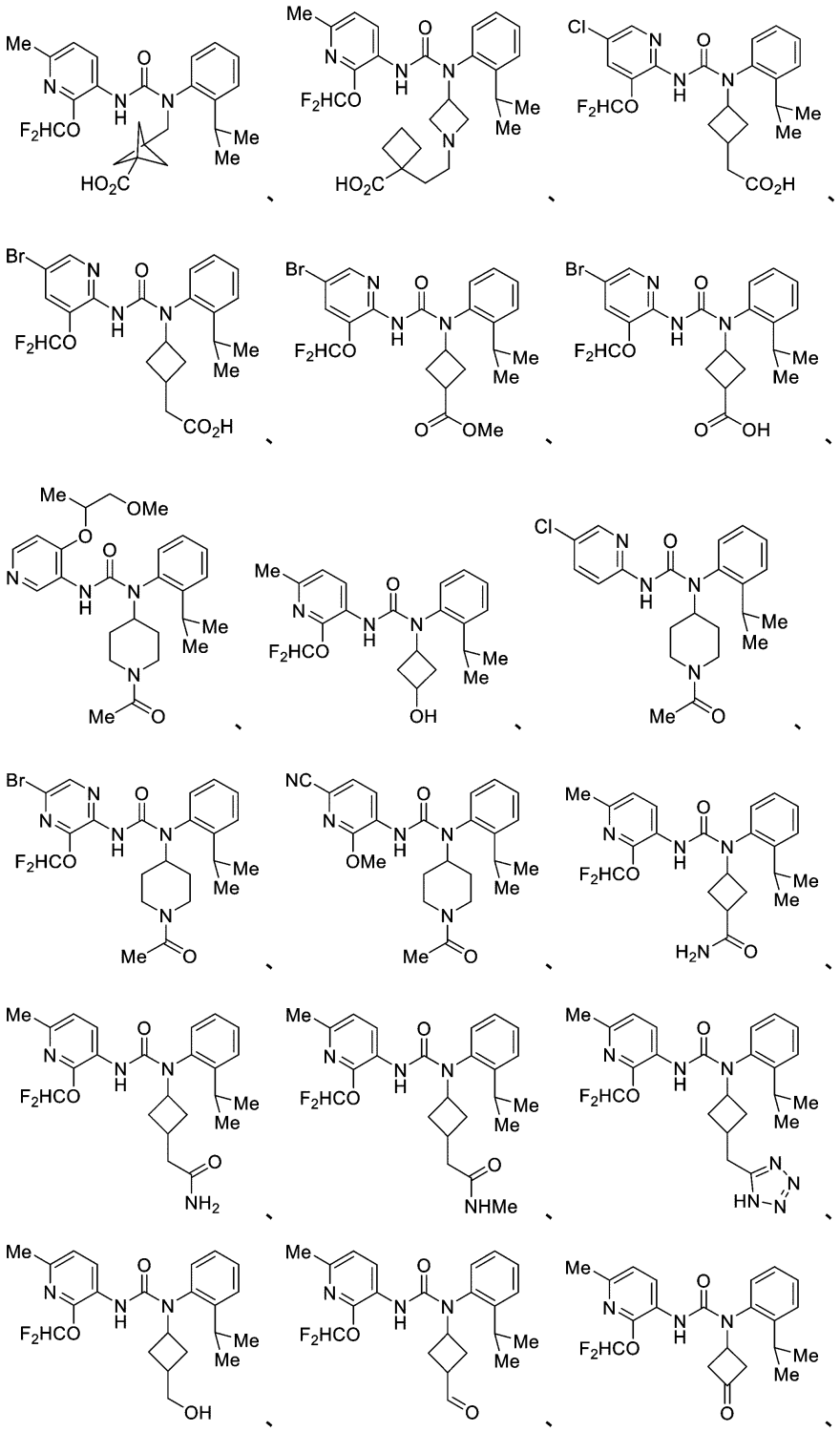
【１４６２】

【化８６７】



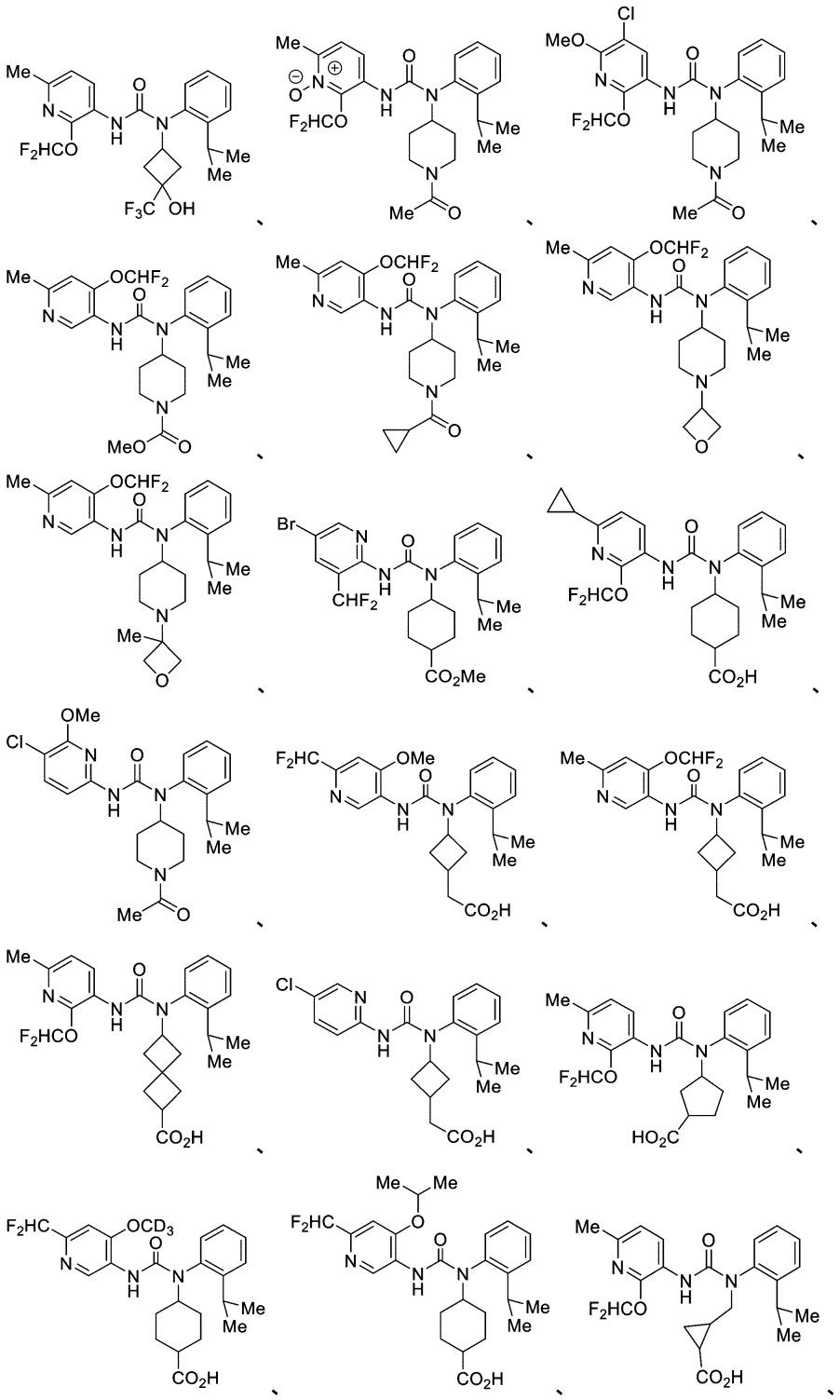
【１４６３】

【化８６８】



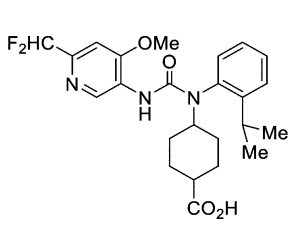
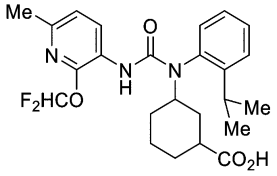
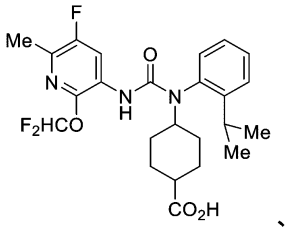
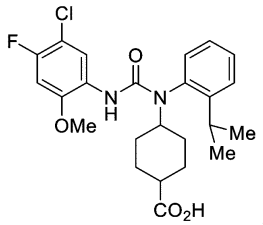
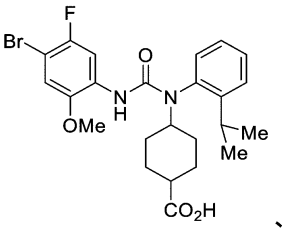
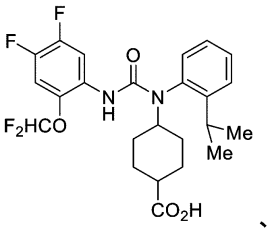
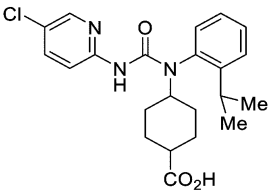
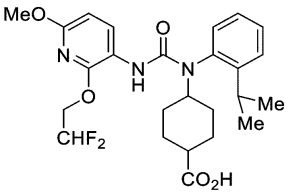
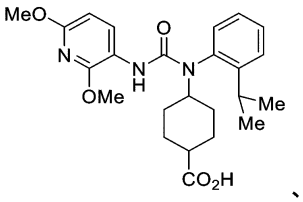
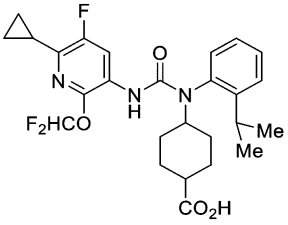
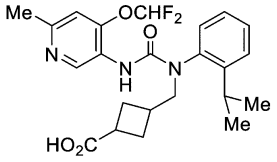
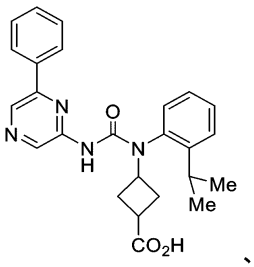
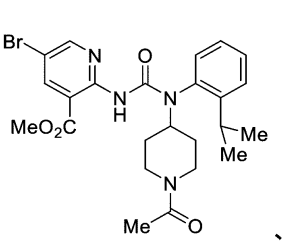
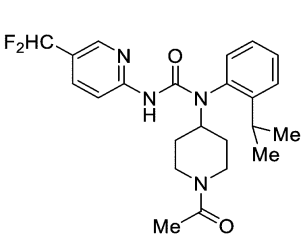
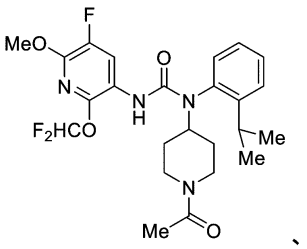
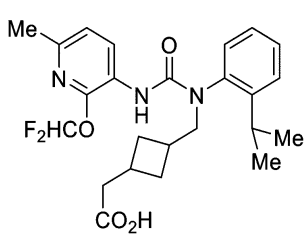
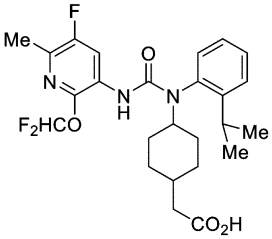
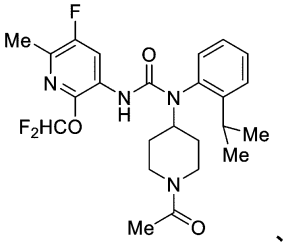
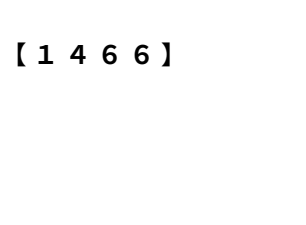
【１４６４】

【化８６９】



【１４６５】

【化８７０】

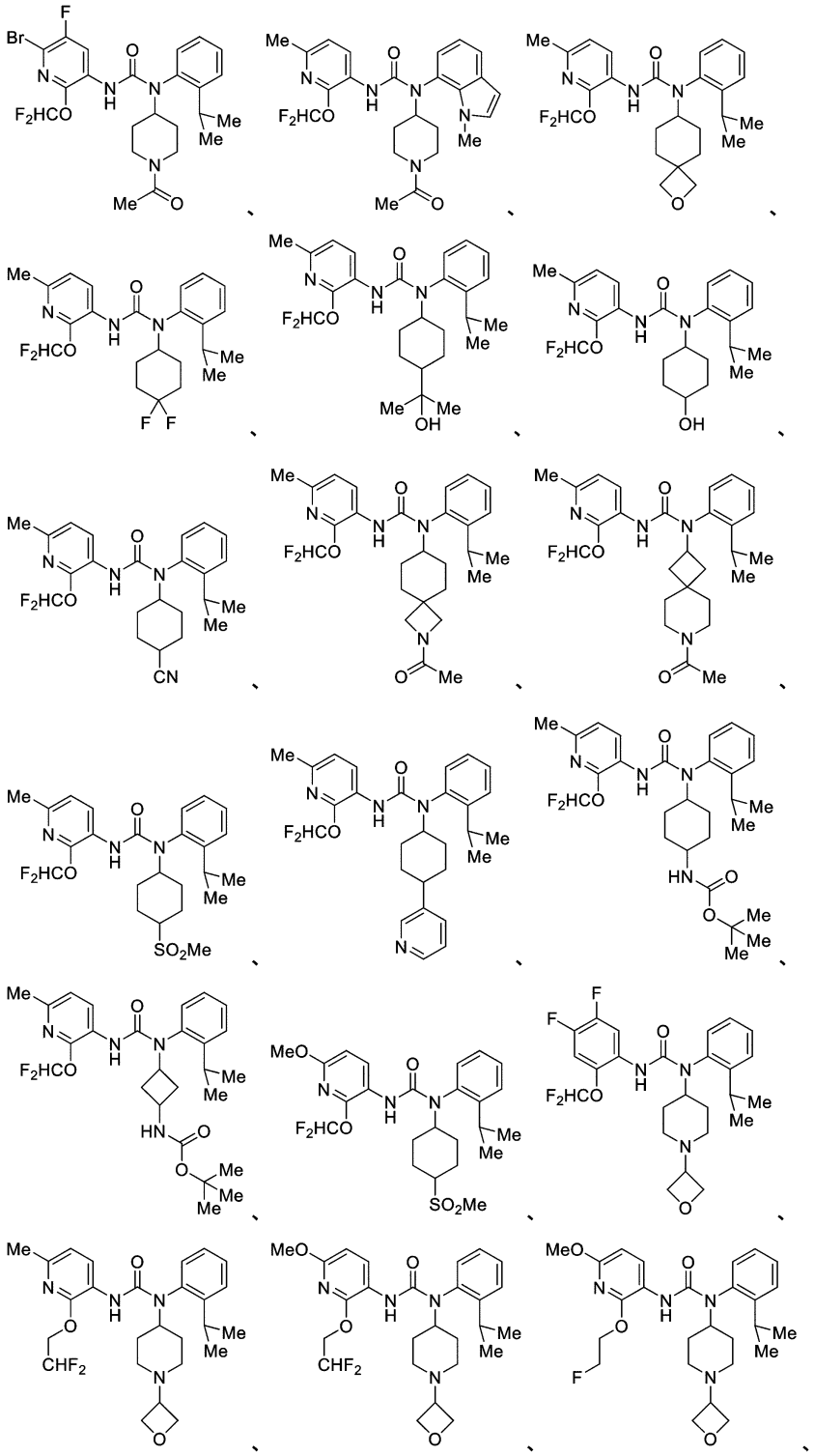

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

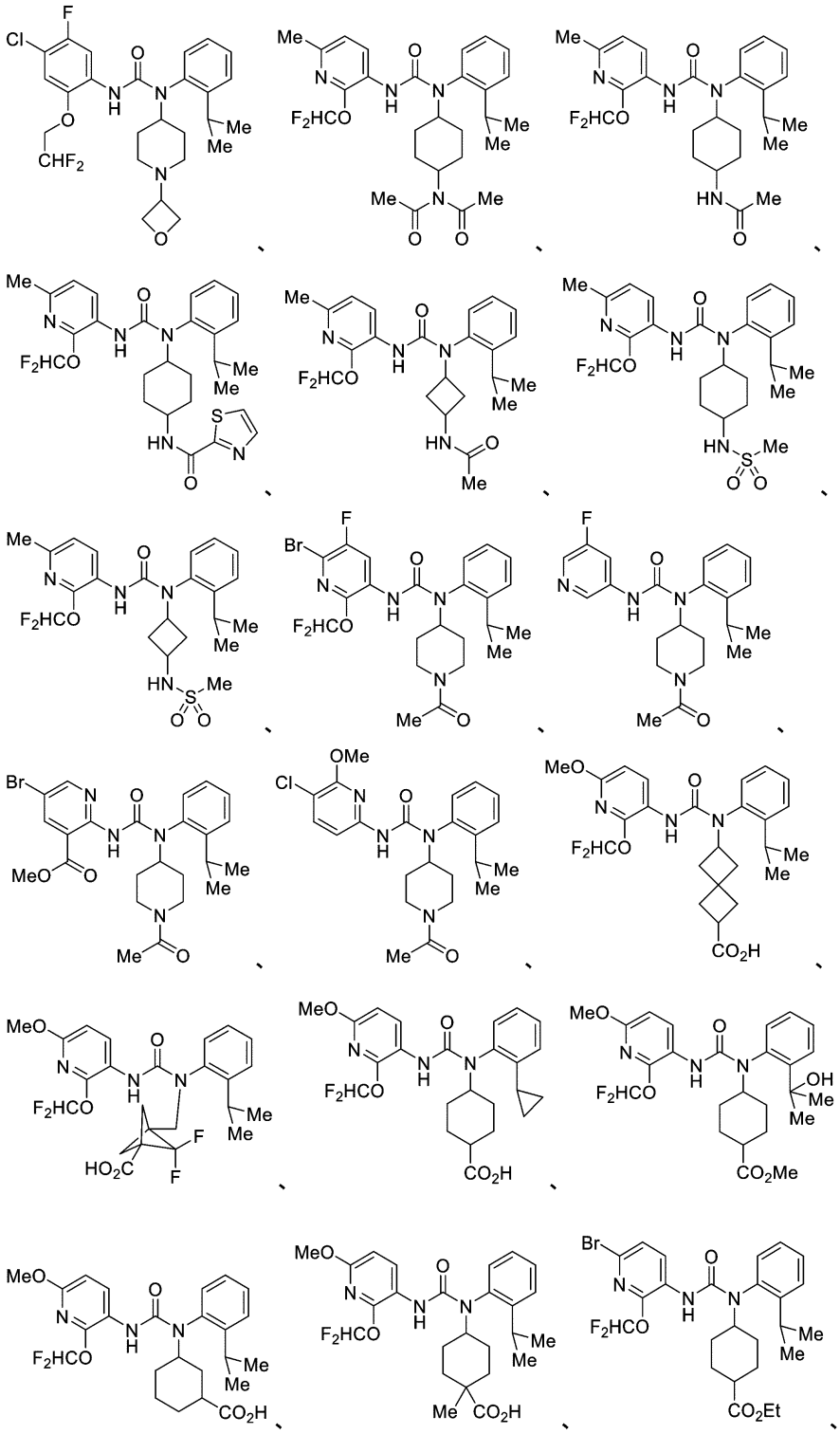
【１４６６】

【化８７１】



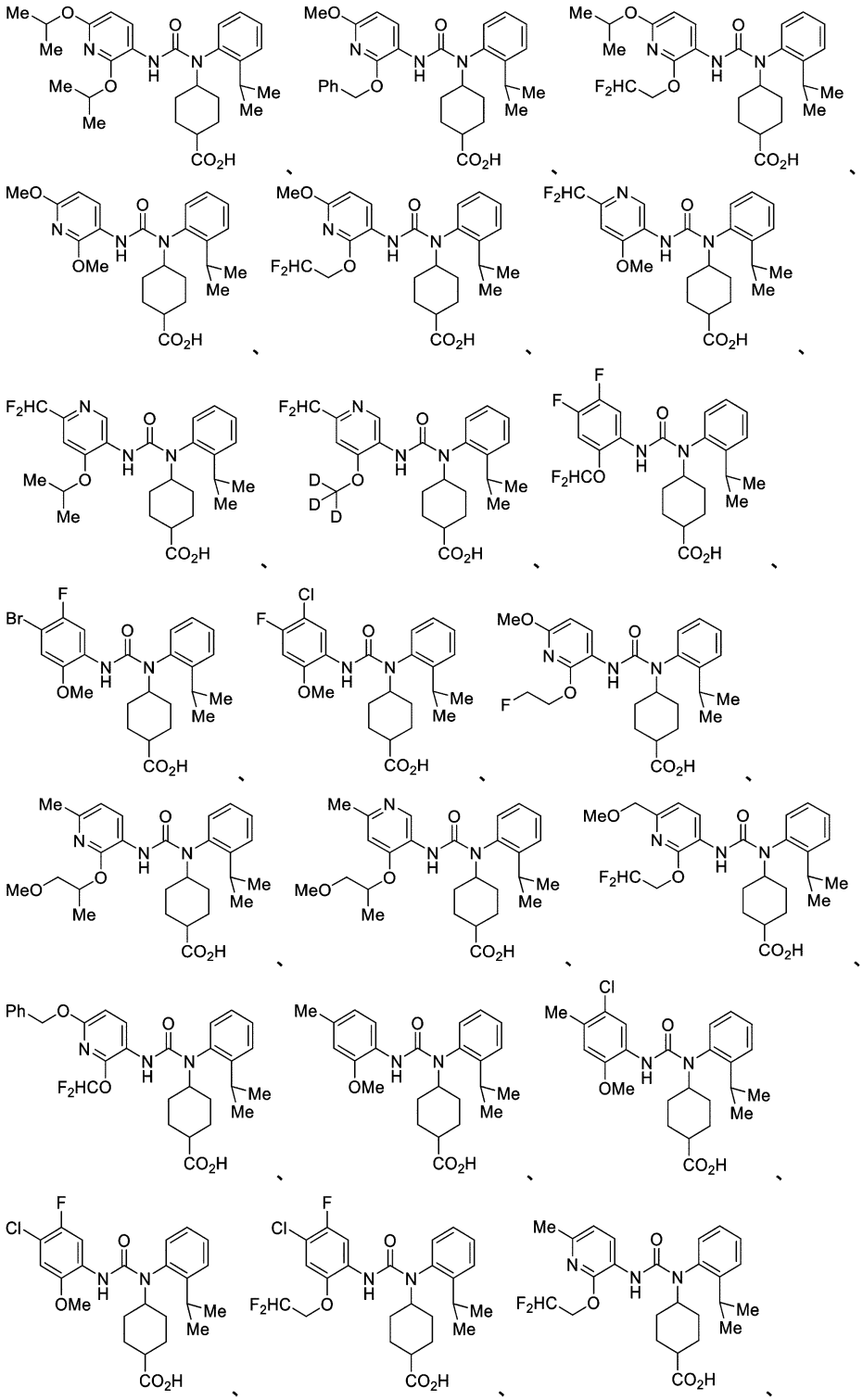
【１４６７】

【化８７２】



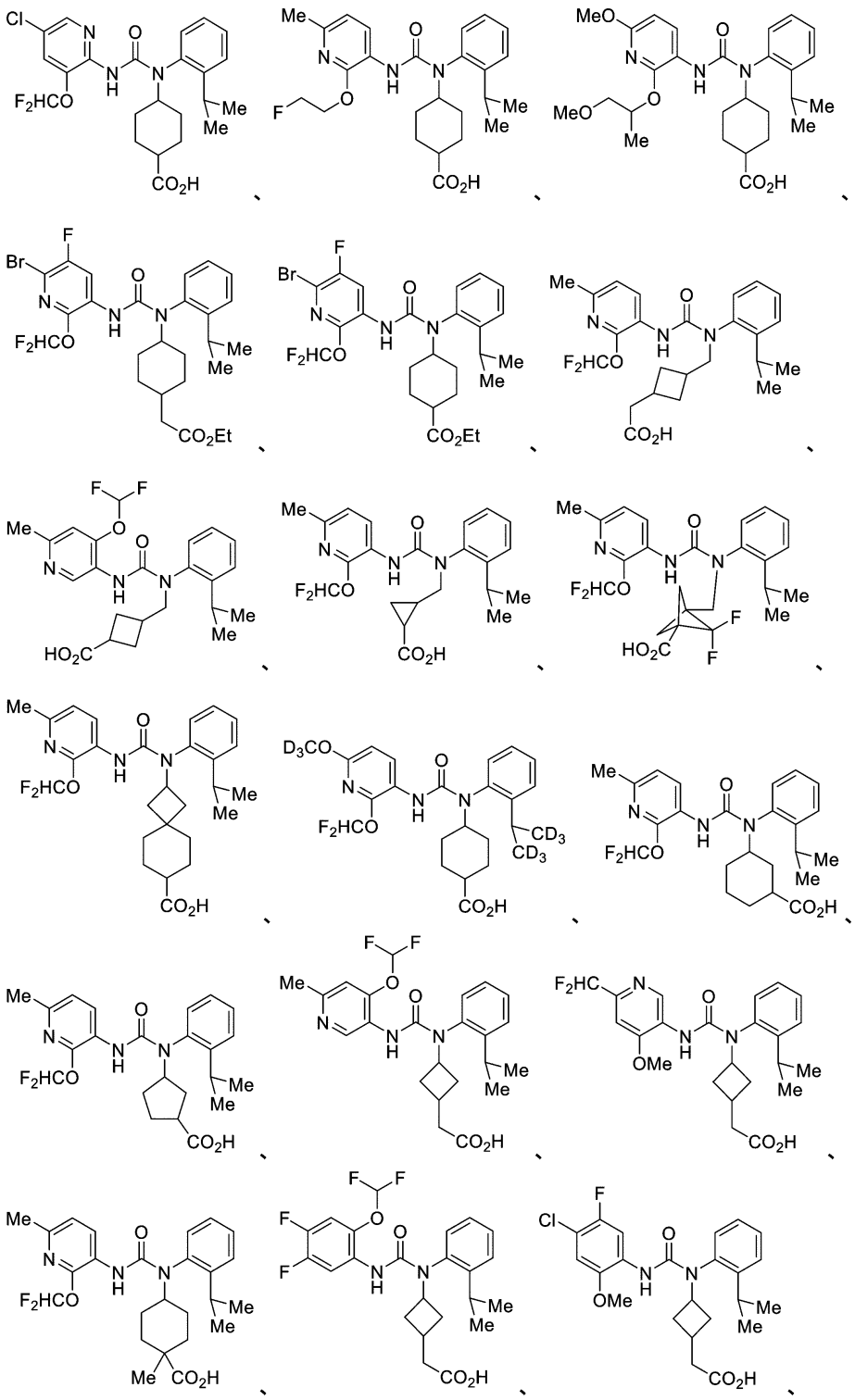
【１４６８】

【化８７３】



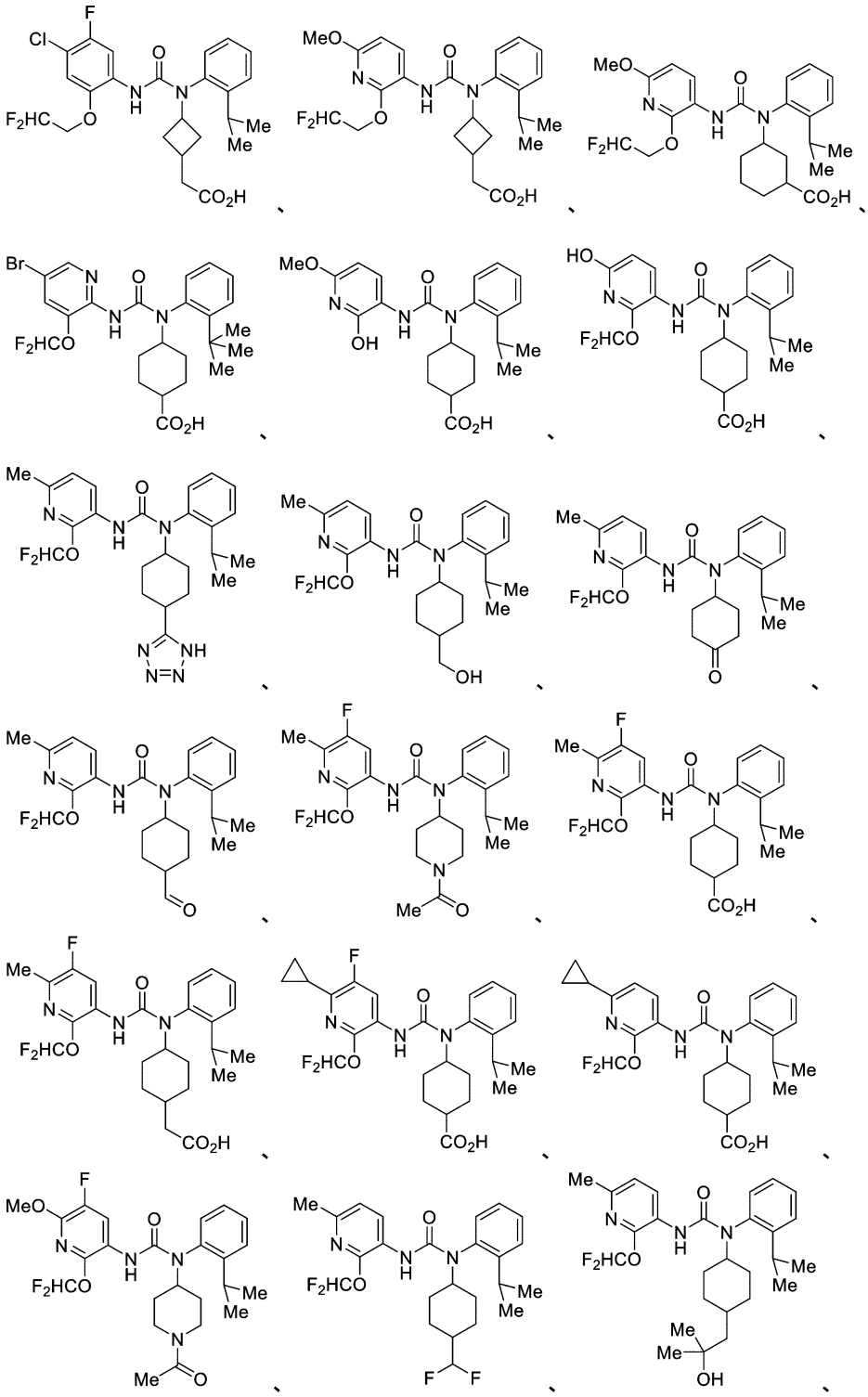
【１４６９】

【化８７４】



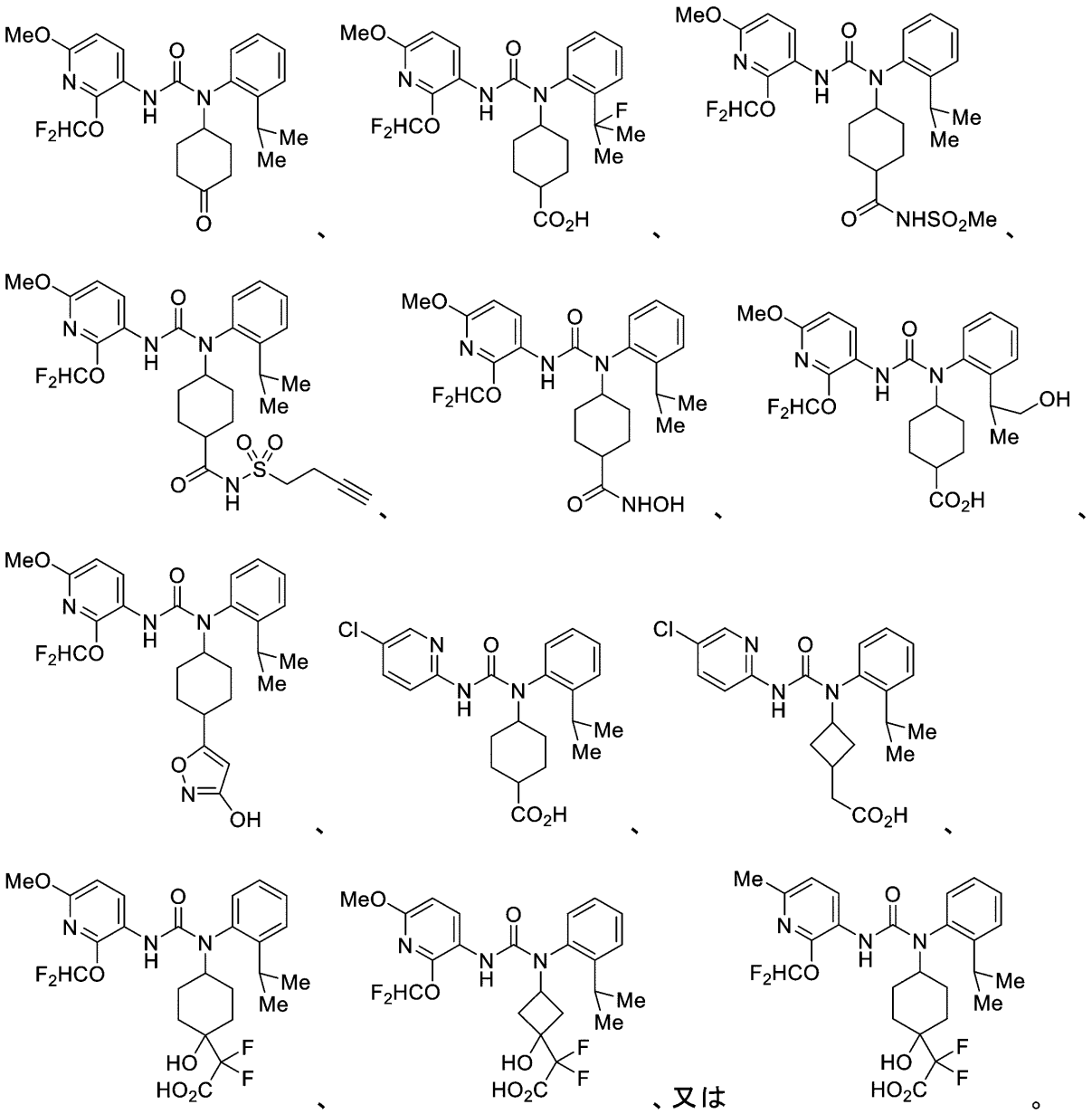
【１４７０】

【化８７５】



【１４７１】

【化８７６】



【１４７２】

実施形態４１．実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【１４７３】

実施形態４２．神経変性障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１４７４】

実施形態４３．炎症性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１４７５】

実施形態４４．炎症性疾患が、脳炎である、実施形態４３に記載の方法。

【１４７６】

実施形態４５．脳炎が、出血後脳炎である、実施形態４４に記載の方法。

【１４７７】

実施形態４６．脱髄性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１４７８】

実施形態４７．脱髄性疾患が、中枢神経系の脱髄性疾患である、実施形態４６に記載の方法。

【１４７９】

実施形態４８．脱髄性疾患が、多発性硬化症である、実施形態４７に記載の方法。

【１４８０】

実施形態４９．脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、実施形態４６に記載の方法。

【１４８１】

実施形態５０．線維性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１４８２】

実施形態５１．線維性疾患が、肺線維症、皮膚線維症、肝線維症、又は眼線維症である、実施形態５０に記載の方法。

【１４８３】

実施形態５２．線維性疾患が、特発性肺線維症、強皮症、非アルコール性脂肪性肝炎、又は眼線維症である、実施形態５０に記載の方法。

【１４８４】

実施形態５３．がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【１４８５】

実施形態５４．がんが、脳がんである、実施形態５３に記載の方法。

【１４８６】

実施形態５５．がんが、膠芽細胞腫である、実施形態５４に記載の方法。

【１４８７】

実施形態５６．対象においてＬＰＡＲ１活性を調節する方法であって、実施形態１～４０のうちの１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

【１４８８】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示目的のみのためであり、それを考慮した様々な修正又は変更が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれるべきであることが、理解される。本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【１４８９】

慢性進行性障害である多発性硬化症（multiple sclerosis、ＭＳ）は、調節不全の免疫系が患者自身の保護ミエリン鞘を攻撃する炎症性自己免疫疾患である。検査しないまま放置すると、剥皮した軸索に沿ったシグナル伝達が次第に悪化する可能性があり、最終的に、罹患した神経線維の永久的な損傷につながる。最近の研究は、非炎症、非血管性神経疾患を有する患者と比較した場合、ＭＳ患者は血清中のＬＰＡのレベルが増加していることを示している（Ｂａｌｏｏｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１４，７５，４１１－４１３）。更に、ＭＳ患者において、血清及び脳脊髄液（cerebral spinal fluid、ＣＳＦ）中のＬＰＡレベルは、寛解期と比較した場合、疾患再燃の間に更に上昇する（Ｊｉａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌ　Ｒｅｓ．，２０１８，４０，３３

５－３３９）。これは、ＭＳ患者において観察された、リゾホスファチジルコリンからのＬＰＡの生成に重要であることが知られている酵素であるオートタキシン活性の増加と一致する（Ｚａｈｅｄｎａｓａｂ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１４，２７３，１２０－１２３）。実際に、ＬＰＡが、インターロイキン－１β（interleukin-1β、ＩＬ－１β）及び腫瘍壊死因子アルファ（tumor necrosis factor alpha、ＴＮＦα）などの炎症促進性サイトカインの産生を刺激することによって、並びにインターロイキン－２（interleukin-2、ＩＬ－２）などの抗炎症性サイトカインの産生を抑制することによって、ＭＳ患者単球由来マクロファージにおいて見出されるＬＰＡＲ１の活性化を介して炎症促進性応答を誘導することができることが、細胞アッセイにおいて確立されている。更に、ＭＳのマウス実験的自己免疫脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis、ＥＡＥ）モデルにおいて、ＬＰＡ１の遺伝子欠失によるＬＰＡシグナル伝達の遮断は、疾患の重篤度を減少させることが見出された（Ｆｒａｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．，２０２１，５８，４７０－４８２）。ミエリン鞘に対する炎症性免疫攻撃を弱めることは、ＭＳの治療への有効なアプローチを構成し得るが、損傷を受け、剥皮した軸索の髄鞘再形成を促進することは、別の魅力的なアプローチとなるであろう（Ｄｅｓｈｍｕｋｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１３，５０２，３２７－３３２）。これに関して、ニューロンの再ミエリン化は、内在性幹細胞である希突起膠細胞前駆細胞（oligodendrocyte precursor cell、ＯＰＣ）のミエリン産生希突起膠細胞への分化を駆動することによって達成することができる（Ｎａｊｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１５，５２２，２１６－２２０）。ＬＰＡＲ１は、ＯＰＣにおいて高度に発現されることが実証されている。更に、マウスにおけるＯＰＣ分化におけるＬＰＡＲ１の直接的な役割が確立されており、それによって、ＬＰＡＲ１の遺伝子ノックアウトが、マウス皮質における希突起膠細胞の濃縮、及びミエリンタンパク質陽性（myelin-protein positive、ＭＢＰ）細胞の過剰発現をもたらした（Ｌｏｒｒａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ，２０１７，「ＬＰＡ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｍｏｄｕｌａｔｅ ｏｌｉｇｏｄｅｎｄｒｏｃｙｔｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ａｎｄ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ」）。ＬＰＡ－ＬＰＡＲ１シグナル伝達軸は、軸索の脱髄（すなわち、炎症環境の促進）及び髄鞘再形成（すなわち、希突起膠細胞へのＯＰＣ分化の防止）の両方において重要な役割を果たすことが示されているので、強力かつ選択的なＬＰＡＲ１アンタゴニストの同定は、したがって、ＭＳ及び他の炎症性脱髄障害の治療に重要な関連性があるであろう。

【１４９０】

１．実験手順及び特性決定データ

本明細書に記載の反応で使用される化合物は、市販の化学物質及び／又は化学文献に記載された化合物から出発して、既知の有機合成技術に従って作製される。「市販の化学物質」は、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（Ｇｅｅｌ，Ｂｅｌｇｉｕｍ）、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ，ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｆｌｕｋａ）、Ａｐｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｌｔｄ．（Ｍｉｌｔｏｎ Ｐａｒｋ，ＵＫ）、Ａｒｋ Ｐｈａｒｍ，Ｉｎｃ．（Ｌｉｂｅｒｔｙｖｉｌｌｅ，ＩＬ）、Ａｖｏｃａｄｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｌａｎｃａｓｈｉｒｅ，Ｕ．Ｋ．）、ＢＤＨ Ｉｎｃ．（Ｔｏｒｏｎｔｏ，Ｃａｎａｄａ）、Ｂｉｏｎｅｔ（Ｃｏｒｎｗａｌｌ，Ｕ．Ｋ．）、Ｃｈｅｍｓｅｒｖｉｃｅ Ｉｎｃ．（Ｗｅｓｔ Ｃｈｅｓｔｅｒ，ＰＡ）、Ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、Ｃｒｅｓｃｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｈａｕｐｐａｕｇｅ，ＮＹ）、ｅＭｏｌｅｃｕｌｅｓ（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃｏ．（Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，ＰＡ）、Ｆｉｓｏｎｓ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（Ｌｅｉｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｌｏｇａｎ，ＵＴ）、ＩＣＮ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｃｏｓｔａ Ｍｅｓａ，ＣＡ）、Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（Ｃｏｒｎｗａｌｌ，Ｕ．Ｋ．）、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｗｉｎｄ

ham，NH）、Matrix Scientific，（Columbia，SC）、Maybridge Chemical Co. Ltd.（Cornwall，U.K.）、Parish Chemical Co.（Orem，UT）、Pfaltz&Bauer，Inc.（Waterbury，CN）、Polyorganix（Houston，TX）、Pierce Chemical Co.（Rockford，IL）、Riedel de Haen AG（Hanover，Germany）、Ryan Scientific，Inc.（Mount Pleasant，SC）、Spectrum Chemicals（Gardena，CA）、Sundia Meditech，（Shanghai，China）、TCI America（Portland，OR）、Trans World Chemicals，Inc.（Rockville，MD）、及びWuXi（Shanghai，China）を含む標準的な商業供給元から得られる。

【１４９１】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述している、又は調製について記載している記事への参照を提供している好適な参考書及び論文としては、例えば、「Synthetic Organic Chemistry，」New York：John Wiley&Sons，Inc.，１９８２、Sandler S.R. et al.，「Organic Functional Group Preparations，」2nd ed.，New York：Academic Press，１９８３、House，H.O.，「Modern Synthetic Reactions，」2nd ed.，Menlo Park：W.A.Benjamin，Inc.，１９７２、Gilchrist，T.L.，「Heterocyclic Chemistry，」2nd ed.，New York：Wiley，１９９２、March，J.，「Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanisms and Structure，」4th ed.，New York：Wiley，１９９２が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述している、又は調製について記載している記事への参照を提供している追加の好適な参考書及び論文としては、例えば、Fuhrhop，J.，Penzlin，G.，「Organic Synthesis：Concepts，Methods，Starting Materials，」2nd ed.，New York：Wiley，１９９４、Hoffman，R.V.，「Organic Chemistry，An Intermediate Text，」Oxford：Oxford University Press，１９９６、Larock，R.C.，「Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations，」2nd ed.，New York：Wiley，１９９９、Otera，J.，「Modern Carbonyl Chemistry，」New York：Wiley，２０００、Solomons，T.W.G.，「Organic Chemistry，」7th ed.，New York：Wiley，２０００、Stowell，J.C.，「Intermediate Organic Chemistry，」2nd ed.，New York：Wiley，１９９３、「Industrial Organic Chemicals：Starting Materials and Intermediates：An Ullmann’s Encyclopedia，」New York：Wiley，in 8 volumes、「Organic Reactions，」New York：Wiley，in over ５５ volumes、及び「Chemistry of Functional Groups，」New York：Wiley，in ７３ volumesが挙げられる。

【１４９２】

また、特定の反応物及び類似の反応物は、アメリカ化学会の化学情報検索サービスによって作成された既知の化学物質のインデックス（これは、ほとんどの公共図書館及び大学

図書館で利用可能である）、並びにオンラインデータベースにより同定される（詳細については、アメリカ化学会（ワシントンＤ．Ｃ．）まで問い合わせされたい）。既知ではあるがカタログでは知られていない化学物質は、カスタム化学合成会社によって任意に調製され、標準的な化学供給会社の多く（例えば、上記にリストされている会社）がカスタム合成サービスを提供している。本明細書に記載の化合物の医薬塩の調製及び選択に関する参考文献は、Ｓｔａｈｌ，Ｐ．Ｈ．，Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｃ．Ｇ．，「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ，」Ｚｕｒｉｃｈ：Ｖｅｒｌａｇ Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，２００２である。

【１４９３】

略語のリスト

上記及び本発明の説明全体を通して使用されるように、以下の略語は、特に明記されていない限り、以下の意味を有するものと理解されるべきである。

ＡＣＮ又はＭｅＣＮ アセトニトリル

ａｑ 水性

ＢＡＳＴ 三フッ化ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄

Ｂｕ ブチル

ＢＯＣ又はＢｏｃ ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート

ＢｒｅｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３ [（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）] パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート

ＢＳＡ ウシ血清アルブミン

ＣＤＩ １，１’－カルボニルジイミダゾール

ＣＨＯ チャイニーズハムスター卵巣

Ｃｙ シクロヘキシル

ｄｂａ ジベンジリデンアセトン

ＤＡＳＴ 三フッ化ジエチルアミノ硫黄

ＤＣＣ Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

ＤＣＥ ジクロロエタン（$ClCH_2CH_2Cl$）

ＤＣＭ ジクロロメタン（CH_2Cl_2）

ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡＰ ４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン

ＤＭＥ １，２－ジメトキシエタン

ＤＭＥＭ ダルベッコ改変イーグル培地

ＤＭＦ Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＡ Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＳＯ ジメチルスルホキシド

ＥＤＣ Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド

ｅｑｕｉｖ 当量

Ｅｔ エチル

ＥｔＯＨ エタノール

ＥｔＯＡｃ 酢酸エチル

ＦＢＳ ウシ胎児血清

ｈ 時間

ＨＡＴＵ １－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート

ＨＥＰＥＳ ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸

Ｈｅｘ ヘキサン

ＨＰＬＣ 高速液体クロマトグラフィー

ＬＣＭＳ又はＬＣ－ＭＳ 液体クロマトグラフィー－質量分析（ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ）

ＬＧ　脱離基
Ｍ　モル
ｍＣＰＢＡ　メタクロロ過安息香酸
Ｍｅ　メチル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分
ＭＳ　質量分光測定
ＮＭＩ　Ｎ－メチルイミダゾール
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
Ｐｄ／Ｃ　パラジウム炭素
ＰＧ　保護基
ＲＴ　室温
Ｔ３Ｐ　プロピルホスホン酸無水物
ＴＢＡＦ　フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＣＦＨ　クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　トリフルオロ酢酸無水物
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ｖ／ｖ　体積／体積
ｗ／ｗ　重量／重量
ＸａｎｔＰｈｏｓ　４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
ＸＰｈｏｓ　２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’４’６’－トリイソプロピルビフェニル
ＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅ　（ジエチルアミノ）ジフルオロスルホニウムテトラフルオロボレート

【１４９４】

一般的な合成スキーム

本開示の式（Ｉ）の化合物は、例えば、ＣＤＩ、ホスゲン、トリホスゲンなどの適切な「Ｃ＝Ｏ」源、及びピリジン、ＴＥＡ、ＤＩＥＡ、水素化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、一級（ヘテロ）アリールアミン（１）又はその対応する（ヘテロ）アリールアンモニウム塩と、二級（ヘテロ）アリールアミン（２）又はその対応する（ヘテロ）アリールアンモニウム塩との結合から調製され得る（スキーム１）。２つのアミンカップリングパートナーの反応性に依存して、アミン（１）又はアミン（２）のいずれかを上記の「Ｃ＝Ｏ」供給源及び塩基と最初に反応させて、他のアミンカップリングパートナーの添加の前に、必要な塩化カルバモイル、カルバモイルイミダゾール、又はイソシアネート中間体を送達することが有利であり得る。いくつかの場合では、最終的な尿素結合の形成は、ＤＭＡＰ、新たに活性化されたモレキュラーシーブ、熱などのアクチベータの添加によって促進することができる。

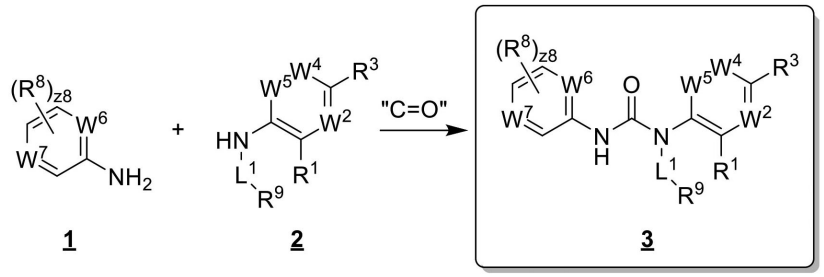
【１４９５】

スキーム１

【１４９６】

【化８７７】

式(I)



得られた尿素（３）は、それ自体が式（Ｉ）の化合物であり得、式（Ｉ）の別の化合物を送達するために、当業者に既知の合成方法論を使用して更に官能化することができる。このような変換の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：

（ａ）水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどの好適な試薬による、（３）に存在するエステルの加水分解、

（ｂ）湿った硫酸、湿った塩酸、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムなどの好適な試薬による、（３）に存在するニトリルの加水分解、

（ｃ）酸化ジブチルスズ（ＩＶ）、プロトン酸、熱などの好適な促進剤の存在下での、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムアジドなどの好適なアジドによる、（３）に存在するニトリルの付加環化、

（ｄ）ＴＥＡ、ピリジン、水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの好適な塩基の存在下での、塩化アシル、クロロホルメート、塩化カルバモイル、塩化スルホニル、ハロゲン化アルキル、イソシアネートなどの好適な求電子試薬を用いた、（３）に存在するマスクされていないアミン又はアルコール（当業者に既知の条件を使用してマスキング基を除去した後に明らかになった）のキャッピング、

（ｅ）ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、Ｔ３Ｐなどの好適なカップリング試薬及びＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ＮＭＩなどの好適な塩基の存在下での、（３）に存在するマスクされていないアミン（当業者に既知の条件を使用してマスキング基を除去した後に明らかになった）と、適切に官能化されたカルボン酸とのカップリング、

（ｆ）ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、Ｔ３Ｐなどの好適なカップリング試薬及びＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ＮＭＩなどの好適な塩基の存在下での、（３）に存在するマスクされていないカルボン酸（当業者に既知の条件を使用してマスキング基を除去した後に明らかになった）と、適切に官能化されたアミンとのカップリング、

（ｇ）Ｐｄ／Ｃ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$などの好適な触媒、及び水素ガス、重水素ガスなどの好適な還元剤の存在下での、（３）に存在するアルケン若しくはアルキンの水素化及び／又は（３）に存在するハロゲン化（ヘテロ）アリールの水素化分解、

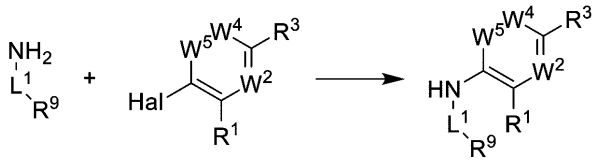
（ｈ）有機リチウム、グリニャール試薬、有機亜鉛酸塩、有機ケイ素試薬などの好適な有機金属試薬と、（３）に存在するマスクされていないケトン又はアルデヒド（当業者に既知の条件を用いてマスキング基を除去した後に明らかになった）の反応、

（ｉ）ＤＡＳＴ、ＢＡＳＴ、ＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅなどの好適な試薬を用いた、（３）に存在するマスクされていないケトン、アルデヒド、又はアルコール（当業者に既知の条件を使用してマスキング基を除去した後に明らかになった）のデオキシフッ素化、

（ｊ）ボラン、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤による、（３）に存在するマスキングされていないカルボン酸、ケトン又はアルデヒド（当業者に既知の条件を用いてマスキング基を除去した後に明らかになった）の還元、

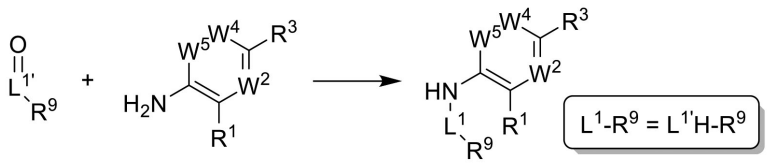
（ｋ）シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤、及び酢酸、チタン（ＩＶ）イソプロポキシドなどの好適な添加剤の存在下での、適切に官能化されたアミンを用いた、（３）に存在するマスクされていないケトン又はアルデヒド（当業者に既知の条件を使用してマスキング基を除去した後に明らかにな

った）の還元的アミノ化、
（ｌ）酢酸、熱などの好適なアクチベータの存在下での、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、ヨウ素などの好適なハロゲン源を用いた、（３）に存在する（ヘテロ）アレーンのハロゲン化、
（ｍ）パラジウム触媒、鉄触媒、ニッケル触媒などの好適な促進剤、及びトリエチルアミン、炭酸セシウム、リン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなどの好適な塩基の存在下での、（好適な有機スズ試薬、有機ホウ素試薬、有機ケイ素試薬、有機亜鉛試薬などと、３）に存在する（ヘテロ）アリールハライドのカップリング、
（ｎ）好適な酸化剤、例えば、オキソン、ｍＣＰＢＡなどによる、（３）に存在するヘテロアレーンの酸化、並びに
（ｏ）ＣｈｉｒａｌＰＡＫ　ＩＦ、ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ａｍｙｌｏｓｅ　ＳＡ、ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　ＳＢなどの適切なキラルカラムを利用する、立体異性体の混合物の、その立体化学的に濃縮された成分への分離。
【１４９７】
ある特定の実施形態について、当業者は、パラジウム触媒、銅触媒などの促進剤、及びリン酸カリウム、ＴＥＡ、カリウムビス（トリメチルシリル）アミドなどの塩基の存在下で、適切に官能化されたアミン（４）と適切に官能化された（ヘテロ）アリールハロゲン化物（５）とのバックワルド・ハートウィッグカップリングによって、スキーム１に示されるカップリングに使用される二級（ヘテロ）アリールアミン（２）にアクセスすることができる（スキーム２）。
【１４９８】
スキーム２
【１４９９】
【化８７８】



4　　5　　2

ある特定の実施形態について、スキーム１に示されるカップリングに使用される二級（ヘテロ）アリールアミン（２）は、代わりに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤及び酢酸、チタン（ＩＶ）イソプロポキシドなどの好適な添加剤の存在下で、適切に官能化されたアルデヒド又はケトン（６）と適切に官能化された（ヘテロ）アリールアミン（７）との還元的アミノ化からアクセスできる（スキーム３）。
【１５００】
スキーム３
【１５０１】
【化８７９】



6　　7　　2

ある特定の実施形態について、例えば、必要な開始物質のより大きなアクセス可能性又は必要な結合形成が進行するより大きな容易性に起因して、Ｒ１基の導入を遅らせることが有利であり得る。これらの事例では、二級ハロ（ヘテロ）アリールアミン（９）は、そ

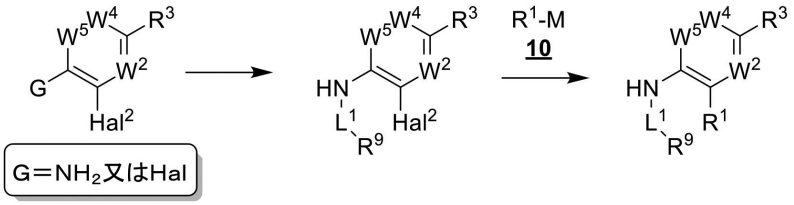
れ自体、ハロ（ヘテロ）アレーン（８）から先に開示された戦略を使用して合成され、当業者に既知の条件を使用して、適切に官能化された有機金属試薬（１０）とのその金属触媒クロスカップリングによって、二級（ヘテロ）アリールアミン（２）に変換することができる（スキーム４）。特定の場合では、（９）の（２）への変換は、（１０）との最初の金属触媒クロスカップリング、続いて中間アルケン又はアルキンの水素化を含む２段階シーケンスを必要とする可能性がある。

【１５０２】

スキーム４

【１５０３】

【化８８０】



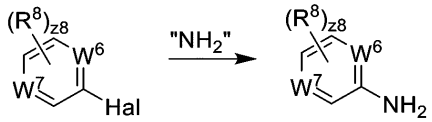
スキーム１に示されるカップリングに使用される一級（ヘテロ）アリールアミン（１）が市販されていないある特定の実施形態について、それは、より容易に入手可能な（ヘテロ）アリールハロゲン化物（１１）から、ベンゾフェノンイミン、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、アンモニアなどの適切な「ＮＨ２」源とのそのバックワルド・ハートウィッグカップリング、続いて、適切な場合、脱マスキングステップによって調製され得る（スキーム５）。

【１５０４】

スキーム５

【１５０５】

【化８８１】



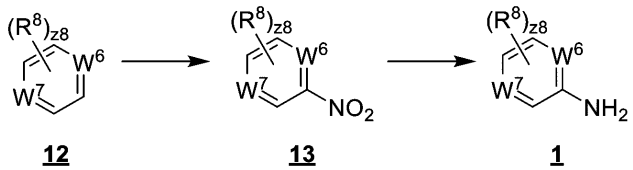
あるいは、（ヘテロ）アレーン（１２）における既存の電子及び／又は立体決定基が位置選択的ニトロ化事象を可能にする事例では、一級（ヘテロ）アリールアミン（１）へのその変換は、当業者に既知の条件を使用して中間ニトロ（ヘテロ）アレーン（１３）の還元に続いて容易に完了することができる（スキーム６）。

【１５０６】

スキーム６

【１５０７】

【化８８２】



上記の一般的な合成スキームは、例示的な方法で記載されており、制限されることなく記載した性質を有することを意図している。以下の実施例で提供される試薬の多くは、他

の好適な試薬で置き換えることができることも理解されよう（例えば、Ｆｉｅｓｅｒ，Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．，「Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　ｏｆ　Ｒｅａｇｅｎｔｓ　ｆｏｒ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，」２ｎｄ　ｅｄ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ，２００９を参照されたい）。加えて、溶媒の選択、反応の温度、体積及び反応時間などの条件は、依然として所望の化合物を生成しながら変化し得ることが理解されよう。本明細書で提供される化学構造、置換基、誘導体、中間体及び／又は合成に関連するものを含むがこれらに限定されないそのような変更及び修正は、その精神及び範囲から逸脱することなく行うことができる。

【１５０８】

実施例

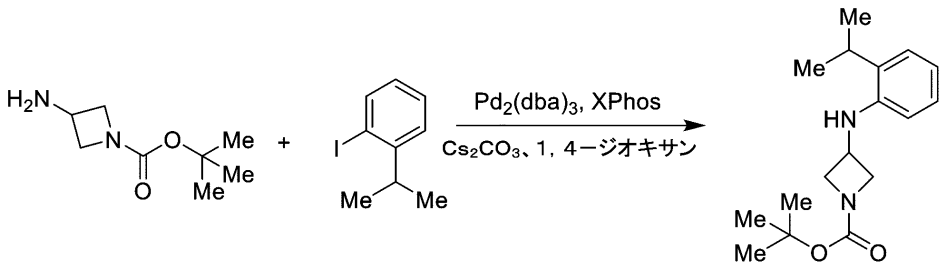
別段の定めがない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給元から受け取ったまま使用した。水分及び／又は酸素に敏感な合成変換のために、無水溶媒及びオーブン乾燥ガラス品を使用した。収率は最適化されていなかった。反応時間はおおよそのものであり、最適化されていなかった。カラムクロマトグラフィーは、特に断りのない限り、シリカゲル上で実行した。

【１５０９】

中間アミン１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製

【１５１０】

【化８８３】



中間アミン1

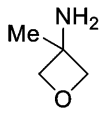
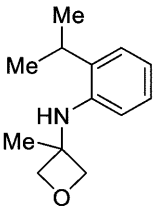
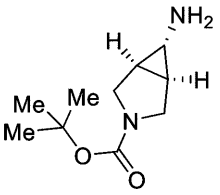
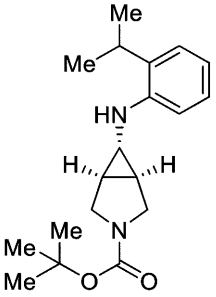
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノアゼチジン－１－カルボキシレート（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ヨード－２－イソプロピルベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．１２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸セシウム（８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．２Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる紫色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージ（ｓｕｂｓｕｒｆａｃｅ ｐｕｒｇｉｎｇ）して脱酸素した後、反応容器をしっかりと密封し、１００℃で２４時間加熱した。結果として生じる暗褐色懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→７：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（４４％収率）。

【１５１１】

ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノアゼチジン－１－カルボキシレートを必要な市販のアミンに置換した以外は中間アミン１と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５１２】

【表１】

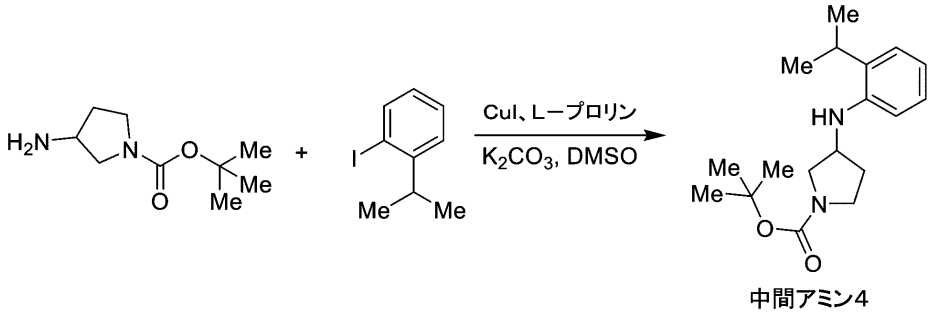
開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン２	 Combi-Blocks	 中間アミン３

【１５１３】

中間アミン４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【１５１４】

【化８８４】



中間アミン4

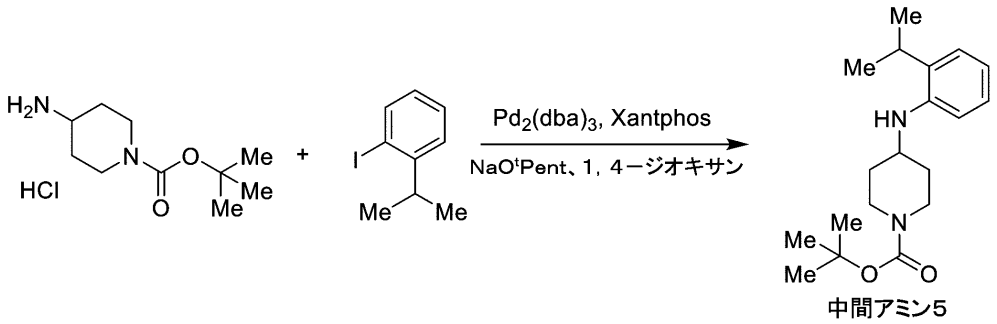
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピロリジン－１－カルボキシレート（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ヨード－２－イソプロピルベンゼン（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、Ｌ－プロリン（０．３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸カリウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＳＯ（０．２５Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる灰色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、１００℃で４８時間加熱した。結果として生じる懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→７：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（３３％収率）。

【１５１５】

中間アミン５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【１５１６】

【化８８５】



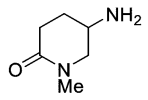
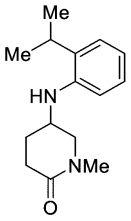
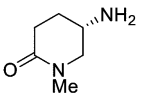
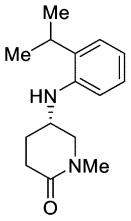
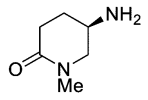
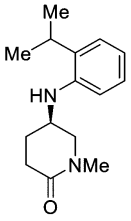
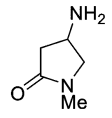
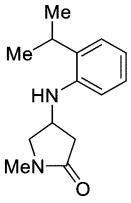
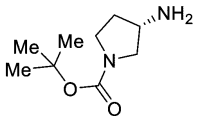
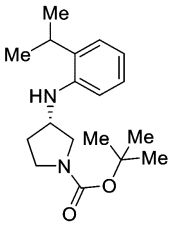
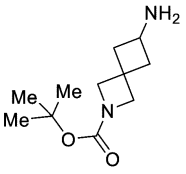
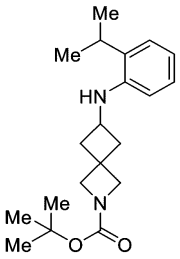
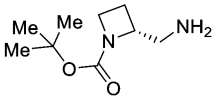
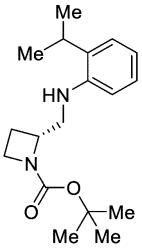
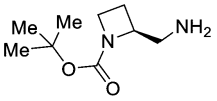
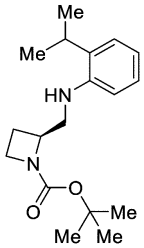
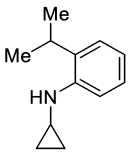
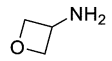
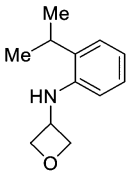
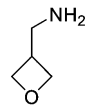
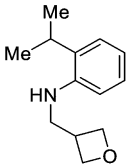
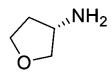
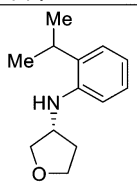
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート塩酸塩（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ヨード－２－イソプロピルベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１５Ｍ）中で合わせた。結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、１００℃で４８時間加熱した。結果として生じる暗褐色懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（８４％収率）。

【１５１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート塩酸塩を必要な市販のアミンに置換した以外は中間アミン５と同様の方法で、以下のアミンを調製した。中間アミン２７、中間アミン２８、中間アミン３１、中間アミン３２、中間アミン３３、中間アミン３４、中間アミン３５、中間アミン３６、中間アミン３７、中間アミン３８、中間アミン３９、中間アミン４０、中間アミン４１、中間アミン４２、中間アミン４３、中間アミン４４、中間アミン４５、中間アミン４６、中間アミン４７、中間アミン４８、中間アミン４９、及び中間アミン５０の合成のために、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド及び１，４－ジオキサンも、それぞれカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及びトルエンで置き換えた。中間アミン５１、中間アミン５２、中間アミン１２１、及び中間アミン１２２の合成のために、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシドも炭酸セシウム（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で置き換えた。

【１５１８】

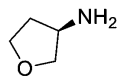
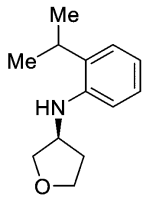
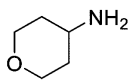
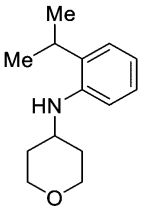
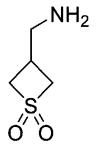
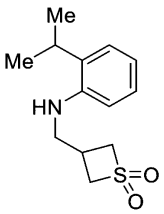
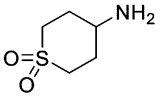
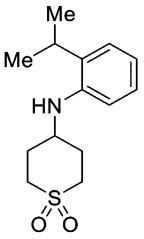
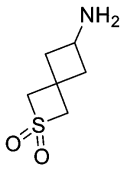
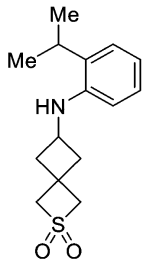
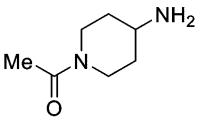
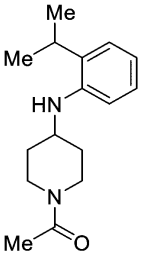
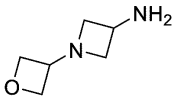
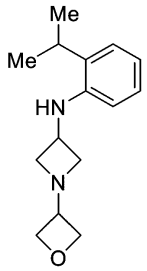
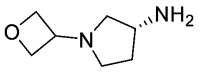
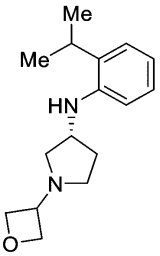
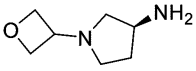
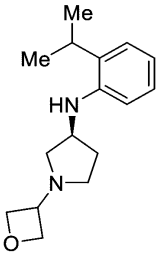
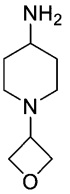
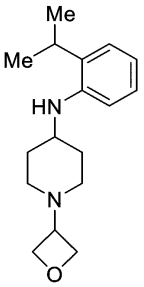
【表２－１】

開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン６	 BioFine International	 中間アミン７
 BioFine International	 中間アミン８	 Combi-Blocks	 中間アミン９
 Combi-Blocks	 中間アミン１０	 Combi-Blocks	 中間アミン１１
 Combi-Blocks	 中間アミン１２	 Combi-Blocks	 中間アミン１３
Combi-Blocks	 中間アミン１４	 Combi-Blocks	 中間アミン１５
 Combi-Blocks	 中間アミン１６	 Combi-Blocks	 中間アミン１７

【１５１９】

【表２－２】

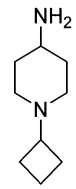
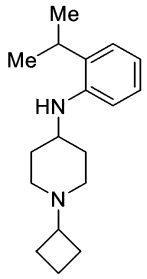
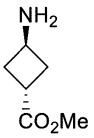
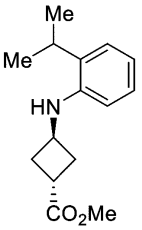
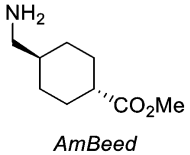
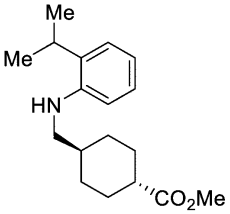
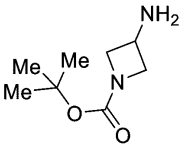
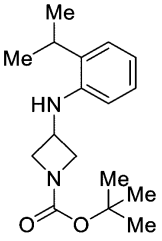
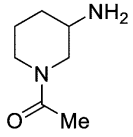
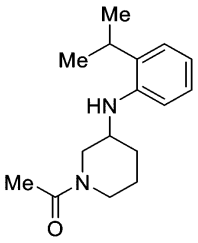
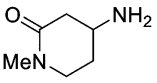
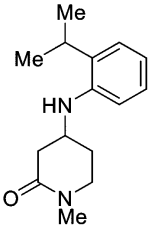
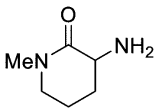
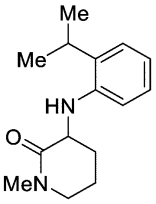
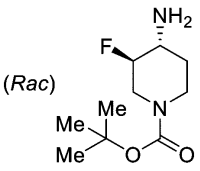
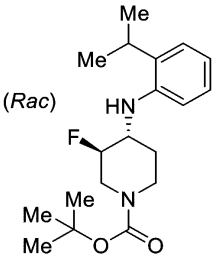
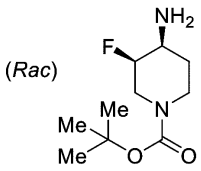
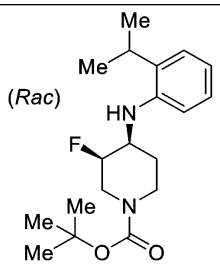
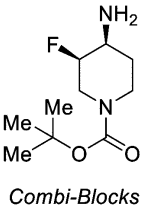
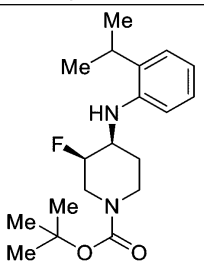
（上記表の続き）

開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン１８	 Combi-Blocks	 中間アミン１９
 Enamine	 中間アミン２０	 Combi-Blocks	 中間アミン２１
 Combi-Blocks	 中間アミン２２	 Combi-Blocks	 中間アミン２３
 Pharmablock	 中間アミン２４	 Pharmablock	 中間アミン２５
 Pharmablock	 中間アミン２６	 Pharmablock	 中間アミン２７

【１５２０】

【表２－３】

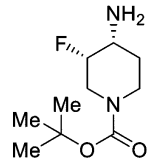
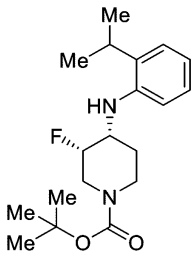
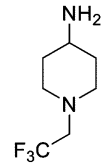
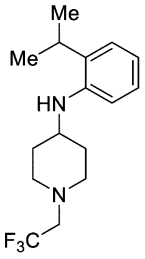
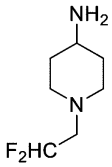
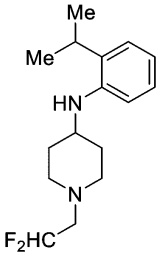
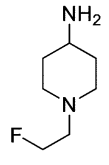
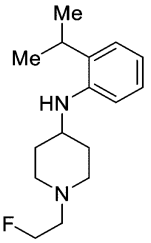
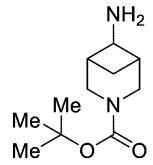
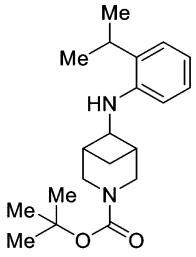
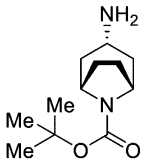
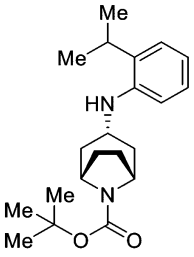
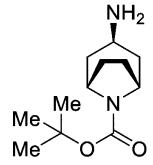
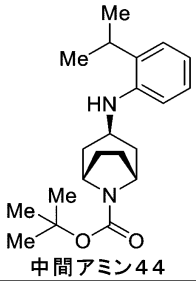
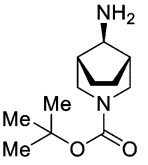
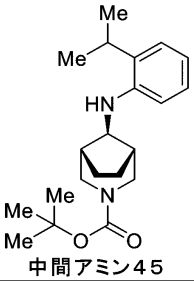
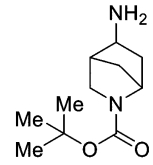
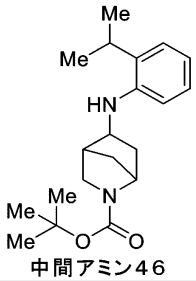
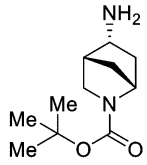
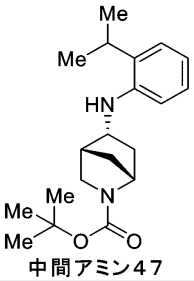
（上記表の続き）

開始物質	製品	開始物質	製品
 Enamine	 中間アミン２８	 Synthonix	 中間アミン２９
 AmBeed	 中間アミン３０	 Combi-Blocks	 中間アミン３１
 Combi-Blocks	 中間アミン３２	 Combi-Blocks	 中間アミン３３
 Combi-Blocks	 中間アミン３４	 Pharmablock	 中間アミン３５
 Pharmablock	 中間アミン３６	 Combi-Blocks	 中間アミン３７

【１５２１】

【表２－４】

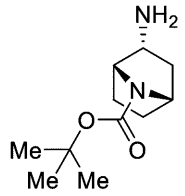
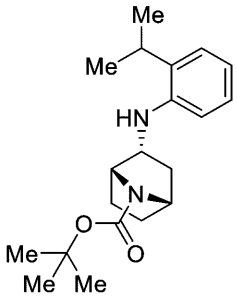
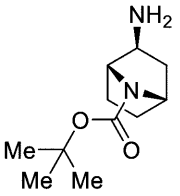
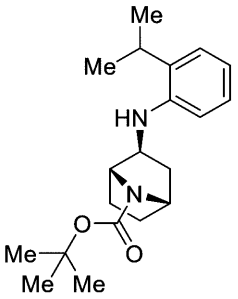
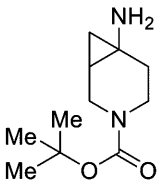
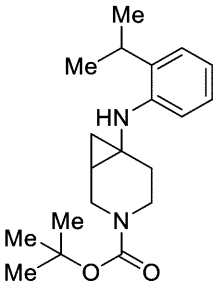
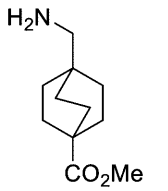
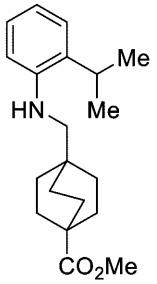
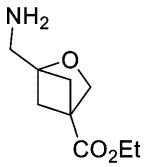
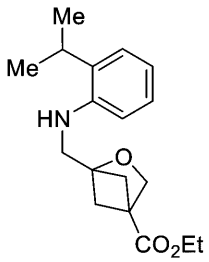
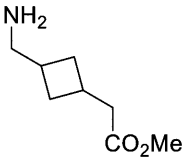
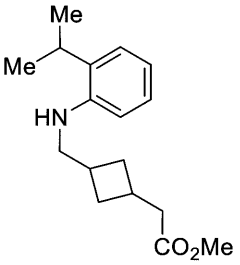
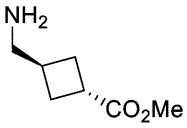
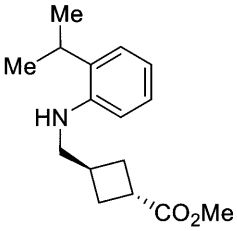
（上記表の続き）

開始物質	製品	開始物質	製品
 Pharmablock	 中間アミン３８	 Combi-Blocks	 中間アミン３９
 Combi-Blocks	 中間アミン４０	 Combi-Blocks	 中間アミン４１
 Pharmablock	 中間アミン４２	 Pharmablock	 中間アミン４３
 Pharmablock	 中間アミン４４	 Pharmablock	 中間アミン４５
 Enamine	 中間アミン４６	 Pharmablock	 中間アミン４７

【１５２２】

【表２－５】

（上記表の続き）

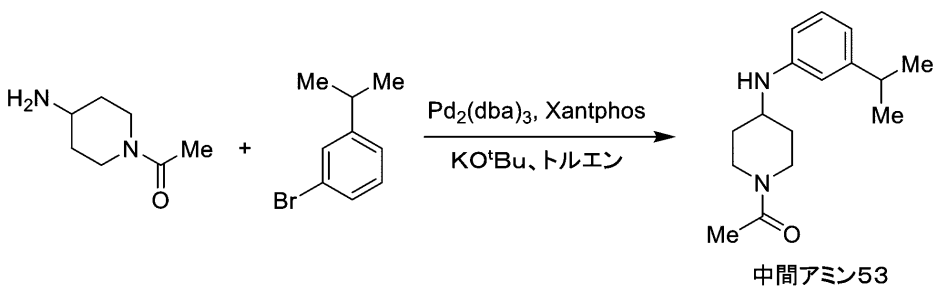
開始物質	製品	開始物質	製品
 Pharmablock	 中間アミン４８	 Pharmablock	 中間アミン４９
 Pharmablock	 中間アミン５０	 Combi-Blocks	 中間アミン５１
 Enamine	 中間アミン５２	 Enamine	 中間アミン１２１
 Enamine	 中間アミン１２２		

【１５２３】

中間アミン５３：１－（４－（（３－イソプロピルフェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５２４】

【化８８６】



中間アミン53

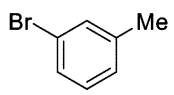
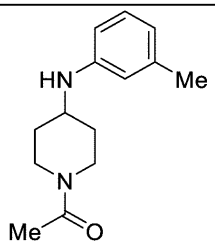
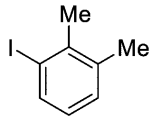
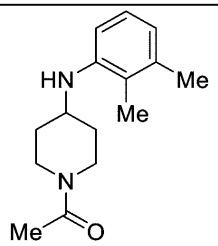
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、１－（４－アミノピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ブロモ－３－イソプロピルベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をトルエン（０．１９Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、１００℃で２時間加熱した。結果として生じる懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ→１０：１（ｖ／ｖ）ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色固体として得た（３１％収率）。

【１５２５】

１－ブロモ－３－イソプロピルベンゼンを必要な市販のハロゲン化アリールに置換した以外は中間アミン５３と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５２６】

【表３】

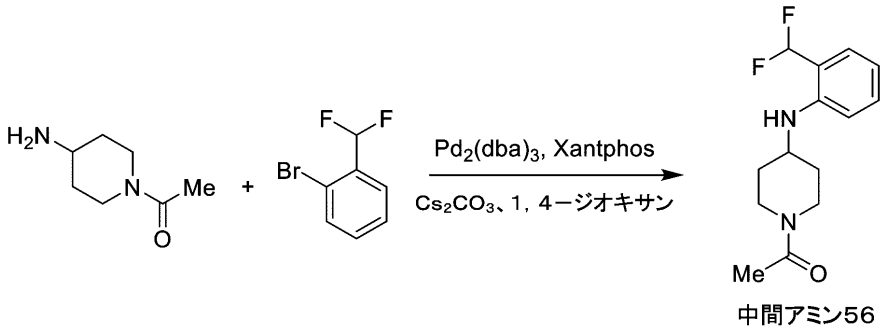
開始物質	製品	開始物質	製品
 *Combi-Blocks*	 中間アミン５４	 *Combi-Blocks*	 中間アミン５５

【１５２７】

中間アミン５６：１－（４－（（２－（ジフルオロメチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５２８】

【化８８７】



中間アミン56

マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、１－（４－アミノピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１４Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次い

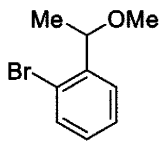
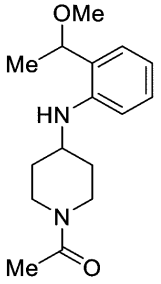
で、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、８０℃で１６時間加熱した。結果として生じる懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、３：１（ｖ／ｖ）ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ））によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（３９％収率）。

【１５２９】

１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ベンゼンを必要な市販のハロゲン化アリールに置換した以外は、中間アミン５６と同様の方法で以下のアミンを調製した。

【１５３０】

【表４】

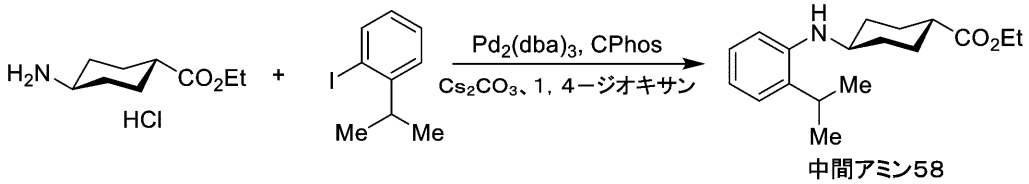
開始物質	製品
 国際公開第2017／87837号	 中間アミン５７

【１５３１】

中間アミン５８：ｔｒａｎｓ－エチル４－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレートの調製

【１５３２】

【化８８８】



中間アミン58

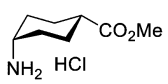
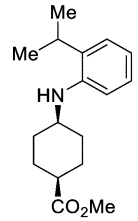
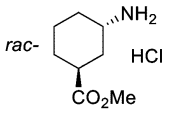
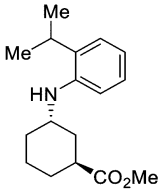
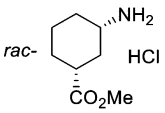
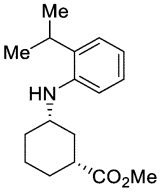
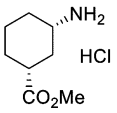
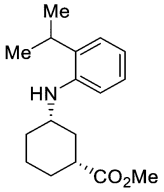
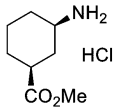
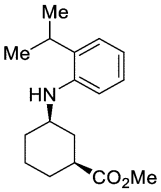
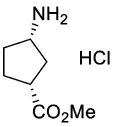
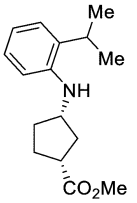
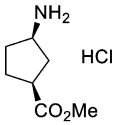
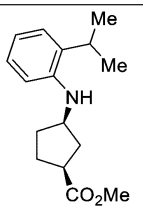
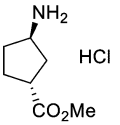
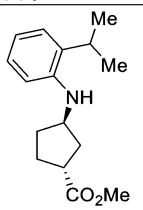
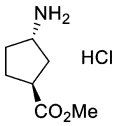
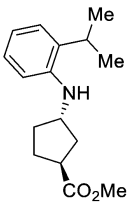
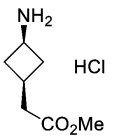
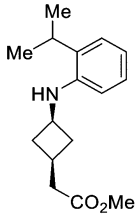
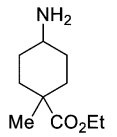
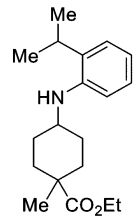
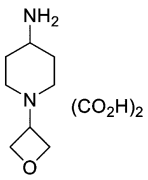
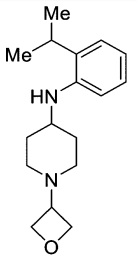
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、ｔｒａｎｓ－エチル４－アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩（１当量、ＣｈｅｍＳｃｅｎｅ）、１－ヨード－２－イソプロピルベンゼン（１．４当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、２－シクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸セシウム（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１２Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる紫色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で４８時間加熱した。結果として生じる橙褐色懸濁液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次いで、このようにして得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、木炭で処理し、セライト床を通して濾過し、真空中で濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を山吹色油として得た（６７％収率）。

【１５３３】

ｔｒａｎｓ－エチル４－アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩を必要な市販のアミンに置換した以外は中間アミン５８と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５３４】

【表５】

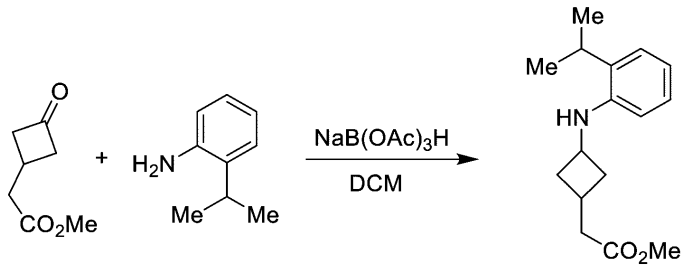
開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン５９	 Combi-Blocks	 中間アミン６０
 Pharmablock	 中間アミン６１	 Enamine	 中間アミン１５２
 Enamine	 中間アミン１５３	 Ambeed	 中間アミン１５６
 Ambeed	 中間アミン１５７	 Ambeed	 中間アミン１５８
 Ambeed	 中間アミン１５９	 Enamine	 中間アミン１６０
 Pharmablock	 中間アミン１６１	 Pharmablock	 中間アミン１６２

【１５３５】

中間アミン６２：メチル２－（３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）シクロブチル）アセテートの調製

【１５３６】

【化８８９】



中間アミン62

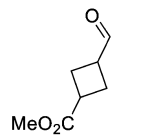
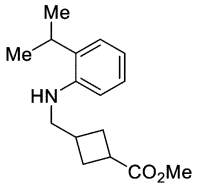
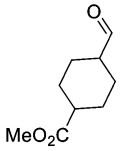
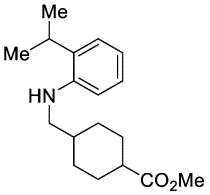
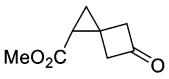
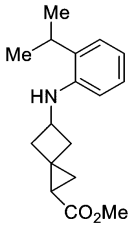
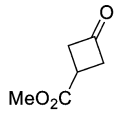
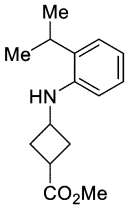
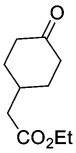
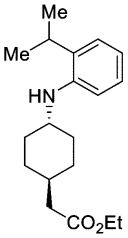
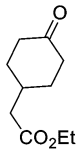
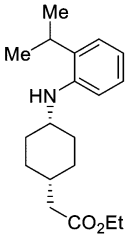
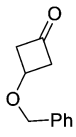
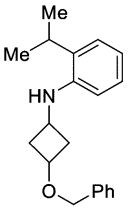
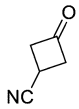
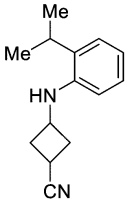
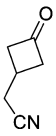
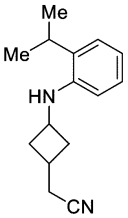
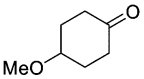
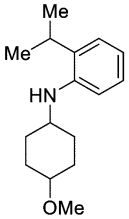
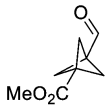
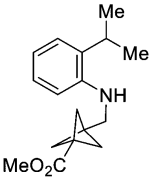
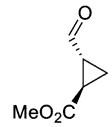
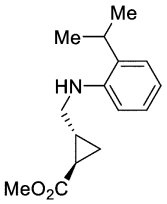
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ジクロロメタン（０．８６Ｍ）中で２－イソプロピルアニリン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びメチル２－（３－オキソシクロブチル）アセテート（１．１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）を合わせた。次いで、この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる懸濁液を室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により更に精製して、標題化合物をシス及びトランス異性体の分離不可能な混合物として得た（５５％収率）。

【１５３７】

メチル２－（３－オキソシクロブチル）アセテートを必要な市販のケトン／アルデヒドに置換した以外は中間アミン６２と同様にして、以下のアミンを調製した。中間アミン６５、中間アミン７０、中間アミン７１、及び中間アミン７３の合成のために、酢酸（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び新たに活性化した４Åモレキュラーシーブも添加剤として含めた。中間アミン６７及び中間アミン６８の調製のために、これらの２つのジアステレオマーをカラムクロマトグラフィーによって分離した。同様に、中間アミン１４０及び中間アミン１４１の調製について、これらの２つのジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーによって分離可能であった。中間アミン１４６の合成のために、２－イソプロピルアニリン（１当量）もまた、２－ｔｅｒｔ－ブチルアニリン（1当量、ＴＣＩ）に置換した。中間アミン１４７の合成のために、２－イソプロピルアニリン（１当量）も２－シクロプロピルアニリン（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。

【１５３８】

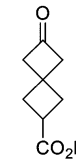
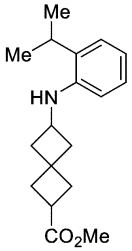
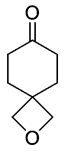
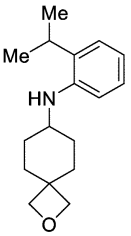
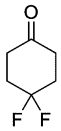
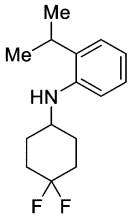
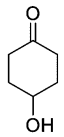
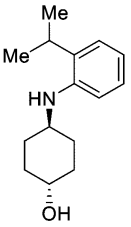
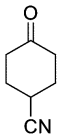
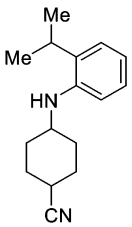
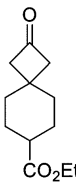
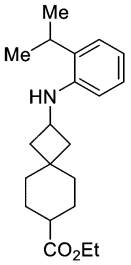
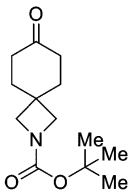
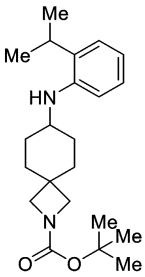
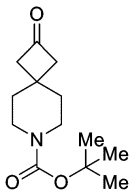
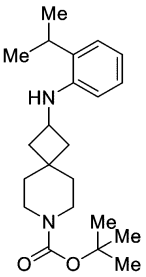
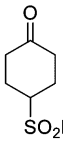
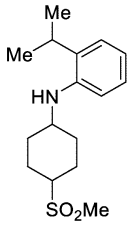
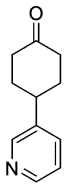
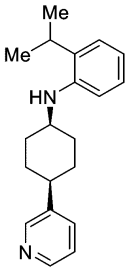
【表６－１】

開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン６３	 AmBeed	 中間アミン６４
 Enamine	 中間アミン６５	 Pharmablock	 中間アミン６６
 Combi-Blocks	 中間アミン６７	 Combi-Blocks	 中間アミン６８
 Pharmablock	 中間アミン６９	 Synthonix	 中間アミン７０
 Combi-Blocks	 中間アミン７１	 Combi-Blocks	 中間アミン７２
 AChemBlock	 中間アミン７３	 AstaTech	 中間アミン１２３

【１５３９】

【表６－２】

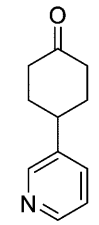
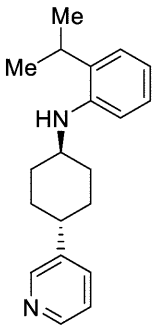
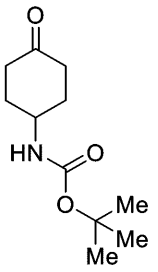
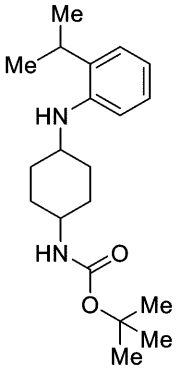
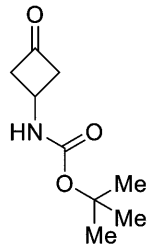
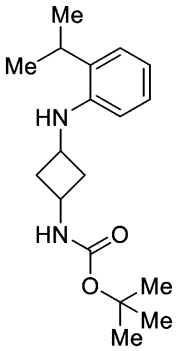
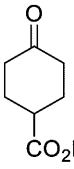
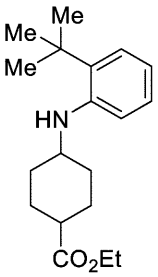
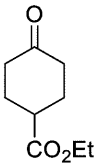
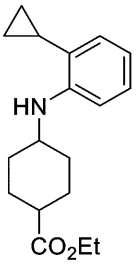
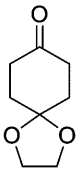
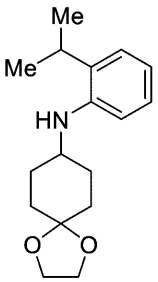
（上記表の続き）

開始物質	製品	開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン１２４	 Combi-Blocks	 中間アミン１２６
 Combi-Blocks	 中間アミン１２７	 Combi-Blocks	 中間アミン１２９
 Combi-Blocks	 中間アミン１３０	 Pharmablock	 中間アミン１３１
 Combi-Blocks	 中間アミン１３２	 Combi-Blocks	 中間アミン１３４
 Combi-Blocks	 中間アミン１３８	 AstaTech	 中間アミン１４０

【１５４０】

【表６－３】

（上記表の続き）

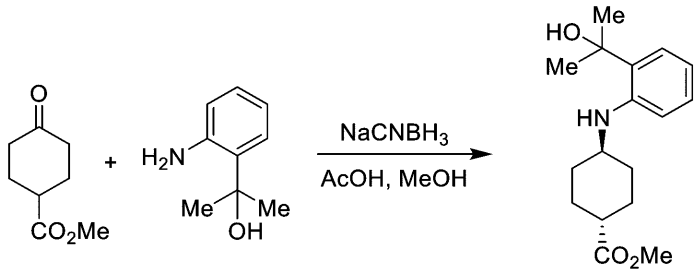
開始物質	製品	開始物質	製品
 AstaTech	 中間アミン１４１	 Combi-Blocks	 中間アミン１４４
 Combi-Blocks	 中間アミン１４５	 Combi-Blocks	 中間アミン１４６
 Combi-Blocks	 中間アミン１４７	 Combi-Blocks	 中間アミン１４８

【１５４１】

中間アミン１４９：メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレートの調製

【１５４２】

【化８９０】



中間アミン149

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－（２－アミノフェニル）プロパン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びメチル４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（１．４当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を、メ

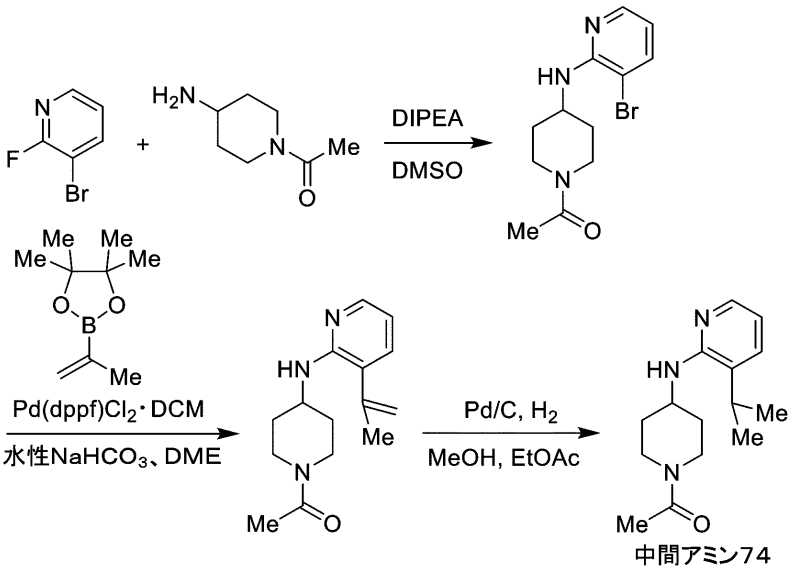
タノール及び氷酢酸の５：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１４Ｍ）中で合わせた。次いで、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる懸濁液を室温で１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機層を分離し、飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$及びブラインで連続して洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によって更に精製して、表題化合物を溶出がより遅い異性体として得た（２２％収率）。

【１５４３】

中間アミン７４：１－（４－（（３－イソプロピルピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５４４】

【化８９１】



中間アミン74

【１５４５】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、３－ブロモ－２－フルオロピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－（４－アミノピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１．３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を、ジメチルスルホキシド（０．３３Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる溶液を１２０℃で１０時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物のカラムクロマトグラフィーによる精製（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ→ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ）により、１－（４－（（３－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを黄褐色固体として得た（４１％収率）。

【１５４６】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、前のステップからの１－（４－（（３－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロプ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３当量、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び重炭酸ナトリウム（３当量、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ

）を、１，２－ジメトキシエタン及び水の２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１Ｍ）中で合わせた。結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、８５℃で１０時間加熱した。暗褐色になった懸濁液を室温まで冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物のカラムクロマトグラフィーによる精製（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ→ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ）により、１－（４－（（３－（プロプ－１－エン－２－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを黄褐色固体として得た（８３％収率）。

【１５４７】

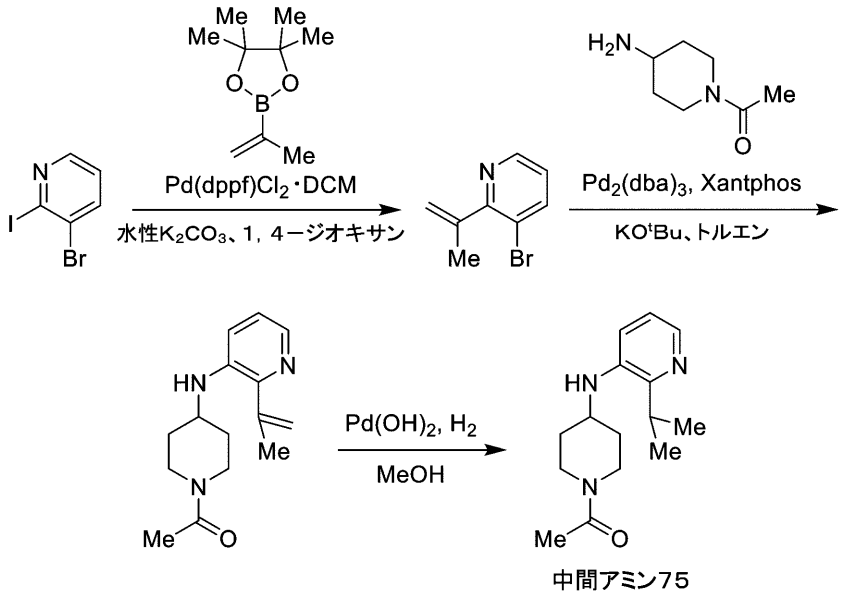
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－（４－（（３－（プロプ－１－エン－２－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１当量）を酢酸エチル及びメタノールの１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０６Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で３０分間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を発泡体として得た（９６％収率）。

【１５４８】

中間アミン７５：１－（４－（（２－イソプロピルピリジン－３－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５４９】

【化８９２】



中間アミン75

【１５５０】

ステップ１：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、１，４－ジオキサン及び水の５：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１２Ｍ）中で、３－ブロモ－２－ヨードピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．５当量、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、炭酸カリウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（０．１当量、Ｓｉｇ

ｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、６０℃で２時間加熱した。暗褐色になった懸濁液を室温まで冷却し、水で更に希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ→９：１（ｖ／ｖ）ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）によって、このようにして得られた粗生成物を精製して、３－ブロモ－２－（プロプ－１－エン－２－イル）ピリジンを赤色固体として得た（６７％収率）。

【１５５１】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからの３－ブロモ－２－（プロプ－１－エン－２－イル）ピリジン（１当量）、１－（４－アミノピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をトルエン（０．１５Ｍ）中で合わせた。結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、１００℃で２時間加熱した。結果として生じる暗褐色懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ→９：１（ｖ／ｖ）ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）により精製して、１－（４－（（２－（プロパ－１－エン－２－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを赤色固体として得た（収率６１％）。

【１５５２】

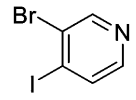
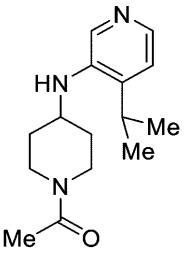
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－（４－（（２－（プロプ－１－エン－２－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１当量）をメタノール（０．０４１Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、水酸化パラジウム（ＩＩ）（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．１当量）の前に窒素で１０分間サブ表面パージするステップとＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で１時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。濾液の真空中での濃縮及びこのようにして得られた粗生成物のカラムクロマトグラフィーによる精製（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ→ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ）により、表題化合物を赤色油として得た（７４％収率）。

【１５５３】

３－ブロモ－２－ヨードピリジンを必要な市販のハロゲン化（ヘテロ）アリールに置換した以外は中間アミン７５と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５５４】

【表７】

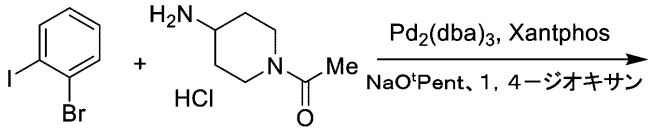
開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン７６

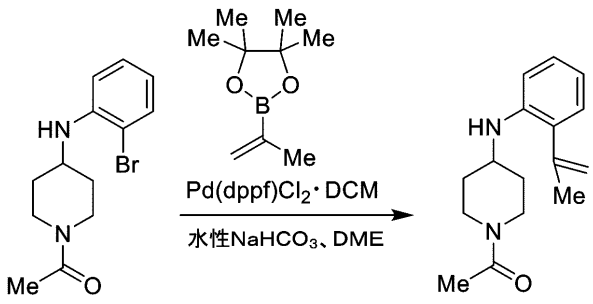
【１５５５】

中間アミン７７：１－（４－（（２－（プロプ－１－エン－２－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５５６】

【化８９３】





中間アミン77

【１５５７】

ステップ１：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、１－（４－アミノピペリジン－１－イル）エタン－１－オン塩酸塩（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１－ブロモ－２－ヨードベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド（３．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１７Ｍ）中で合わせた。結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、１００℃で５時間加熱した。結果として生じる暗褐色懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、１－（４－（（２－ブロモフェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを黄色固体として得た（７７％収率）。

【１５５８】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、前のステップからの１－（４－（（２－ブロモフェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１当量）、４，４，５，５－テトラメチ

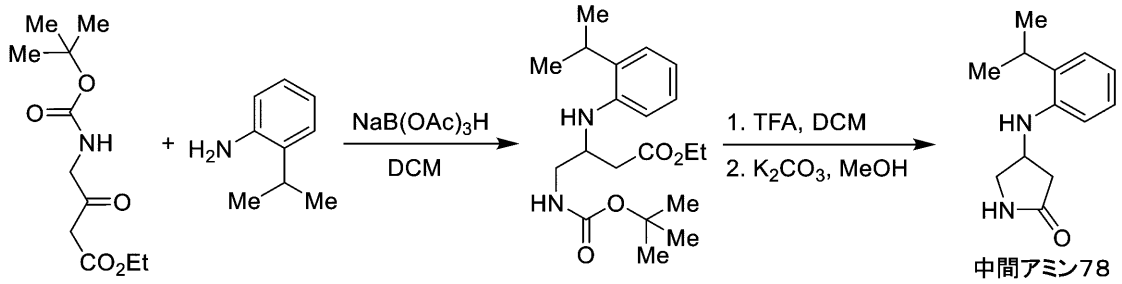
ル－２－（プロプ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．７当量、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（０．０９当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び重炭酸ナトリウム（２．８当量、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を、１，２－ジメトキシエタン及び水の２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０９Ｍ）中で合わせた。結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、８５℃で１８時間加熱した。暗褐色になった懸濁液を室温まで冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ→ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄褐色固体として得た（６７％収率）。

【１５５９】

中間アミン７８：４－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）ピロリジン－２－オンの調製

【１５６０】

【化８９４】



中間アミン78

【１５６１】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ジクロロメタン（０．４９Ｍ）中で２－イソプロピルアニリン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－オキソブタン酸エチル（１．１当量、Ａｍｂｅｅｄ）を合わせた。次いで、この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる懸濁液を室温で１０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により更に精製して、エチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）ブタノエートを橙色油として得た（８．４％収率）。

【１５６２】

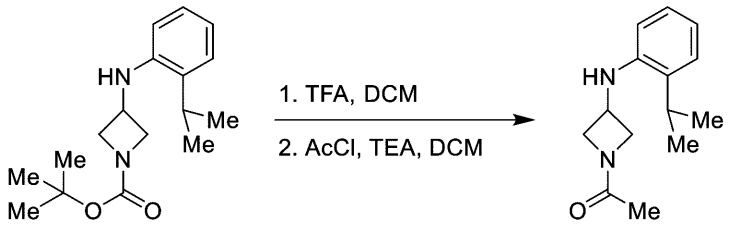
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのエチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）ブタノエート（１当量）をジクロロメタン（０．０６２Ｍ）中に溶解した。次いで、この黄色溶液にトリフルオロ酢酸（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、更にトルエンと共沸させた。次いで、結果として生じる残留物及び炭酸カリウム（４当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をアセトニトリル及びメタノール（０．２１Ｍ）の５：１（ｖ／ｖ）溶液中で合わせ、６８℃で２０分間加熱した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を更に水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄褐色固体として得た（＞９９％収率）。

【１５６３】

中間アミン７９：１－（３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オンの調製

【１５６４】

【化８９５】



中間アミン31　　中間アミン79

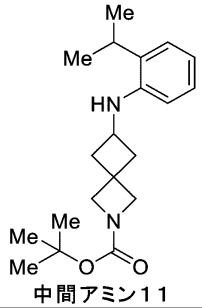
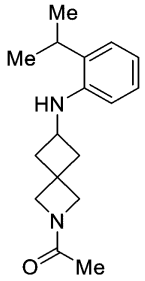
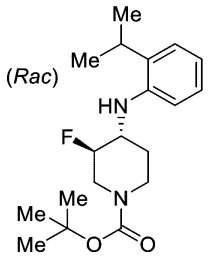
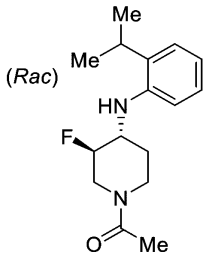
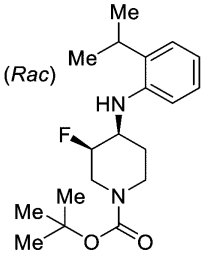
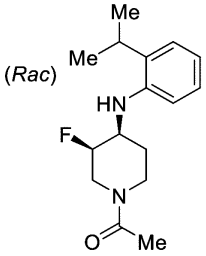
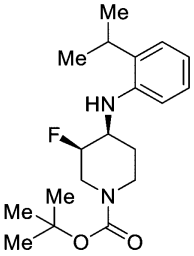
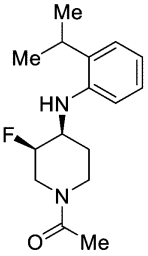
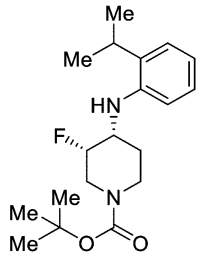
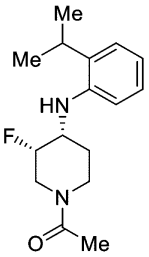
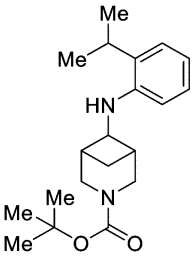
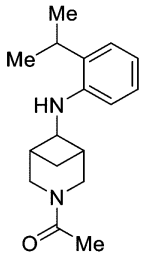
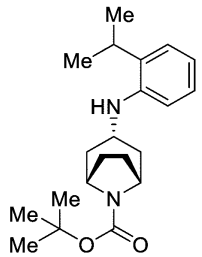
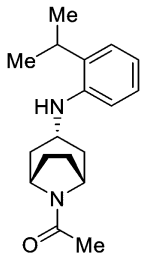
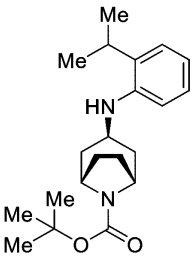
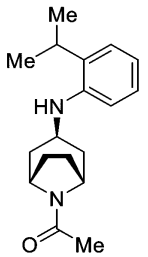
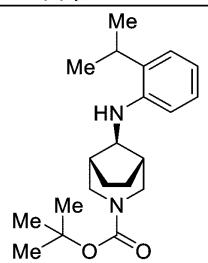
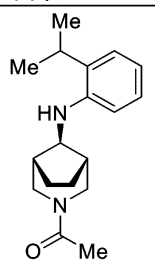
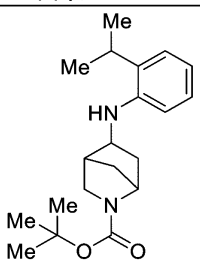
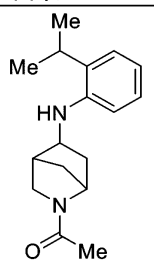
マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、中間アミン３１（１当量）をジクロロメタン（０．２２Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質をトルエン及びヘプタンとの逐次共沸蒸留によって真空中で除去した。次いで、このようにして得られた残留物をＥｔＯＡｃと飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$との間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次に、このようにして得られた粗Ｎ－（２－イソプロピルフェニル）アゼチジン－３－アミンをジクロロメタン（０．４４Ｍ）に再び溶かし、トリエチルアミン（２．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び塩化アセチル（１．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色固体として得た（４３％収率）。

【１５６５】

中間アミン３１を必要な開始アミンに置換した以外は中間アミン７９と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５６６】

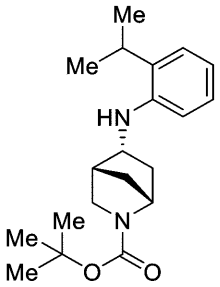
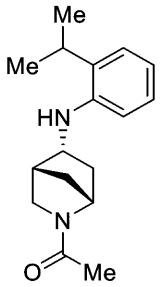
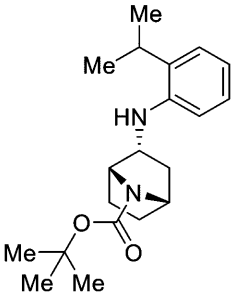
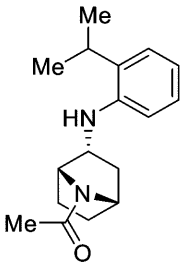
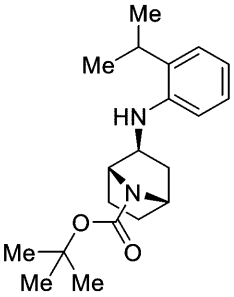
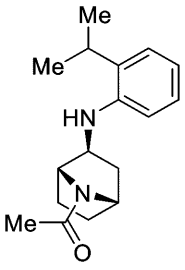
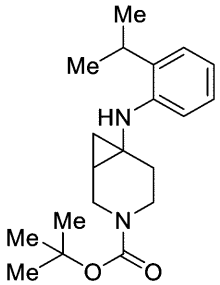
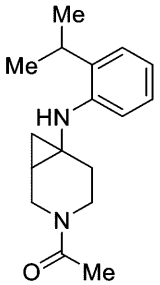
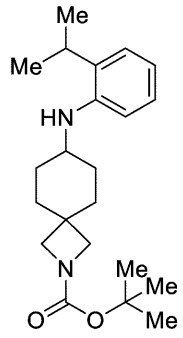
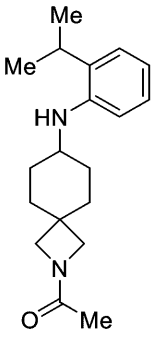
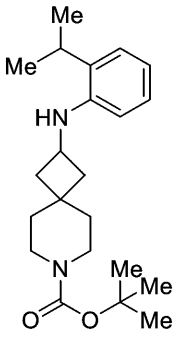
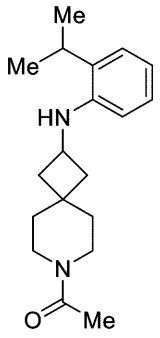
【表８－１】

開始アミン	製品	開始アミン	製品
 中間アミン１１	 中間アミン８０	 中間アミン３５	 中間アミン８１
 中間アミン３６	 中間アミン８２	 中間アミン３７	 中間アミン８３
 中間アミン３８	 中間アミン８４	 中間アミン４２	 中間アミン８５
 中間アミン４３	 中間アミン８６	 中間アミン４４	 中間アミン８７
 中間アミン４５	 中間アミン８８	 中間アミン４６	 中間アミン８９

【１５６７】

【表８－２】

（上記表の続き）

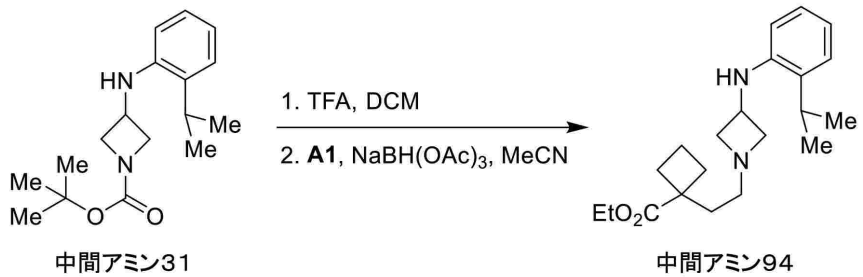
開始アミン	製品	開始アミン	製品
 中間アミン47	 中間アミン90	 中間アミン48	 中間アミン91
 中間アミン49	 中間アミン92	 中間アミン50	 中間アミン93
 中間アミン132	 中間アミン133	 中間アミン134	 中間アミン135

【１５６８】

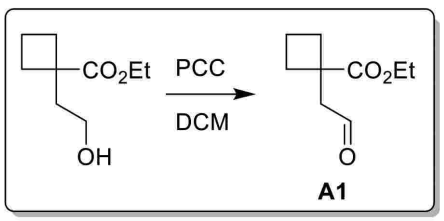
中間アミン９４：エチル１－（２－（３－（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）アゼチジン－１－イル）エチル）シクロブタン－１－カルボキシレートの調製

【１５６９】

【化８９６】



中間アミン31　　中間アミン94



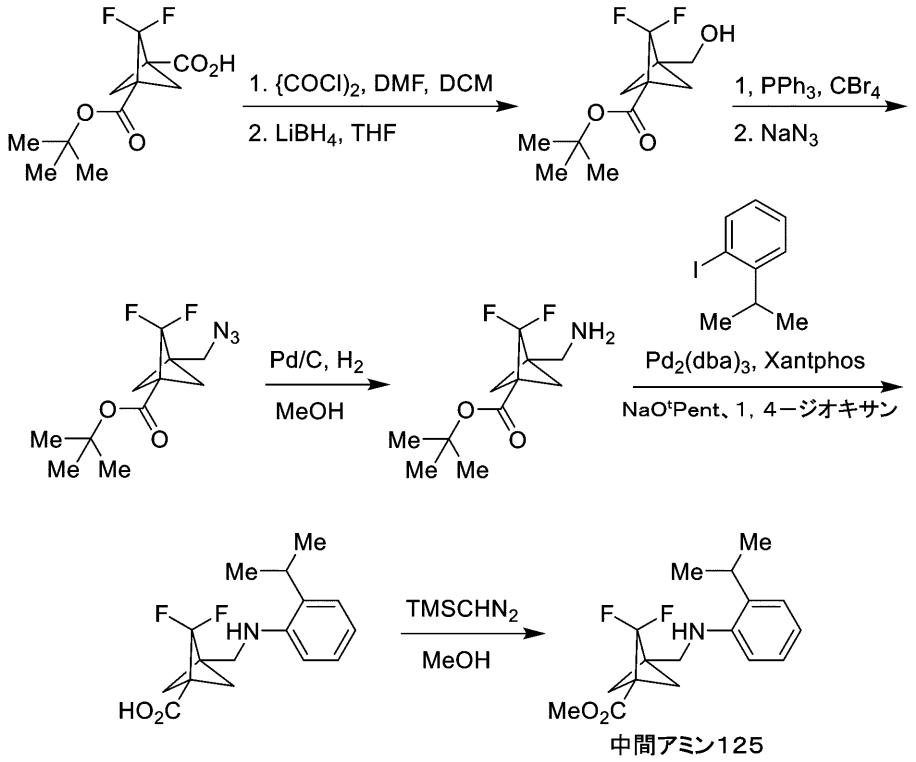
【１５７０】
ステップ１、Ａ１の調製：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、クロロクロム酸ピリジニウム（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を、エチル１－（２－ヒドロキシエチル）シクロブタン－１－カルボキシレート（１当量、Ｐｈａｒｍａｂｌｏｃｋ）のジクロロメタン溶液（０．２９Ｍ）に少しずつ添加した。次いで、結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した後、水を慎重に添加してクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、エチル１－（２－オキソエチル）シクロブタン－１－カルボキシレートを黄色油として得た（６４％収率）。

【１５７１】
ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、中間アミン３１（１当量）をジクロロメタン（０．２２Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質をトルエン及びヘプタンとの逐次共沸蒸留によって真空中で除去した。次いで、このようにして得られた残留物をＥｔＯＡｃと飽和水性$NaHCO_3$との間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、このようにして得られた粗Ｎ－（２－イソプロピルフェニル）アゼチジン－３－アミンを、アセトニトリル（０．０５３Ｍ）中で前のステップからのエチル１－（２－オキソエチル）シクロブタン－１－カルボキシレート（１．１当量）と合わせた。次いで、この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる懸濁液を室温で１６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により更に精製して、表題化合物を黄色油として得た（４８％収率）。

【１５７２】
中間アミン１２５：メチル２，２－ジフルオロ－３－（（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレートの調製

【１５７３】

【化８９７】



中間アミン125

【１５７４】

ステップ１マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）及び無水ＤＭＦ（数滴）を無水ジクロロメタン（０．１Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる溶液を０℃に冷却した後、塩化オキサリル（２．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分かけてそのまま滴下した。結果として生じる混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで室温で更に４５分間撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、次いで、結果として生じる残留物を無水ＴＨＦ（０．１７Ｍ）に溶解した。反応混合物を再び０時間に冷却した後、水素化ホウ素リチウム（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１０分かけて滴下した。結果として生じる混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで室温で更に４５分間撹拌した。最後に、１Ｍ水性ＨＣｌを滴下して反応物を０℃で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２，２－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチルを無色油として得た（８７％収率）。

【１５７５】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１当量）と四臭化炭素（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ＤＭＦ（０．１７Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、トリフェニルホスフィン（３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で７０分間撹拌した。最後に、アジ化ナトリウム（７当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を更に水、飽和水性$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー

（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→６：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（アジドメチル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレートを無色油として得た（７７％収率）。

【１５７６】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル３－（アジドメチル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１当量）をメタノール（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．１当量）の前に窒素で１０分間サブ表面パージするステップとＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレートを無色油として得た（７９％収率）。

【１５７７】

ステップ４：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキシレート（１当量）、１－ヨード－２－イソプロピルベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１１Ｍ）中で合わせた。結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることにより脱酸素化し、次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応容器をしっかりと密封し、１００℃で４０分加熱した。結果として生じる暗褐色懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ水性ＨＣｌ、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）、２，２－ジフルオロ－３－（（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸を白色固体として得た（７４％収率）。

【１５７８】

ステップ５：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２，２－ジフルオロ－３－（（（２－イソプロピルフェニル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（１当量）をトルエン及びメタノールの１０：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０６５Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ジエチルエーテル中２Ｍ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下した。結果として生じる黄色溶液を室温で更に１０分間撹拌した後、反応物を氷酢酸の添加によりクエンチした。次に、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を更に水、飽和水性$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色発泡体として得た（６６％収率）。

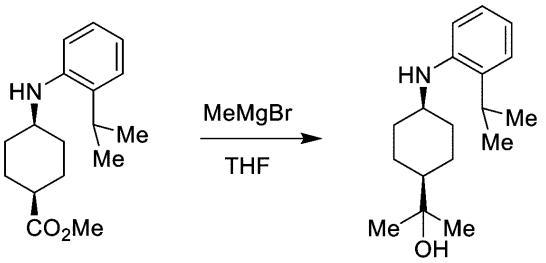
【１５７９】

中間アミン１２８：２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（（２－イソプロピルフェニル）アミ

ノ）シクロヘキシル）プロパン－２－オールの調製

【１５８０】

【化８９８】



中間アミン59　　中間アミン128

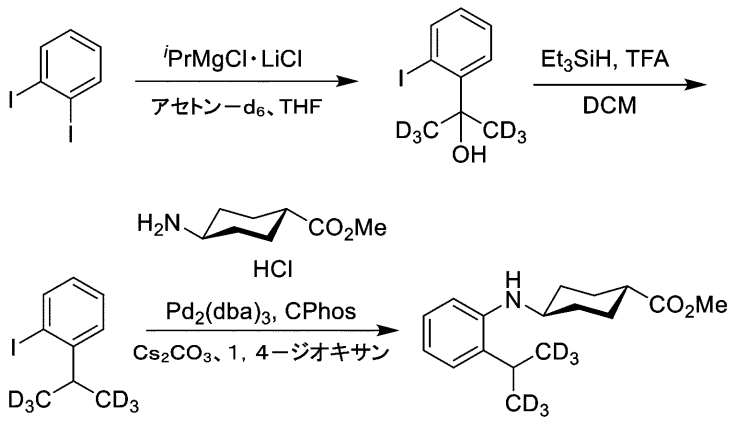
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、中間アミン５９（１当量）をＴＨＦ（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、メチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３Ｍ溶液、３．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で５分間かけて滴下した。結果として生じる懸濁液を最初に０℃で３０分間、次いで室温で３時間撹拌した。次いで、水及び飽和水性NH_4Clを連続して添加して反応物を慎重にクエンチした。結果として生じる懸濁液を室温で３０分間激しく撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を無色油として得た（３４％収率）。

【１５８１】

中間アミン１４３：メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－d_6）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレートの調製

【１５８２】

【化８９９】



中間アミン143

【１５８３】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、１，２－ジヨードベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を無水ＴＨＦ（０．１１Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、－２０℃でＴｕｒｂｏ　Ｇｒｉｇｎａｒｄ（ＴＨＦ中１．３Ｍ溶液、１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下し、結果として生じる溶液を－２０℃で２０分間撹拌した。最後に、アセトン－d_6（３．４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下し、結果として生じる混合物を３時間かけてゆっくりと室温に温めた。０℃に冷却した後、水及び飽和水性NH_4Clを連続して加えて反応物を慎重にクエンチした。結果として生じる懸濁液を室温で３０分間激

しく撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、最初に順相カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→３：７（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）、次いで逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ$_{18}$、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈ$_2$Ｏ：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）により、２－（２－ヨードフェニル）プロパン－１，１，１，３，３，３－ｄ$_6$－２－オールを無色油として得た（１４％収率）。

【１５８４】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ジクロロメタン（０．１１Ｍ）中で前のステップからの２－（２－ヨードフェニル）プロパン－１，１，１，３，３，３－ｄ$_6$－２－オール（１当量）及びトリフルオロ酢酸（１０当量）、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、この溶液に、トリエチルシラン（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下し、結果として生じる溶液を室温で４０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ$_{18}$、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈ$_2$Ｏ：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）により精製して、１－ヨード－２－（プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－ｄ$_6$ベンゼンを無色油として得た（４５％収率）。

【１５８５】

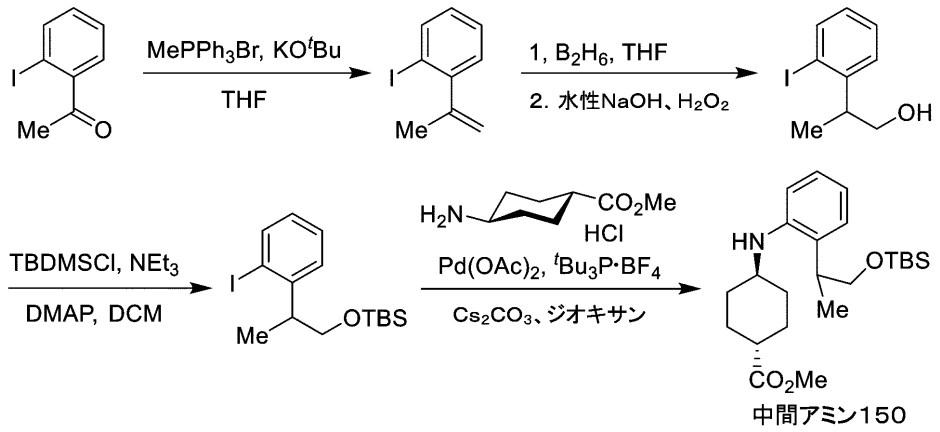
ステップ３：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、１，４－ジオキサン（０．１０Ｍ）中で、前のステップからの１－ヨード－２－（プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－ｄ$_6$）ベンゼン（１当量）、ｔｒａｎｓ－メチル４－アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、２－シクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（０．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸セシウム（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、結果として生じる紫色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で４８時間加熱した。結果として生じる橙褐色懸濁液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。このようにして得られた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、木炭で処理し、セライト床を通して濾過し、真空中で濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を山吹色油として得た（４１％収率）。

【１５８６】

中間アミン１５０：メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレートの調製

【１５８７】

【化９００】



【１５８８】

ステップ１マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、０℃で、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ＴＨＦ（０．７６Ｍ）中で混合した。結果として生じる鮮黄色懸濁液を０℃で３０分間撹拌し、その後、２’－ヨードアセトフェノン（１当量、ＴＣＩ）をＴＨＦ中の溶液（１．３Ｍ）として５分間かけて滴下した。次いで、結果として生じる懸濁液を１６時間かけてゆっくりと室温まで温めた。不溶物を濾過により真空中で除去し、ジエチルエーテルで更に洗浄した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮した。次いで、結果として生じる残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、Ｈｅｘ）により精製して、１－ヨード－２－（プロパ－１－エン－２－イル）ベンゼンを無色油として得た（４２％収率）。

【１５８９】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－ヨード－２－（プロプ－１－エン－２－イル）ベンゼン（１当量）をＴＨＦ（０．２０Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、０℃でボラン（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下した。結果として生じる溶液を０℃で９０分間撹拌した後、反応物をＮａＯＨ（２．５Ｍ水溶液、３．５当量）及び過酸化水素（３０％ｗ／ｗ水溶液、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を順次滴下して反応物をクエンチした。添加完了後、冷却浴を除去し、二相溶液を室温で１時間激しく撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（２－ヨードフェニル）プロパン－１－オールを無色油として得た（７７％収率）。

【１５９０】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（２－ヨードフェニル）プロパン－１－オール（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、トリエチルアミン（１．６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン（０．２２Ｍ）中で合わせた。結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、水を添加してクエンチした。水層を分離し、ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヨードフェニル）プロポキシ）ジメチルシランを無色油として得た。

【１５９１】

ステップ４：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヨードフェニル

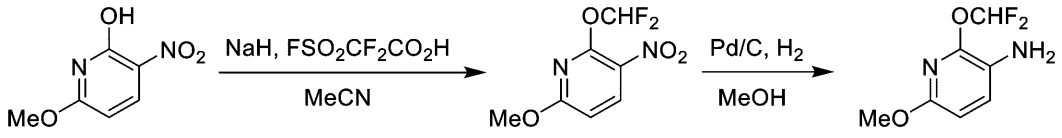
）プロポキシ）ジメチルシラン（１当量）、ｔｒａｎｓ－メチル４－アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート（０．１２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び炭酸セシウム（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．１０Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる黄色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９５℃で１８時間加熱した。結果として生じる褐色懸濁液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次いで、このようにして得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、木炭で処理し、セライト床を通して濾過し、真空中で濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を山吹色油として得た（２ステップで５０％収率）。

【１５９２】

中間アミン９５：２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－アミンの調製

【１５９３】

【化９０１】



中間アミン95

【１５９４】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－メトキシ－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をアセトニトリル（０．１０Ｍ）中に懸濁させた。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、２．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌して、褐色がかった黄色懸濁液を得た。次に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下し、その間に穏やかな発熱が観察された。１６時間撹拌した後、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸の別のアリコート（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。室温で更に４８時間撹拌した後、粗反応混合物を水で慎重にクエンチし、次いで、酢酸エチル及びヘキサンの１：１（ｖ／ｖ）溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、飽和水性$NaHCO_3$、水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（７５％収率）。

【１５９５】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．１７Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．０８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で９０分間撹拌した。続いて、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。不溶物を更にＥｔＯＡ

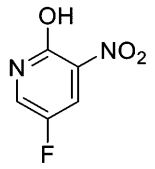
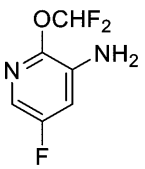
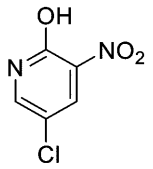
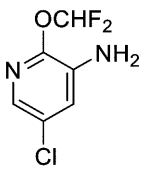
ｃで洗浄した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を赤みがかった褐色固体として得た（＞９９％収率）。

【１５９６】

ステップ１での６－メトキシ－３－ニトロピリジン－２－オールを必要な市販の（ヘテロ）アリールアルコールに置換した以外は中間アミン９５と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１５９７】

【表９】

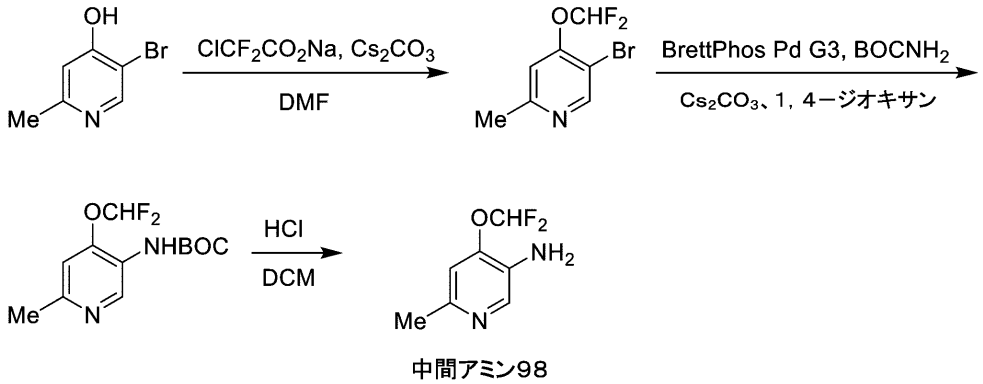
開始物質	製品	開始物質	製品
			
Combi-Blocks	中間アミン９６	*Combi-Blocks*	中間アミン９７

【１５９８】

中間アミン９８：４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－アミンの調製

【１５９９】

【化９０２】



中間アミン98

【１６００】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．３０Ｍ）に懸濁させた。反応懸濁液を１００℃に加熱した後、５－ブロモ－２－メチルピリジン－４－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（１．５当量、ＴＣＩ）のＤＭＦ溶液（０．３０Ｍ）を１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を１００℃で更に６０分間加熱した後、それを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、５－ブロモ－４－（ジフルオロメトキシ）－２－メチルピリジンを無色油として得た（４７％収率）。

【１６０１】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからの５－ブロモ－４－（ジフルオロメトキシ）－２－メチルピリジン（１当量）、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及

びカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を１，４－ジオキサン（０．０１Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる黄色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で２時間加熱した。次いで、結果として生じる反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）カルバメートを白色固体として得た（８７％収率）。

【１６０２】

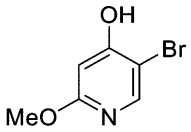
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（１当量）をジクロロメタン（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ溶液、１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。白色になった懸濁液を水で希釈し、飽和水性$NaHCO_3$水溶液を添加してわずかに塩基性（ｐＨ約８）にし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を暗色固体として得た（６２％収率）。

【１６０３】

ステップ１での５－ブロモ－２－メチルピリジン－４－オールを必要な市販の（ヘテロ）アリールアルコールに置換した以外は中間アミン９８と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１６０４】

【表１０】

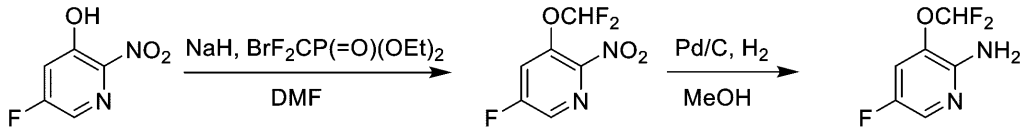
開始物質	製品
 Combi-Blocks	中間アミン９９

【１６０５】

中間アミン１００：３－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－２－アミンの調製

【１６０６】

【化９０３】



中間アミン100

【１６０７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、５－フルオロ－２－ニトロピリジン－３－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をＤＭＦ（０．４８Ｍ）中に懸濁させた。次いで、これに０℃で水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、２．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を０℃で３０分間撹拌して、褐色溶液を得た。次に、ジエチル（

ブロモジフルオロメチル）ホスホネート（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈをそのまま５分間かけて滴下し、その間に穏やかな発熱が観察された。添加完了後、反応混合物を室温に加温し、室温で更に１６時間撹拌した。次いで、粗反応混合物を水で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→７：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－２－ニトロピリジンを無色油として得た（３６％収率）。

【１６０８】

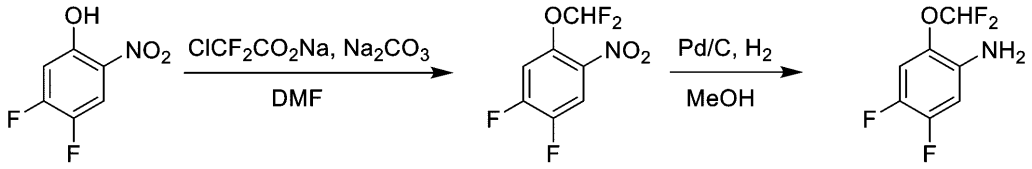
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－２－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．３５Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．０４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で２時間撹拌した。続いて、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。不溶物を更にＥｔＯＡｃで洗浄した。このようにして得られた濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（７８％収率）。

【１６０９】

中間アミン１０１：２－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロアニリンの調製

【１６１０】

【化９０４】



中間アミン101

【１６１１】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ＤＭＦ（０．２９Ｍ）中で４，５－ジフルオロ－２－ニトロフェノール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び炭酸ナトリウム（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。結果として生じる懸濁液を９０℃に加熱し、その後、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（１．２当量、ＴＣＩ）をＤＭＦ溶液（０．２Ｍ）として１０分間かけて滴下した。添加完了後、暗色になった反応溶液を９０℃で更に２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、１－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロ－２－ニトロベンゼンを黄色油として得た（３７％収率）。

【１６１２】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロ－２－ニトロベンゼン（１当量）をメタノール（０．１Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．０５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で１６時間撹拌した。続いて、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。不溶物を更にＥｔＯ

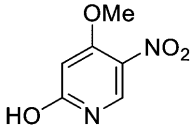
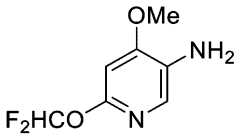
Ａｃで洗浄した。このようにして得られた濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（９６％収率）。

【１６１３】

ステップ１での４，５－ジフルオロ－２－ニトロフェノールを必要な市販の（ヘテロ）アリールアルコールに置換した以外は中間アミン１０１と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１６１４】

【表１１】

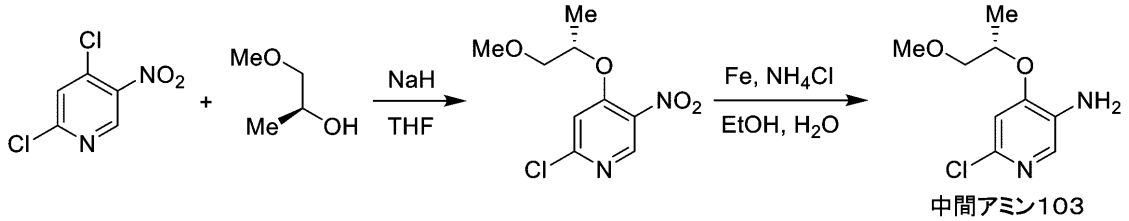
開始物質	製品
 Combi-Blocks	 中間アミン１０２

【１６１５】

中間アミン１０３：（Ｓ）－６－クロロ－４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）ピリジン－３－アミンの調製

【１６１６】

【化９０５】



中間アミン１０３

【１６１７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－オール（１．１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）を無水ＴＨＦ（０．３５Ｍ）で希釈した。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、２，４－ジクロロ－５－ニトロピリジン（１当量Ａｍｂｅｅｄ）を０℃で５分間かけて少しずつ添加し、結果として生じる混合物を室温に温めた。室温で２時間撹拌した後、粗反応混合物を氷水で注意深くクエンチし、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：７：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→１：４（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、（Ｓ）－２－クロロ－４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）－５－ニトロピリジンを黄色油として得た（７０％収率）。

【１６１８】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの（Ｓ）－２－クロロ－４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）－５－ニトロピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（５当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）２：１溶液（０．２４Ｍ）中で合わせた。次いで、これに鉄粉（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、９０℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次に、濾液を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗

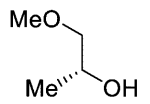
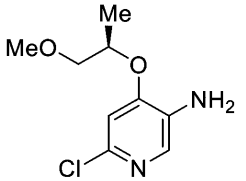
浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（７５％収率）。

【１６１９】

ステップ１での（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－オールを必要な市販のアルコールに置換した以外は中間アミン１０３と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１６２０】

【表１２】

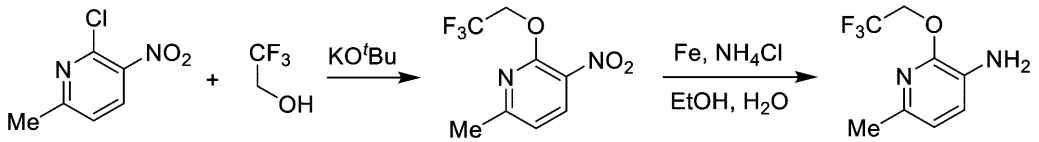
開始物質	製品
 Enamine	 中間アミン１０４

【１６２１】

中間アミン１０５：６－メチル－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－アミンの調製

【１６２２】

【化９０６】



中間アミン１０５

【１６２３】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－クロロ－６－メチル－３－ニトロピリジン（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を２，２，２－トリフルオロエタノール（０．１４Ｍ）中に溶解した。次いで、これに、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を７０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－メチル－３－ニトロ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジンを白色固体として得た（７６％収率）。

【１６２４】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－メチル－３－ニトロ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．０５Ｍ）中で合わせた。次いで、これに鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次に、濾液を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにし

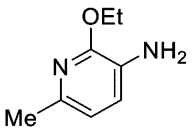
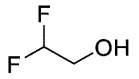
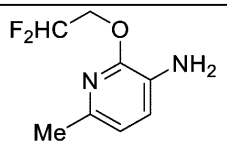
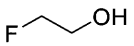
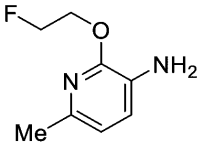
て得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（８０％収率）。

【１６２５】

ステップ１での２，２，２－トリフルオロエタノールを必要な市販のアルコールに置換した以外は中間アミン１０５と同様の方法で、以下のアミンを調製した。中間アミン１０６の調製のために、ステップ１においてカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドもナトリウムエトキシド（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。中間アミン１６３及び中間アミン１７２の調製のために、ステップ１において、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドも炭酸セシウム（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。

【１６２６】

【表１３】

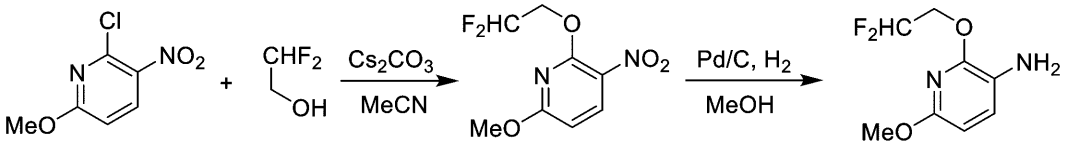
開始物質	製品	開始物質	製品
EtOH *Sigma-Aldrich*	 中間アミン１０６	 *Combi-Blocks*	 中間アミン１６３
 *Sigma-Aldrich*	 中間アミン１７２		

【１６２７】

中間アミン１０７：２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－メトキシピリジン－３－アミンの調製

【１６２８】

【化９０７】



中間アミン107

【１６２９】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、アセトニトリル（０．１８Ｍ）中で２－クロロ－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び２，２－ジフルオロエタン－１－オール（３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を合わせた。次いで、これに、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を８０℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジンを黄色油として得た（９７％収率）。

【１６３０】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．１３Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次い

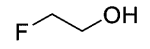
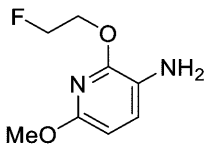
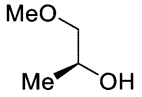
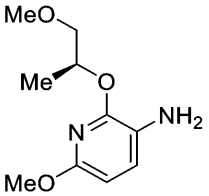
で、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。真空中で濃縮した濾液を濃縮して、表題化合物を褐色油として得た（９２％収率）。

【１６３１】

ステップ１での２，２－ジフルオロエタン－１－オールを必要な市販のアルコールに置換した以外は中間アミン１０７と同様の方法で、以下のアミンを調製した。中間アミン１６４及び中間アミン１７３の調製のために、炭酸セシウム及びアセトニトリルもまた、ステップ１において、それぞれ水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）及びＴＨＦに置換した。

【１６３２】

【表１４】

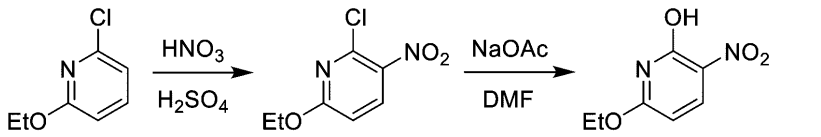
開始物質	製品	開始物質	製品
 *Sigma-Aldrich*	 中間アミン１６４	 *Enamine*	 中間アミン１７３

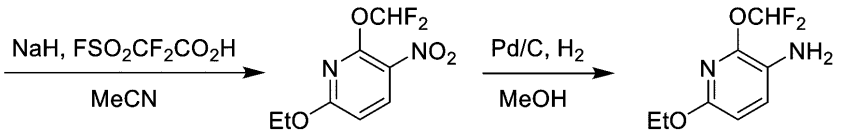
【１６３３】

中間アミン１０８：２－（ジフルオロメトキシ）－６－エトキシピリジン－３－アミンの調製

【１６３４】

【化９０８】





中間アミン１０８

【１６３５】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－クロロ－６－エトキシピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をそのままで、濃硫酸及び発煙硝酸の２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．５３Ｍ）に滴下した。結果として生じる黄色溶液を最初に室温で１０分間撹拌し、次いで５０℃で５０分間加熱した。次いで、反応物を氷水で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、２－クロロ－６－エトキシ－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（８４％収率）。

【１６３６】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ＤＭＦ（０．５３Ｍ）中で前のステップからの２－クロロ－６－エトキシ－３－ニトロピリジン（１当量）及び酢酸ナトリウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、結果として生じる溶液を１００℃で６時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でク

エンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－エトキシ－３－ニトロピリジン－２－オールを黄色固体として得た（３８％収率）。

【１６３７】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－エトキシ－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量）をアセトニトリル（０．０７３Ｍ）中に溶解した。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、３．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で２０分間撹拌して、褐色懸濁液を得た。次に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま２分間かけて滴下し、その間に穏やかな発熱が観察された。室温で１時間撹拌した後、粗反応混合物を水で注意深くクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（ジフルオロメトキシ）－６－エトキシ－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（３３％収率）。

【１６３８】

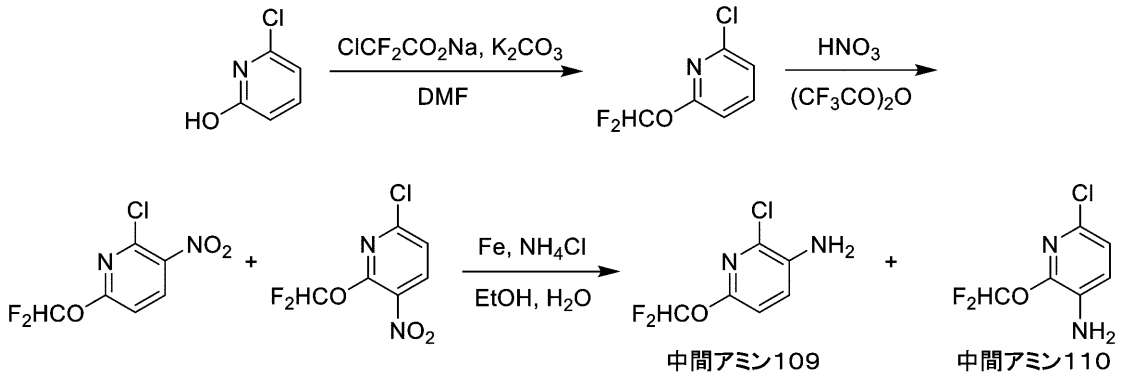
ステップ４：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（ジフルオロメトキシ）－６－エトキシ－３－ニトロピリジン（１当量）をＥｔＯＡｃとメタノールの１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１２Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で４５分間撹拌した。続いて、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ジクロロメタンで湿らせたセライト床を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色の結晶性固体として得た（５４％収率）。

【１６３９】

中間アミン１０９及び中間アミン１１０：２－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－アミン及び６－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－アミンの調製

【１６４０】

【化９０９】



【１６４１】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－クロロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び炭酸カリウム（１当量、

Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．１０Ｍ）に懸濁させた。結果として生じる懸濁液を８５℃に加熱し、その後、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（１．２当量、ＴＣＩ）をＤＭＦ溶液（０．２Ｍ）として１０分間かけて滴下した。添加完了後、暗色になった反応混合物を８５℃で更に５０分間加熱し、次いで１００℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、２－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）ピリジンを白色固体として得た（１４％収率）。

【１６４２】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン（１当量）をトリフルオロ酢酸無水物（１．８Ｍ）に溶解した。次いで、この混合物に発煙硝酸（１．１当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を０℃で５分間かけて添加した。結果として生じる黄色の反応溶液を０℃で２時間撹拌した後、それを氷水で慎重にクエンチし、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジン及び６－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジンを分離不可能な混合物として得た（９０％合計収率）。

【１６４３】

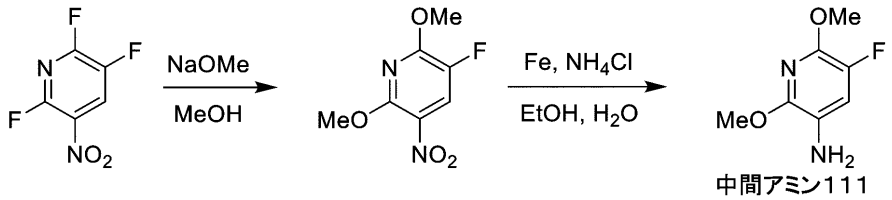
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジンと６－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジンの分離不可能な混合物（１当量）、及び塩化アンモニウム（５当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．６７Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２つの表題化合物を得た（９１％合計収率）。

【１６４４】

中間アミン１１１：５－フルオロ－２，６－ジメトキシピリジン－３－アミンの調製

【１６４５】

【化９１０】



中間アミン111

【１６４６】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２，３，６－トリフルオロ－５－ニトロピリジン（１当量、Ａｍｂｅｅｄ）を無水メタノール（０．２８Ｍ）に溶解した。次いで、この混合物に－４０℃でナトリウムメトキシド（４当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を－４０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、４当量）で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を更にブラインで洗浄し、Na_2SO_4で

乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗３－フルオロ－２，６－ジメトキシ－５－ニトロピリジンを得、これを更に精製することなく直ちに使用した。

【１６４７】

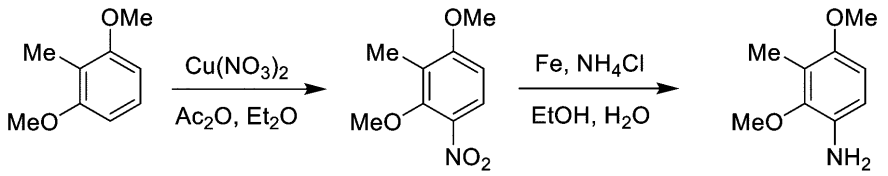
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－フルオロ－２，６－ジメトキシ－５－ニトロピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．１５Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、１００℃で１時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＤＣＭで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を褐色固体として得た（２ステップで６２％収率）。

【１６４８】

中間アミン１１２：２，４－ジメトキシ－３－メチルアニリンの調製

【１６４９】

【化９１１】



中間アミン112

【１６５０】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、１，３－ジメトキシ－２－メチルベンゼン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び無水酢酸（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジエチルエーテル（０．２１Ｍ）中で合わせた。次に、この混合物に硝酸銅（２．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に加え、結果として生じる青色の反応溶液を室温で３０分間撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を更にブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗１，３－ジメトキシ－２－メチル－４－ニトロベンゼンを得、これを更に精製することなく直ちに使用した。

【１６５１】

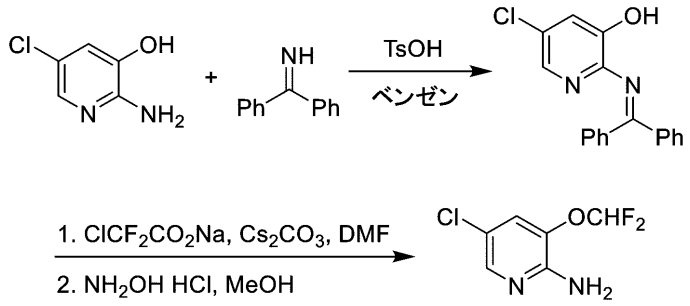
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１，３－ジメトキシ－２－メチル－４－ニトロベンゼン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．１５Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＤＣＭで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黒色固体として得た（２ステップで２３％収率）。

【１６５２】

中間アミン１１３：５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【１６５３】

【化９１２】



中間アミン１１３

【１６５４】

ステップ１マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－アミノ－５－クロロピリジン－３－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、ベンゾフェノンイミン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びｐ－トルエンスルホン酸（数個の結晶、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をベンゼン（０．１Ｍ）中に懸濁させた。ディーン－スタークトラップを取り付け、結果として生じる混合物を１６時間加熱還流させた。黄色になった懸濁液を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、このようにして得られた粗生成物をヘキサン中で粉砕して、５－クロロ－２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリジン－３－オールを黄色固体として得た（収率４０％）。

【１６５５】

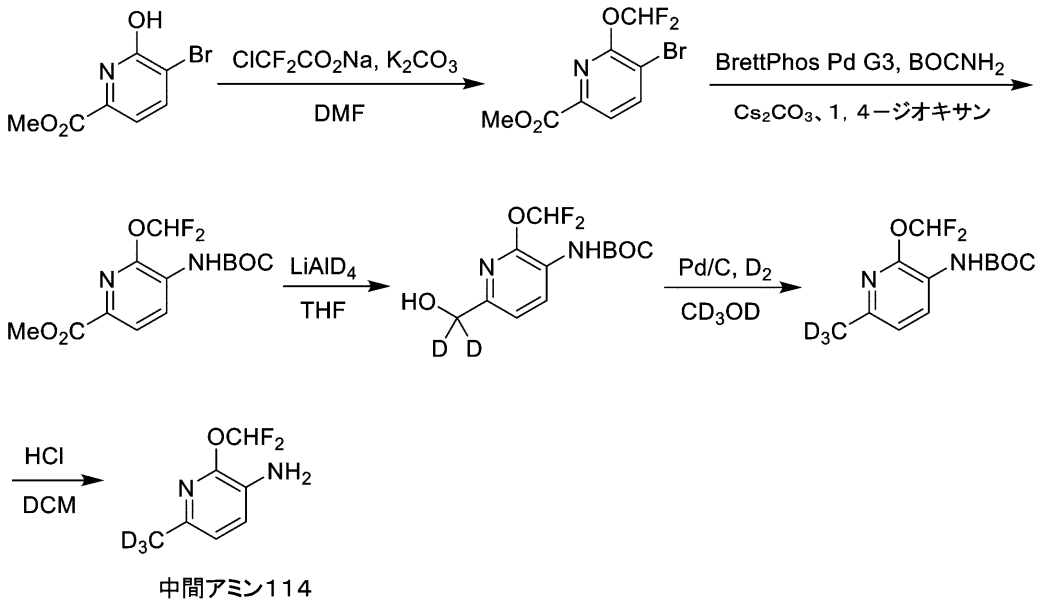
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの５－クロロ－２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリジン－３－オール（１当量）及び炭酸セシウム（１．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．１９Ｍ）に懸濁させた。結果として生じる懸濁液を９０℃に加熱し、その後、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（１．１当量、ＴＣＩ）をＤＭＦ溶液（０．２Ｍ）として３０分間かけて滴下した。添加完了後、暗色になった反応溶液を９０℃で更に３０分加熱した後、それを室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈し、１Ｍ水性ＮａＯＨ、水、及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、結果として生じる残留物をメタノール（０．０６Ｍ）に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。室温で３時間撹拌した後、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た（３２％収率）。

【１６５６】

中間アミン１１４：２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メチル－d_3）ピリジン－３－アミンの調製

【１６５７】

【化９１３】



中間アミン１１４

【１６５８】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、炭酸カリウム（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．６９Ｍ）に懸濁させた。反応懸濁液を１００℃に加熱した後、５－ブロモ－６－ヒドロキシピコリネート（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（２当量、ＴＣＩ）のＤＭＦ溶液（０．４３Ｍ）を１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を１００℃で更に４５分間加熱した後、それを室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、メチル５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリネートを白色固体として得た（８３％収率）。

【１６５９】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからのメチル５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリネート（１当量）、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を１，４－ジオキサン（０．０６Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる黄色懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、１００℃で４８時間加熱した。次いで、結果として生じる反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、メチル５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリネートを白色固体として得た（３５％収率）。

【１６６０】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのメチル５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－６－（ジフルオロメト

キシ）ピコリネート（１当量）をＴＨＦ（０．０８４Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、０℃で重水素化アルミニウムリチウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に加え、結果として生じる懸濁液を最初に０℃で３０分間、次に室温で１８時間撹拌した。次いで、水及びＮａＯＨ（１Ｍ水溶液、１０当量）を連続して添加して反応物を慎重にクエンチした。結果として生じる懸濁液を室温で３０分間激しく撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ヒドロキシメチル－d_2）ピリジン）－３－イル）カルバメートを無色油として得た（７１％収率）。

【１６６１】

ステップ４：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ヒドロキシメチル－d_2）ピリジン－３－イル）カルバメート（１当量）をメタノール－d_4（０．１５Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる無色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を重水素ガスで１０分間表面下パージした後、それを静的重水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で１６時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メチル－d_3）ピリジン－３－イル）カルバメートを無色油として得た（９０％収率）。

【１６６２】

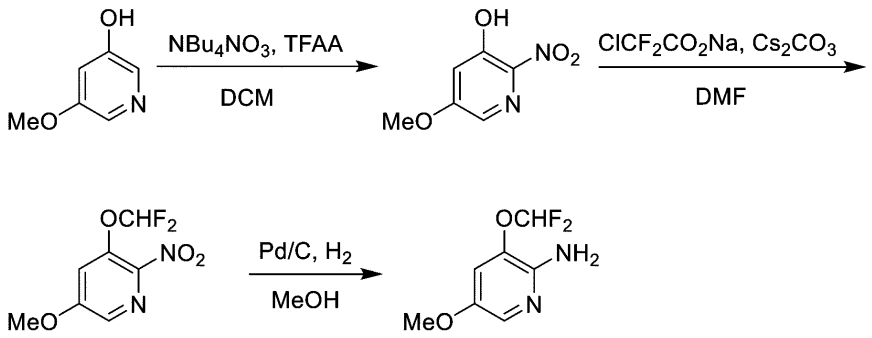
ステップ５：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メチル－d_3）ピリジン－３－イル）カルバメート（１当量）をジクロロメタン（０．０６８Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ溶液、４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、白色になった懸濁液をヘキサン及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルの１：１（ｖ／ｖ）溶液で希釈し、１０分間超音波処理し、濾過した。次いで、不溶物をＤＣＭに再び溶かし、ＮａＯＨ（水中１Ｍ溶液、１０当量）で更に洗浄した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を無色油として得た（７１％収率）。

【１６６３】

中間アミン１１５：３－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシピリジン－２－アミンの調製

【１６６４】

【化９１４】



中間アミン115

【１６６５】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、５－メトキシピリジン－３－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び硝酸テトラブチルアンモニウム（１．６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン（０．１６Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる溶液を０℃に冷却した後、無水トリフルオロ酢酸（１．６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま滴下した。結果として生じる混合物を０℃で２時間、次いで室温で更に３０分間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで更に抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、３：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、５－メトキシ－２－ニトロピリジン－３－オールを黄色油として得た（３１％収率）。

【１６６６】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．４２Ｍ）に懸濁させた。反応懸濁液を８０℃に加熱した後、前のステップからの５－メトキシ－２－ニトロピリジン－３－オール（１当量）及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（1.5当量、ＴＣＩ）のＤＭＦ溶液（０．２８Ｍ）を１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を８０℃で更に３０分間加熱した後、それを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、７：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシ－２－ニトロピリジンを黄色油として得た（３２％収率）。

【１６６７】

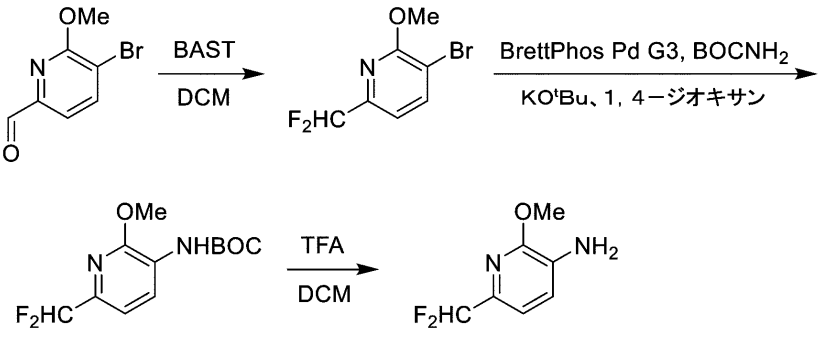
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシ－２－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．０２３Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（９７％収率）。

【１６６８】

中間アミン１１６：６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－３－アミンの調製

【１６６９】

【化９１５】



中間アミン116

【１６７０】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、５－ブロモ－

６－メトキシピコリンアルデヒド（１当量、Ａｍｂｅｅｄ）をジクロロメタン（０．１２Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、０℃でビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（２．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を加温し、室温で１６時間撹拌した。次いで、反応物を氷水で慎重にクエンチし、ＤＣＭで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を飽和水性$NaHCO_3$、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジンを無色油として得た（８５％収率）。

【１６７１】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからの３－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン（１当量）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を１，４－ジオキサン（０．０４２Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で２時間加熱した。次いで、結果として生じる反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、（６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（８７％収率）。

【１６７２】

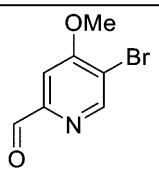
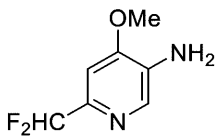
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－３－イル）カルバメート（１当量）をジクロロメタン（０．１２Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、アンモニア（ＭｅＯＨ中７Ｍ溶液、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加して混合物をわずかに塩基性（ｐＨ約８）にし、揮発性物質を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（９１％収率）。

【１６７３】

ステップ１での５－ブロモ－６－メトキシピコリンアルデヒドを必要な市販のアルデヒドに置換した以外は中間アミン１１６と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１６７４】

【表１５】

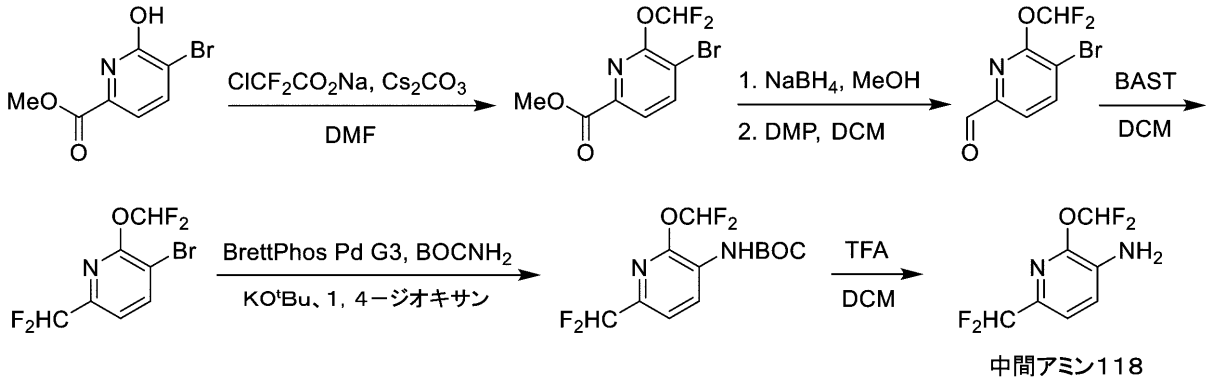
開始物質	製品
 Ambeed	 中間アミン１１７

【１６７５】

中間アミン１１８：２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－アミンの調製

【１６７６】

【化９１６】



中間アミン118

【１６７７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．４３Ｍ）に懸濁させた。反応懸濁液を８０℃に加熱した後、５－ブロモ－６－ヒドロキシピコリン酸メチル（１当量、Ｔｏｒｏｎｔｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（１．２当量、ＴＣＩ）のＤＭＦ溶液（０．４４Ｍ）を１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を８０℃で更に５０分間加熱した後、それを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、メチル５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリネートを黄色油として得た（４５％収率）。

【１６７８】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのメチル５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリネート（１当量）をメタノール（０．０９５Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１０分間かけて少しずつ添加し、激しいガス発生期間の後、結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を氷水の添加により慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗（５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）メタノールを直ちにジクロロメタン（０．２Ｍ）に溶解し、デス・マーチンペルヨージナン（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に加えた。室温で１時間撹拌した後、次いで、反応物を１Ｍ水性ＮａＯＨを添加して慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアルデヒドをオフホワイト色固体として得た（４２％収率）。

【１６７９】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの５－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアルデヒド（１当量）をジクロロメタン（０．１２Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、０℃でビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま１０分間かけて滴下した。添加完了後、橙色になった反応溶液を加温し、室温で１時間

撹拌した。次いで、反応物を飽和水性$NaHCO_3$で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジンを白色固体として得た（６１％収率）。

【１６８０】

ステップ４：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップからの３－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジン（１当量）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を１，４－ジオキサン（０．０２９Ｍ）中で合わせた。次いで、結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で１時間加熱した。次いで、結果として生じる反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。次に、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）カルバメートを白色固体として得た（５５％収率）。

【１６８１】

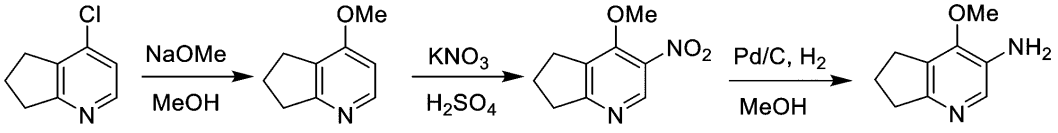
ステップ５：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）カルバメート（１当量）をジクロロメタン（０．１６Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、アンモニア（ＭｅＯＨ中７Ｍ溶液、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加して混合物をわずかに塩基性（ｐＨ約８）にし、揮発性物質を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を薄褐色油として得た（８８％収率）。

【１６８２】

中間アミン１１９：４－メトキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－アミンの調製

【１６８３】

【化９１７】



中間アミン119

【１６８４】

ステップ１：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、４－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びナトリウムメトキシド（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水メタノール（０．３２Ｍ）中で合わせた。反応容器をしっかりと密閉し、１１０℃で２日間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる残留物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した

。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、４－メトキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジンを無色油として得た（８５％収率）。

【１６８５】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの４－メトキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン（１当量）の濃縮硫酸溶液（０．２Ｍ）に、０℃で、カリウムニトレート（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を少しずつ添加した。添加完了後、結果として生じる溶液を最初に室温で１０分間撹拌し、次いで８０℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を、２Ｎ水性ＮａＯＨをｐＨが約８に達するまで滴下して、０℃で慎重に中和し、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、４－メトキシ－３－ニトロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジンを黄色油として得た（５１％収率）。

【１６８６】

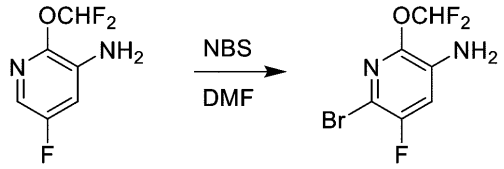
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、前のステップからの４－メトキシ－３－ニトロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン（１当量）をメタノール（０．１０Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。このようにして得られた濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色油として得た（８９％収率）。

【１６８７】

中間アミン１２０：６－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－３－アミンの調製

【１６８８】

【化９１８】



中間アミン96　　中間アミン120

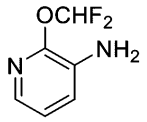
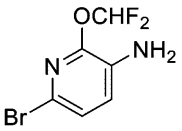
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、中間アミン９６（１当量）をＤＭＦ（０．８４Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を０℃に冷却した後、新たに再結晶化させたＮ－ブロモスクシンイミド（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。結果として生じる混合物を０℃で１０分間、次いで室温で更に３０分間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで更に抽出した。合わせた有機抽出物を更に水、飽和水性$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を橙色固体として得た（７４％収率）。

【１６８９】

中間アミン９６を必要な市販のアニリンに置換した以外は中間アミン１２０と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１６９０】

【表１６】

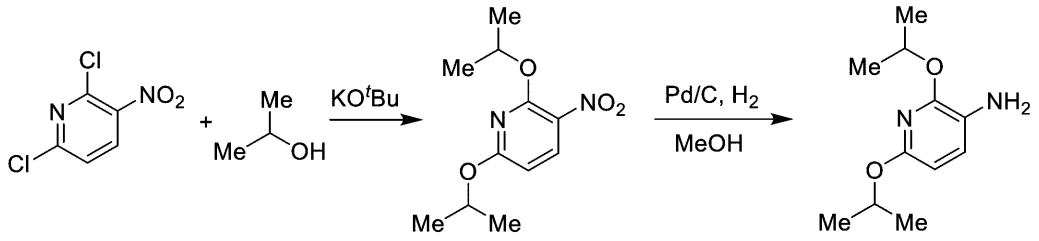
開始物質	製品
	
Ambeed	中間アミン１５１

【１６９１】

中間アミン１３６：２，６－ジイソプロポキシピリジン－３－アミンの調製

【１６９２】

【化９１９】



中間アミン136

【１６９３】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をイソプロパノール（０．２０Ｍ）中に溶解した。次いで、これに、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→３：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２，６－ジイソプロポキシ－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（４６％収率）。

【１６９４】

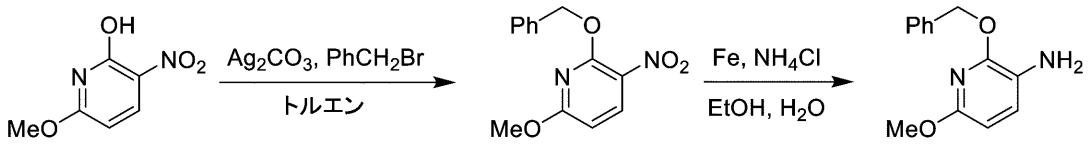
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２，６－ジイソプロポキシ－３－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。濾液を真空で濃縮して、表題化合物を褐色固体として得た（９７％収率）。

【１６９５】

中間アミン１３７：２－（ベンジルオキシ）－６－メトキシピリジン－３－アミンの調製

【１６９６】

【化９２０】



中間アミン137

【１６９７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えたマイクロ波処理可能なガラス製反応容器中で６－メトキシ－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、炭酸銀（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び臭化ベンジル（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を、トルエン（０．１０Ｍ）中に懸濁させた。次いで、容器をしっかりと密封した後、それをマイクロ波反応容器中１３０℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、反応懸濁液をセライト床で濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで更に洗浄した。このようにして得られた濾液を水及びブラインで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、２－（ベンジルオキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジンを褐色油として得た。

【１６９８】

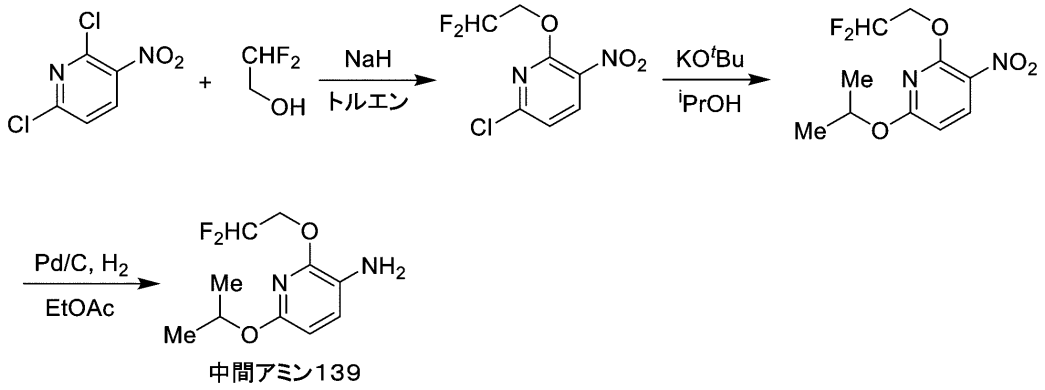
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（ベンジルオキシ）－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（５当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）２：１溶液（０．０７Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で１２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＤＣＭで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を濃厚な褐色油として得た（２ステップで４３％収率）。

【１６９９】

中間アミン１３９：２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－イソプロポキシピリジン－３－アミンの調製

【１７００】

【化９２１】



中間アミン139

【１７０１】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、トルエン（０．１８Ｍ）中で２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及び２，２－ジフルオロエタン－１－オール（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を合わせた。次いで、これに、水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分

散液、１．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジンを白色固体として得た（１６％収率）。

【１７０２】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジン（１当量）をイソプロパノール（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、これに、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－イソプロポキシ－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（３４％収率）。

【１７０３】

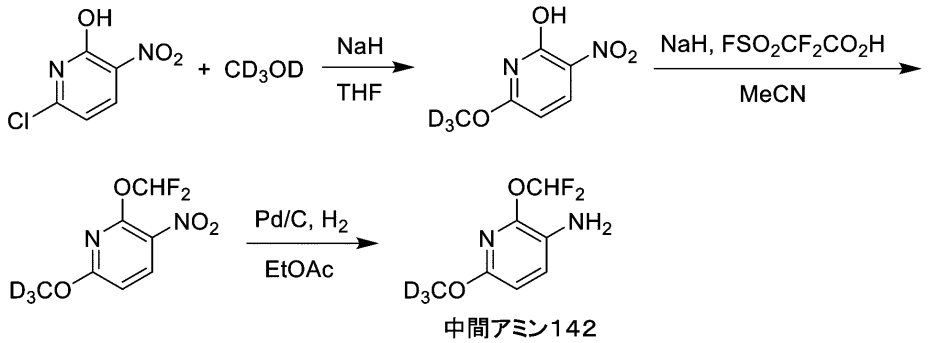
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－イソプロポキシ－３－ニトロピリジン（１当量）をＥｔＯＡｃ（０．２２Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。このようにして得られた濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（８３％収率）。

【１７０４】

中間アミン１４２：２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メトキシ－d_3）ピリジン－３－アミンの調製

【１７０５】

【化９２２】



中間アミン142

【１７０６】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）及びメタノール－d_4（１８．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ＴＨＦ（０．１Ｍ）中で合わせた。これに、水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を０℃で５分間撹拌し、室温で２時間加温した。次いで、粗反応混合物を水で希釈し、１Ｍ

水性ＨＣｌを添加して慎重に中和した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、粗６－（メトキシ－d_3）－３－ニトロピリジン－２－オールを無色油として得た。

【１７０７】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－（メトキシ－d_3）－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量）をアセトニトリル（０．１０Ｍ）中に懸濁させた。これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、２．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌して、褐色がかった黄色懸濁液を得た。次に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下し、その間に穏やかな発熱が観察された。１６時間撹拌した後、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸の別のアリコート（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。室温で更に３時間撹拌した後、粗反応混合物を水で慎重にクエンチし、次いで、酢酸エチル及びヘキサンの１：１（ｖ／ｖ）溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、飽和水性$NaHCO_3$、水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メトキシ－d_3）－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（２ステップで６２％収率）。

【１７０８】

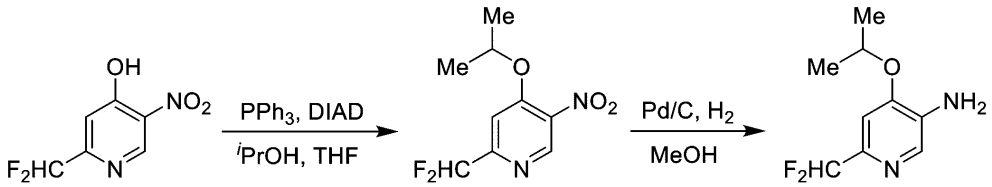
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メトキシ－d_3）－３－ニトロピリジンン（１当量）を酢酸エチル（０．０７６Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる黄色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で３時間撹拌した。続いて、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。不溶物を更にＥｔＯＡｃで洗浄した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を赤みがかった褐色固体として得た（＞９９％収率）。

【１７０９】

中間アミン１５４：６－（ジフルオロメチル）－４－イソプロポキシピリジン－３－アミンの調製

【１７１０】

【化９２３】



中間アミン154

【１７１１】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－（ジフルオロメチル）－５－ニトロピリジン－４－オール（１当量、Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、トリフェニルホスフィン（１．５当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び無水イソプロパノール（３当量）をＴＨＦ（０．１１Ｍ）中で合わせた。次いで、これに、０℃で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒ

ｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。添加完了後、結果として生じる黄色懸濁液を１０分間かけて室温に加温し、室温で更に１時間撹拌した。次いで、反応物を水の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（ジフルオロメチル）－４－イソプロポキシ－５－ニトロピリジンを黄色油として得た（７４％収率）。

【１７１２】

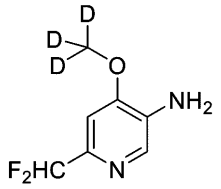
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（ジフルオロメチル）－４－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．１０Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。真空中で濃縮した濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油として得た（７４％収率）。

【１７１３】

ステップ１でのイソプロパノールを必要な市販のアルコールに置換した以外は中間アミン１５４と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１７１４】

【表１７】

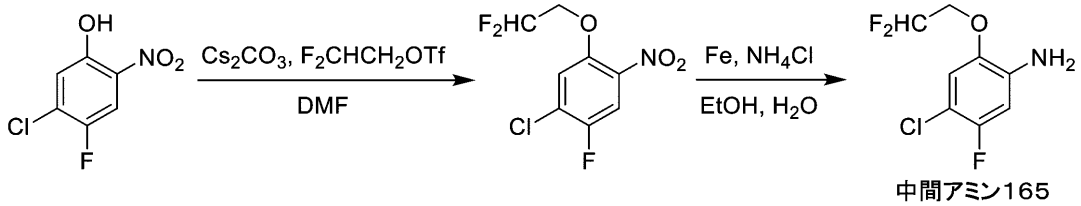
開始物質	製品
CD_3OD *Sigma-Aldrich*	 中間アミン１５５

【１７１５】

中間アミン１６５：４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－フルオロアニリンの調製

【１７１６】

【化９２４】



中間アミン165

【１７１７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、５－クロロ－４－フルオロ－２－ニトロフェノール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び２，２－ジフルオロエチルトリフラート（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦに懸濁した（０．１３Ｍ）。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、それを水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ

）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、１－クロロ－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－フルオロ－４－ニトロベンゼンを黄色固体として得た（９７％収率）。

【１７１８】

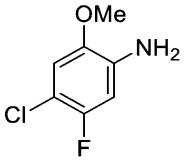
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－クロロ－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．１２Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で１時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＤＣＭで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（８９％収率）。

【１７１９】

ステップ１での２，２－ジフルオロエチルトリフラートを必要な市販のハロゲン化アルキルに置換した以外は中間アミン１６５と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１７２０】

【表１８】

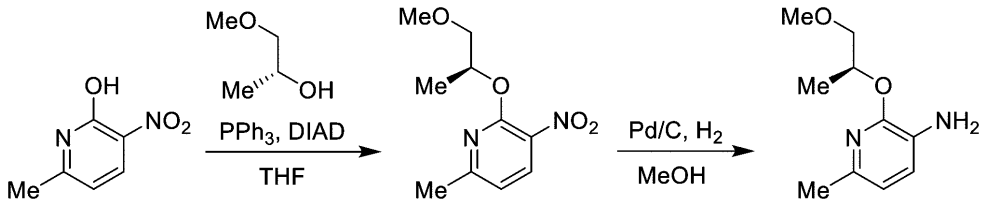
開始物質	製品
MeI *Sigma-Aldrich*	 中間アミン171

【１７２１】

中間アミン１６６：（Ｓ）－２－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）－６－メチルピリジン－３－アミンの調製

【１７２２】

【化９２５】



中間アミン166

【１７２３】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－メチル－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、トリフェニルホスフィン（１．５当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－オール（１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）をＴＨＦ（０．４２Ｍ）中で合わせた。次いで、これに、０℃で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。添加完了後、結果として生じる黄色懸濁液を１０分間かけて室温に加温し、室温で更に１時間撹拌した。次いで、反応物

を水の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、８：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、（Ｓ）－２－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）－６－メチル－３－ニトロピリジンを黄色油として得た（７４％収率）。

【１７２４】

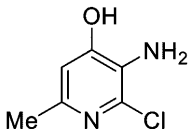
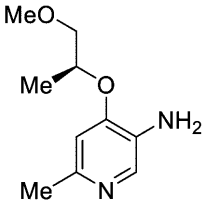
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの（Ｓ）－２－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）－６－メチル－３－ニトロピリジン（１当量）をメタノール（０．５３Ｍ）に溶解した。次いで、結果として生じる溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。真空中で濃縮した濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油として得た（７１％収率）。

【１７２５】

ステップ１での６－メチル－３－ニトロピリジン－２－オールを必要な市販の（ヘテロ）アリールアルコールに置換した以外は中間アミン１６６と同様の方法で、以下のアミンを調製した。

【１７２６】

【表１９】

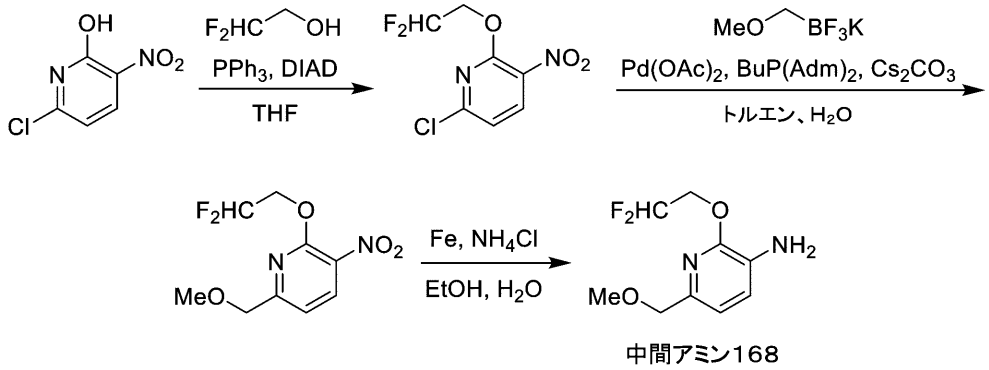
開始物質	製品
 *Ambeed*	 中間アミン１６７

【１７２７】

中間アミン１６８：２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－（メトキシメチル）ピリジン－３－アミンの調製

【１７２８】

【化９２６】



中間アミン168

【１７２９】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、トリフェニルホスフィン（１．５当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び２，２－ジフルオロエタン

－１－オール（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をＴＨＦ（０．３８Ｍ）中で合わせた。次いで、これに、０℃で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。添加完了後、結果として生じる黄色懸濁液を１０分間かけて室温に加温し、室温で更に２時間撹拌した。次いで、反応物を水の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジンを黄色油として得た（７３％収率）。

【１７３０】

ステップ２：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、前のステップで得た６－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジン（１当量）、メトキシメチルトリフルオロボレートカリウム（１．２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、ジ（１－アダマンチル）－ｎ－ブチルホスフィン（０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び炭酸セシウム（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をトルエン及び水の１０：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０３４Ｍ）中で合わせた。結果として生じる混合物を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、反応容器をしっかりと密封し、９０℃で７２時間加熱した。暗褐色になった懸濁液を室温まで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－（メトキシメチル）－３－ニトロピリジンを黄色油として得た（３７％収率）。

【１７３１】

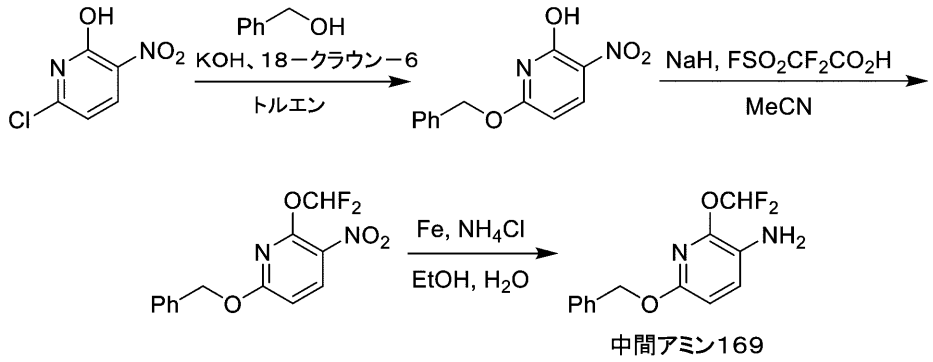
ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－（メトキシメチル）－３－ニトロピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．０９７Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（５７％収率）。

【１７３２】

中間アミン１６９：６－（ベンジルオキシ）－２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－アミンの調製

【１７３３】

【化９２７】



中間アミン169

【１７３４】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、ベンジルアルコール（１．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、新たに粉末にした水酸化カリウム（３当量、Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ）、及び１８－クラウン－６（０．０３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をトルエン溶液（０．１９Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を８０℃で２時間加熱した。次いで、反応物を１Ｍ水性ＨＣｌをｐＨが約４に達するまで添加してクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、２：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－（ベンジルオキシ）－３－ニトロピリジン－２－オールを黄色油として得た（７３％収率）。

【１７３５】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－（ベンジルオキシ）－３－ニトロピリジン－２－オール（１当量）をアセトニトリル（０．１０Ｍ）中に懸濁させた。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、２．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌して、褐色がかった黄色懸濁液を得た。次に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下し、その間に穏やかな発熱が観察された。１６時間撹拌した後、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸の別のアリコート（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。室温で更に４８時間撹拌した後、粗反応混合物を水で慎重にクエンチし、次いで、酢酸エチル及びヘキサンの１：１（ｖ／ｖ）溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、飽和水性$NaHCO_3$、水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、６－（ベンジルオキシ）－２－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジンを黄色固体として得た（６４％収率）。

【１７３６】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの６－（ベンジルオキシ）－２－（ジフルオロメトキシ）－３－ニトロピリジン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．１１Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、９０℃で１時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した

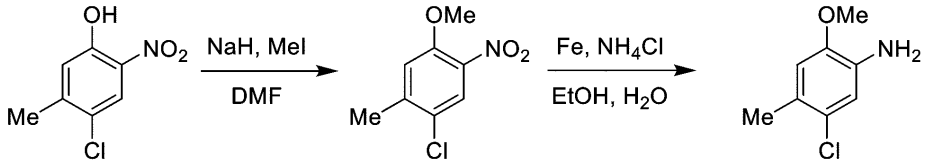
。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色油として得た（５７％収率）。

【１７３７】

中間アミン１７０：５－クロロ－２－メトキシ－４－メチルアニリンの調製

【１７３８】

【化９２８】



中間アミン170

【１７３９】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、４－クロロ－５－メチル－２－ニトロフェノール（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をＤＭＦ（０．７６Ｍ）中に懸濁させた。これに、水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で少しずつ添加し、結果として生じる混合物を０℃で３０分間撹拌した。最後に、この混合物に０℃でヨードメタン（３当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を２分間かけてそのまま滴下した。反応混合物を室温に加温し、室温で２時間撹拌した。次いで、水を滴下して反応物を０℃で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、５：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、１－クロロ－４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロベンゼンを黄色油として得た（８２％収率）。

【１７４０】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－クロロ－４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロベンゼン（１当量）及び塩化アンモニウム（１０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をエタノール及び水の（ｖ／ｖ）１：１溶液（０．１１Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、鉄粉（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる灰色懸濁液を窒素雰囲気下、８０℃で４時間加熱した。次いで、反応懸濁液を室温に冷却し、セライト床を通して濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで洗浄した。次いで、このようにして得られた濾液を水で希釈し、更にＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を黄色固体として得た（９１％収率）。

【１７４１】

実施例１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【１７４２】

【化９２９】

実施例1

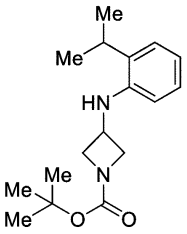
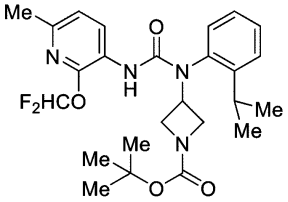
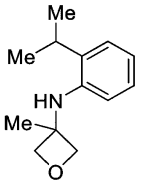
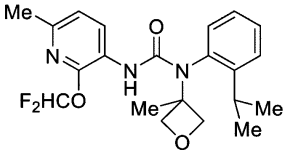
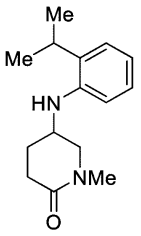
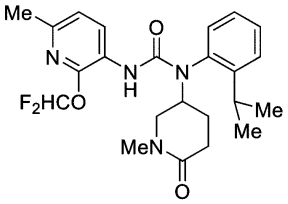
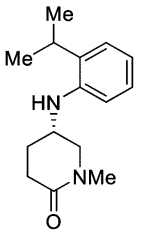
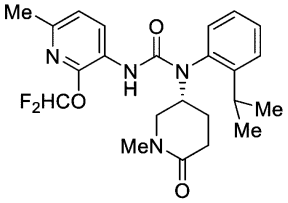
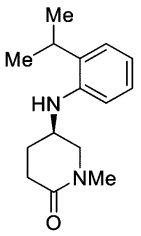
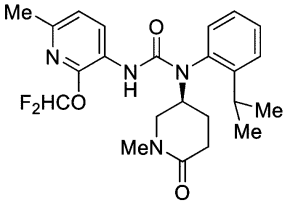
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－アミン（１当量、国際公開第２０１９／２３４１１５号に従って合成）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ジクロロメタン（０．０８４Ｍ）中で合わせた。次いで、これにホスゲン（トルエン中１５％ｗ／ｗ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）カルバミン酸クロリドを無水ジクロロメタン（０．０８４Ｍ）に再び溶かした。次いで、この溶液を、中間アミン５（１当量）、ピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブの別のジクロロメタン懸濁液（０．０８４Ｍ）に室温で滴下した。結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（６４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４１．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０４～３．８６（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｓｅｐｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９１～２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４６～１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０７～１．０２（ｍ，１Ｈ）。

【１７４３】

中間アミン５を必要なアミンに置換した以外は実施例１と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例３１、実施例３２、実施例３３、実施例３４、実施例３５、及び実施例３６において、ホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。

【１７４４】

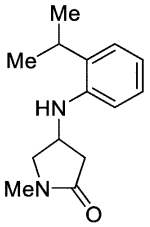
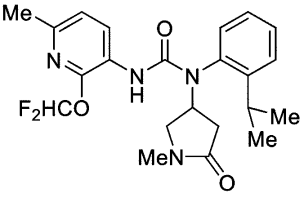
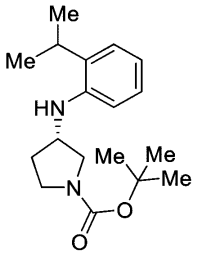
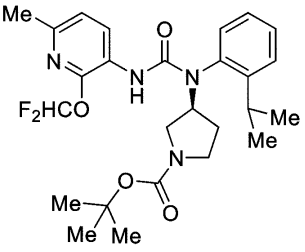
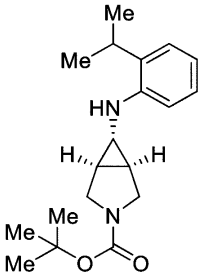
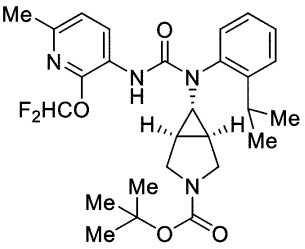
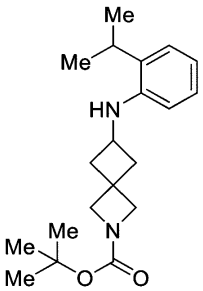
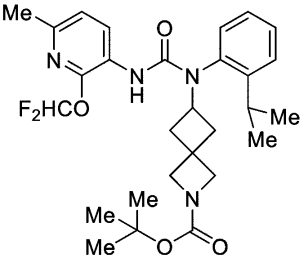
【表２０－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
2	 中間アミン1	 tertーブチル3ー（3ー（2ー（ジフルオロメトキシ）ー6ーメチルピリジンー3ーイル）ー1ー（2ーイソプロピルフェニル）ウレイド）アゼチジンー1ーカルボキシレート	491．1 [M＋H]$^+$
3	 中間アミン2	 3ー（2ー（ジフルオロメトキシ）ー6ーメチルピリジンー3ーイル）ー1ー（2ーイソプロピルフェニル）ー1ー（3ーメチルオキセタンー3ーイル）尿素	405．9 [M＋H]$^+$
4	 中間アミン6	 3ー（2ー（ジフルオロメトキシ）ー6ーメチルピリジンー3ーイル）ー1ー（2ーイソプロピルフェニル）ー1ー（1ーメチルー6ーオキソピペリジンー3ーイル）尿素	447．1 [M＋H]$^+$
5	 中間アミン7	 （R）ー3ー（2ー（ジフルオロメトキシ）ー6ーメチルピリジンー3ーイル）ー1ー（2ーイソプロピルフェニル）ー1ー（1ーメチルー6ーオキソピペリジンー3ーイル）尿素	447．1 [M＋H]$^+$
6	 中間アミン8	 （S）ー3ー（2ー（ジフルオロメトキシ）ー6ーメチルピリジンー3ーイル）ー1ー（2ーイソプロピルフェニル）ー1ー（1ーメチルー6ーオキソピペリジンー3ーイル）尿素	447．1 [M＋H]$^+$

【１７４５】

【表２０－２】

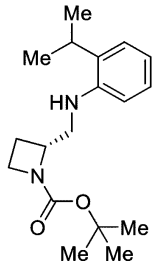
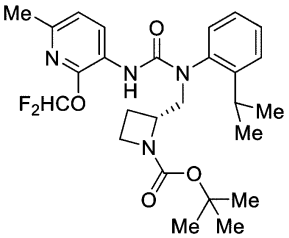
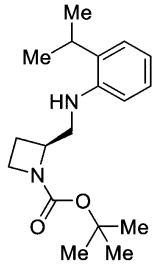
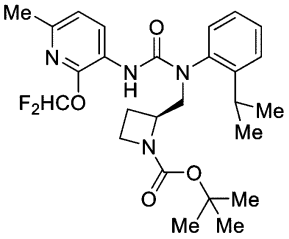
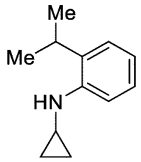
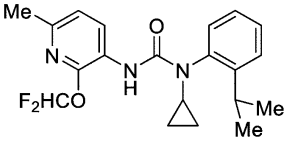
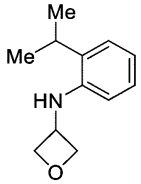
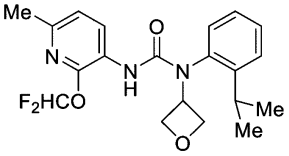
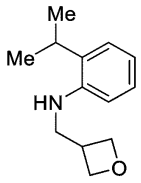
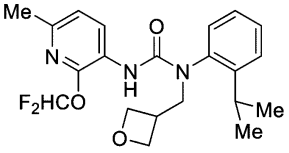
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
7	 中間アミン9	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－メチル－5－オキソピロリジン－3－イル）尿素	433．1 [M＋H]$^+$
8	 中間アミン10	 tert－ブチル（S）－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピロリジン－1－カルボキシレート	527．1 [M＋Na]$^+$
9	 中間アミン3	 tert－ブチル（1R，5S，6s）－6－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－カルボキシレート	539．1 [M＋Na]$^+$
10	 中間アミン11	 tert－ブチル6－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－2－カルボキシレート	531．1 [M＋H]$^+$

【１７４６】

【表２０－３】

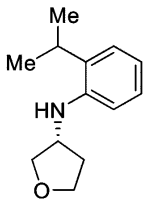
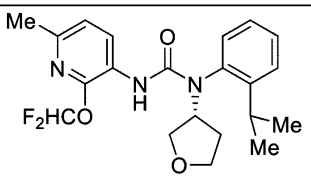
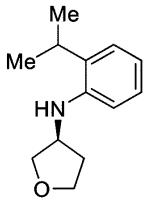
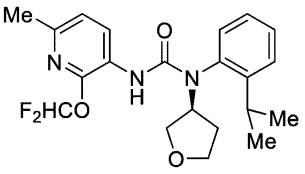
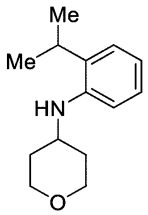
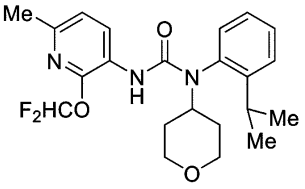
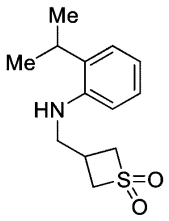
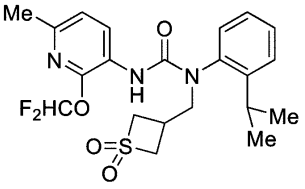
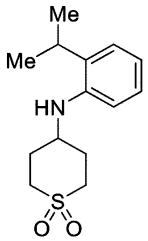
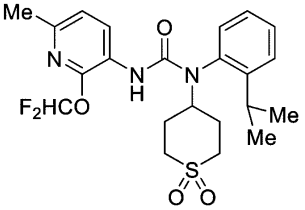
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
11	 中間アミン１２	 tertーブチル（R）－２－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート	505．0 [M＋H]$^+$
12	 中間アミン１３	 tertーブチル（S）－２－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート	505．0 [M＋H]$^+$
13	 中間アミン１４	 １－シクロプロピル－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	375．9 [M＋H]$^+$
14	 中間アミン１５	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（オキセタン－３－イル）尿素	391．9 [M＋H]$^+$
15	 中間アミン１６	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）尿素	406．1 [M＋H]$^+$

【１７４７】

【表２０－４】

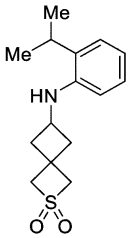
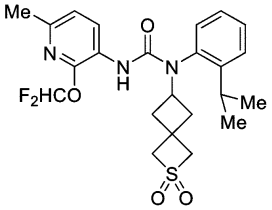
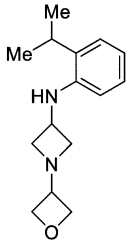
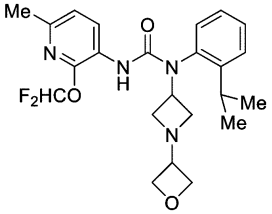
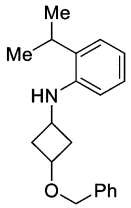
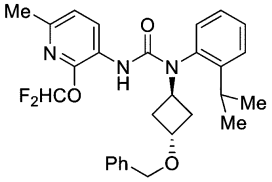
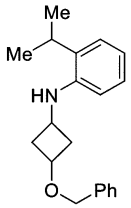
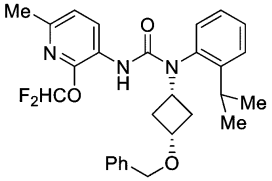
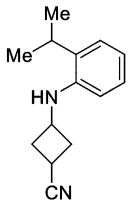
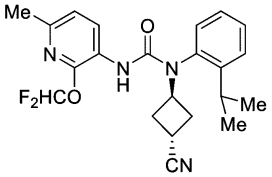
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
16	 中間アミン17	 （R）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）尿素	405．9 [M＋H]$^+$
17	 中間アミン18	 （S）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）尿素	405．9 [M＋H]$^+$
18	 中間アミン19	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）尿素	419．9 [M＋H]$^+$
19	 中間アミン20	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（（1，1－ジオキシドチエタン－3－イル）メチル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	454．2 [M＋H]$^+$
20	 中間アミン21	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（1，1－ジオキシドテトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	468．0 [M＋H]$^+$

【１７４８】

【表２０－５】

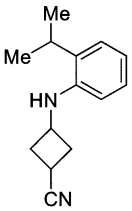
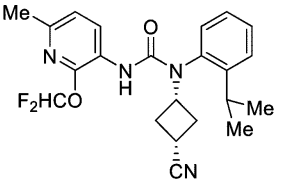
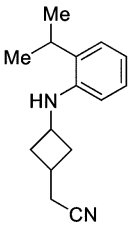
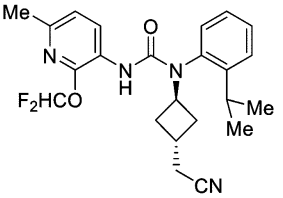
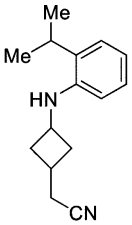
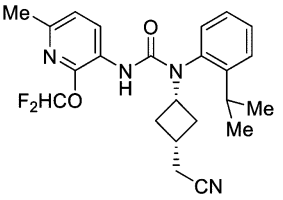
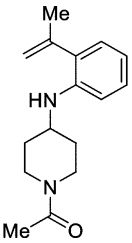
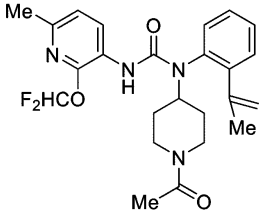
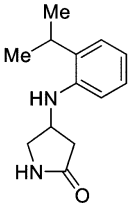
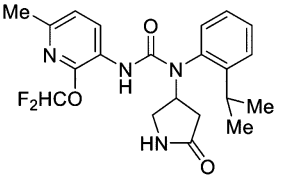
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
21	 中間アミン22	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２，２－ジオキシド－２－チアスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４８０．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
22	 中間アミン24	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－イル）尿素	４４７．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
23	 中間アミン69	 １－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４９６．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
24	 中間アミン69	 １－（（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４９６．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
25	 中間アミン70	 １－（（１ｒ，３ｒ）－３－シアノシクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４１５．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７４９】

【表２０－６】

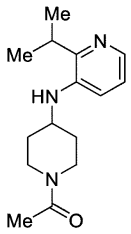
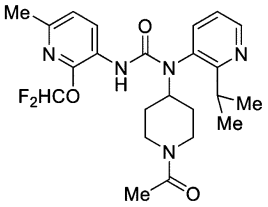
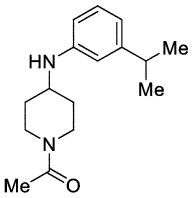
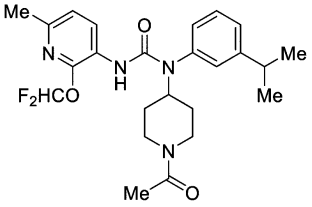
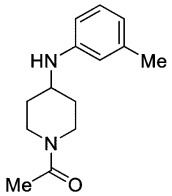
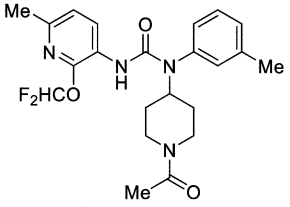
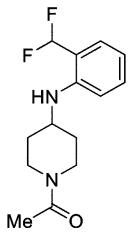
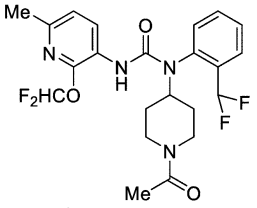
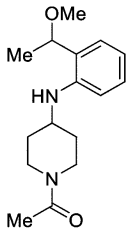
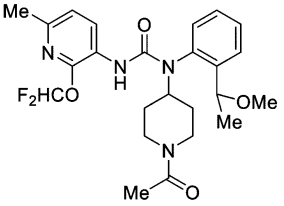
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
26	 中間アミン７０	 １－（（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４１５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
27	 中間アミン７１	 １－（（１ｒ，３ｒ）－３－（シアノメチル）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４２９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
28	 中間アミン７１	 １－（（１ｓ，３ｓ）－３－（シアノメチル）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４２９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
29	 中間アミン７７	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－（プロプ－１－エン－２－イル）フェニル）尿素	４５９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
30	 中間アミン７８	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（５－オキソピロリジン－３－イル）尿素	４１９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１７５０】

【表２０－７】

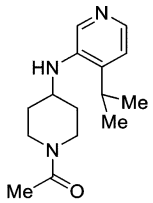
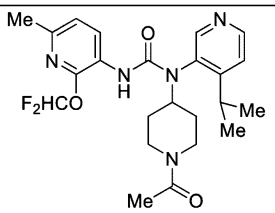
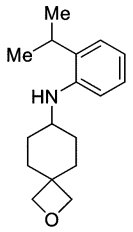
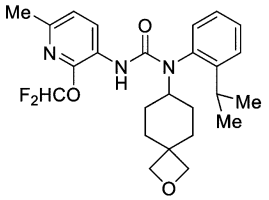
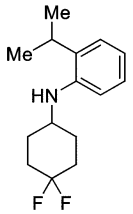
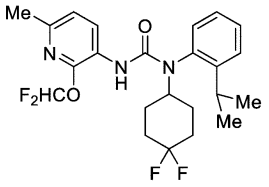
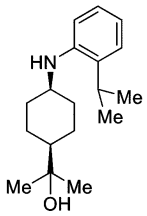
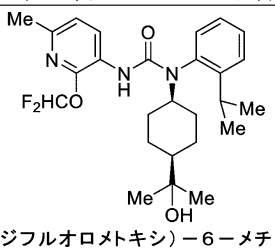
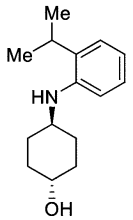
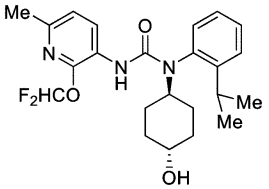
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
31	 中間アミン７５	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルピリジン－３－イル）尿素	４６２．２ $[M+H]^+$
32	 中間アミン５３	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（３－イソプロピルフェニル）尿素	４６１．２ $[M+H]^+$
33	 中間アミン５４	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（ｍ－トリル）尿素	４３３．２ $[M+H]^+$
34	 中間アミン５６	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）尿素	４６９．２ $[M+H]^+$
35	 中間アミン５７	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－（１－メトキシエチル）フェニル）尿素	４７７．３ $[M+H]^+$

【１７５１】

【表２０－８】

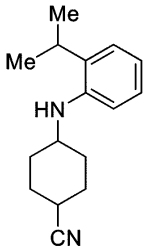
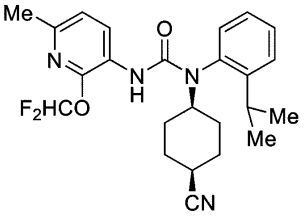
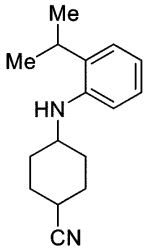
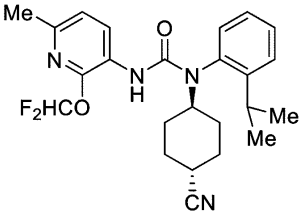
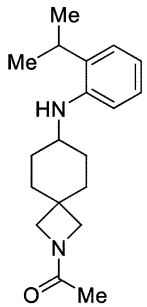
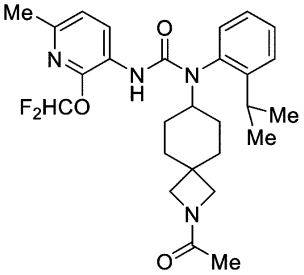
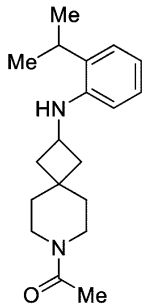
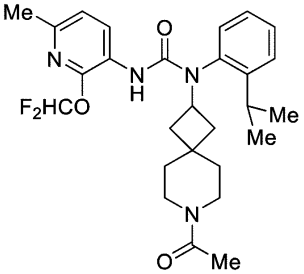
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
36	 中間アミン76	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（4－イソプロピルピリジン－3－イル）尿素	462．2 [M＋H]$^+$
236	 中間アミン126	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（2－オキサスピロ[3．5]ノナン－7－イル）尿素	459．8 [M＋H]$^+$
237	 中間アミン127	 1－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	453．8 [M＋H]$^+$
238	 中間アミン128	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（（1s，4s）－4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）シクロヘキシル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	475．9 [M＋H]$^+$
239	 中間アミン129	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（（1r，4r）－4－ヒドロキシシクロヘキシル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	433．8 [M＋H]$^+$

【１７５２】

【表２０－９】

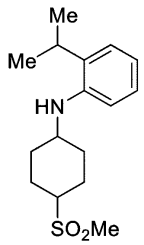
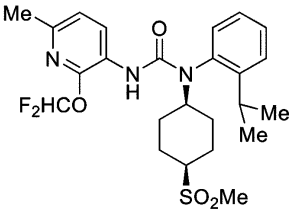
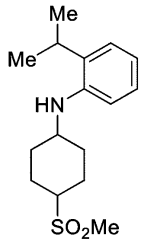
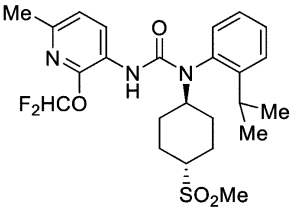
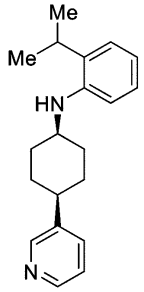
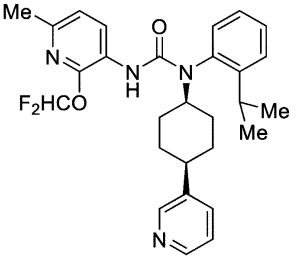
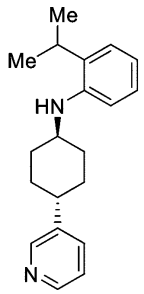
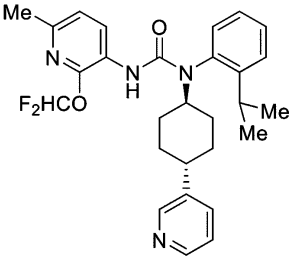
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
240	 中間アミン130	 １－（（１ｓ，４ｓ）－４－シアノシクロヘキシル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４２．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
241	 中間アミン130	 １－（（１ｒ，４ｒ）－４－シアノシクロヘキシル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４２．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
250	 中間アミン133	 １－（２－アセチル－２－アザスピロ[３．５]ノナン－７－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５００．９ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
251	 中間アミン135	 １－（７－アセチル－７－アザスピロ[３．５]ノナン－２－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５００．９ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７５３】

【表２０－１０】

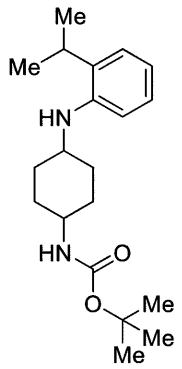
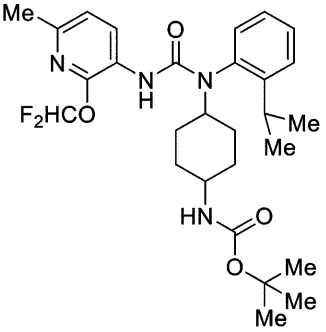
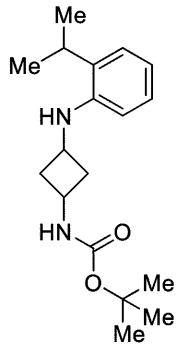
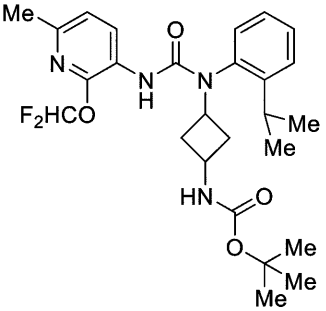
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
255	 中間アミン１３８	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）尿素	４９５．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
256	 中間アミン１３８	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）尿素	４９５．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
260	 中間アミン１４０	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）尿素	４９４．９ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
261	 中間アミン１４１	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）尿素	４９４．９ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７５４】

【表２０－１１】

（上記表の続き）

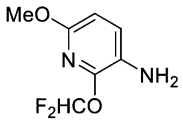
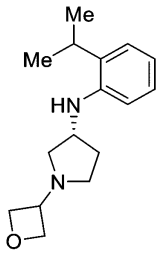
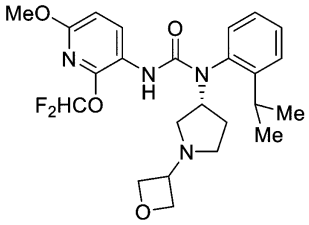
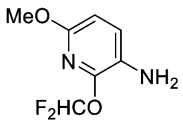
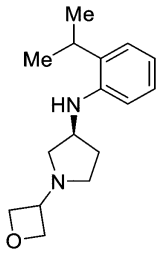
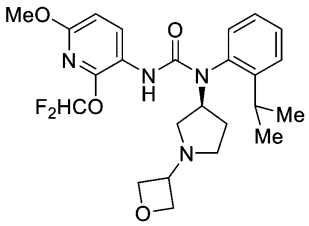
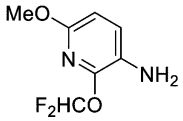
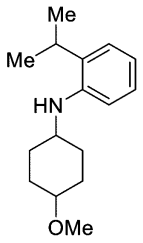
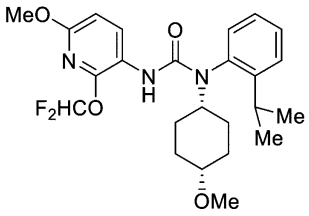
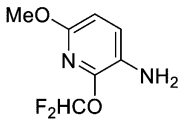
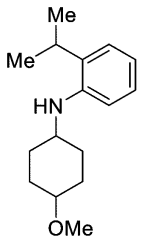
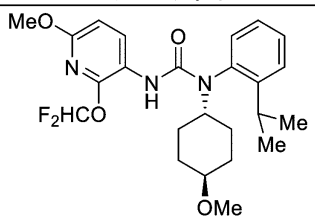
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
263	 中間アミン１４４	 tertーブチル（４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）カルバメート	５５４．９ [Ｍ＋Ｎａ]$^+$
270	 中間アミン１４５	 tertーブチル（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）カルバメート	５２６．８ [Ｍ＋Ｎａ]$^+$

【１７５５】

２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－アミンを必要な開始アミン１に置換し、中間アミン５を必要な開始アミン２に置換した以外は、実施例１と同様にして、以下の実施例を調製した。実施例４１、実施例４２、実施例４３、実施例４４、実施例４５、実施例４６、実施例４７、実施例４８、実施例４９、実施例５０、実施例５１、実施例５２、実施例５３、実施例５４、実施例５５、実施例５６、実施例５７、実施例５８、実施例５９、実施例６０、実施例６１、実施例６２、実施例３１０、実施例３１１、実施例３１２、実施例３１３、及び実施例３１４において、ホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。実施例５３、実施例６１、実施例３１０及び実施例３１３では、反応物を４０℃で更に２日間加熱した。実施例４６、実施例４７、実施例４８、実施例４９、実施例５６、実施例５７、実施例５８、実施例５９、実施例６０及び実施例３１２において、反応物を４０℃で更に７日間加熱した。

【１７５６】

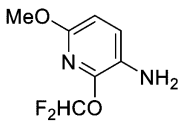
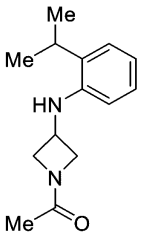
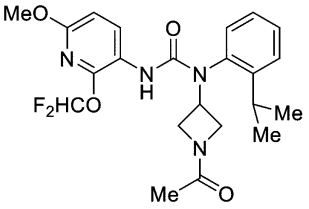
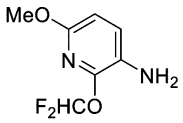
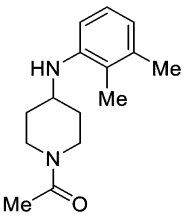
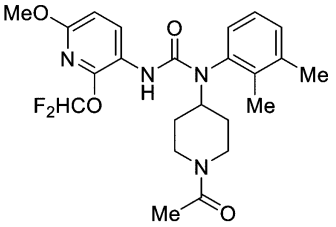
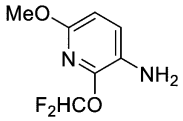
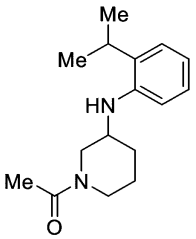
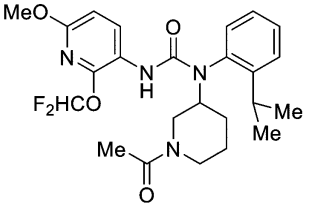
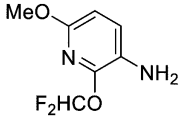
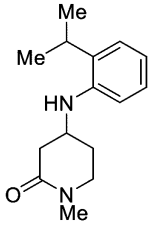
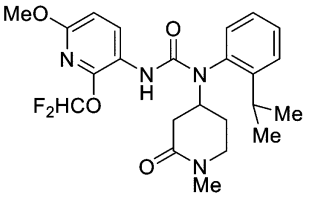
【表２１－１】

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
37	 中間アミン95	 中間アミン25	 （R）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピロリジン－３－イル）尿素	477．1 [M＋H]$^+$
38	 中間アミン95	 中間アミン26	 （S）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピロリジン－３－イル）尿素	477．1 [M＋H]$^+$
39	 中間アミン95	 中間アミン72	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－メトキシシクロヘキシル）尿素	464．1 [M＋H]$^+$
40	 中間アミン95	 中間アミン72	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）尿素	464．1 [M＋H]$^+$

【１７５７】

【表２１－２】

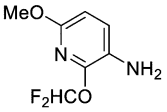
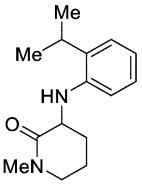
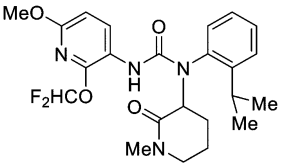
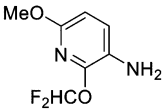
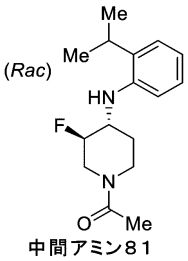
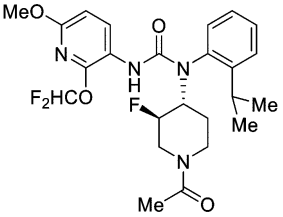
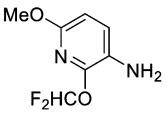
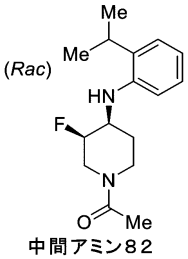
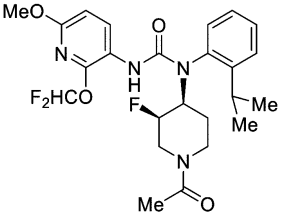
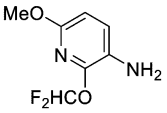
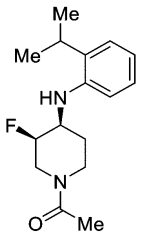
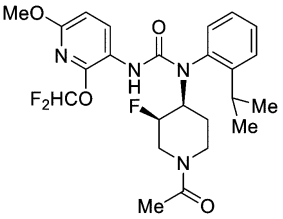
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
41	 中間アミン95	 中間アミン79	 1－（1－アセチルアゼチジン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	449．2 [M＋H]$^+$
42	 中間アミン95	 中間アミン55	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2，3－ジメチルフェニル）尿素	463．2 [M＋H]$^+$
43	 中間アミン95	 中間アミン32	 1－（1－アセチルピペリジン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	477．3 [M＋H]$^+$
44	 中間アミン95	 中間アミン33	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－メチル－2－オキソピペリジン－4－イル）尿素	463．2 [M＋H]$^+$

【１７５８】

【表２１－３】

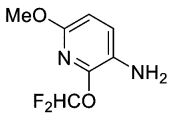
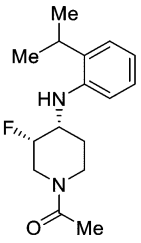
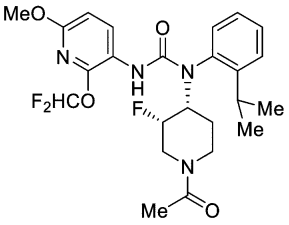
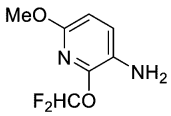
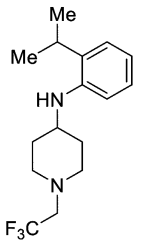
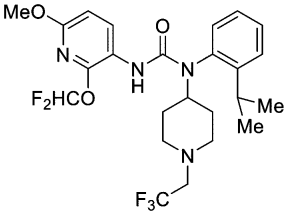
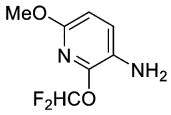
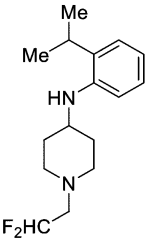
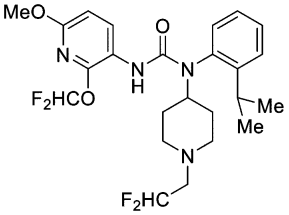
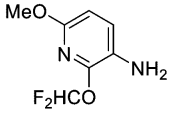
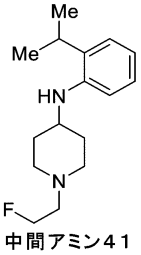
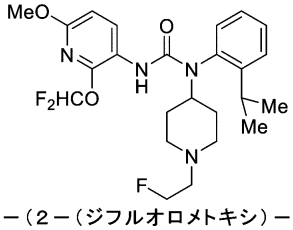
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
45	 中間アミン95	 中間アミン34	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－メチル－2－オキソピペリジン－3－イル）尿素	463．2 [M＋H]$^+$
46	 中間アミン95	 中間アミン81	 rac1－（（3R，4R）－1－アセチル－3－フルオロピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	495．3 [M＋H]$^+$
47	 中間アミン95	 中間アミン82	 rac1－（（3R，4S）－1－アセチル－3－フルオロピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	495．3 [M＋H]$^+$
48	 中間アミン95	 中間アミン83	 1－（（3R，4S）－1－アセチル－3－フルオロピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	495．3 [M＋H]$^+$

【１７５９】

【表２１－４】

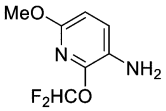
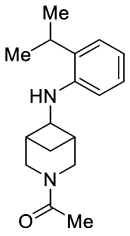
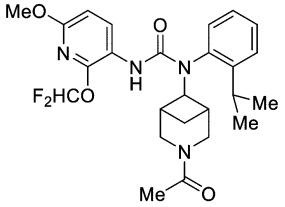
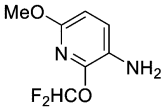
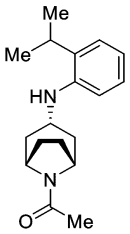
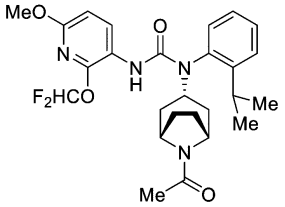
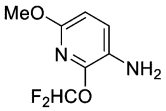
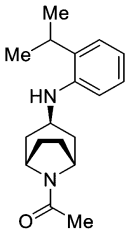
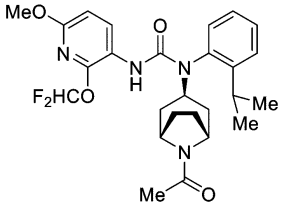
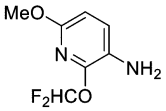
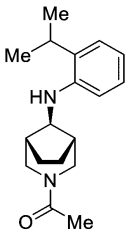
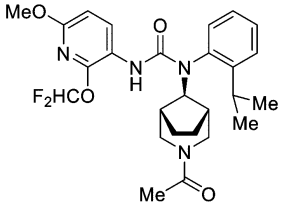
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
49	 中間アミン95	 中間アミン84	 1－((3S，4R)－1－アセチル－3－フルオロピペリジン－4－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)尿素	495．2 [M＋H]$^+$
50	 中間アミン95	 中間アミン39	 3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)－1－(1－(2，2，2－トリフルオロエチル)ピペリジン－4－イル)尿素	517．2 [M＋H]$^+$
51	 中間アミン95	 中間アミン40	 1－(1－(2，2－ジフルオロエチル)ピペリジン－4－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)尿素	499．3 [M＋H]$^+$
52	 中間アミン95	 中間アミン41	 3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(1－(2－フルオロエチル)ピペリジン－4－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)尿素	481．3 [M＋H]$^+$

【１７６０】

【表２１－５】

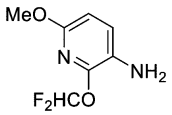
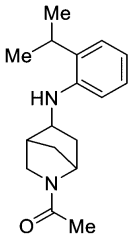
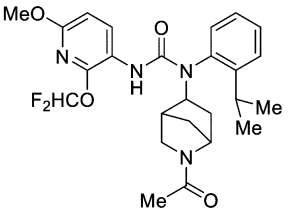
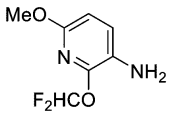
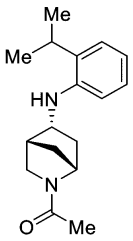
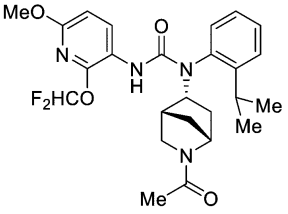
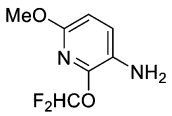
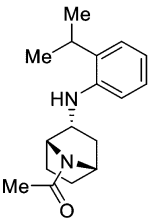
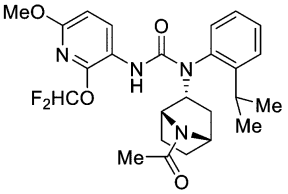
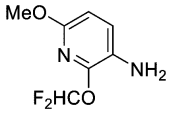
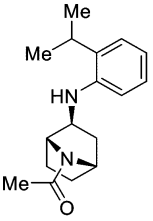
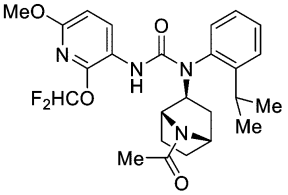
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
53	 中間アミン95	 中間アミン85	 1－（3－アセチル－3－アザビシクロ[3．1．1]ヘプタン－6－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．3 $[M+H]^+$
54	 中間アミン95	 中間アミン86	 1－（（1R，3s，5S）－8－アセチル－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	503．3 $[M+H]^+$
55	 中間アミン95	 中間アミン87	 1－（（1R，3r，5S）－8－アセチル－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	503．3 $[M+H]^+$
56	 中間アミン95	 中間アミン88	 1－（（1R，5S，8s）－3－アセチル－3－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	503．3 $[M+H]^+$

【１７６１】

【表２１－６】

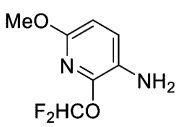
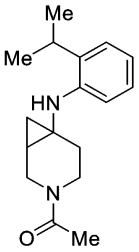
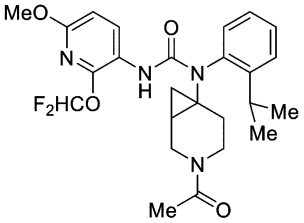
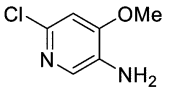
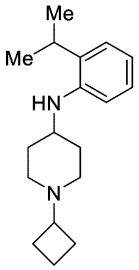
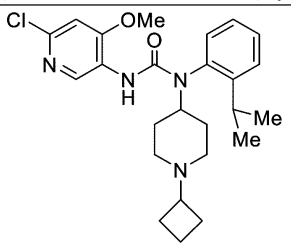
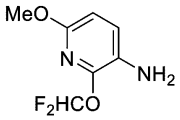
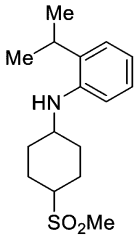
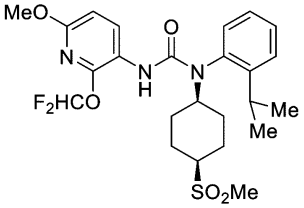
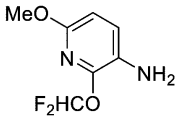
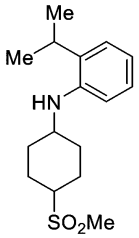
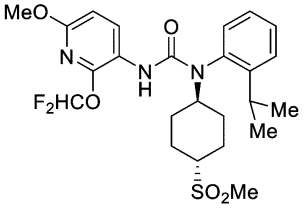
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
57	 中間アミン95	 中間アミン89	 1－（2－アセチル－2－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－5－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．3 [M＋H]$^+$
58	 中間アミン95	 中間アミン90	 1－（（1R，4R，5R）－2－アセチル－2－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－5－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．2 [M＋H]$^+$
59	 中間アミン95	 中間アミン91	 rac1－（（1R，2R，4S）－7－アセチル－7－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－2－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．2 [M＋H]$^+$
60	 中間アミン95	 中間アミン92	 rac1－（（1R，2S，4S）－7－アセチル－7－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－2－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．2 [M＋H]$^+$

【１７６２】

【表２１－７】

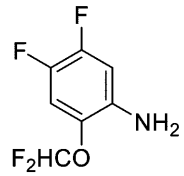
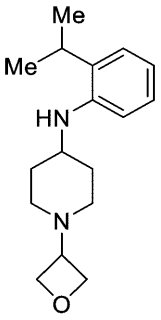
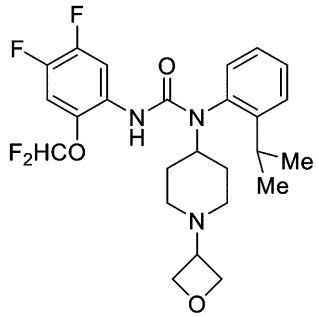
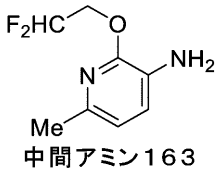
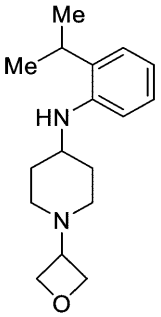
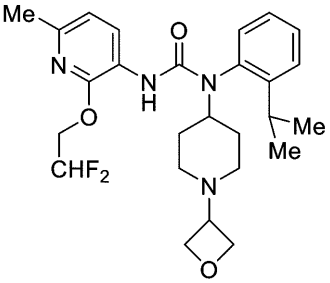
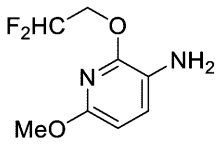
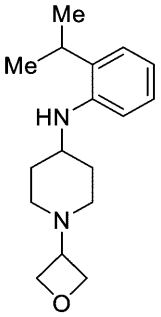
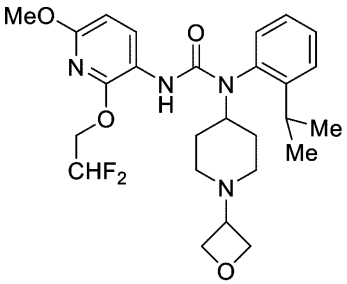
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
61	 中間アミン95	 中間アミン93	 1－（3－アセチル－3－アザビシクロ[4．1．0]ヘプタン－6－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	489．3 [M＋H]$^+$
62	 *Combi-Blocks*	 中間アミン28	 3－（6－クロロ－4－メトキシピリジン－3－イル）－1－（1－シクロブチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	457．2、459．2 [M＋H]$^+$
257	 中間アミン95	 中間アミン138	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（（1s，4s）－4－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）尿素	512．1 [M＋H]$^+$
258	 中間アミン95	 中間アミン138	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（（1r，4r）－4－（メチルスルホニル）シクロヘキシル）尿素	512．1 [M＋H]$^+$

【１７６３】

【表２１－８】

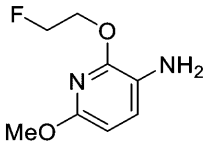
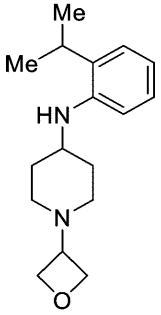
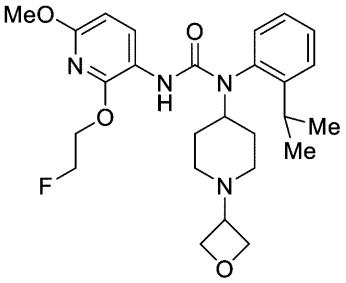
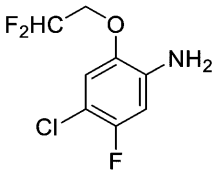
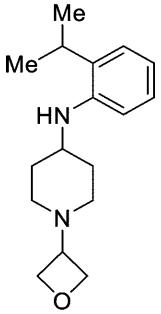
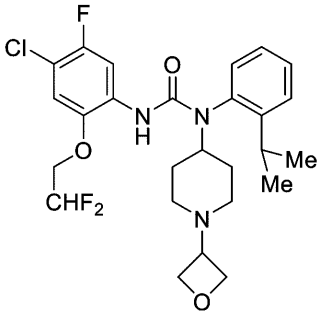
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
310	 中間アミン101	 中間アミン162	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－4，5－ジフルオロフェニル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－（オキセタン－3－イル）ピペリジン－4－イル）尿素	496．2 [M＋H]$^+$
311	 中間アミン163	 中間アミン162	 3－（2－（2，2－ジフルオロエトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－（オキセタン－3－イル）ピペリジン－4－イル）尿素	489．2 [M＋H]$^+$
312	 中間アミン107	 中間アミン162	 3－（2－（2，2－ジフルオロエトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－（オキセタン－3－イル）ピペリジン－4－イル）尿素	505．3 [M＋H]$^+$

【１７６４】

【表２１－９】

（上記表の続き）

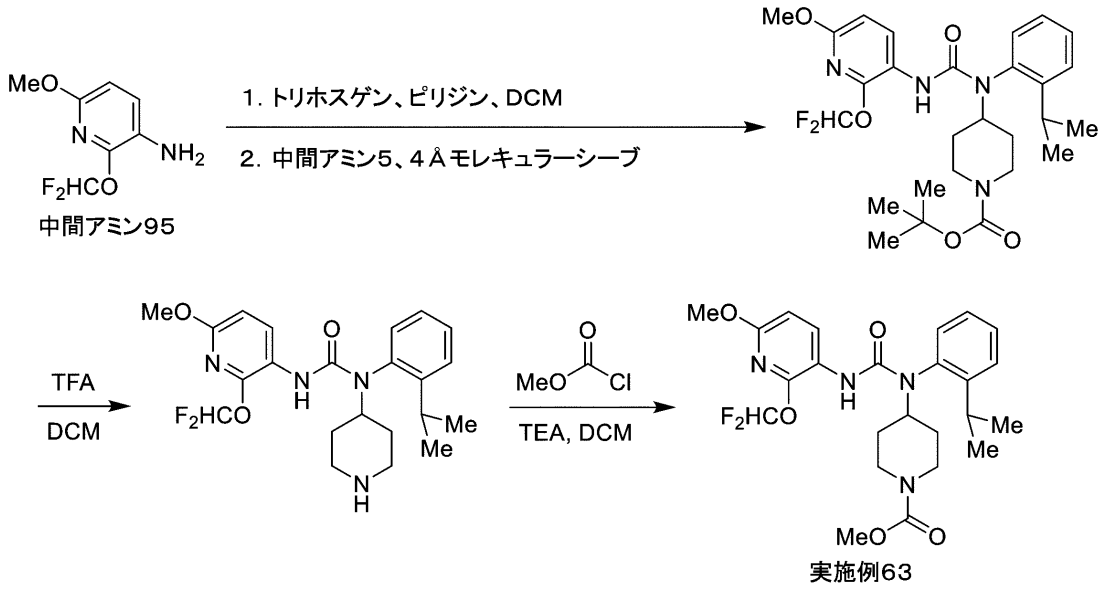
実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
313	 中間アミン１６４	 中間アミン１６２	 ３－（２－（２－フルオロエトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素	４８７．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
314	 中間アミン１６５	 中間アミン１６２	 ３－（４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素	５２６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１７６５】

実施例６３：メチル４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【１７６６】

【化９３０】



【１７６７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．４１Ｍ）中で中間アミン９５（１当量）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン５（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（３７％収率）。

【１７６８】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコ中で、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１当量）をジクロロメタン（０．１５Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで、揮発性物質をトルエン及びヘプタンとの逐次共沸蒸留によって真空中で除去した。次いで、このようにして得られた残留物をＥｔＯＡｃと飽和水性$NaHCO_3$との間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素を白色固体として得た（７７％収率）。

【１７６９】

ステップ３：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量）及びトリエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０６３Ｍ）

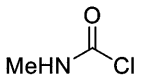
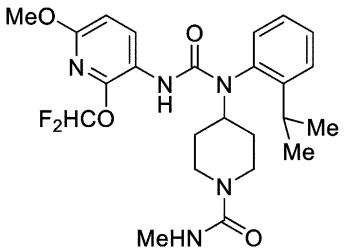
中で合わせた。次いで、これにクロロギ酸メチル（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。室温で２時間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（４０％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６～７．１７（ｍ，５Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７～４．３９（ｍ，１Ｈ），４．１９～４．１１（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．２４～３．１８（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６３～１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２９～１．１７（ｍ，７Ｈ）。

【１７７０】

クロロギ酸メチルを必要な求電子試薬に置換した以外は実施例６３と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１７７１】

【表２２】

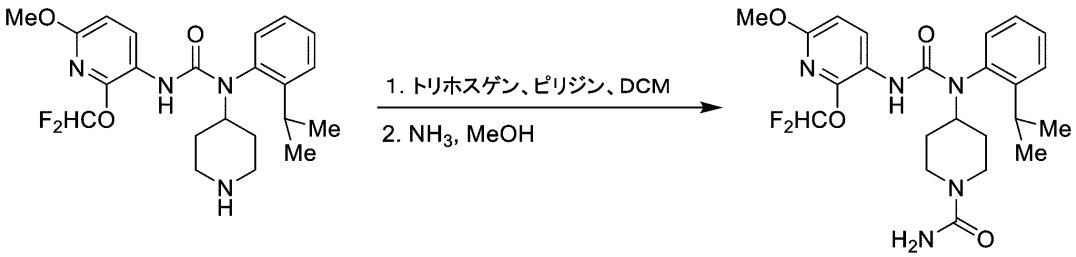
実施例	開始求電子試薬	構造	LCMS（m／z）
64	 Combi-Blocks	 ４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド	492．3［M＋H］$^+$

【１７７２】

実施例６５：４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキサミド

【１７７３】

【化９３１】



実施例65

マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量、実施例６３、ステップ２）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０４６Ｍ）中で合わせた。次いで、これに、トリホスゲン（０．３５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及びアンモニア（メタノール中７Ｍ溶液、３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で連続し

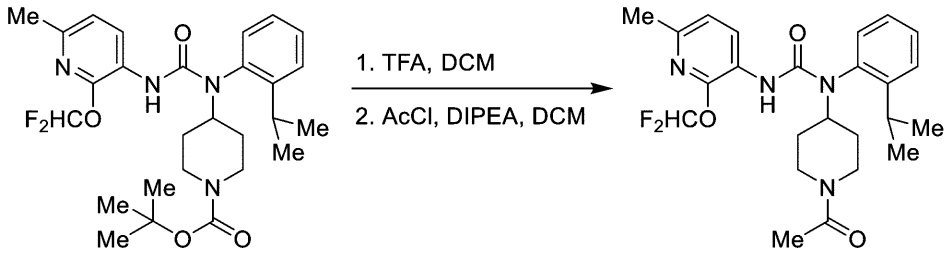
て少しずつ添加した。結果として生じる混合物を最初に１０分間かけて室温に加温し、次いで５０℃で１時間加熱した。次に、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（５４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０～７．１２（ｍ，５Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５２～４．４３（ｍ，１Ｈ），４．１１～４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｔｄ，Ｊ＝１０．８，２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３０～１．２０（ｍ，７Ｈ）。

【１７７４】

実施例６６：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１７７５】

【化９３２】



実施例1　　実施例66

マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、実施例１（１当量）をジクロロメタン（０．１５Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで、揮発性物質をトルエン及びヘプタンとの逐次共沸蒸留によって真空中で除去した。次いで、このようにして得られた残留物をＥｔＯＡｃと飽和水性$NaHCO_3$との間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、このようにして得られた粗３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素をジクロロメタン（０．０４Ｍ）に再び溶かし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び塩化アセチル（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を連続して加えた。室温で４０分間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（８３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．４６～４．３９（ｍ，２Ｈ），３．８７～３．８１（ｍ，１Ｈ），３．１２～３．０７（ｍ，２Ｈ），２．５７～２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０４～２．００（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．９

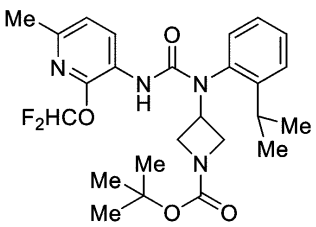
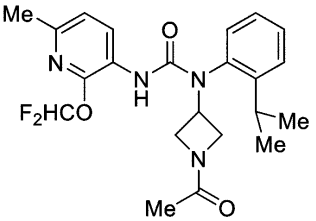
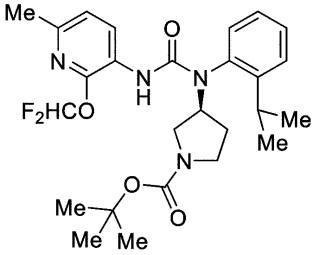
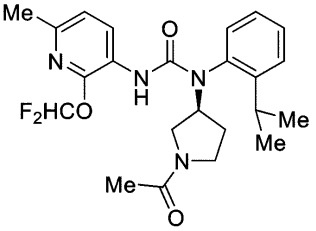
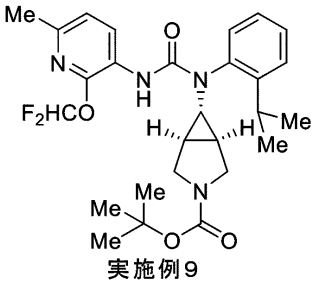
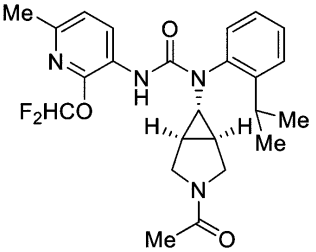
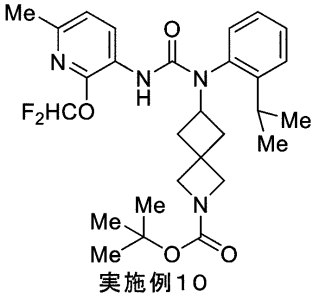
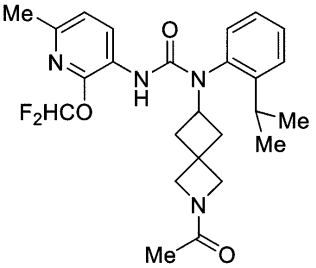
１（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．７６～１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５６～１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．１９～０．９６（ｍ，４Ｈ）。

【１７７６】

実施例１を必要なメトキシピリジンに置換した以外は実施例６６と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例２６６、実施例２６７、及び実施例２７１では、ビスアシル化生成物の形成を最小限に抑えるために、わずか０．８当量の塩化アセチルを使用した。実施例２６８において、塩化アセチル（１．８当量）も１，３－チアゾール－２－カルボニルクロリド（１．１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）に置換した。

【１７７７】

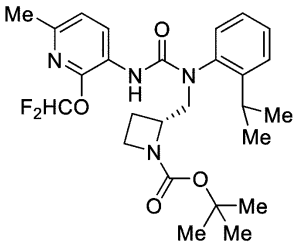
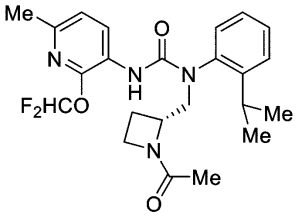
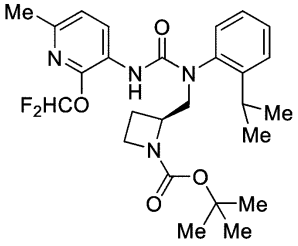
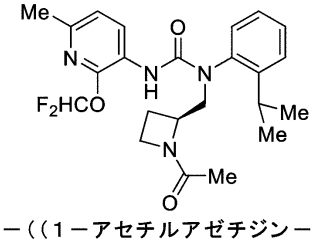
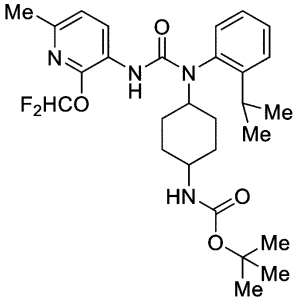
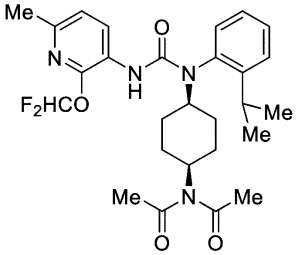
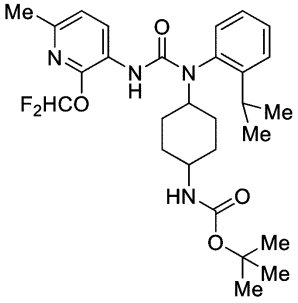
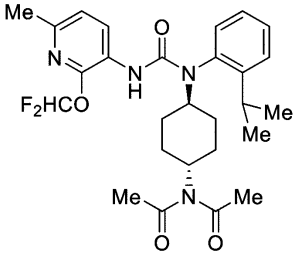
【表２３－１】

実施例	開始カルバメート	構造	LCMS（m／z）
67	 実施例２	 １－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４３２．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
68	 実施例８	 （Ｓ）－１－（１－アセチルピロリジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４７．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
69	 実施例９	 １－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－３－アセチル－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－６－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４５９．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
70	 実施例１０	 １－（２－アセチル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４７３．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７７８】

【表２３－２】

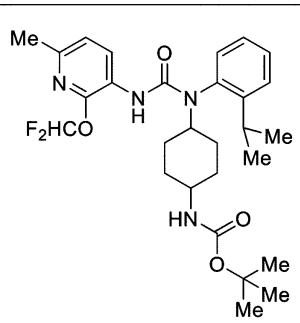
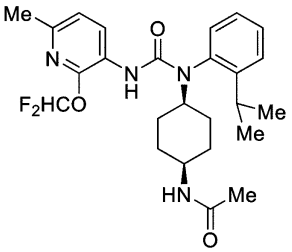
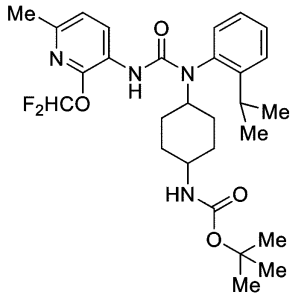
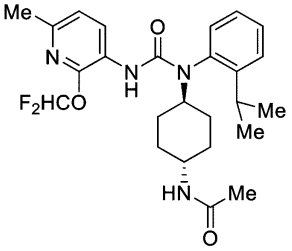
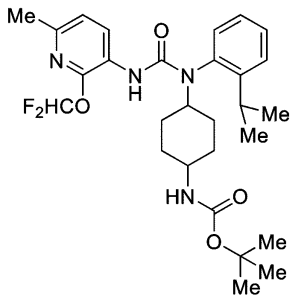
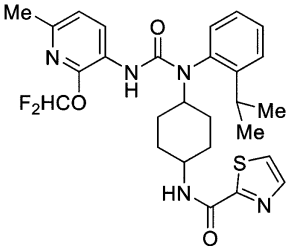
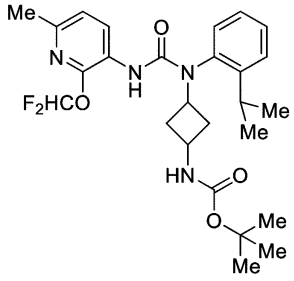
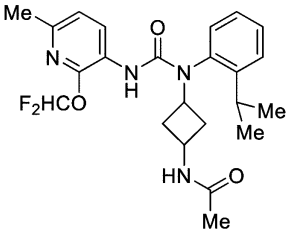
（上記表の続き）

実施例	開始カルバメート	構造	LCMS（m／z）
71	 実施例１１	 （Ｒ）－１－（（１－アセチルアゼチジン－２－イル）メチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４７．１ [Ｍ＋Ｈ]＋
72	 実施例１２	 （Ｓ）－１－（（１－アセチルアゼチジン－２－イル）メチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４７．１ [Ｍ＋Ｈ]＋
264	 実施例２６３	 Ｎ－アセチル－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）アセトアミド	５１７．２ [Ｍ＋Ｈ]＋
265	 実施例２６３	 Ｎ－アセチル－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）アセトアミド	５１７．２ [Ｍ＋Ｈ]＋

【１７７９】

【表２３－３】

（上記表の続き）

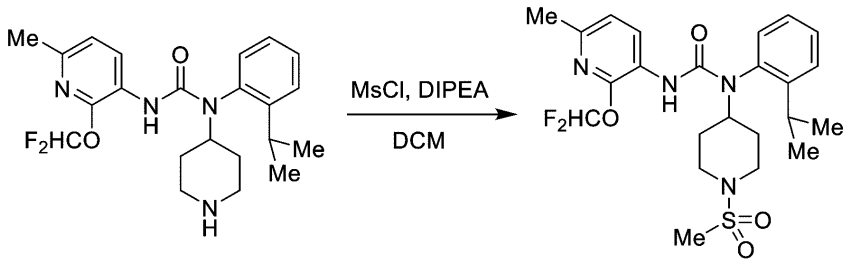
実施例	開始カルバメート	構造	LCMS（m／z）
266	 実施例263	 Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）アセトアミド	４７５．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
267	 実施例263	 Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）アセトアミド	４７５．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
268	 実施例263	 Ｎ－（４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）チアゾール－２－カルボキサミド	５４４．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
271	 実施例270	 Ｎ－（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）アセトアミド	４４６．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７８０】

実施例７３：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）尿素の調製

【１７８１】

【化９３３】



実施例73

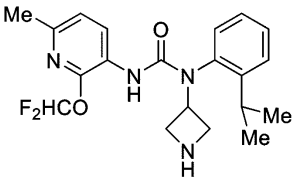
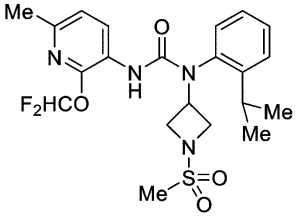
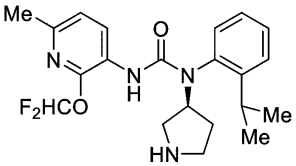
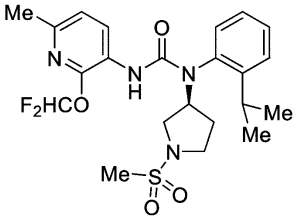
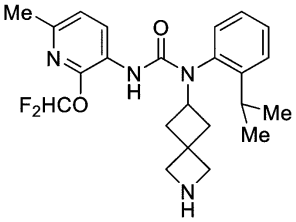
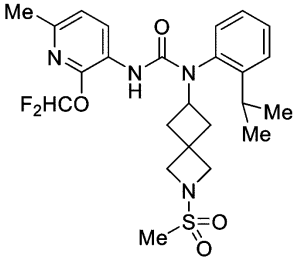
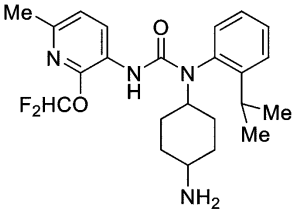
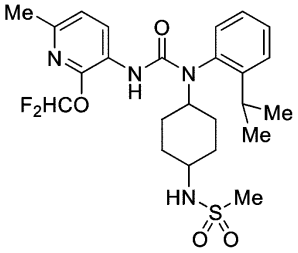
マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量、実施例６６、ステップ１）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０４Ｍ）中で合わせた。次いで、これに塩化メタンスルホニル（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。室温で５分間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（８４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６２～３．５５（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｓｅｐｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８４～２．８０（ｍ，５Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１４～２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８７～１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７８２】

３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素を必要なアミンに置換した以外は実施例７３と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１７８３】

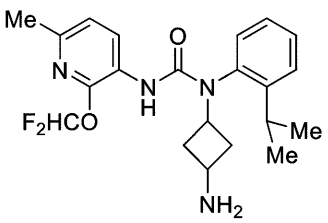
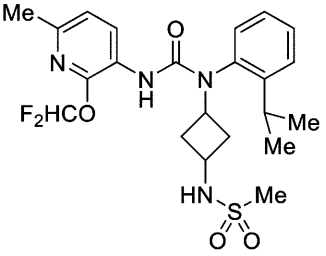
【表２４－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
74	 実施例67、ステップ1	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－（メチルスルホニル）アゼチジン－3－イル）尿素	469．1 [M＋H]$^+$
75	 実施例68、ステップ1	 （S）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（1－（メチルスルホニル）ピロリジン－3－イル）尿素	483．0 [M＋H]$^+$
76	 実施例70、ステップ1	 3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－1－（2－（メチルスルホニル）－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－6－イル）尿素	509．1 [M＋H]$^+$
269	 実施例268、ステップ1	 N－（4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）メタンスルホンアミド	510．8 [M＋H]$^+$

【１７８４】

【表２４－２】

（上記表の続き）

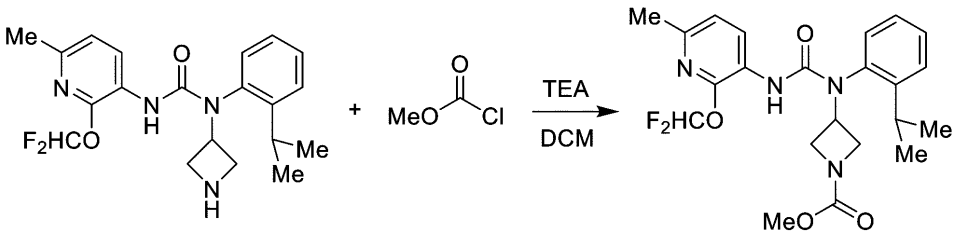
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
272	 実施例271、ステップ1	 Ｎ－（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）メタンスルホンアミド	482．8［Ｍ＋Ｈ］＋

【１７８５】

実施例７７：メチル３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）アゼチジン－１－カルボキシレート

【１７８６】

【化９３４】



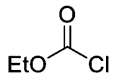
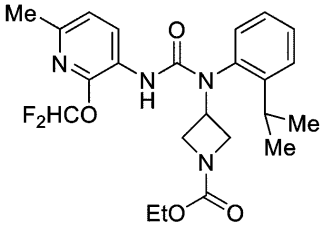
実施例77

マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、１－（アゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素（１当量、実施例６７、ステップ１）及びトリエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０３Ｍ）中で合わせた。次いで、これにクロロギ酸メチル（１．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて０℃で滴下した。０℃で２時間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．２［Ｍ＋Ｈ］＋；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．１７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１～７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１～７．３７（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．９２～４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１３～４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９１～３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７３～３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）。

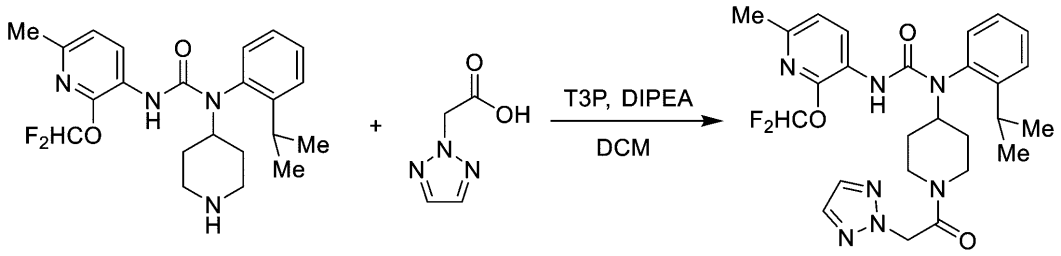
【１７８７】

クロロギ酸メチルを必要な求電子試薬に置換した以外は実施例７７と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１７８８】
【表２５】

実施例	開始求電子試薬	構造	LCMS（m／z）
78	 Sigma-Aldrich	 エチル３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）アゼチジン－１－カルボキシレート	463．2 [M＋H]$^+$

【１７８９】
実施例７９：１－（１－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製
【１７９０】
【化９３５】



実施例79

マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量、実施例６６、ステップ１）、２－（トリアゾール－２－イル）酢酸（２当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０４Ｍ）中で合わせた。次いで、この反応混合物に無水プロピルホスホン酸（ＥｔＯＡｃ中５０％ｗ／ｗ溶液、４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を、１Ｍ水性ＮａＯＨ、水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（７１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９～７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５７～５．３７（ｍ，２Ｈ），４．９６～４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９４～３．８７（ｍ，１Ｈ），３．１６～３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７０～２．６５（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０７～２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８２～１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６１～１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３

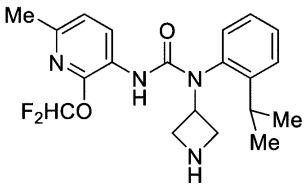
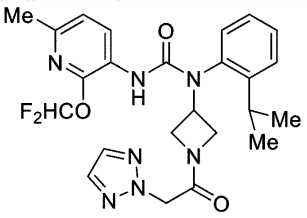
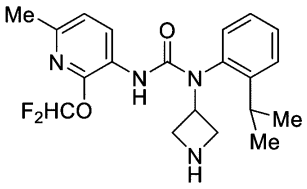
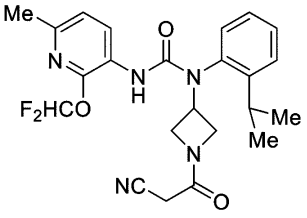
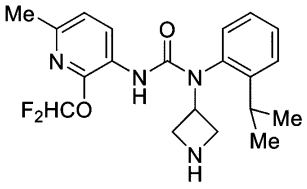
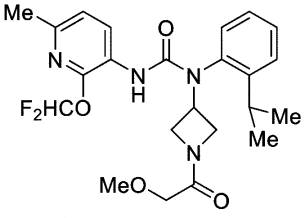
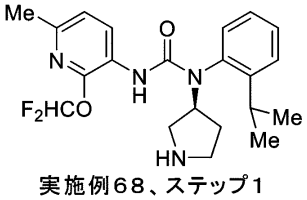
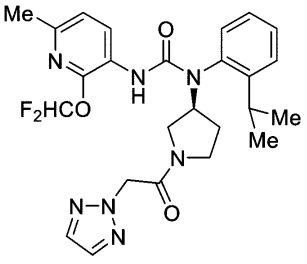
Ｈ）。

【１７９１】

３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素を必要なアミンに置換した以外は実施例７９と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例８１及び実施例８５において、２－（トリアゾール－２－イル）酢酸及びプロピルホスホン酸無水物も、それぞれシアノ酢酸（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及びＨＡＴＵ（Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ）に置換した。実施例８２において、２－（トリアゾール－２－イル）酢酸もメトキシ酢酸（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で置き換えた。

【１７９２】

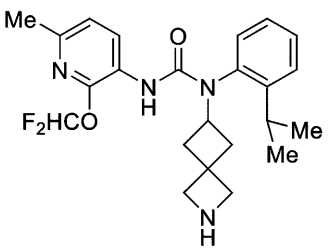
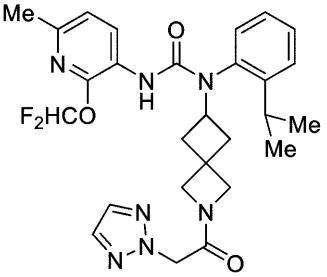
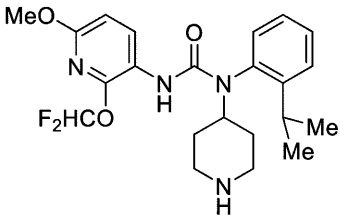
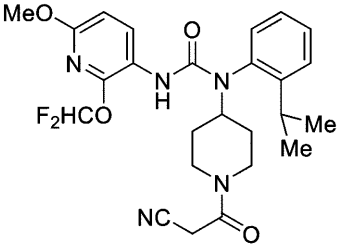
【表２６－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
80	 実施例６７、ステップ１	 １－（１－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）アセチル）アゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５００．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
81	 実施例６７、ステップ１	 １－（１－（２－シアノアセチル）アゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４５８．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
82	 実施例６７、ステップ１	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（２－メトキシアセチル）アゼチジン－３－イル）尿素	４６３．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
83	 実施例６８、ステップ１	 （Ｓ）－１－（１－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）アセチル）ピロリジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５１４．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１７９３】

【表２６－２】

（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
84	 実施例70、ステップ1	 1－（2－（2－（2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル）アセチル）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－6－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	540．2 ［M＋H］$^+$
85	 実施例63、ステップ2	 1－（1－（2－シアノアセチル）ピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	502．2 ［M＋H］$^+$

【１７９４】

実施例８６：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１７９５】

【化９３６】

中間アミン95

実施例86

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．１Ｍ）中で中間アミン９５（１当量）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにホスゲン（トルエン中１５％ｗ／ｗ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸クロリドを無水ジクロロメタン（０．１Ｍ）に再び溶かした。次いで、この溶液を、中間アミン２３（１当量）、ピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び新たに活性化さ

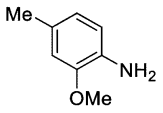
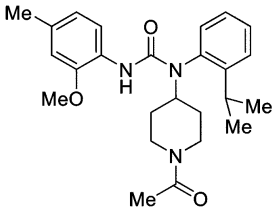
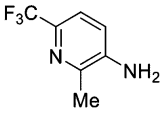
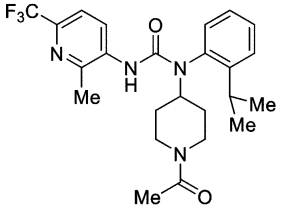
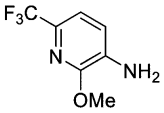
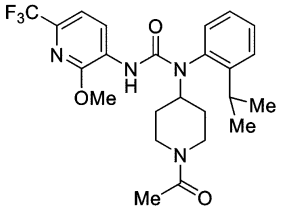
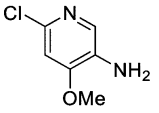
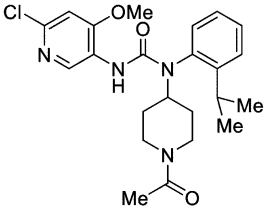
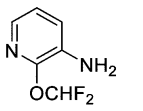
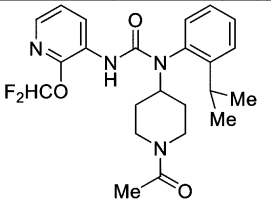
せた４Åモレキュラーシーブの別のジクロロメタン懸濁液（０．１Ｍ）に室温で滴下した。結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３８％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９～７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３３～７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），４．７１～４．６１（ｍ，２Ｈ），３．８６～３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．２２～３．１０（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９～２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９２～１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６６～１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３１～１．１４（ｍ，７Ｈ）。

【１７９６】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例８６と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例９３、実施例９９、実施例１００、実施例１０１、実施例１０４、実施例１０５、実施例１０６、実施例１１０、実施例１１１、実施例１１２、実施例１１３、実施例１１４、実施例１１５、及び実施例１１６において、ホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。実施例１０６及び実施例１１０において、４Åモレキュラーシーブも４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換し、反応物を４０℃で更に２４時間加熱した。

【１７９７】

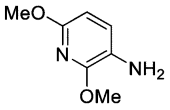
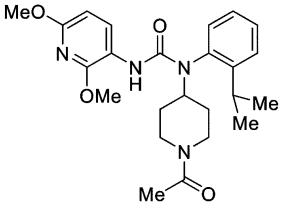
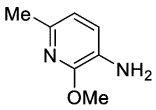
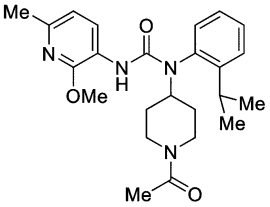
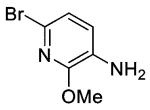
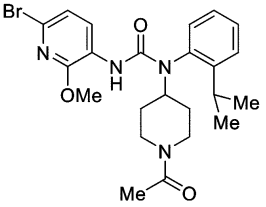
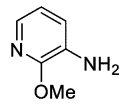
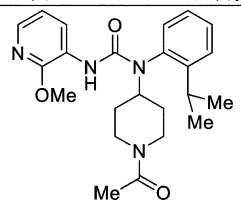
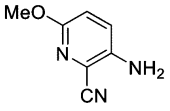
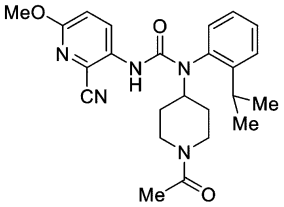
【表２７－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
87	 *Combi-Blocks*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－メトキシ－4－メチルフェニル）尿素	424．2 $[M+H]^+$
88	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－メチル－6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）尿素	463．1 $[M+H]^+$
89	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－メトキシ－6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）尿素	479．1 $[M+H]^+$
90	 *Combi-Blocks*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（6－クロロ－4－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	444．8、446．8 $[M+H]^+$
91	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	446．8 $[M+H]^+$

【１７９８】

【表２７－２】

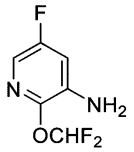
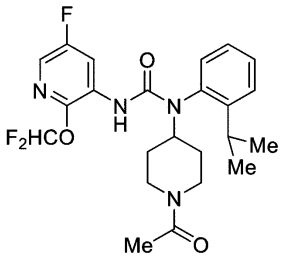
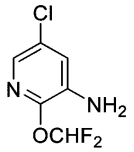
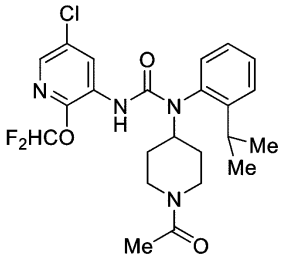
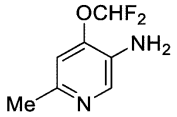
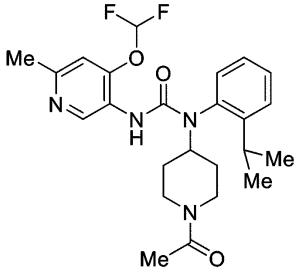
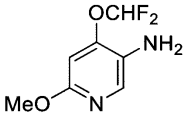
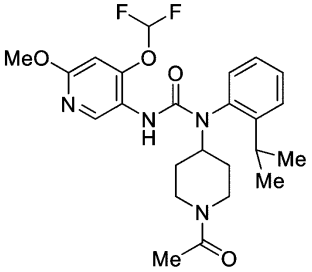
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
92	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2，6－ジメトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	440．9 $[M+H]^+$
93	 *Combi-Blocks*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル）尿素	425．3 $[M+H]^+$
94	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（6－ブロモ－2－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	488．6、490．6 $[M+H]^+$
95	 *Combi-Blocks*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－メトキシピリジン－3－イル）尿素	410．9 $[M+H]^+$
96	 *Combi-Blocks*	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－シアノ－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	436．1 $[M+H]^+$

【１７９９】

【表２７－３】

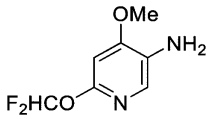
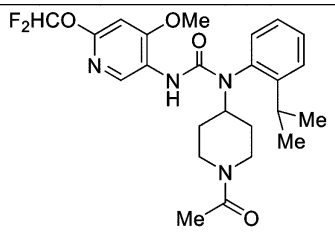
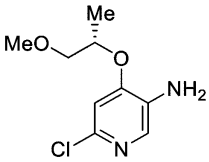
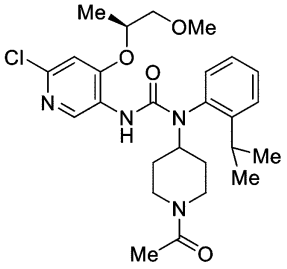
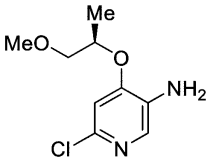
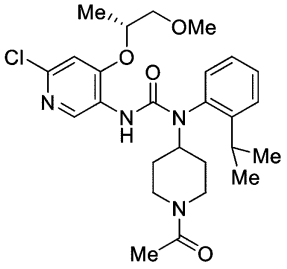
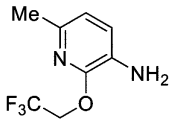
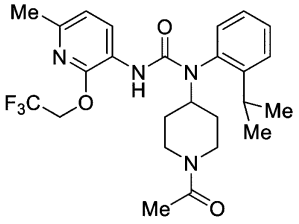
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
97	 中間アミン96	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	465．1 [M＋H]$^+$
98	 中間アミン97	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（5－クロロ－2－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	481．0、483．0 [M＋H]$^+$
99	 中間アミン98	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（4－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	461．3 [M＋H]$^+$
100	 中間アミン99	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（4－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	477．2 [M＋H]$^+$

【１８００】

【表２７－４】

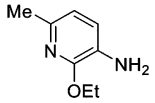
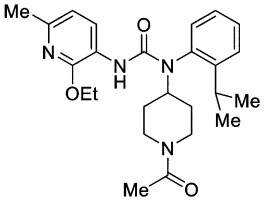
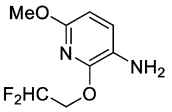
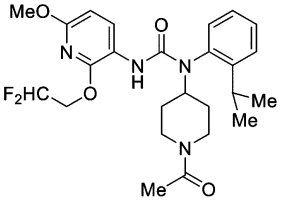
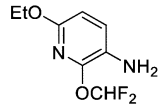
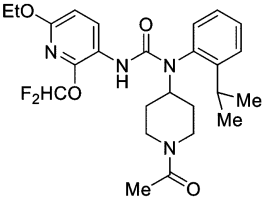
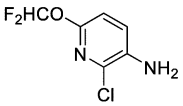
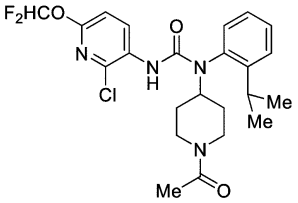
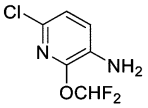
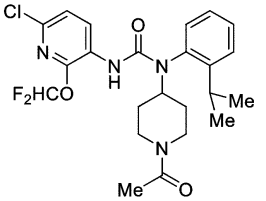
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
101	 中間アミン１０２	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４７７．３ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
102	 中間アミン１０３	 （Ｓ）－１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－クロロ－４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５０２．９、 ５０４．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
103	 中間アミン１０４	 （Ｒ）－１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－クロロ－４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５０２．９、 ５０４．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
104	 中間アミン１０５	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（６－メチル－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－イル）尿素	４９３．３ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８０１】

【表２７－５】

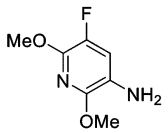
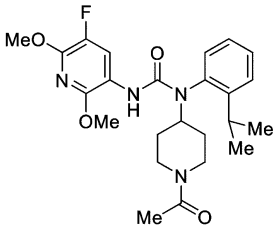
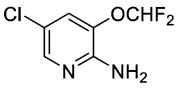
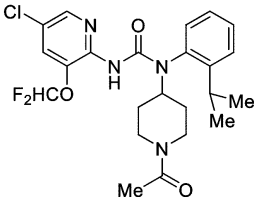
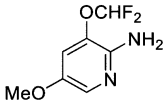
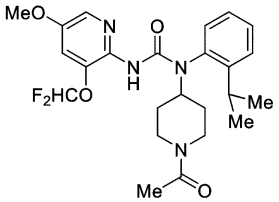
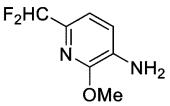
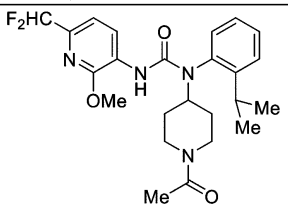
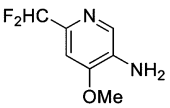
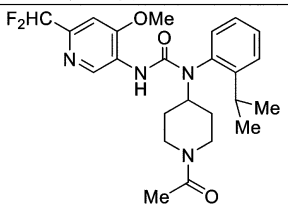
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
105	 中間アミン106	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－エトキシ－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	439．3 [M＋H]$^+$
106	 中間アミン107	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（2，2－ジフルオロエトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	491．3 [M＋H]$^+$
107	 中間アミン108	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－エトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	491．1 [M＋H]$^+$
108	 中間アミン109	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（2－クロロ－6－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	480．8、482．6 [M＋H]$^+$
109	 中間アミン110	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（6－クロロ－2－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	480．8、482．6 [M＋H]$^+$

【１８０２】

【表２７－６】

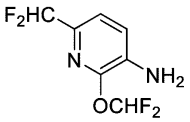
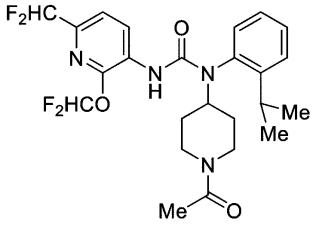
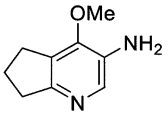
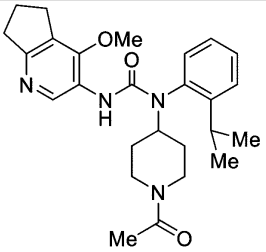
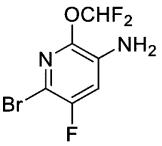
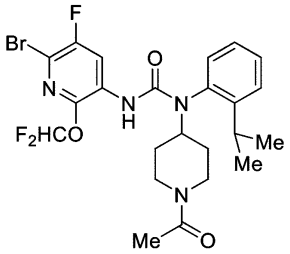
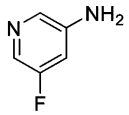
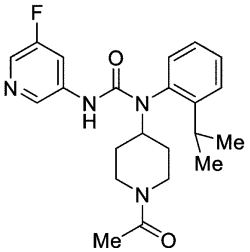
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
１１０	 中間アミン１１１	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－フルオロ－２，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１１１	 中間アミン１１３	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４８１．２、４８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１１２	 中間アミン１１５	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（３－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１１３	 中間アミン１１６	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１１４	 中間アミン１１７	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－（ジフルオロメチル）－４－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８０３】

【表２７－７】

（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
115	 中間アミン１１８	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４９７．３ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
116	 中間アミン１１９	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（４－メトキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピリジン－３－イル）尿素	４５１．４ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
217	 中間アミン１２０	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	５４３．０、５４５．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
246	 *Combi-Blocks*	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－フルオロピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	３９９．９ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８０４】

実施例１１７：１－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８０５】

【化９３７】

実施例１１７

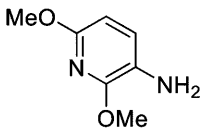
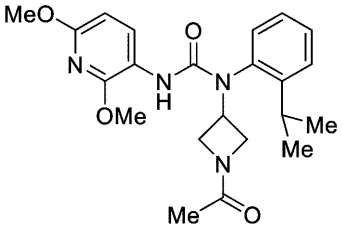
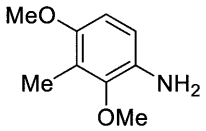
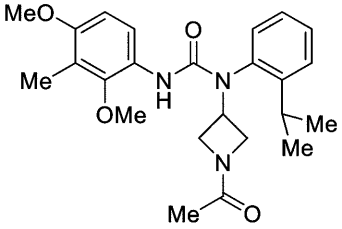
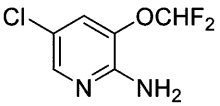
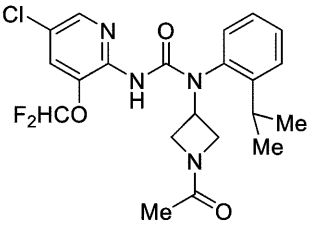
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルアニリン（１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ジクロロメタン（０．０７０Ｍ）中で合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン７９（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１～７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４２～７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｔ，Ｊ＝７４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９４～４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５１～４．４７（ｍ，１Ｈ），４．２７～４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９５～３．８１（ｍ，１Ｈ），３．３２～３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．８４（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．２６～１．２３（ｍ，６Ｈ）。

【１８０６】

２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルアニリンを必要なアミンに置換した以外は実施例１１７と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８０７】

【表２８】

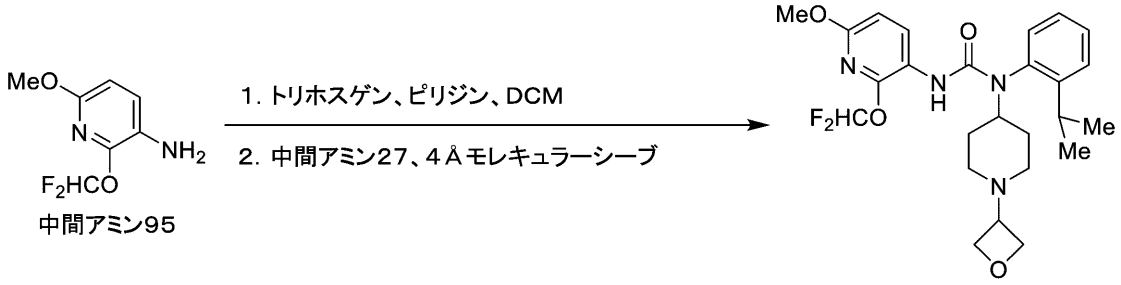
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
118	 *Ambeed*	 1－（1－アセチルアゼチジン－3－イル）－3－（2，6－ジメトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	413．2 $[M+H]^+$
119	 中間アミン112	 1－（1－アセチルアゼチジン－3－イル）－3－（2，4－ジメトキシ－3－メチルフェニル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	426．2 $[M+H]^+$
120	 中間アミン113	 1－（1－アセチルアゼチジン－3－イル）－3－（5－クロロ－3－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	453．1、455．1 $[M+H]^+$

【１８０８】

実施例１２１：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素の調製

【１８０９】

【化９３８】



中間アミン95

実施例121

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．１３Ｍ）中で中間アミン９５（１当量）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．３当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン２７（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラ

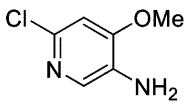
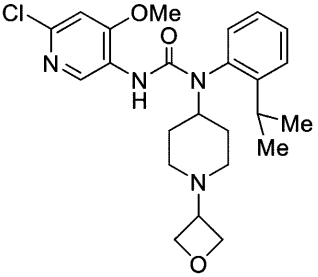
ーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０～７．１２（ｍ，５Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６５～４．６０（ｍ，２Ｈ），４．５４～４．４８（ｍ，２Ｈ），４．３８～４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．４９～３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２３～３．１８（ｍ，１Ｈ），２．８５～２．７８（ｍ，２Ｈ），２．１２～１．６６（ｍ，５Ｈ），１．４１～１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８１０】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例１２１と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８１１】

【表２９】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
122	 Combi-Blocks	 ３－（６－クロロ－４－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素	459．2、460．2 $[M+H]^+$

【１８１２】

実施例１２３：１－（２－アセチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８１３】

【化９３９】

実施例123

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－アミン（１当量、Ａｍｂｅｅｄ）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ジクロロメタン（０．０４５Ｍ）中で合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速

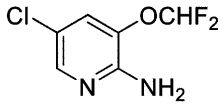
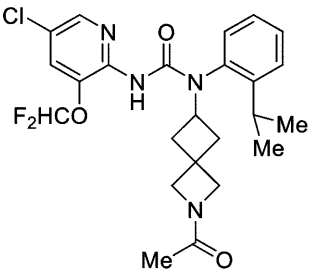
に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン８０（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で２時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３７．２、５３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．２６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８～７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４１～７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｔ，Ｊ＝７２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６～４．６９（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），４．０６～３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７８～３．７２（ｍ，１Ｈ），３．１１～３．０３（ｍ，１Ｈ），２．６１～２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４７～２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３２～２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０８～１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．８０（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．２９～１．２１（ｍ，６Ｈ）。

【１８１４】

５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－アミンを必要なアミンに置換した以外は実施例１２３と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８１５】

【表３０】

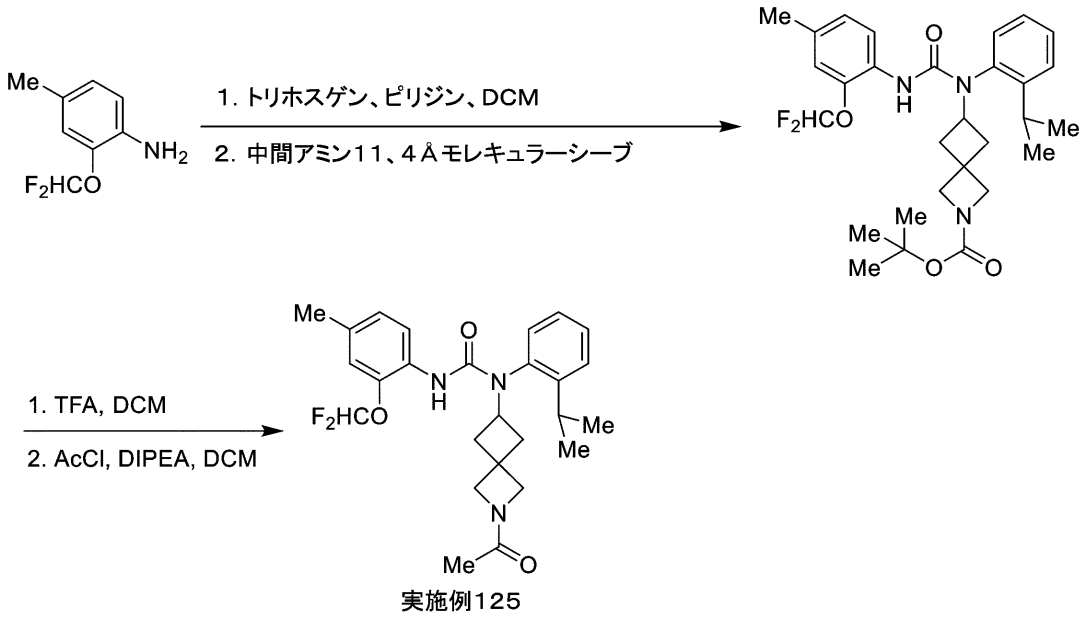
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
124	 中間アミン113	 １－（２－アセチル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	493．2、495．2［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８１６】

実施例１２５：１－（２－アセチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８１７】

【化９４０】



実施例125

【１８１８】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルアニリン（１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水ジクロロメタン（０．３９Ｍ）中で合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．３５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン１１（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で１６時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートを橙色固体として得た（収率５８％）。

【１８１９】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラト（１当量）をジクロロメタン（０．０７５Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、トリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、揮発性物質をトルエン及びヘプタンとの逐次共沸蒸留によって真空中で除去した。次いで、このようにして得られた残留物をＥｔＯＡｃと飽和水性$NaHCO_3$との間で分配した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、このようにして得られた粗３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）尿素をジクロロメタン（０．０５８Ｍ）に再び溶かし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び塩化アセチル（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を連続して加えた。室温で１時間撹拌した後、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）Ｈ

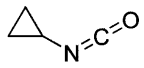
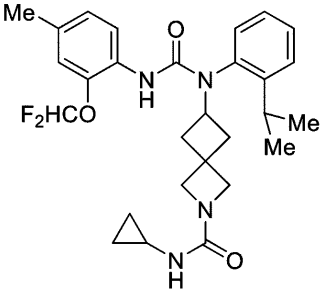
$_2$Ｏ：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（４３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－ｄ$_4$）：δ＝７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９～７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４３～７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝７３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８７～４．６８（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），４．０５～３．９５（ｍ，２Ｈ），３．７９～３．７２（ｍ，１Ｈ），３．０９～３．０２（ｍ，１Ｈ），２．６２～２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２８～２．０１（ｍ，４Ｈ），２．０１～１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．８１（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８２０】

ステップ２の塩化アセチルを必要な求電子試薬に置換した以外は実施例１２５と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８２１】

【表３１】

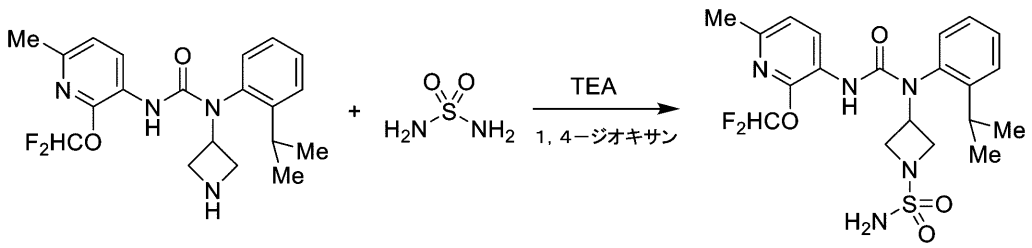
実施例	開始求電子試薬	構造	LCMS（m／z）
126	 Matrix Scientific	 Ｎ－シクロプロピル－６－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－２－カルボキサミド	513．3 [M＋H]$^+$

【１８２２】

実施例１２７：３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）アゼチジン－１－スルホンアミド

【１８２３】

【化９４１】



実施例127

マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、１－（アゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素（１当量、実施例６７、ステップ１）及びトリエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．０４５Ｍ）中で合わせた。次いで、これにスルファミド（１．１当量Ａｍｂｅｅｄ）を添加し、結果として生じる混合物を１００℃で１６時間加熱した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、この

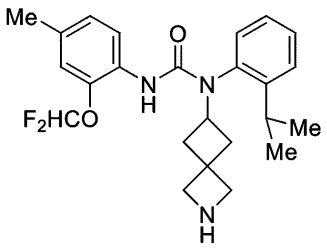
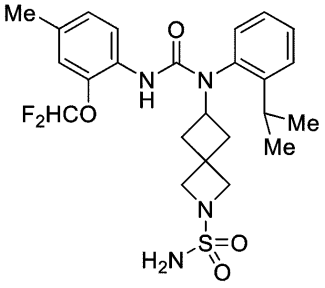
ようにして結果として生じる粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→１：６（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（５４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６４～７．１３（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９～４．８２（ｍ，１Ｈ），４．０１～３．６４（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８２４】

１－（アゼチジン－３－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素を必要なアミンに置換した以外は実施例１２７と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８２５】

【表３２】

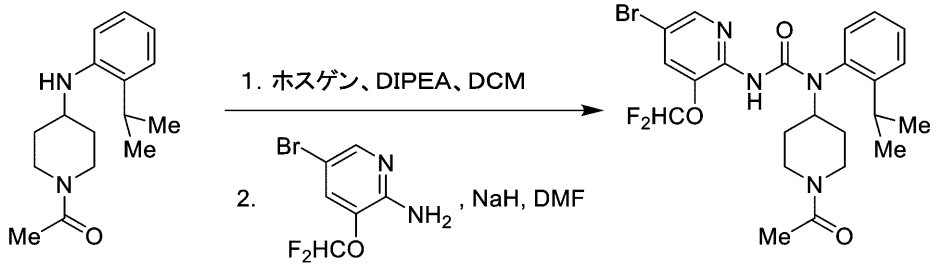
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
128	 実施例125、ステップ2	 6－(3－(2－(ジフルオロメトキシ)－4－メチルフェニル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－2－スルホンアミド	509．2 [M＋H]$^+$

【１８２６】

実施例１２９：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８２７】

【化９４２】



中間アミン23　　実施例129

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．１Ｍ）中で中間アミン２３（１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにホスゲン（トルエン中１５％ｗ／ｗ溶液、１．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下し、結果として生じる溶液を室温で１５分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を水とジクロロメタンとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃

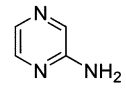
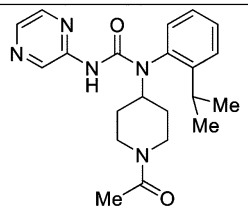
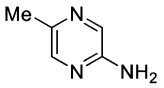
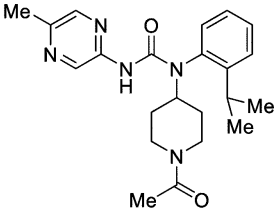
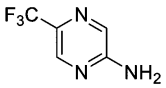
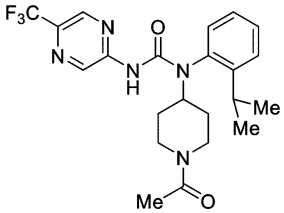
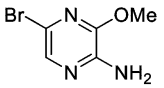
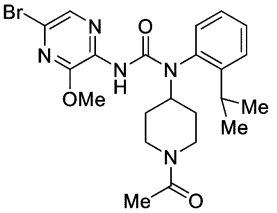
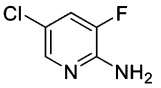
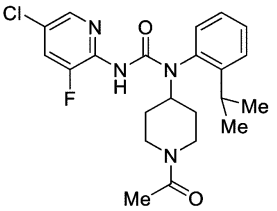
縮して、粗（１－アセチルピペリジン－４－イル）（２－イソプロピルフェニル）カルバミン酸クロリドを黄褐色固体として得た。マグネチックスターラを備えた別個の乾燥丸底フラスコにおいて、５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－アミン（２当量、ＡｓｔａＴｅｃｈ）をＤＭＦ（０．１３Ｍ）に溶解した。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌して、黄橙色溶液を得た。最後に、上記で調製した粗（１－アセチルピペリジン－４－イル）（２－イソプロピルフェニル）カルバミン酸クロリドのＤＭＦ溶液（０．１Ｍ）を５分間かけて滴下した。このようにして得られた反応混合物を室温で更に３０分間撹拌した後、それを飽和水性NH_4Clで慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ→ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色発泡体として得た（６１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２４．７、５２６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$：δ＝８．２８～８．２７（ｍ，１Ｈ），７．５６～７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１８～７．０８（ｍ，１Ｈ），６．６２～６．１３（ｍ，２Ｈ），４．７５～４．５１（ｍ，２Ｈ），３．７５～３．６６（ｍ，１Ｈ），３．２９～３．０９（ｍ，２Ｈ），２．６６～２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２４～１．４８（ｍ，６Ｈ），１．３２～１．１５（ｍ，７Ｈ）。

【１８２８】

５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－アミンを必要なアミンに置換した以外は実施例１２９と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８２９】

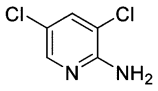
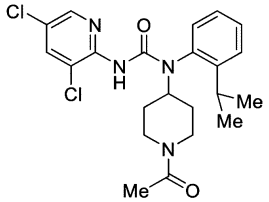
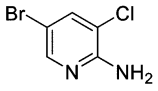
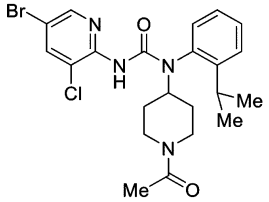
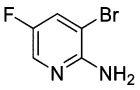
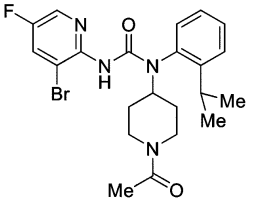
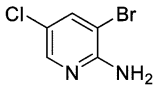
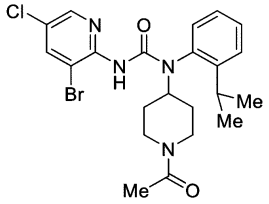
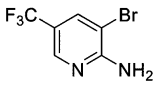
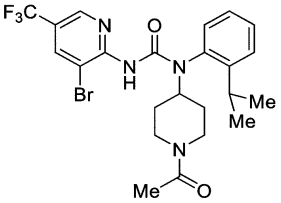
【表３３－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
130	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（ピラジン－2－イル）尿素	382．2 [M＋H]$^+$
131	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（5－メチルピラジン－2－イル）尿素	396．2 [M＋H]$^+$
132	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（5－（トリフルオロメチル）ピラジン－2－イル）尿素	450．1 [M＋H]$^+$
133	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（5－ブロモ－3－メトキシピラジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	490．0、492．0 [M＋H]$^+$
134	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（5－クロロ－3－フルオロピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	433．1 435．1 [M＋H]$^+$

【１８３０】

【表３３－２】

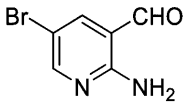
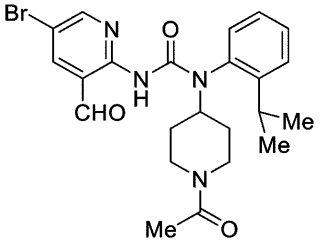
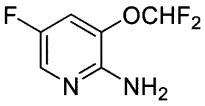
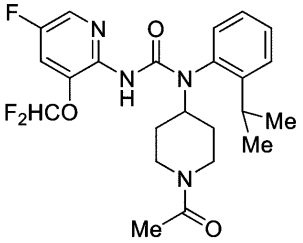
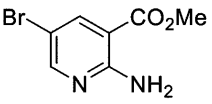
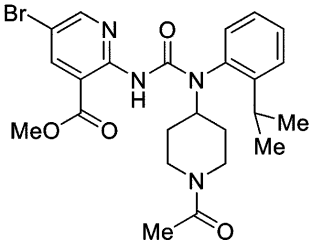
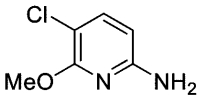
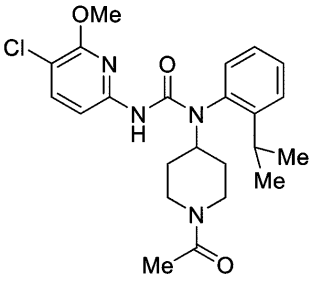
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
135	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（3，5－ジクロロピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	449．0、451．0 [M＋H]$^+$
136	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（5－ブロモ－3－クロロピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	493．0、495．0、497．0 [M＋H]$^+$
137	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（3－ブロモ－5－フルオロピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	477．0、479．0 [M＋H]$^+$
138	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（3－ブロモ－5－クロロピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	493．0、495．0、497．0 [M＋H]$^+$
139	 Combi-Blocks	 1－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－3－（3－ブロモ－5－（トリフルオロメチル）ピリジン－2－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）尿素	527．0、529．0 [M＋H]$^+$

【１８３１】

【表３３－３】

（上記表の続き）

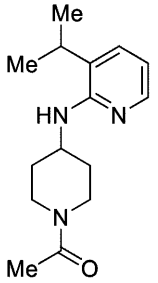
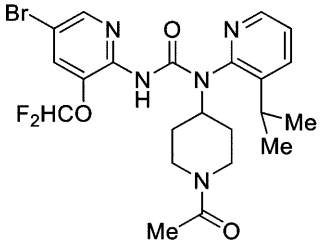
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
140	 Combi-Blocks	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－ホルミルピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	487．0、489．0 [M＋H]$^+$
141	 中間アミン１００	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（３－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	465．0 [M＋H]$^+$
226	 Combi-Blocks	 メチル２－（３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－５－ブロモニコチネート	517．0、519．0 [M＋H]$^+$
230	 Combi-Blocks	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	445．1、447．1 [M＋H]$^+$

【１８３２】

中間アミン２３を必要なアミンに置換した以外は実施例１２９と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８３３】

【表３４】

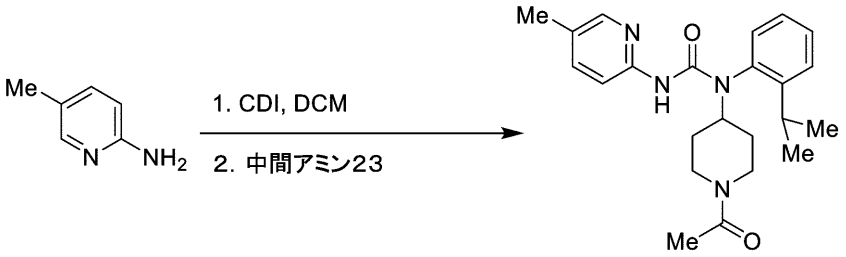
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
142	 中間アミン74	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（３－イソプロピルピリジン－２－イル）尿素	５２６．０、５２８．０ [M＋H]$^+$

【１８３４】

実施例１４３：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（５－メチルピリジン－２－イル）尿素の調製

【１８３５】

【化９４３】



実施例143

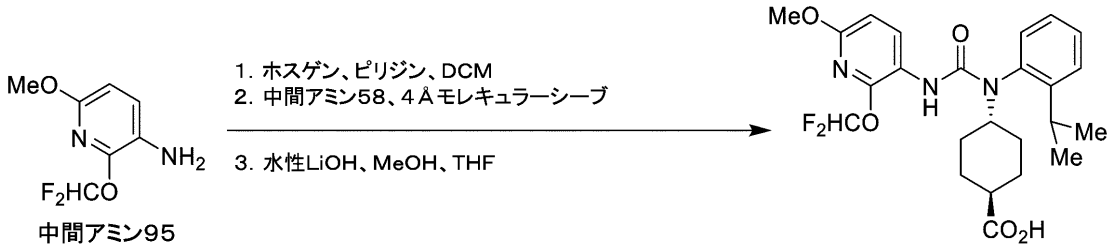
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、５－メチルピリジン－２－アミン（１当量、Ｅｎａｍｉｎｅ）をジクロロメタン（０．０９５Ｍ）に溶解した。次いで、これに１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で５分間かけて少しずつ加え、結果として生じる溶液を０℃で更に３０分間撹拌した。次いで、この混合物に０℃で中間アミン２３（１当量）を加えた。結果として生じる混合物を室温に加温し、室温で２４時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（５７％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝７．９３～７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６１～７．４８（ｍ，３Ｈ），７．４０～７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２～４．５２（ｍ，２Ｈ），４．０１～３．９６（ｍ，１Ｈ），３．２７～３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７３～２．６５（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２２～２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），２．０２（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．８７～１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３２～１．０８（ｍ，７Ｈ）。

【１８３６】

実施例１４４：ｔｒａｎｓ－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸の調製

【１８３７】

【化９４４】



中間アミン95　　実施例144

【１８３８】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．０８６Ｍ）中で中間アミン９５（１当量）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにホスゲン（トルエン中１５％ｗ／ｗ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下し、結果として生じる溶液を室温で１５分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして結果として生じる粗（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸クロリドを無水ジクロロメタン（０．１２Ｍ）に再び溶かした。次いで、この溶液を、中間アミン５８（１当量）、ピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブの別のジクロロメタン懸濁液（０．１２Ｍ）に室温で滴下した。結果として生じる混合物を室温で２４時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→７：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｒａｎｓ－エチル４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートを白色発泡体として得た（８１％収率）。

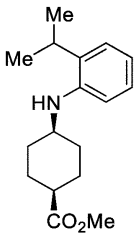
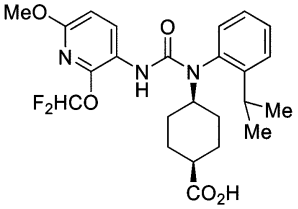
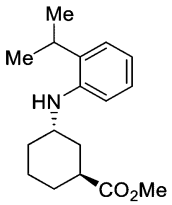
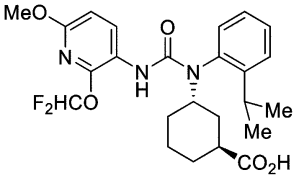
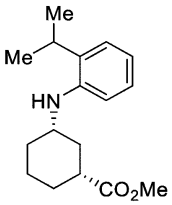
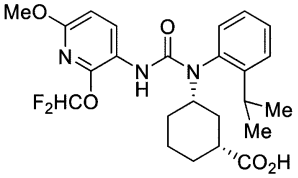
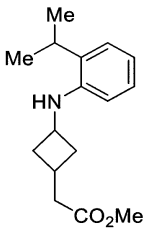
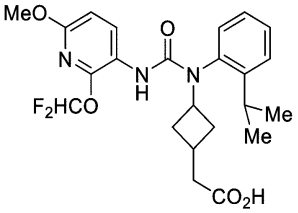
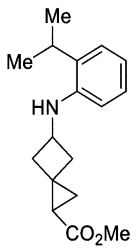
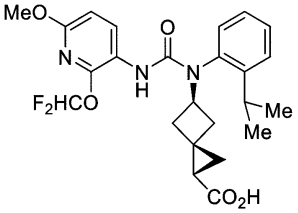
【１８３９】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからのｔｒａｎｓ－エチル４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（１当量）をＴＨＦとメタノールの１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１１Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中１Ｍ溶液、５当量）を添加し、結果として生じる混合物を４５℃で３時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、５当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を白色発泡体として得た（９２％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．０８｛ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ｝，７．５６～７．４９｛ｍ，２Ｈ｝，７．３６｛ｔ，Ｊ＝７２．９Ｈｚ，１Ｈ｝，７．３５｛ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ｝，７．２５｛ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ｝，６．５４｛ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ｝，６．２９｛ｓ，１Ｈ｝，４．３０～４．２１｛ｍ，１Ｈ｝，３．８２｛ｓ，３Ｈ｝，３．２２｛ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ｝，２．２４～１．８５｛ｍ，５Ｈ｝，１．６２～１．４６｛ｍ，３Ｈ｝，１．２９｛ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ｝，１．２２～１．０５｛ｍ，４Ｈ｝。

【１８４０】

中間アミン５８を必要なアミンに置換した以外は実施例１４４と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例２７７では、ステップ２を省いた。実施例２８４、実施例２８６及び実施例３４０において、ステップ１のホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。

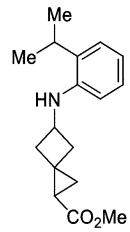
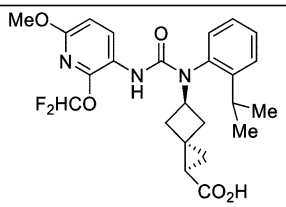
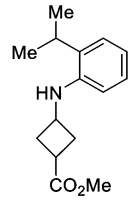
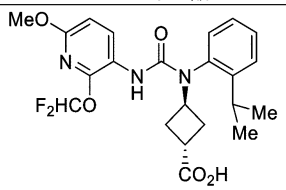
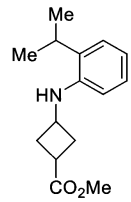
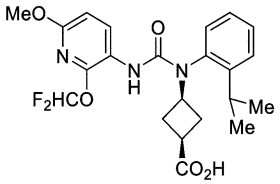
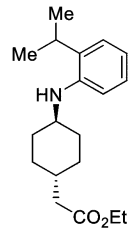
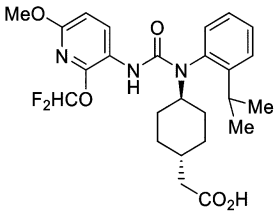
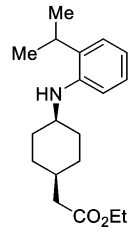
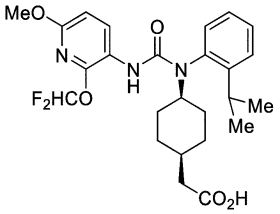
【１８４１】
【表３５－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
145	 中間アミン59	 cis－4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	478．2 [M＋H]$^+$
146	 中間アミン60	 trans－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	478．2 [M＋H]$^+$
147	 中間アミン61	 cis－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	478．3 [M＋H]$^+$
148	 中間アミン62	 2－（3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	464．0 [M＋H]$^+$
149	 中間アミン65	 ラセミー（1S，3r，5R）－5－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）スピロ[2．3]ヘキサン－1－カルボン酸	476．2 [M＋H]$^+$

【１８４２】

【表３５－２】

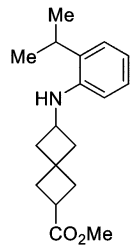
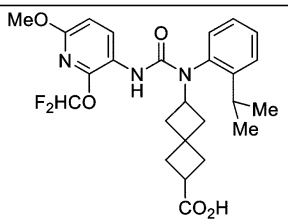
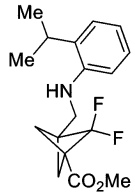
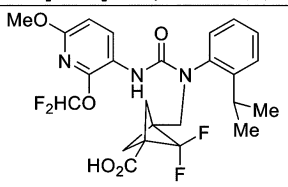
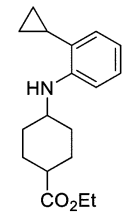
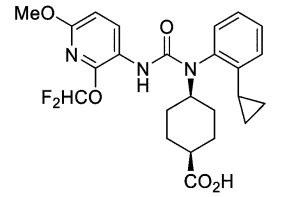
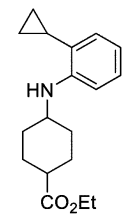
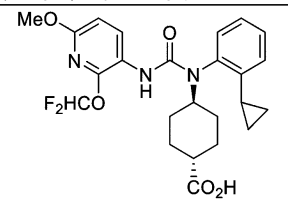
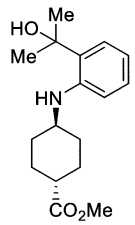
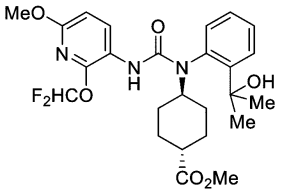
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
150	 中間アミン65	 ラセミ－（1R，3s，5R）－5－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）スピロ[2．3]ヘキサン－1－カルボン酸	476．2 $[M+H]^+$
151	 中間アミン66	 trans－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－1－カルボン酸	450．2 $[M+H]^+$
152	 中間アミン66	 cis－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－1－カルボン酸	450．2 $[M+H]^+$
153	 中間アミン67	 2－（（1r，4r）－4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）酢酸	492．0 $[M+H]^+$
154	 中間アミン68	 2－（（1s，4s）－4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）酢酸	492．0 $[M+H]^+$

【１８４３】

【表３５－３】

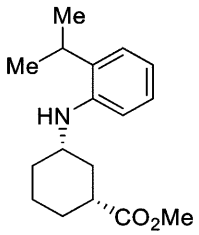
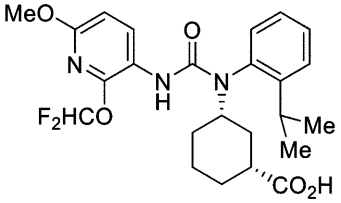
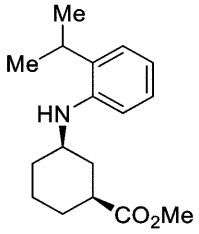
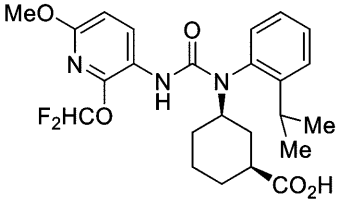
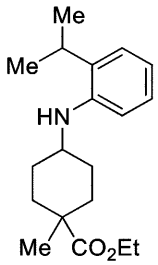
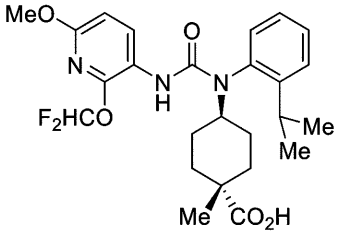
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
233	 中間アミン１２４	 ６－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸	４８９．８ $[M+H]^+$
234	 中間アミン１２５	 ３－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）－２，２－ジフルオロビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸	５１１．８ $[M+H]^+$
274	 中間アミン１４７	 （１ｓ，４ｓ）－４－（１－（２－シクロプロピルフェニル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４７６．１ $[M+H]^+$
275	 中間アミン１４７	 （１ｒ，４ｒ）－４－（１－（２－シクロプロピルフェニル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４７６．１ $[M+H]^+$
277	 中間アミン１４９	 メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレート	４９０．０ $[M-H_2O+H]^+$

【１８４４】

【表３５－４】

（上記表の続き）

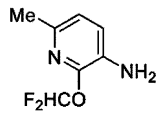
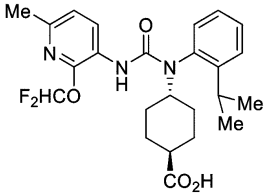
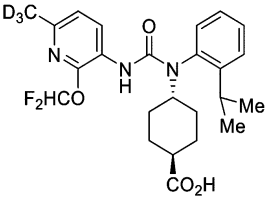
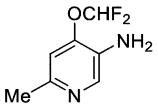
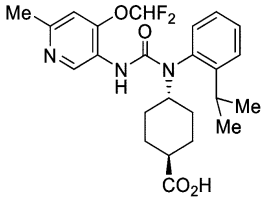
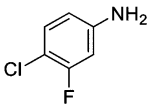
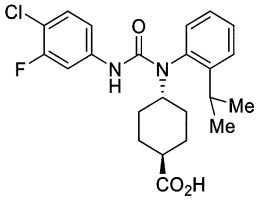
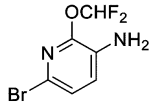
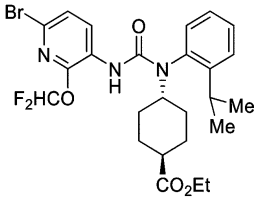
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
284	 中間アミン１５２	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４７８．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
286	 中間アミン１５３	 （１Ｓ，３ＳＲ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４７８．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
340	 中間アミン１６１	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－メチルシクロヘキサン－１－カルボン酸	４９２．３ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８４５】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例１４４と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例１５７、実施例１５８、実施例２８８、実施例２８９、実施例２９４、実施例２９５、実施例２９６、実施例２９８、実施例２９９、実施例３１５、実施例３１６、実施例３１７、実施例３１８、実施例３２７、実施例３２８、実施例３３３、実施例３３４、実施例３３５、実施例３３６、実施例３３８及び実施例３３９において、ホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換し、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）もステップ１において添加剤として含めた。また、実施例２９８、実施例３１５、実施例３１６、実施例３２７、実施例３２８及び実施例３３９では、ステップ１の反応を還流下で行った。実施例２３１では、ステップ２を省いた。

【１８４６】

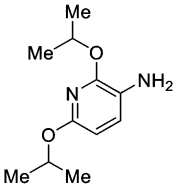
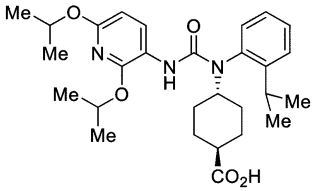
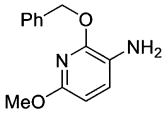
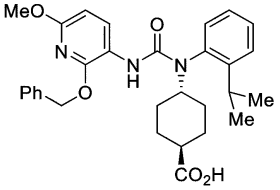
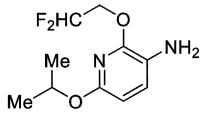
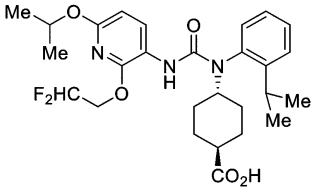
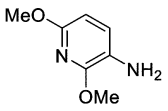
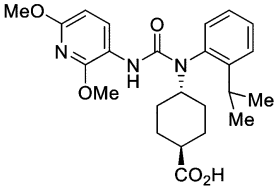
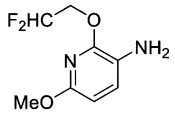
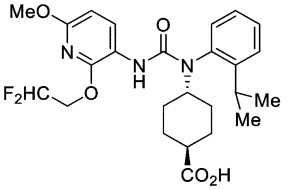
【表３６－１】

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
155	 国際公開第2019／234115号	 trans－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	462．2 [M＋H]$^+$
156	 中間アミン１１４	 trans－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メチル－d_3ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	465．1 [M＋H]$^+$
157	 中間アミン９８	 trans－４－（３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	462．2 [M＋H]$^+$
158	 *Combi-Blocks*	 trans－４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	433．2 [M＋H]$^+$
231	 中間アミン１５１	 エチル（1r，4r）－４－（３－（６－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレート	554．0、556．0 [M＋H]$^+$

【１８４７】

【表３６－２】

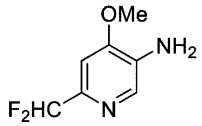
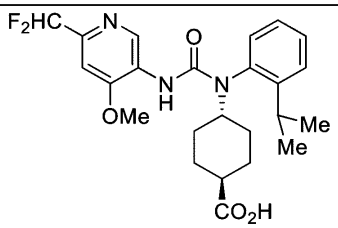
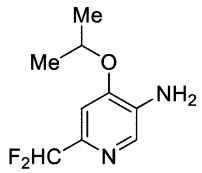
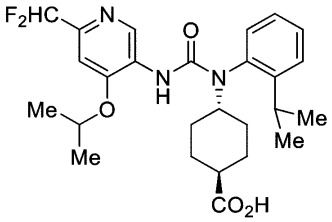
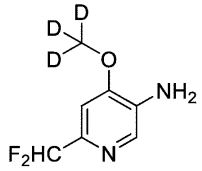
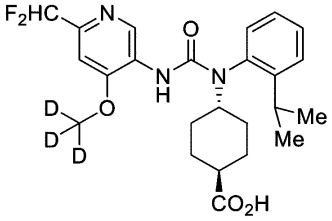
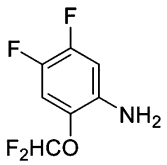
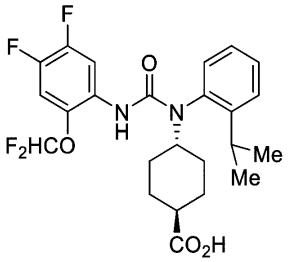
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
252	 中間アミン136	 （1r，4r）－4－（3－（2，6－ジイソプロポキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	497．9 [M＋H]$^+$
253	 中間アミン137	 （1r，4r）－4－（3－（2－（ベンジルオキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	517．9 [M＋H]$^+$
259	 中間アミン139	 （1r，4r）－4－（3－（2－（2，2－ジフルオロエトキシ）－6－イソプロポキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	519．8 [M＋H]$^+$
288	 *Ambeed*	 （1r，4r）－4－（3－（2，6－ジメトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	442．2 [M＋H]$^+$
289	 中間アミン107	 （1r，4r）－4－（3－（2－（2，2－ジフルオロエトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	492．2 [M＋H]$^+$

【１８４８】

【表３６－３】

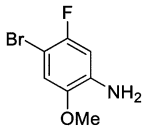
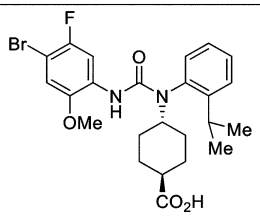
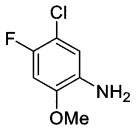
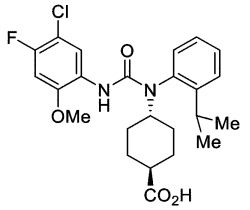
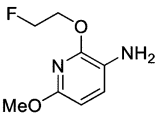
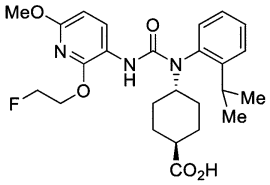
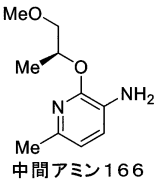
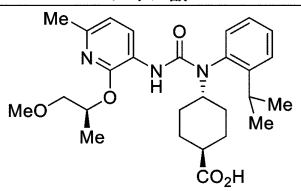
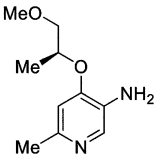
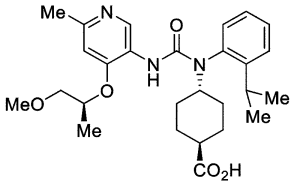
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
294	 中間アミン１１７	 （1r，4r）－４－（３－（６－（ジフルオロメチル）－４－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	462．2 [M＋H]$^+$
295	 中間アミン１５４	 （1r，4r）－４－（３－（６－（ジフルオロメチル）－４－イソプロポキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	490．3 [M＋H]$^+$
296	 中間アミン１５５	 （1r，4r）－４－（３－（６－（ジフルオロメチル）－４－（メトキシ－d_3）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	465．2 [M＋H]$^+$
298	 中間アミン１０１	 （1r，4r）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	483．5 [M＋H]$^+$

【１８４９】

【表３６－４】

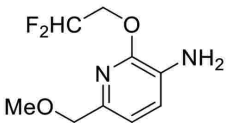
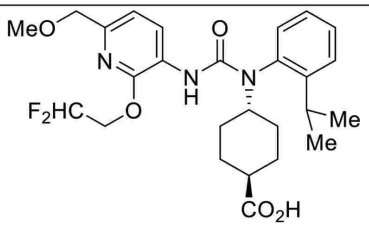
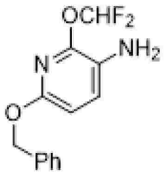
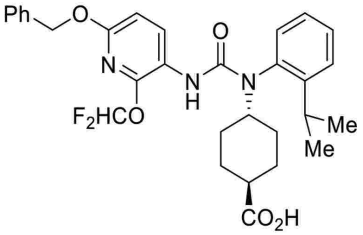
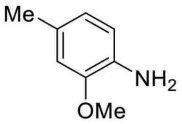
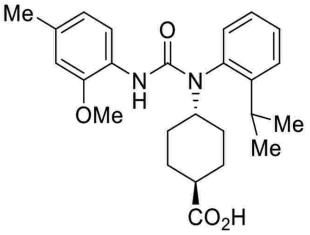
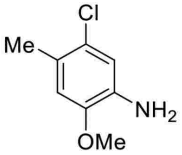
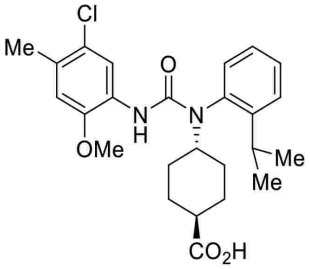
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
299	 *Ambeed*	 （1r，4r）－4－（3－（4－ブロモ－5－フルオロ－2－メトキシフェニル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	507．2、509．2 $[M+H]^+$
300	 *Combi-Blocks*	 （1r，4r）－4－（3－（5－クロロ－4－フルオロ－2－メトキシフェニル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	463．2、465．2 $[M+H]^+$
315	 中間アミン164	 （1r，4r）－4－（3－（2－（2－フルオロエトキシ）－6－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	474．2 $[M+H]^+$
316	 中間アミン166	 trans－4－（1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（2－（（（S－1－メトキシプロパン－2－イル）オキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	484．3 $[M+H]^+$
317	 中間アミン167	 trans－4－（1－（2－イソプロピルフェニル）－3－（4－（（（S）－1－メトキシプロパン－2－イル）オキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）ウレイド）シクロヘキサン－1－カルボン酸	484．3 $[M+H]^+$

【１８５０】

【表３６－５】

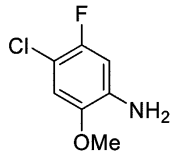
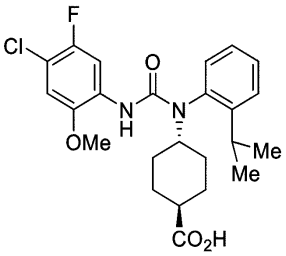
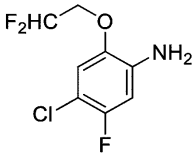
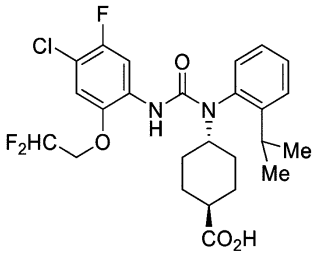
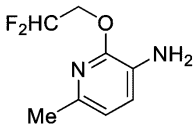
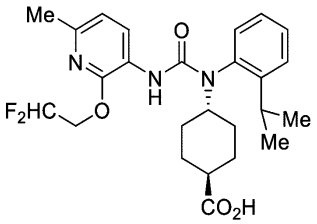
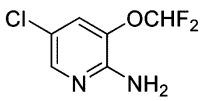
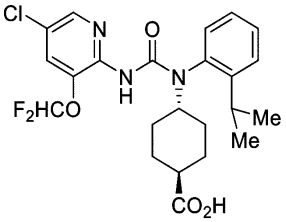
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
318	 中間アミン１６８	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	５０６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
319	 中間アミン１６９	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（ベンジルオキシ）－２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	５５４．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
327	 *Combi-Blocks*	 （１ｒ，４ｒ）－４－（１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（２－メトキシ－４－メチルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４２５．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
328	 中間アミン１７０	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（５－クロロ－２－メトキシ－４－メチルフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４５９．１、 ４６１．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８５１】

【表３６－６】

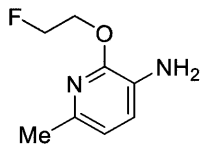
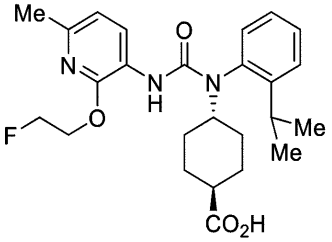
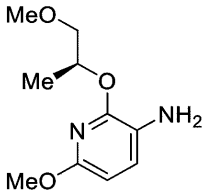
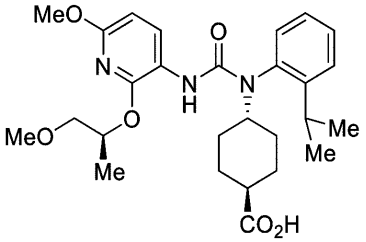
（上記表の続き）

実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
333	 中間アミン１７１	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－クロロ－５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４６３．２、４６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
334	 中間アミン１６５	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	５１３．２、５１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
335	 中間アミン１６３	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（２，２－ジフルオロエトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
336	 中間アミン１１３	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４８２．３、４８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８５２】

【表３６－７】

（上記表の続き）

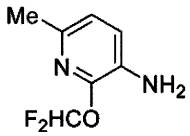
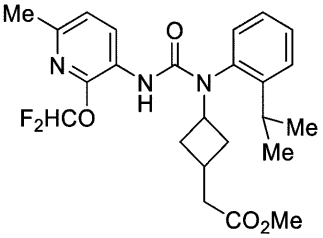
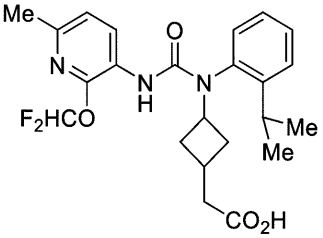
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
338	 中間アミン１７２	 （1r，4r）－４－（３－（２－（２－フルオロエトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４５８．２ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
339	 中間アミン１７３	 trans－４－（１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（６－メトキシ－２－（（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	５００．３ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８５３】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例１４８と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例１５９では、ステップ２を省いた。

【１８５４】

【表３７】

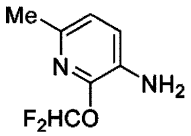
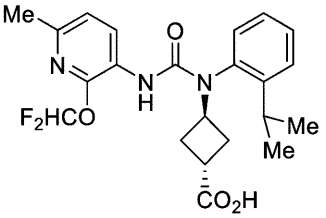
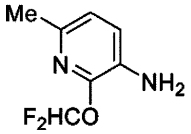
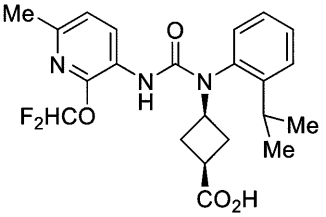
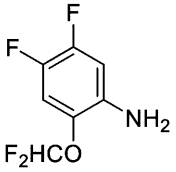
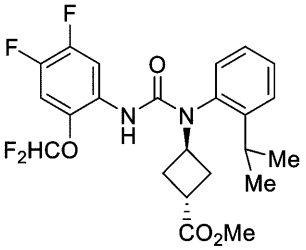
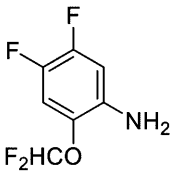
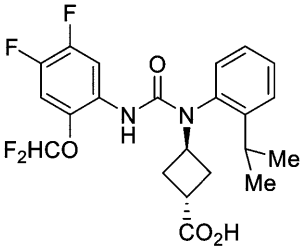
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
159	 国際公開第2019／234115号	 メチル２－（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）アセテート	４６２．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
160	 国際公開第2019／234115号	 ２－（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	４４８．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８５５】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例１５１及び実施例１５２と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例１６３では、ステップ２を省いた。

【１８５６】

【表３８】

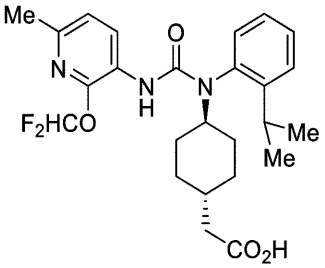
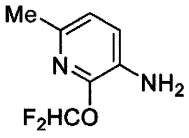
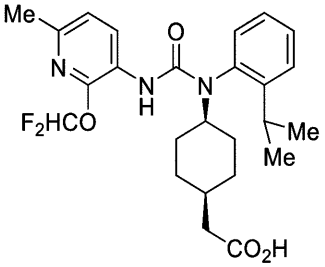
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
161	 国際公開第2019／234115号	 trans－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボン酸	434．1 [M＋H]$^+$
162	 国際公開第2019／234115号	 cis－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボン酸	434．1 [M＋H]$^+$
163	 中間アミン101	 メチル（1r，3r）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボキシレート	469．0 [M＋H]$^+$
164	 中間アミン101	 trans－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボン酸	455．0 [M＋H]$^+$

【１８５７】

中間アミン９５を必要なアミンに置換した以外は実施例１５３及び実施例１５４と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８５８】

【表３９】

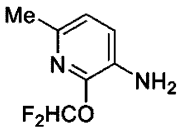
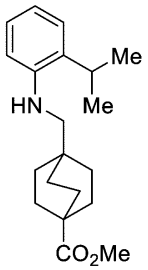
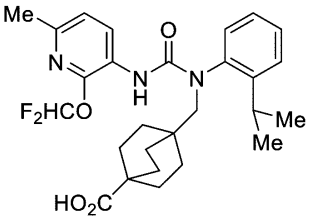
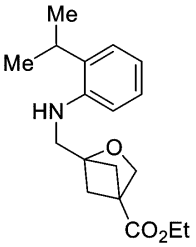
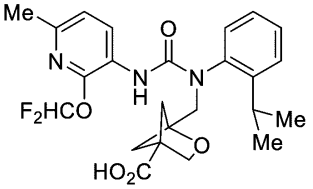
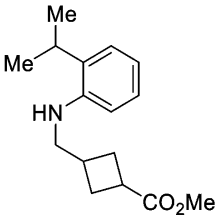
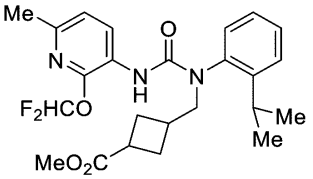
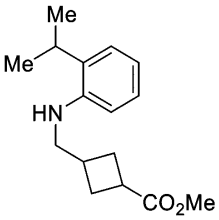
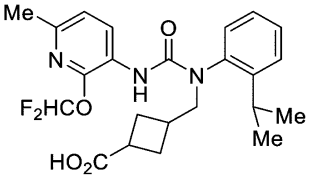
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
165	 国際公開第2019／234115号	 ２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）酢酸	４７６．１［Ｍ＋Ｈ］＋
166	 国際公開第2019／234115号	 ２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）酢酸	４７６．１［Ｍ＋Ｈ］＋

【１８５９】

中間アミン９５を必要な開始アミン１に置換し、中間アミン５８を必要な開始アミン２に置換した以外は、実施例１４４と同様にして、以下の実施例を調製した。実施例１６９、実施例２１９及び実施例２２０では、ステップ２を省いた。実施例２８５、実施例２８７、実施例３０５、実施例３０７、実施例３０８、実施例３０９、実施例３２９、実施例３３０、実施例３３１、及び実施例３３２において、ステップ１におけるホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。更に、実施例３０８及び実施例３０９については、反応をステップ２において５０℃で５日間行った。実施例３０１、実施例３０２、実施例３０３、実施例３０４、及び実施例３３７において、ホスゲン（１．５当量）もトリホスゲン（０．４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換し、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）も添加剤として含め、反応もステップ１において還流下で１６時間行った。

【１８６０】

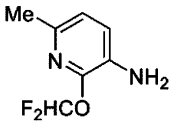
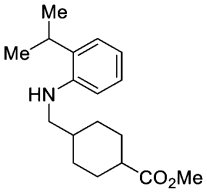
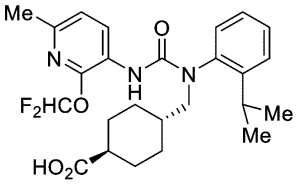
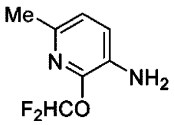
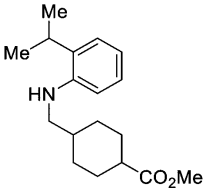
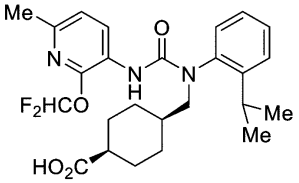
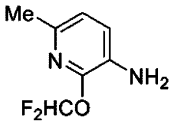
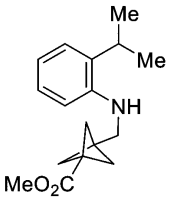
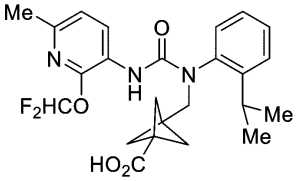
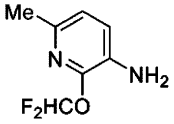
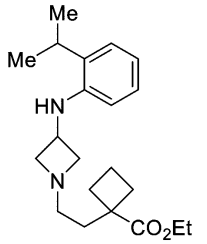
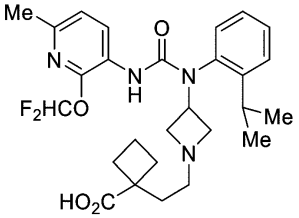
【表４０－１】

実施例	開始アミン１	開始アミン２	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
１６７	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン５１	 ４－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸	５０２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１６８	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン５２	 １－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－カルボン酸	４７６．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１６９	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン６３	 メチル３－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）シクロブタン－１－カルボキシレート	４６２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１７０	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン６３	 ３－（（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）シクロブタン－１－カルボン酸	４４８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８６１】

【表４０－２】

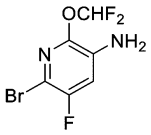
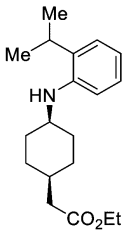
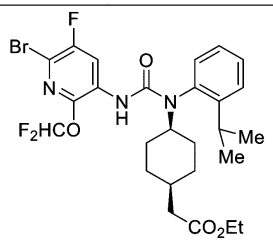
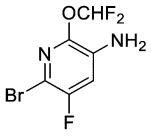
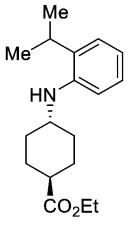
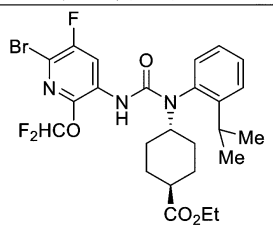
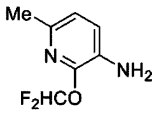
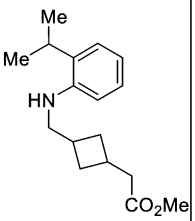
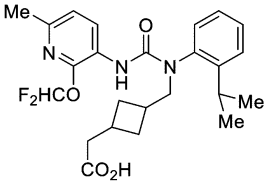
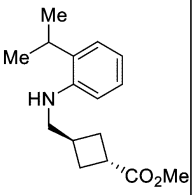
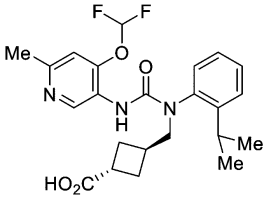
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
171	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン64	 trans－4－((3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)シクロヘキサン－1－カルボン酸	476．1 [M＋H]$^+$
172	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン64	 cis－4－((3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)シクロヘキサン－1－カルボン酸	476．1 [M＋H]$^+$
173	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン73	 3－((3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)ビシクロ[1．1．1]ペンタン－1－カルボン酸	460．0 [M＋H]$^+$
174	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン94	 1－(2－(3－(3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)アゼチジン－1－イル)エチル)シクロブタン－1－カルボン酸	517．2 [M＋H]$^+$

【１８６２】

【表４０－３】

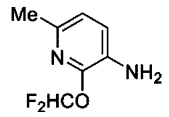
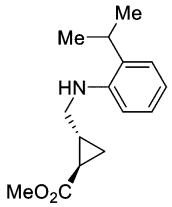
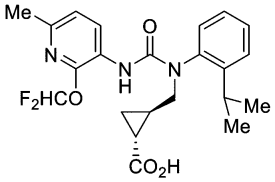
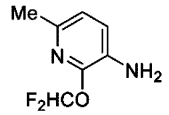
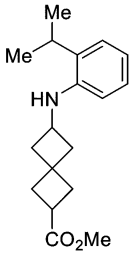
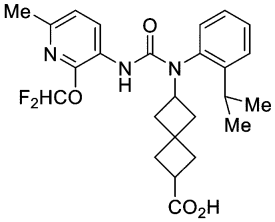
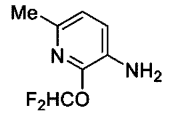
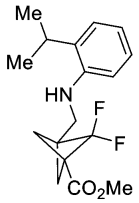
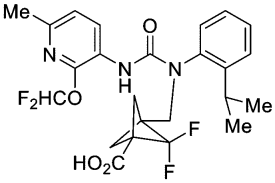
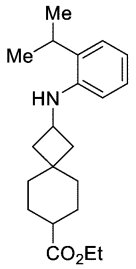
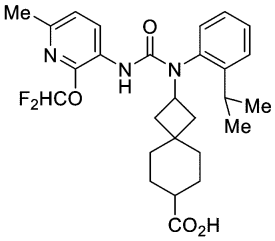
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
219	 中間アミン120	 中間アミン68	 エチル2－((1s，4s)－4－(3－(6－ブロモ－2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロヘキシル)アセテート	586．0、588．0 [M＋H]$^+$
220	 中間アミン120	 中間アミン58	 エチル(1r，4r)－4－(3－(6－ブロモ－2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロヘキサン－1－カルボキシレート	572．0、584．0 [M＋H]$^+$
224	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン121	 2－(3－((3－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)シクロブチル)酢酸	462．1 [M＋H]$^+$
227	 中間アミン98	 中間アミン122	 (1r，3r)－3－((3－(4－(ジフルオロメトキシ)－6－メチルピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)シクロブタン－1－カルボン酸	448．2 [M＋H]$^+$

【１８６３】

【表４０－４】

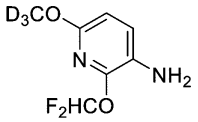
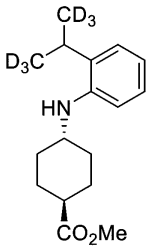
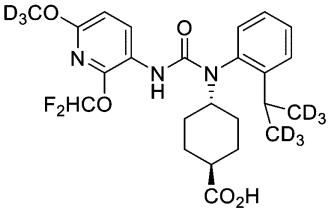
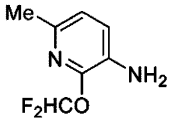
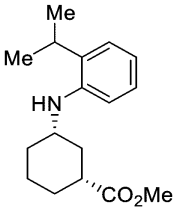
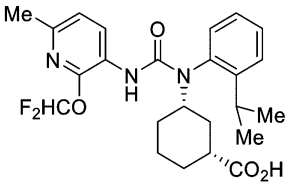
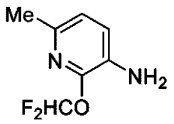
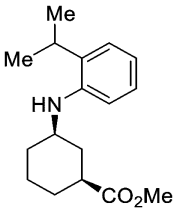
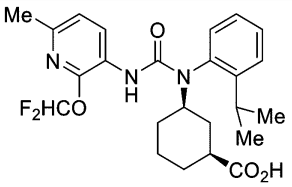
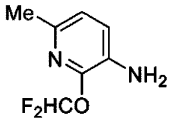
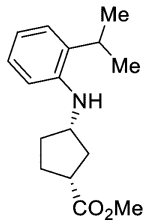
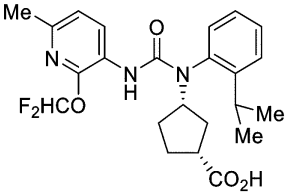
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
228	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン123	 ラセミー（1R，2R）－2－（（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）シクロプロパン－1－カルボン酸	434．1 $[M+H]^+$
229	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン124	 6－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）スピロ[3．3]ヘプタン－2－カルボン酸	474．1 $[M+H]^+$
235	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン125	 3－（（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）メチル）－2，2－ジフルオロビシクロ[1．1．1]ペンタン－1－カルボン酸	495．8 $[M+H]^+$
249	国際公開第2019／234115号	 中間アミン131	 2－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）スピロ[3．5]ノナン－7－カルボン酸	501．8 $[M+H]^+$

【１８６４】

【表４０－５】

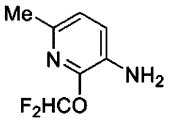
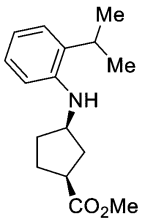
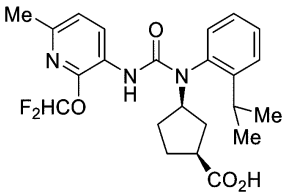
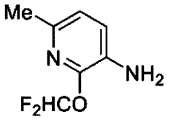
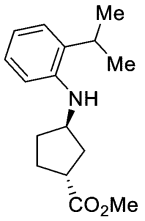
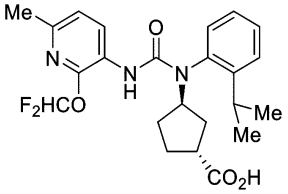
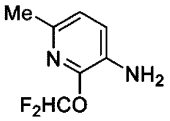
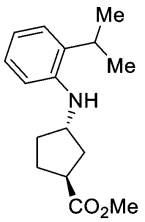
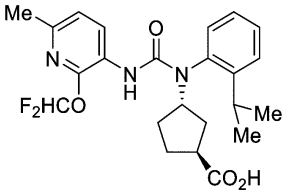
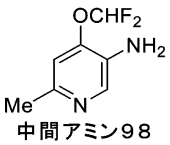
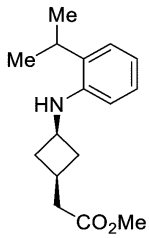
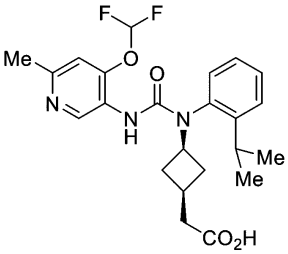
（上記表の続き）

実施例	開始アミン１	開始アミン２	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
262	 中間アミン１４２	 中間アミン１４３	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（メトキシ－d_3）ピリジン－３－イル）－１－（２－（プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－d_6フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４８６．９ $[M+H]^+$
285	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン１５２	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４６２．２ $[M+H]^+$
287	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン１５３	 （１Ｓ，３Ｒ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４６２．２ $[M+H]^+$
301	 国際公開第２０１９／２３４１１５号	 中間アミン１５６	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロペンタン－１－カルボン酸	４４８．２ $[M+H]^+$

【１８６５】

【表４０－６】

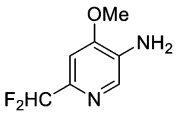
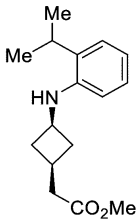
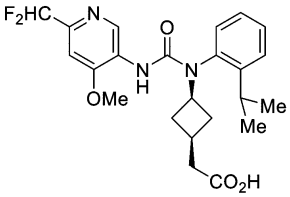
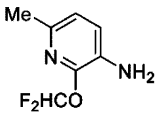
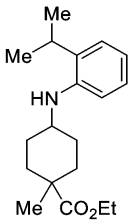
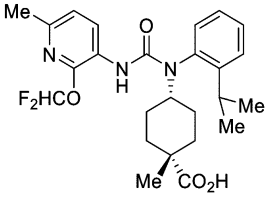
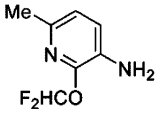
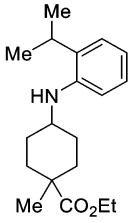
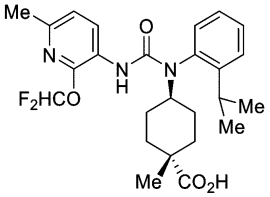
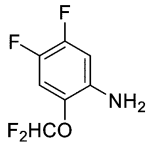
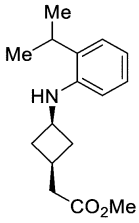
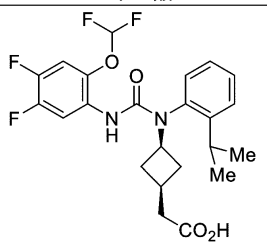
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
302	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン157	 （1S，3R）－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロペンタン－1－カルボン酸	448．2 [M＋H]$^+$
303	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン158	 （1R，3R）－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロペンタン－1－カルボン酸	448．2 [M＋H]$^+$
304	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン159	 （1S，3S）－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロペンタン－1－カルボン酸	448．2 [M＋H]$^+$
305	 中間アミン98	 中間アミン160	 2－（（1s，3s）－3－（3－（4－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	448．2 [M＋H]$^+$

【１８６６】

【表４０－７】

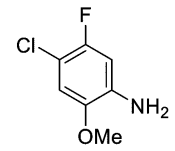
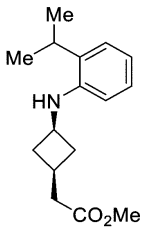
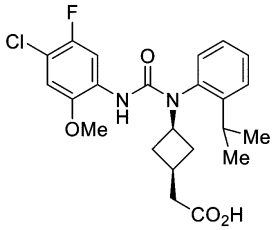
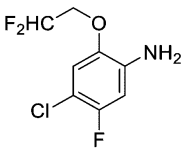
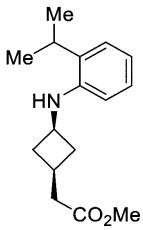
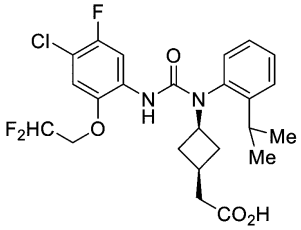
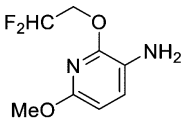
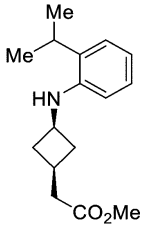
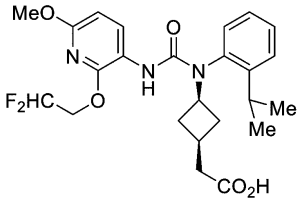
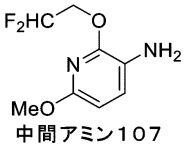
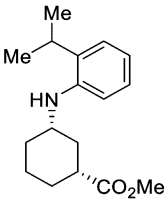
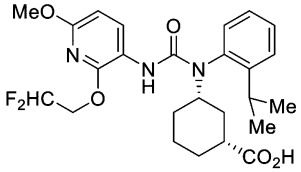
（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
307	 中間アミン117	 中間アミン160	 2－（（1s，3s）－3－（3－（6－（ジフルオロメチル）－4－メトキシピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	448．3 [M＋H]$^+$
308	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン161	 （1s，4s）－4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）－1－メチルシクロヘキサン－1－カルボン酸	476．4 [M＋H]$^+$
309	 国際公開第2019／234115号	 中間アミン161	 （1r，4r）－4－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－6－メチルピリジン－3－イル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）－1－メチルシクロヘキサン－1－カルボン酸	476．4 [M＋H]$^+$
329	 中間アミン101	 中間アミン160	 2－（（1s，3s）－3－（3－（2－（ジフルオロメトキシ）－4，5－ジフルオロフェニル）－1－（2－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	469．2 [M＋H]$^+$

【１８６７】

【表４０－８】

（上記表の続き）

実施例	開始アミン1	開始アミン2	構造	LCMS（m／z）
330	 中間アミン171	 中間アミン160	 2－((1s，3s)－3－(3－(4－クロロ－5－フルオロ－2－メトキシフェニル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロブチル)酢酸	449．2、451．2 [M＋H]+
331	 中間アミン165	 中間アミン160	 2－((1s，3s)－3－(3－(4－クロロ－2－(2，2－ジフルオロエトキシ)－5－フルオロフェニル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロブチル)酢酸	499．2、501．2 [M＋H]+
332	 中間アミン107	 中間アミン160	 2－((1s，3s)－3－(3－(2－(2，2－ジフルオロエトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロブチル)酢酸	478．2 [M＋H]+
337	 中間アミン107	 中間アミン152	 (1R，3S)－3－(3－(2－(2，2－ジフルオロエトキシ)－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(2－イソプロピルフェニル)ウレイド)シクロヘキサン－1－カルボン酸	492．2 [M＋H]+

【１８６８】

実施例１７５：２－（３－（３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸の調製

【１８６９】

【化９４５】

中間アミン62　　実施例175

【１８７０】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．０８３Ｍ）中で中間アミン６２（１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにホスゲン（トルエン中１５％ｗ／ｗ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下し、結果として生じる溶液を室温で１０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を水とジクロロメタンとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。このようにして得られた濾液を真空中で濃縮して、粗メチル２－（３－（（クロロカルボニル）（２－イソプロピルフェニル）アミノ）シクロブチル）アセテートを黄褐色固体として得た。マグネチックスターラを備えた別個の丸底フラスコにおいて、中間アミン１１３（１．１当量）をＤＭＦ（０．１７Ｍ）中に溶解した。次いで、これに水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、１．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を迅速に一度に添加し、結果として生じる混合物を室温で１５分間撹拌して、黄橙色溶液を得た。最後に、これを、上記で調製した粗メチル２－（３－（（クロロカルボニル）（２－イソプロピルフェニル）アミノ）シクロブチル）アセテートのＤＭＦ溶液（０．１７Ｍ）に室温で滴下した。このようにして得られた反応混合物を室温で更に１０分間撹拌した後、飽和水性。NH_4Clで慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、メチル２－（３－（３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）アセテート酸を白色発泡体として得た（５８％収率）。

【１８７１】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコ中で、前のステップからの２－（３－（３－（５－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸メチル（１当量）をメタノール（０．１Ｍ）に溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中１Ｍ溶液、７当量）を添加し、結果として生じる混合物を４５℃で１時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、７当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を白色発泡体として得た（９６％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．０、４７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝１１．９８（ｓ，１Ｈ），８．２７～８．２６（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４９～７．２８（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７４．０Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７４．０Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），４．９２～４．８０（ｍ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），４．６２～４．５０（ｍ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），３．０７～２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４５～２．０６（ｍ，５Ｈ），２．００～１．４５（ｍ，３

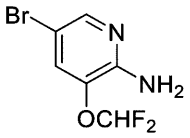
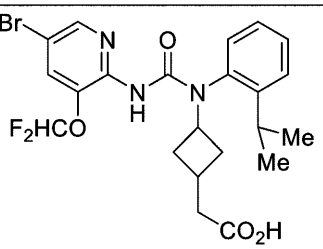
Ｈ），１．３５～１．１０（ｍ，５Ｈ）。

【１８７２】

中間アミン１１３を必要なアミンに置換した以外は実施例１７５と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８７３】

【表４１】

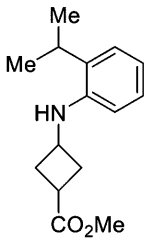
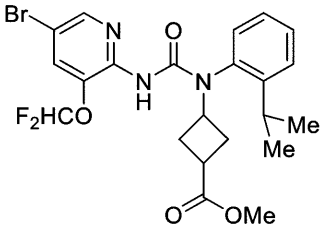
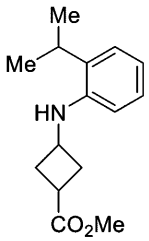
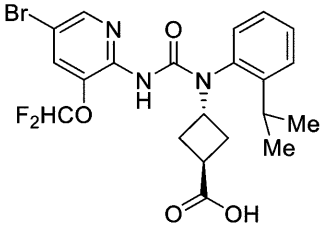
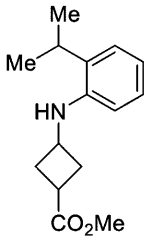
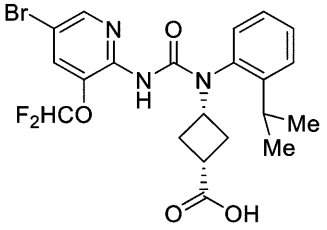
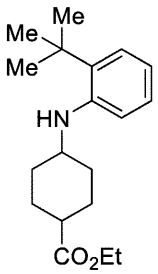
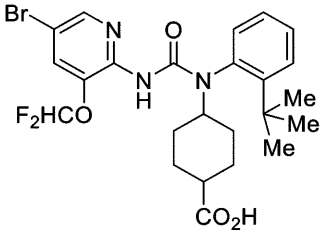
実施例	開始アミン	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
176	 AstaTech	 ２－（３－（３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	５１２．０、５１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８７４】

中間アミン６２を必要なアミンに置換した以外は実施例１７６と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例１７７の場合、ステップ２を省略した。

【１８７５】

【表４２】

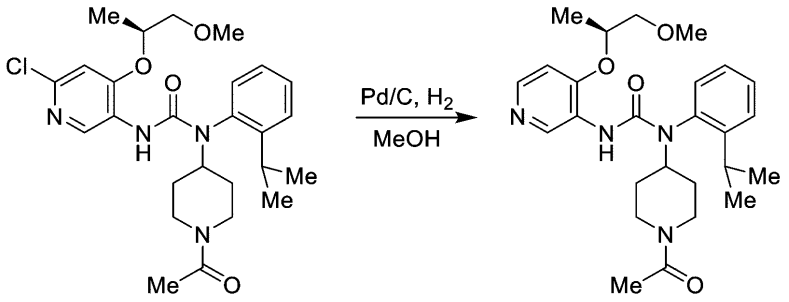
実施例	開始アミン	構造	LCMS（m／z）
177	 中間アミン66	 メチル３－（３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボキシレート	511．9、513．9 $[M+H]^+$
178	 中間アミン66	 （1r，3r）－３－（３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボン酸	498．0、500．0 $[M+H]^+$
179	 中間アミン66	 （1s，3s）－３－（３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボン酸	498．0、500．0 $[M+H]^+$
273	 中間アミン146	 ４－（３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－１－（２－（tertーブチル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	540．0、542．0 $[M+H]^+$

【１８７６】

実施例１８０：（Ｓ）－１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－３－（４－（（１－メトキシプロパン－２－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）尿素の調製

【１８７７】

【化９４６】



実施例102　　実施例180

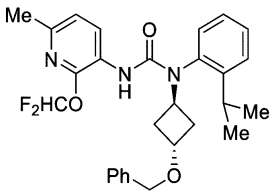
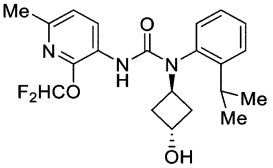
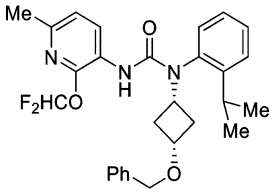
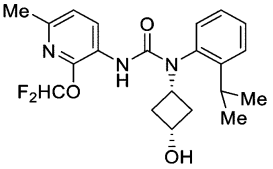
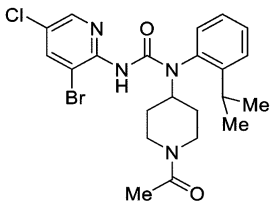
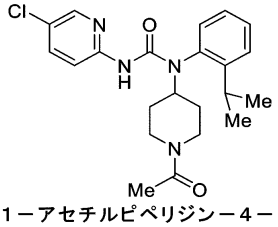
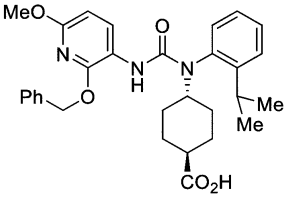
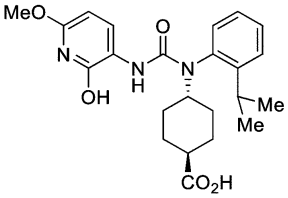
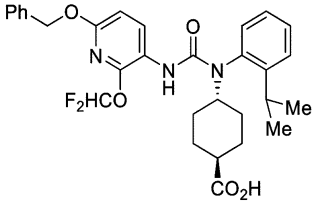
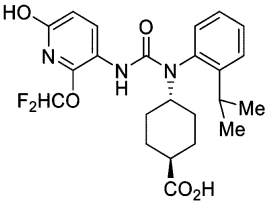
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、実施例１０２（１当量）をメタノール（０．０３８Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる無色溶液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、パラジウム（活性炭上１０％ｗ／ｗ、乾燥、０．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加した。次いで、結果として生じる黒色懸濁液を水素で１０分間表面下パージした後、それを静的水素雰囲気下（バルーンで維持）、室温で１６時間撹拌した。続いて、反応物をジクロロメタンでクエンチし、ジクロロメタンで湿らせたセライトの床を通して濾過した。不溶物をジクロロメタンで更に洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色発泡体として得た（６４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝９．２５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６３～７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４１～７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．６１～４．４５（ｍ，３Ｈ），３．８５～３．７５（ｍ，１Ｈ），３．１８～３．０８（ｍ，６Ｈ），２．９８～２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６１～２．５３（ｍ，２Ｈ），２．１０～１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．９２（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．８３～１．７５（ｍ，１Ｈ），１．２４～１．０４（ｍ，７Ｈ），０．９１～０．８７（ｍ，３Ｈ）。

【１８７８】

実施例１０２を必要な開始物質に置換した以外は実施例１８０と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例１８３の場合、室温で１６時間撹拌する代わりに、２０分後に反応を停止させた。

【１８７９】

【表４３】

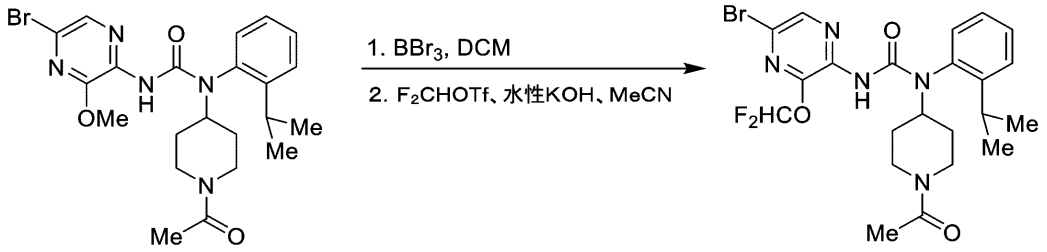
実施例	開始物質	構造	LCMS（m／z）
181	 実施例２３	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｒ，３ｒ－３－ヒドロキシシクロブチル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	406．1 $[M+H]^+$
182	 実施例２４	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	406．1 $[M+H]^+$
183	 実施例１３８	 １－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－クロロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	415．1、417．1 $[M+H]^+$
254	 実施例２５３	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－ヒドロキシ－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	427．8 $[M+H]^+$
320	 実施例３１９	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－ヒドロキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	464．5 $[M+H]^+$

【１８８０】

実施例１８４：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８８１】

【化９４７】



実施例133　　実施例184

【１８８２】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、実施例１３３（１当量）をジクロロメタン（０．０５Ｍ）中に溶解した。次いで、結果として生じる無色溶液に、三臭化ホウ素（ＤＣＭ中１Ｍ溶液、１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下し、反応容器を４０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで更に希釈し、飽和水性$NaHCO_3$を滴下して慎重にクエンチした。水層を分離し、ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーに供して（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）、１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－ヒドロキシピラジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素を白色発泡体として得た（３８％収率）。

【１８８３】

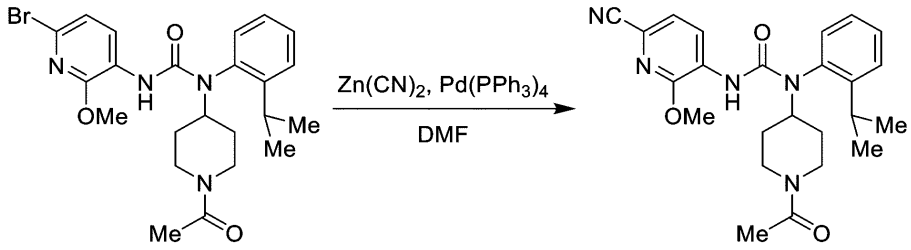
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－ブロモ－３－ヒドロキシピラジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素（１当量）及び水酸化カリウム（１２当量、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を水及びアセトニトリルの１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．１８Ｍ）中で合わせた。結果として生じる溶液を０℃に冷却し、次いで、ジフルオロメチルトリフラート（３当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１分間かけて滴下した。反応混合物を最初に０℃で１５分間、次いで室温で１０分間撹拌し、その間にわずかな発熱が観察された。水を加えて反応物を慎重にクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）に供して、表題化合物を白色発泡体として得た（１６％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．０、５２８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７～４．３２（ｍ，２Ｈ），３．８８～３．７８（ｍ，１Ｈ），３．２０～３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６０～２．５４（ｍ，１Ｈ），２．０６～１．８８（ｍ，４Ｈ），１．７７～１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６２～１．０６（ｍ，８Ｈ）。

【１８８４】

実施例１８５：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（６－シアノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８８５】

【化９４８】



実施例94　　実施例185

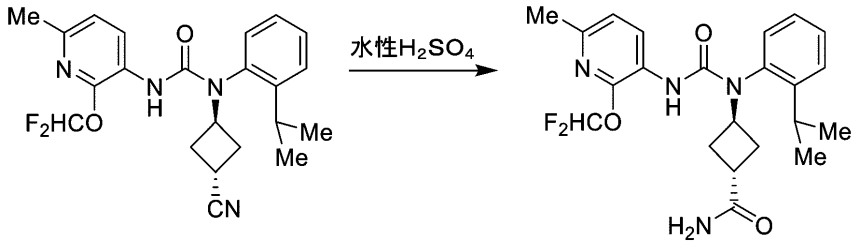
マグネチックスターラ及びテフロンスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器中で、ＤＭＦ（０．０４Ｍ）中で実施例９４（１当量）及びシアン化亜鉛（５当量、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を合わせた。次いで、結果として生じる混合物を、１０分間N_2で表面下パージすることによって脱酸素化した。最後に、テトラキストリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、反応容器をしっかりと密封し、１１０℃で３時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）に供して、表題化合物を白色固体として得た（７３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５～７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），４．４９～４．４５（ｍ，２Ｈ），３．８９～３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．１６～２．９５（ｍ，２Ｈ），２．７４～２．５０（ｍ，２Ｈ），２．０６～２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．９２（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．７９～１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５９～１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２４～１．０４（ｍ，６Ｈ）。

【１８８６】

実施例１８６：（１ｒ，３ｒ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボキサミドの調製

【１８８７】

【化９４９】



実施例25　　実施例186

マグネチックスターラを備えたガラス反応容器中で、実施例２５（１当量）を湿った硫酸（５３０当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と合わせた。次いで、結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した後、氷及び固体炭酸ナトリウムで慎重にクエンチした。次に、結果として生じる残留物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→Ｅ

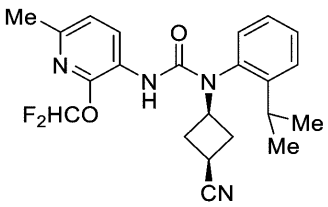
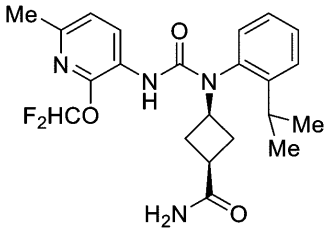
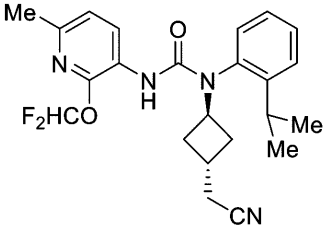
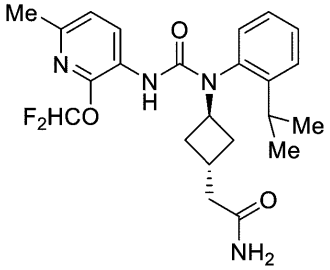
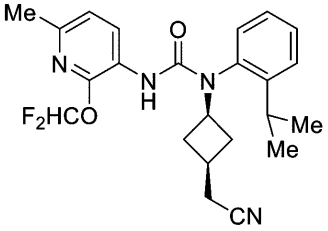
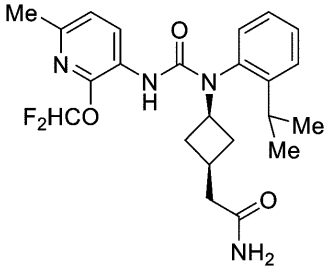
ｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（４４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ＝８．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０～７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．７８～４．６６（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｓｅｐｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６～２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８～２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８８８】

実施例２５を必要な開始ニトリルに置換した以外は実施例１８６と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８８９】

【表４４】

実施例	開始ニトリル	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
187	 実施例26	 （1ｓ，3ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブタン－１－カルボキサミド	433．1 [Ｍ＋Ｈ]$^{+}$
188	 実施例27	 ２－（（1ｒ，3ｒ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）アセトアミド	447．1 [Ｍ＋Ｈ]$^{+}$
189	 実施例28	 ２－（（1ｓ，3ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）アセトアミド	447．1 [Ｍ＋Ｈ]$^{+}$

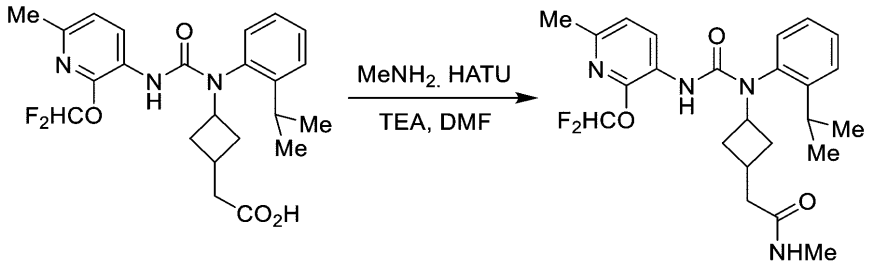
【１８９０】

実施例１９０：２－（３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン

－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）－Ｎ－メチルアセトアミドの調製

【１８９１】

【化９５０】



実施例160　　実施例190

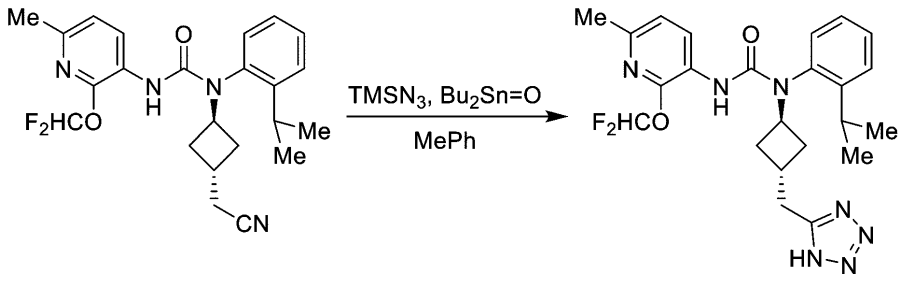
マグネチックスターラを備えたガラス反応容器中で、実施例１６０（１当量）、メチルアミン（１．２当量、メタノール中４Ｍ溶液、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及びトリエチルアミン（３．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．１０Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１．３当量、Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：１０：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（７２％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．３０～８．２５（ｍ，１Ｈ），７．７５～７．２１（ｍ，６Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｓ，０．５５Ｈ，ジアステレオマーＡ），６．３６（ｓ，０．４５Ｈ，ジアステレオマーＢ），５．００～４．８７（ｓ，０．５５Ｈ，ジアステレオマーＡ），４．７２～４．５９（ｍ，０．４５Ｈ，ジアステレオマーＢ），３．００～２．８９（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１．６５Ｈ，ジアステレオマーＡ），２．４８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１．３５Ｈ，ジアステレオマーＢ），２．３５～２．０７（ｍ，７Ｈ），２．００～１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５８～１．１８（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８９２】

実施例１９１：１－（（１ｒ，３ｒ－３－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８９３】

【化９５１】



実施例27　　実施例191

マグネチックスターラを備えたガラス反応容器中で、実施例２７（１当量）、トリメチルシリルアジド（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びジブチルスズ（ＩＶ）オ

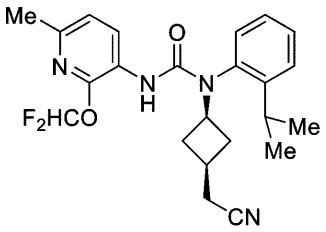
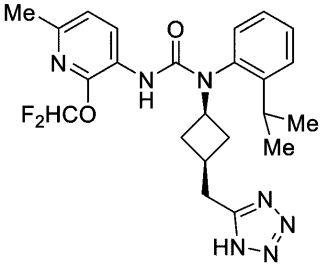
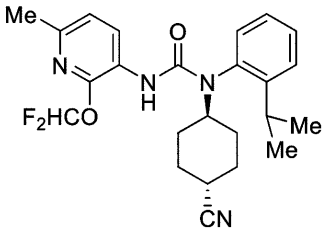
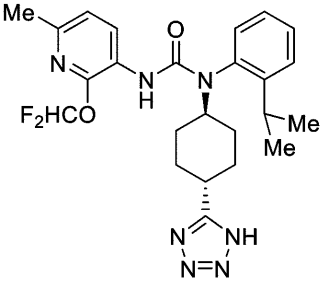
キシド（０．１当量、ＴＣＩ）をトルエン（０．６１Ｍ）中で合わせた。結果として生じる混合物を１１０℃で３０時間加熱した。次いで、反応物をメタノールでクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。結果として生じる残留物を飽和水性$NaHCO_3$とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）に供して、表題化合物を白色固体として得た（４９％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０～７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｐ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３９～２．２７（ｍ，４Ｈ），２．２３～１．８３（ｍ，４Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８９４】

実施例２７を必要なニトリルに置換した以外は実施例１９１と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８９５】

【表４５】

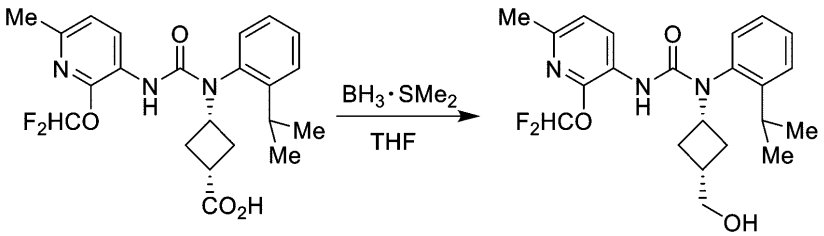
実施例	開始ニトリル	構造	LCMS（m／z）
192	 実施例28	 １－（（１ｓ，３ｓ）－３－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）シクロブチル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４７２．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
248	 実施例241	 １－（（１ｒ，４ｒ）－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロヘキシル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４８５．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１８９６】

実施例１９３：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１８９７】

【化９５２】



実施例162　　実施例193

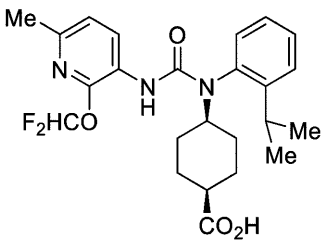
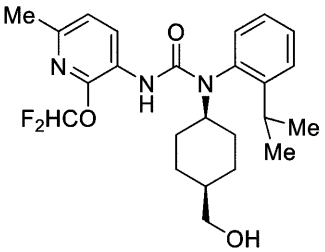
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、実施例１６２（１当量）をＴＨＦ（０．０７Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体（ＴＨＦ中２Ｍ溶液、３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、２０当量）で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（６９％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８９８】

実施例１６２を必要な酸に置換した以外は実施例１９３と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１８９９】

【表４６】

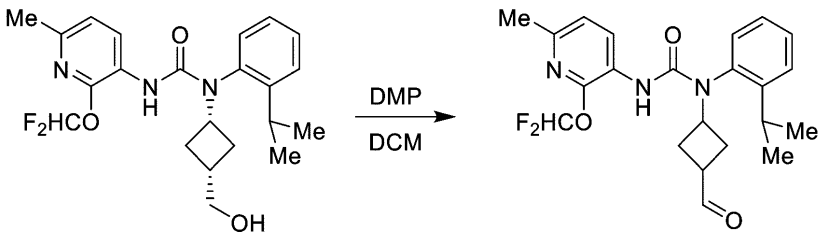
実施例	開始酸	構造	LCMS（m／z）
242	 実施例155	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	447．8 [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１９００】

実施例１９４：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（３－ホルミルシクロブチル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９０１】

【化９５３】



実施例193　　実施例194

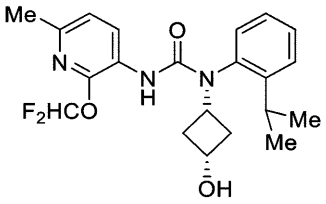
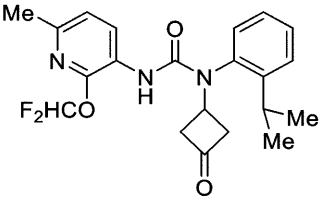
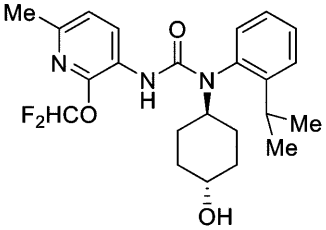
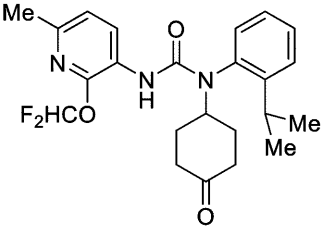
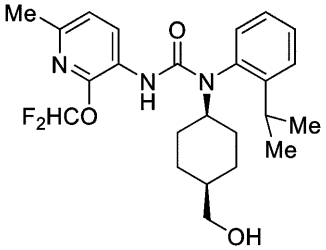
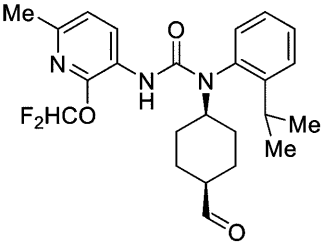
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、実施例１９３（１当量）をジクロロメタン（０．０９４Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、デス・－マーチンペルヨージナン（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応物を飽和水性$NaHCO_3$でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（５７％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝９．４８～９．４７（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），７．６１～７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），７．４２～７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），６．５４（ｓ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），６．４０（ｓ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），４．８８～４．７７（ｍ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＡ），４．７３～４．６２（ｍ，０．５Ｈ，ジアステレオマーＢ），３．２６～３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０７～２．９０（ｍ，２Ｈ），２．４０～２．２１（ｍ，４Ｈ），２．０９～１．７９（ｍ，２Ｈ），１．２１～１．０９（ｍ，６Ｈ）。

【１９０２】

実施例１９３を必要なアルコールに置換した以外は実施例１９４と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１９０３】

【表４７】

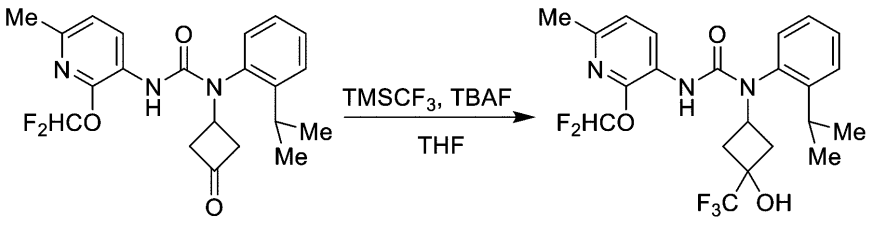
実施例	開始アルコール	構造	LCMS（m／z）
195	 実施例１８２	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（３－オキソシクロブチル）尿素	４０４．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
243	 実施例２３９	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（４－オキソシクロヘキシル）尿素	４３１．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
244	 実施例２４２	 ３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－ホルミルシクロヘキシル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	４４５．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１９０４】

実施例１９６：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９０５】

【化９５４】



実施例195　　実施例196

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ＴＨＦ（０．０６２Ｍ）中で実施例１９５（１当量）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、この無色溶液に０℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を

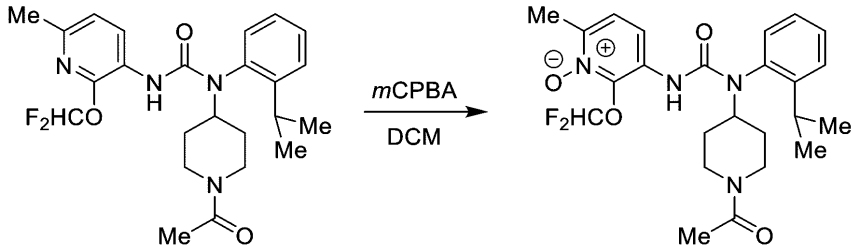
５分間かけて滴下した。結果として生じる褐色溶液を最初に０℃で１５分間、次いで室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を水で慎重にクエンチし、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→７：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３９％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９０６】

実施例１９７：３－（３－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン１－オキシドの調製

【１９０７】

【化９５５】



実施例66　　実施例197

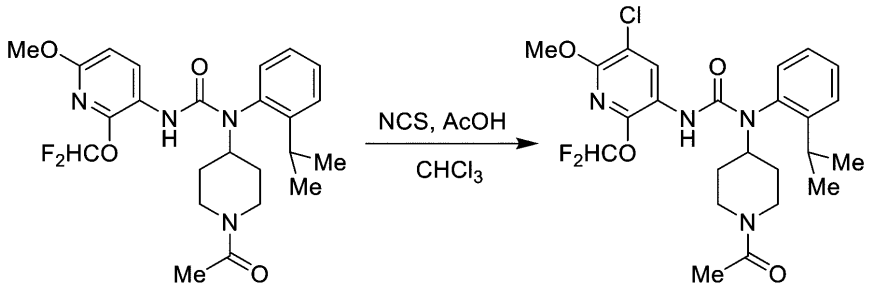
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコ中で、実施例６６（１当量）をジクロロメタン（０．０２７Ｍ）中に溶解した。次に、これにｍ－クロロアセチルクロリド（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を加え、結果として生じる反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次に、反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→５：９５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ）に供して、表題化合物を白色固体として得た（４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９０８】

実施例１９８：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９０９】

【化９５６】



実施例86　　実施例198

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、実施例８６（１当量）をクロロホルム及び酢酸の１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０２１Ｍ）に溶解した。次いで、これにＮ－クロロスクシンイミド（２．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を加え、結果

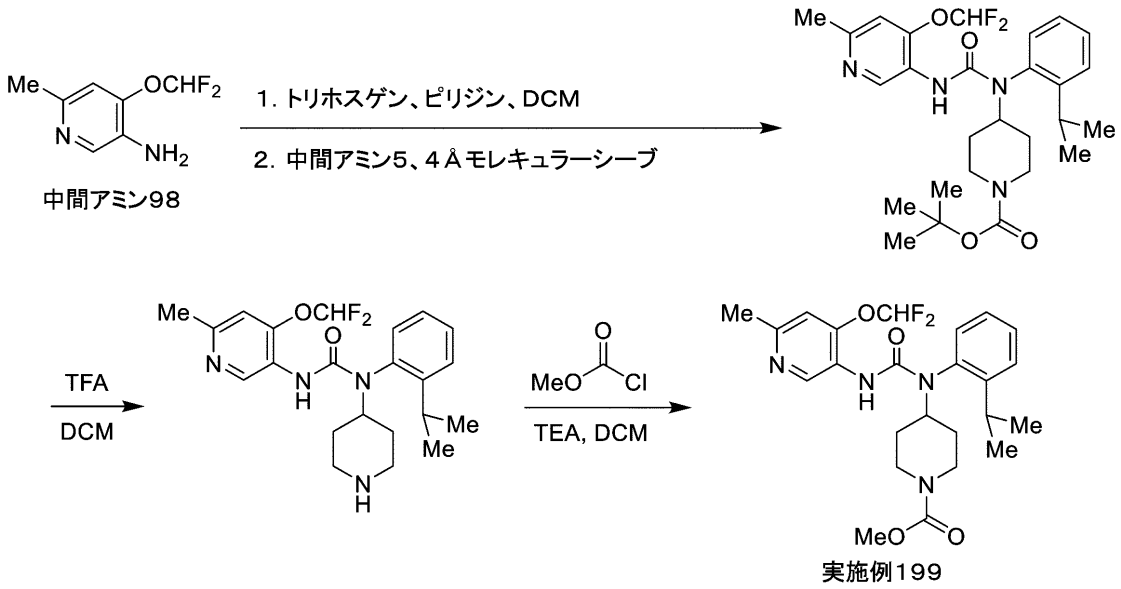
として生じる混合物を５０℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（３３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１．０，５１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．６４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３～７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３７～７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｓ，１Ｈ），４．７０～４．５７（ｍ，２Ｈ），３．９４～３．８２（ｍ，４Ｈ），３．３０～３．１０（ｍ，２Ｈ），２．７０～２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２２～２．０３（ｍ，４Ｈ），１．９３～１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７０～１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８～１．１５（ｍ，７Ｈ）。

【１９１０】

実施例１９９：メチル４－（３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【１９１１】

【化９５７】



【１９１２】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、無水ジクロロメタン（０．２９Ｍ）中で中間アミン９８（１当量）及びピリジン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、これにトリホスゲン（０．５当量Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した、次いで、この混合物に、中間アミン５（１当量）及び新たに活性化させた４Åモレキュラーシーブを０℃で加えた。結果として生じる懸濁液を室温に加温し、室温で２時間撹拌した後、反応物を水でクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレートを黄白色固体として得た（５４％収率）。

【１９１３】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコ中で、前のステップからのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イ

ル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１当量）をジクロロメタン（０．１４Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液にトリフルオロ酢酸（１５０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を、アンモニア（ＭｅＯＨ中７Ｍ溶液、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）の添加によりわずかに塩基性（ｐＨ約８）にした。揮発性物質をもう一度真空中で除去し、こうして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって更に精製して（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）、３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素をピンク色固体として得た（８８％収率）。

【１９１４】

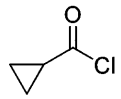
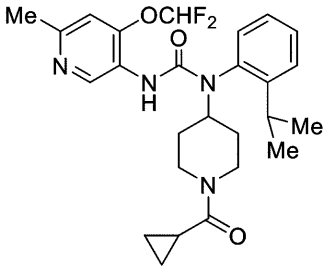
ステップ３：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量）及びトリエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をジクロロメタン溶液（０．０４５Ｍ）中で合わせた。次いで、これにクロロギ酸メチル（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をそのまま５分間かけて滴下した。室温で１時間撹拌した後、揮発性物質を真空中で除去した。逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのように得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（５１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．９０（ｓ，１Ｈ），７．５７～７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３８～７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２６～７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７～４．４３（ｍ，１Ｈ），４．１９～４．１１（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．２０～３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６１～１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２９～１．１７（ｍ，７Ｈ）。

【１９１５】

クロロギ酸メチルを必要な求電子試薬に置換した以外は実施例１９９と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１９１６】

【表４８】

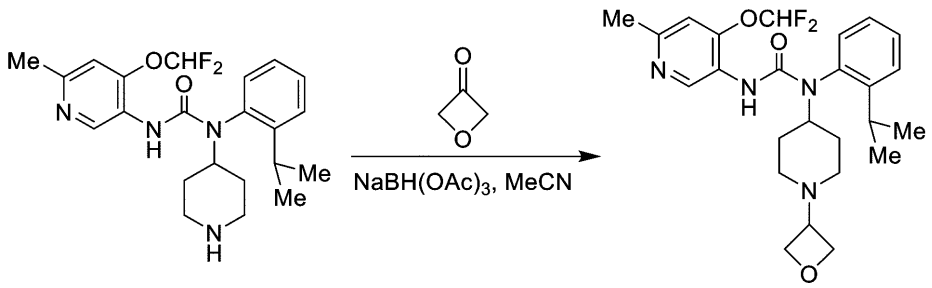
実施例	開始求電子試薬	構造	LCMS（m／z）
200	 Combi-Blocks	 １－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）－３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素	487．3［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１９１７】

実施例２０１：３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素の調製

【１９１８】

【化９５８】



実施例201

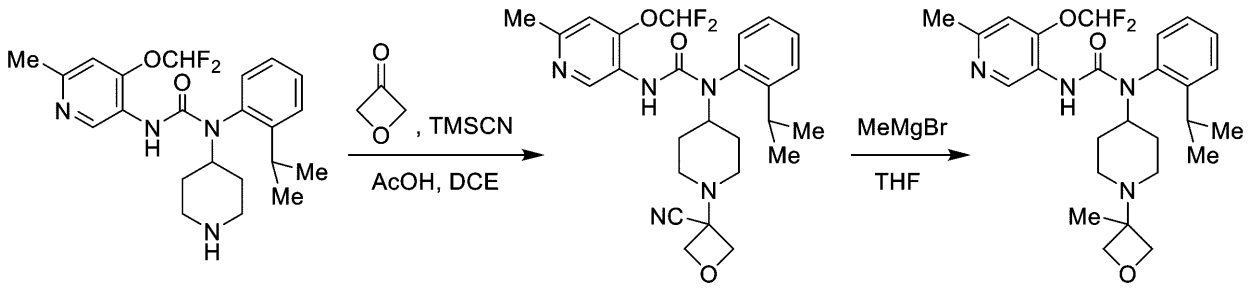
マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量、実施例１９９、ステップ２）及びオキセタン－３－オン（１．５当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）をアセトニトリル（０．０４８Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を少しずつ添加し、結果として生じる懸濁液を室温で１時間撹拌した。次いで、反応懸濁液をセライト床で濾過し、不溶物をＥｔＯＡｃで更にすすいだ。次いで、合わせた濾液を真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によってこのようにして得られた粗生成物を更に精製して、表題化合物を白色固体として得た（４５％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．９１（ｓ，１Ｈ），７．５８～７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３９～７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２９～７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３９～４．３２（ｍ，１Ｈ），３．４８～３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８５～２．７６（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０９～１．６４（ｍ，５Ｈ），１．４１～１．３２（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９１９】

実施例２０２：３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）尿素の調製

【１９２０】

【化９５９】



実施例202

【１９２１】

ステップ１マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（ピペリジン－４－イル）尿素（１当量、実施例１９９、ステップ２）、オキセタン－３－オン（１．５当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、及び酢酸（１．２当量、Ｆｉ

ｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を１，２－ジクロロエタン（０．２９Ｍ）中で合わせた。結果として生じる溶液を５０℃で３０分間加熱し、室温に冷却し、次いでトリメチルシリルシアニド（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を室温で滴下した。次いで、結果として生じる混合物を室温で更に１２時間撹拌した後、反応物を水で慎重にクエンチした。次いで、水層を分離し、ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、１－（１－（３－シアノオキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素を黄色油として得た（７７％収率）。

【１９２２】

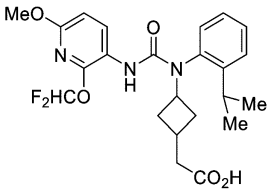
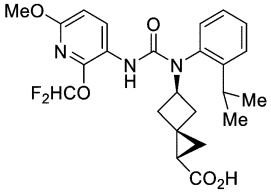
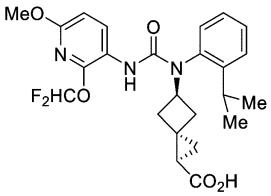
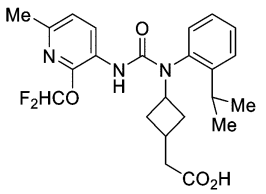
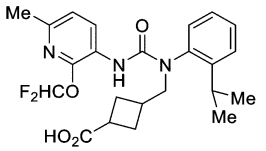
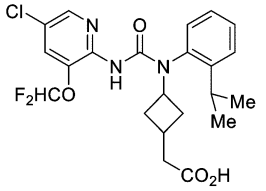
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからの１－（１－（３－シアノオキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－３－（４－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素（１当量）をＴＨＦ（０．０２７Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に０℃でメチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３Ｍ溶液、６当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下した。添加完了後、反応混合物を６０℃で３．５時間加熱した。０℃に冷却した後、反応物を飽和水性NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→ＭｅＣＮ）によって更に精製して、表題化合物を白色固体として得た（３１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．９４（ｓ，１Ｈ），７．６０～７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４１～７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３１～７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝７２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４～４．４９（ｍ，２Ｈ），４．３９～４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２２～４．１８（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６５～２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３２～２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１３～２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８６～１．７０（ｍ，２Ｈ），１．３９～１．３０（ｍ，７Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９２３】

以下の実施例は、立体異性体の対応する混合物のキラルクロマトグラフィー分離によって調製した。

【１９２４】

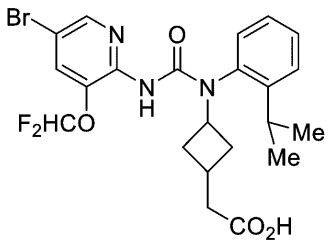
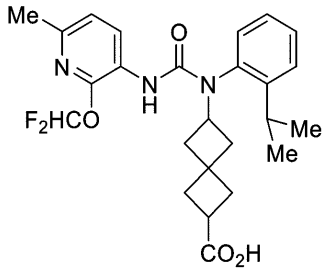
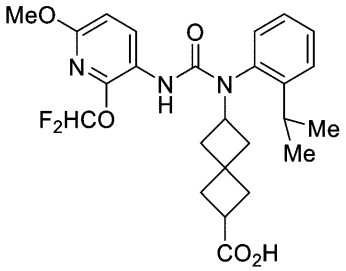
【表４９－１】

実施例	開始混合物	分離条件	室温（分）
203	 実施例148	カラム：CHIRALPAK IE（２×25cm、５μm） 移動相：93：7（v／v）Hex：EtOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：0．4mL EtOH	23．00
204			25．42
205	 実施例149	カラム：Lux Celluose－2（２×25cm、５μm） 移動相：90：10（v／v）Hex：EtOH 添加剤：0．1%TFA 流量：20mL／分 ローディング溶媒：1．2mL EtOH	9．65
206			21．56
207	 実施例150	カラム：CHIRALPAK IG（２×25cm、５μm） 移動相：90：10（v／v）Hex：^{i}PrOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：0．8mL EtOH	11．93
208			18．70
209	 実施例160	カラム：CHIRALPAK IE（２×25cm、５μm） 移動相：93：7（v／v）Hex：^{i}PrOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：0．5mL EtOH	17．00
210			19．84
211	 実施例170	カラム：Lux i－Celluose（３×25cm、５μm） 移動相：80：20（v／v） 超臨界CO_2：^{i}PrOH 添加剤：MeOH中0．1%2M NH_3 流量：60mL／分 ローディング溶媒：1mL 1：1（v／v） MeOH：^{i}PrOH	7．44
212			8．46
213	 実施例175	カラム：CHIRALPAK ID（２×25cm、５μm） 移動相：90：10（v／v）Hex：^{i}PrOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：1mL EtOH	18．03
214			27．53

【１９２５】

【表４９－２】

（上記表の続き）

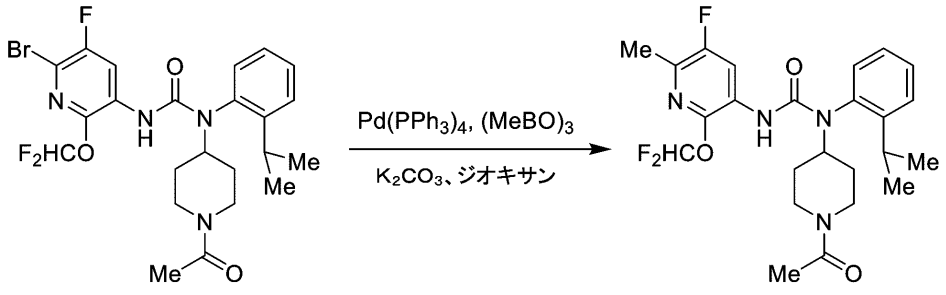
実施例	開始混合物	分離条件	室温（分）
215	 実施例176	カラム：CHIRALPAK ID（２×25cm、５μm） 移動相：90：10（v／v）Hex：^{i}PrOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：1mL EtOH	19．69
216			29．01
290	 実施例229	カラム：LUX CELLULOSE－4（２×25cm、５μm） 移動相：95：5（v／v）Hex：EtOH 添加剤：0．1%ギ酸 流量：20mL／分 ローディング溶媒：0．5mL EtOH	11．78
291			16．65
292	 実施例233	カラム：LUX CELLULOSE－2（２×25cm、５μm） 移動相：95：5（v／v）Hex：^{i}PrOH 添加剤：0．1%TFA 流量：20mL／分 ローディング溶媒：0．5mL EtOH	11．40
293			17．40

【１９２６】

実施例２１８：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９２７】

【化９６０】



実施例217　　実施例218

マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた密閉可能な反応容器中で、実施例２１７（１当量）、炭酸カリウム（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．０３１Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化し、その後、ト

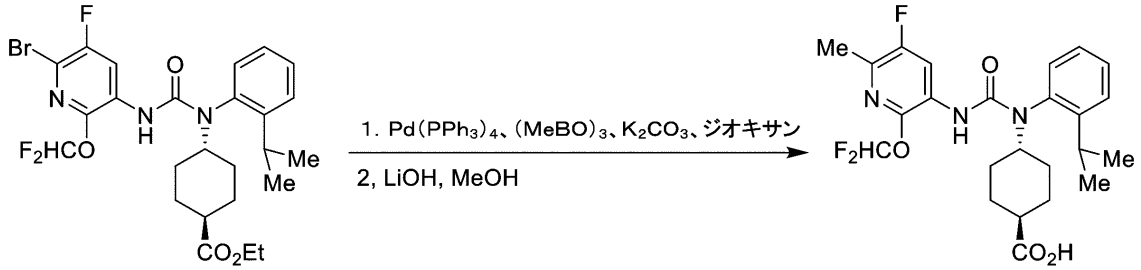
リメチルボロキシン（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を反応懸濁液にそのまま滴下した。次いで、反応容器をしっかりと密封し、１００℃で３時間加熱した。室温に冷却した後、次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして得られた残留物を逆相カラムクロマトグラフィーに供して（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）、表題化合物を白色固体として得た（５４％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．３１（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５～７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．４９～４．３９（ｍ，２Ｈ），３．９０～３．８０（ｍ，１Ｈ），３．１６～３．０６（ｍ，２Ｈ），２．６０～２．５６（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），２．０７～１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ａ），１．９２（ｓ，１．５Ｈ，回転異性体Ｂ），１．８１～１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２１～１．０６（ｍ，６Ｈ）。

【１９２８】

実施例２２１：（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸の調製

【１９２９】

【化９６１】



実施例220　　実施例221

【１９３０】

ステップ１：マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた密閉可能な反応容器中で、実施例２２０（１当量）、炭酸カリウム（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１，４－ジオキサン（０．０２７Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化し、その後、トリメチルボロキシン（４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を反応懸濁液にそのまま滴下した。次いで、反応容器をしっかりと密封し、１１０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、次いで、揮発性物質を真空中で除去し、このようにして得られた残留物を逆相カラムクロマトグラフィーに供して（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチルを白色固体として得た（８９％収率）。

【１９３１】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからの（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１当量）（１当量）をＴＨＦとメタノールの１：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０５９Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中２Ｍ溶液、５当量）を添加し、結果として生じる混合物を６０℃で１０分加熱した。室温に

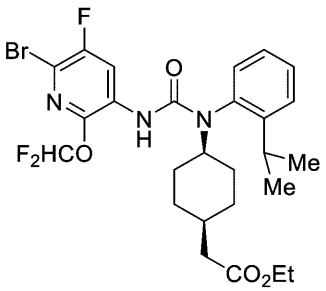
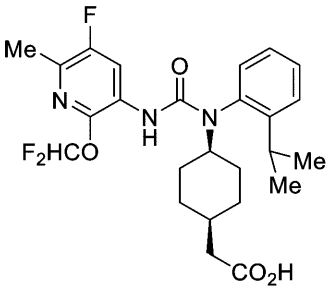
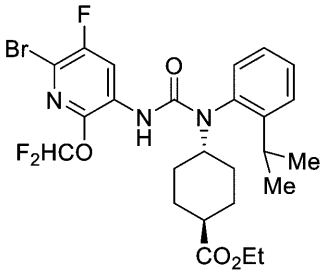
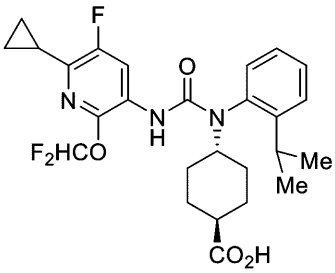
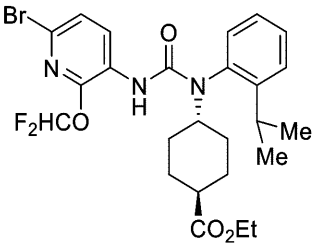
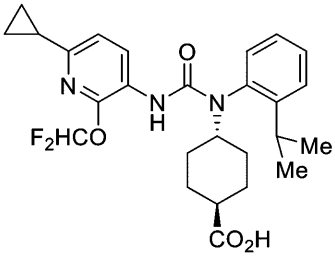
冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、５当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た（８８％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝１２．０４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０～７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．２６～４．１５（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），２．１０～１．８０（ｍ，６Ｈ），１．５０～１．３６（ｍ，３Ｈ），１．２４～１．０６（ｍ，６Ｈ）。

【１９３２】

実施例２２０を必要な開始臭化物に置換した以外は実施例２２１と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例２２３及び実施例２３２では、ステップ１のトリメチルボロキシン（４当量）もシクロプロピルボロン酸（３当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）に置換した。

【１９３３】

【表５０】

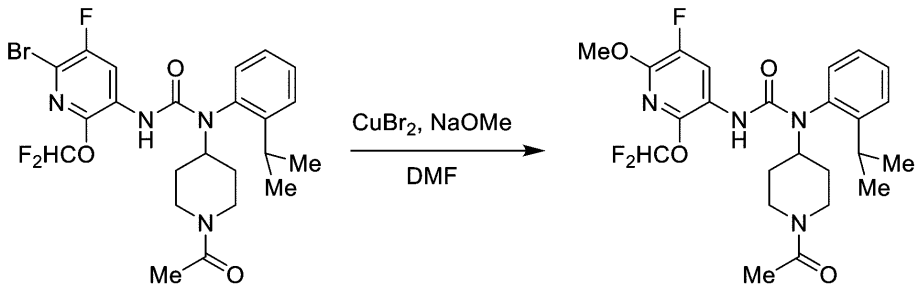
実施例	開始臭化物	構造	LCMS（m／z）
222	 実施例２１９	 ２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）酢酸	４９４．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
223	 実施例２２０	 １ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－シクロプロピル－２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	５０６．０ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
232	 実施例２３１	 （１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－シクロプロピル－２－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸	４８８．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１９３４】

実施例２２５：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９３５】

【化９６２】



実施例217　　実施例225

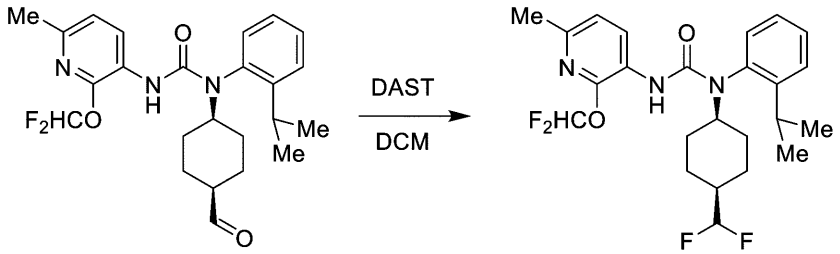
マグネチックスターラ及びＴｅｆｌｏｎスクリューキャップを備えた厚壁ガラス反応容器において、ＤＭＦ（０．１３Ｍ）中で実施例２１７（１当量）及び臭化銅（ＩＩ）（２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。結果として生じる懸濁液を、窒素で１０分間表面下パージすることによって脱酸素化した後、ナトリウムメトキシド（メタノール中５．４Ｍ溶液、５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を反応懸濁液に５分間かけて滴下した。次いで、反応容器をしっかりと密封し、１００℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水及びＥｔＯＡｃで希釈した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$及びブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）に供して、表題化合物を白色固体として得た（７％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９３６】

実施例２４５：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジフルオロメチル）シクロヘキシル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９３７】

【化９６３】



実施例244　　実施例245

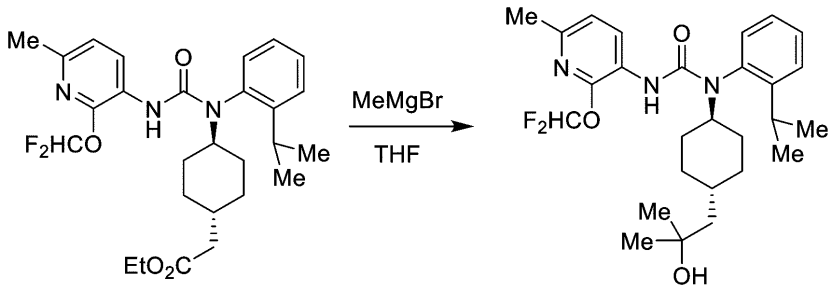
マグネチックスターラを備えたＮａｌｇｅｎｅ反応容器において、実施例２４４（１当量）をジクロロメタン（０．０６３Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に０℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄（ジクロロメタン中０．５Ｍ溶液、１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下した。次いで、結果として生じる混合物を１６時間かけてゆっくりと室温まで加温した。再び０℃に冷却した後、反応物を慎重に飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：Ｈｅｘ→９：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）に供して、表題化合物を白色固体として得た（１３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．４７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６３～７．３０（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｔｄ，Ｊ＝５７．０，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０～４．３１（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１０～１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８１～１．６４（ｍ，４Ｈ），１．４１～１．３０（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），

【１９３８】

実施例２４７：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９３９】

【化９６４】



実施例247

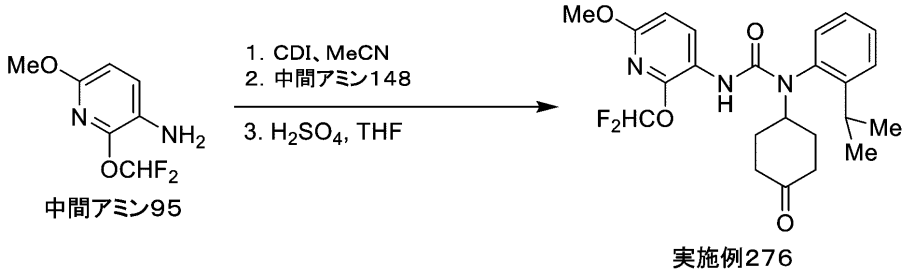
マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、エチル２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）アセテート（１当量、実施例１６５、ステップ１）をＴＨＦ（０．１２Ｍ）に溶解した。この溶液にメチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３Ｍ溶液、３．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を０℃で５分間かけて滴下し、結果として生じる懸濁液を最初に０℃で３０分間、次いで室温で３時間撹拌した。次いで、水及び飽和水性。NH_4Clを連続して添加して反応を慎重にクエンチした。結果として生じる懸濁液を室温で３０分間激しく撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（７７％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝８．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔｄ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），４．２４～４．１６（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．０９（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０２～１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８９～１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７３～１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２９～１．０４（ｍ，１９Ｈ），

【１９４０】

実施例２７６：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（４－オキソシクロヘキシル）尿素の調製

【１９４１】

【化９６５】



中間アミン95

実施例276

【１９４２】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、中間アミン９５（１当量）を無水アセトニトリル（０．１５Ｍ）中に溶解した。これに、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に加え、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、この混合物に、中間アミン１４８（１当量）を加え、結果として生じる紫色溶液を６０℃で３６時間加熱した。室

温に冷却した後、反応物を水でクエンチした。次に、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる水性懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）尿素を黄褐色固体として得た（６４％収率）。

【１９４３】

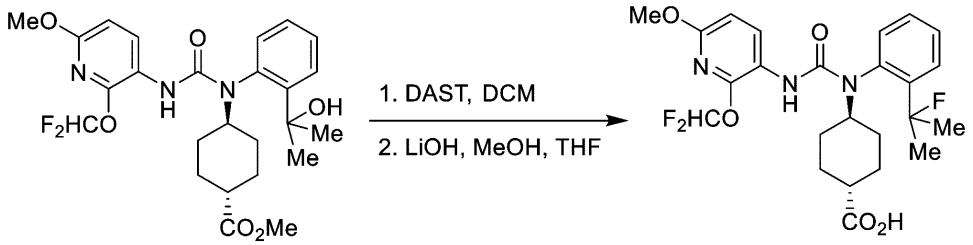
ステップ２：マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、前のステップからの３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）尿素（１当量）をＴＨＦ（０．０９４Ｍ）中に溶解した。次いで、この溶液に、硫酸（水中２Ｍ溶液、１０当量）を５分間かけて滴下し、結果として生じる溶液を最初に室温で３０分間、次いで５０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を飽和水性$NaHCO_3$及びブラインで更に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（８９％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝８．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０～７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３４～７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６２～２．３４（ｍ，５Ｈ），２．１９～２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９８～１．８３（ｍ，１Ｈ），１．６２～１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），

【１９４４】

実施例２７８：（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（２－フルオロプロパン－２－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸の調製

【１９４５】

【化９６６】



実施例277　　実施例278

マグネチックスターラを備えたＮａｌｇｅｎｅ反応容器において、実施例２７７（１当量）をジクロロメタン（０．０４０Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、－７８℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄（ジクロロメタン中１Ｍ溶液、１．３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を５分間かけて滴下した。－７８℃で２０分間撹拌した後、反応混合物をジクロロメタンで更に希釈し、次いで水で慎重にクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーに供して（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）、粗メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（２－フルオロプロパン－２

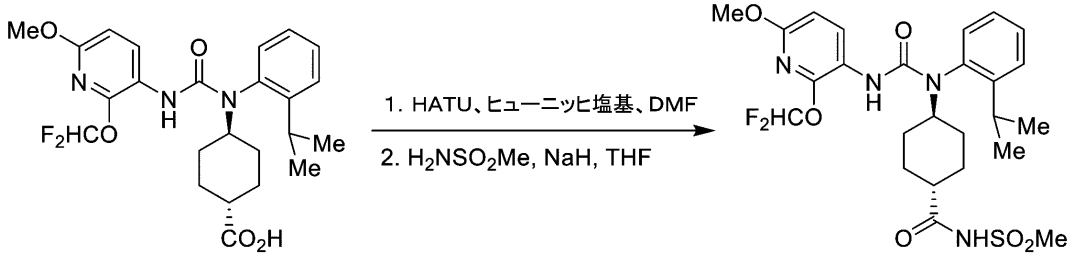
－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートを粘性油として得た。これを直ちにメタノール及びＴＨＦの２：１（ｖ／ｖ）溶液に溶解し、次いで水酸化リチウム（２Ｍ水溶液、６当量）を加えた。結果として生じる混合物を５０℃で２時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、６当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た（６１％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝８．４２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０～７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．４３～２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２８～２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１３～１．９５（ｍ，３Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６７～１．４８（ｍ，４Ｈ）。

【１９４６】

実施例２７９：（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－Ｎ－（メチルスルホニル）シクロヘキサン－１－カルボキサミドの調製

【１９４７】

【化９６７】



実施例144　　実施例279

マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ＤＭＦ（０．０６７Ｍ）中で実施例１４４（１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を合わせた。次いで、この無色溶液に、ＨＡＴＵ（１．２当量、Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる溶液を室温で３０分間撹拌した。同時に、マグネチックスターラを備えた別個の乾燥丸底フラスコにおいて、メタンスルホンアミド（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、４当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＴＨＦ（０．２５Ｍ）中で合わせた。次いで、このＴＨＦ溶液に、ＨＡＴＵ活性化カルボン酸のＤＭＦ溶液を５分間かけて滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で更に３０分間撹拌させた。次いで、反応混合物をＥｔＯＡｃで更に希釈し、飽和水性。NH_4Clでクエンチした。有機層を分離し、水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）に供して、表題化合物を白色固体として得た（６６％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6：δ＝１１．５４（１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６～７．４５（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），

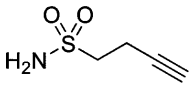
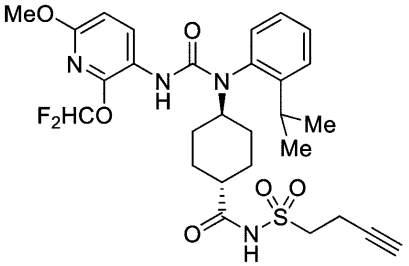
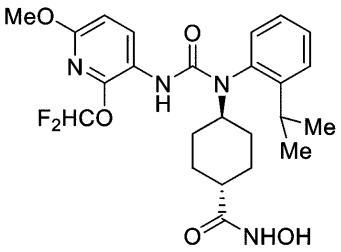
２．１２～２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９０～１．８２（ｍ，３Ｈ），１．５０～１．３３（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０９～０．９８（ｍ，１Ｈ）。

【１９４８】

メタンスルホンアミドを必要な求核剤に置換した以外は実施例２７９と同様の方法で、以下の実施例を調製した。実施例２８１において、水素化ナトリウム（パラフィン油中６０％ｗ／ｗ分散液、４当量）も、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に置換した。

【１９４９】

【表５１】

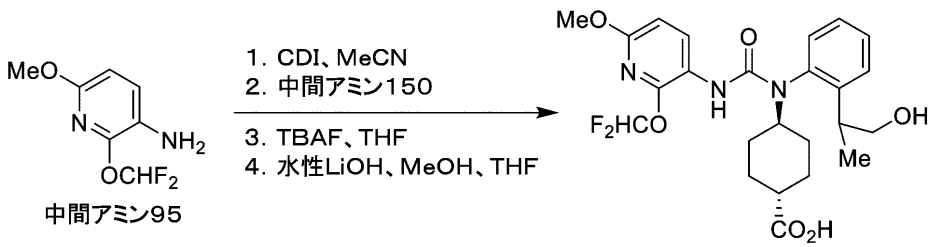
実施例	開始求核剤	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
280	 Ambeed	 1r，4r）－Ｎ－（ブター３－イン－１－イルスルホニル）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキサミド	593．1 [Ｍ＋Ｈ]$^+$
281	NH_2OH HCl Sigma-Aldrich	 （1r，4r）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－Ｎ－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキサミド	492．8 [Ｍ＋Ｈ]$^+$

【１９５０】

実施例２８２：（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【１９５１】

【化９６８】



実施例282

【１９５２】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、中間エステル９５（１当量）を無水アセトニトリル（０．０８Ｍ）中に溶解した。これに、１，１’－

カルボニルジイミダゾール（１．８当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に加え、結果として生じる溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、この混合物に、中間アミン１５０（１当量）を加え、結果として生じる紫色溶液を７０℃で２４時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でクエンチした。次に、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる水性懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによる精製して（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→４：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）、メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（１－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）フェニル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートを無色油として得た（４５％収率）。

【１９５３】

ステップ２：マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、前のステップからのメチル（１ｒ，４ｒ）－４－（１－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）フェニル）－３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（１当量）をＴＨＦ（０．０２４Ｍ）に溶解した。次いで、この溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１．２当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を１分間かけて滴下し、結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中に除去し、結果として生じる残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートを白色固体として得た（収率８３％）。

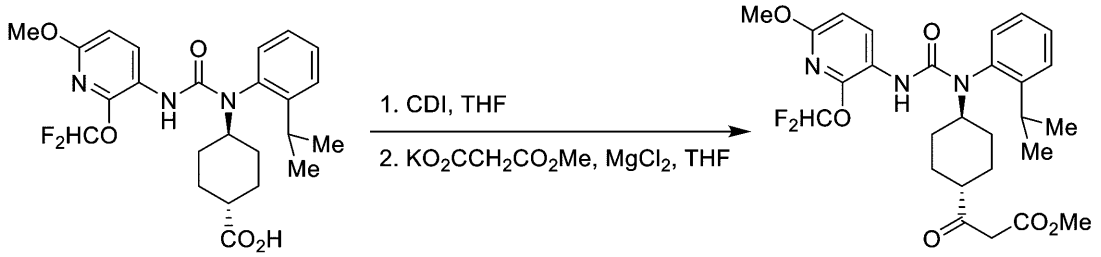
【１９５４】

ステップ３：マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、前のステップからのメチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩（１当量）をメタノール及びＴＨＦの２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０１２Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中１Ｍ溶液、９当量）を添加し、結果として生じる混合物を４５℃で６時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、９当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物をジアステレオマーの１．８：１混合物として得た（９０％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝８．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，０．３６Ｈ，ジアステレオマーＡ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，０．６４Ｈ，ジアステレオマーＢ），７．５１～７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３８～７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７３．１Ｈｚ，０．６４Ｈ，ジアステレオマーＢ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７３．１Ｈｚ，０．３６Ｈ，ジアステレオマーＡ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．３６Ｈ，ジアステレオマーＡ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，０．６４Ｈ，ジアステレオマーＢ），６．２６（ｓ，０．６４Ｈ，ジアステレオマーＢ），５．９０（ｓ，０．３６Ｈ，ジアステレオマーＡ），４．３０～４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７９～３．６３（ｍ，５Ｈ），３．４３～３．２９（ｍ，１Ｈ），２．２２～１．９６（ｍ，５Ｈ），１．６５～１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３９～１．１６（ｍ，５Ｈ）。

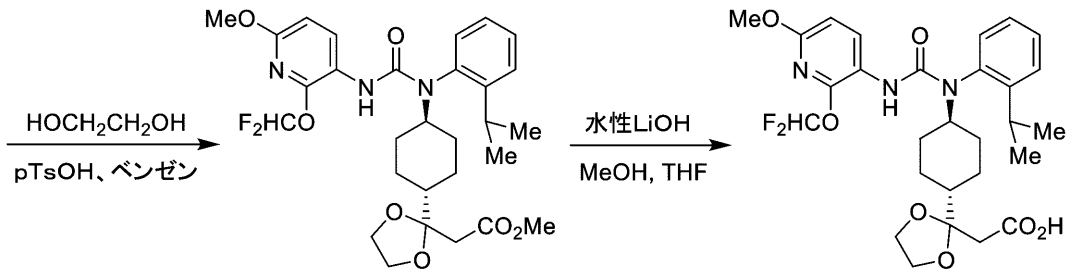
【１９５５】

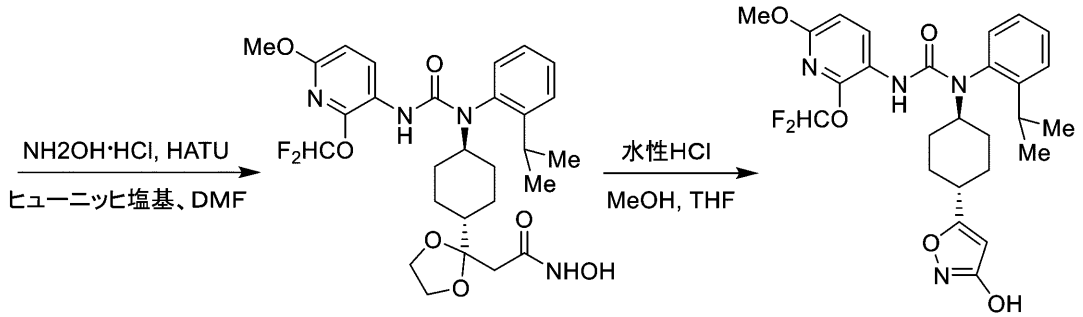
実施例２８３：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ヒドロキシイソオキサゾール－５－イル）シクロヘキシル）－１－（２－イソプロピルフェニル）尿素の調製

【１９５６】
【化９６９】



実施例144





実施例283

【１９５７】

ステップ１：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、実施例１４４（１当量）を無水ＴＨＦ（０．１３Ｍ）中に溶解した。次いで、これに１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を一度に迅速に加え、結果として生じる溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、この混合物に、メチルカリウムマロネート（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び塩化マグネシウム（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、結果として生じる懸濁液を４５℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を１　Ｍ水性ＨＣｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物のカラムクロマトグラフィーによる精製（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→３：２（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により、メチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－３－オキソプロパノエートを白色固体として得た（８５％収率）。

【１９５８】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、ベンゼン（０．０１９Ｍ）中で、前のステップからのメチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－３－オキソプロパノエート（１当量）、エチレングリコール（５当量、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）及びｐ－トルエンスルホン酸（数個の結晶、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）を合わせた。ディーン－スタークトラッ

プを取り付け、結果として生じる混合物を１８時間加熱還流させた。室温に冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。次に、得られた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物のカラムクロマトグラィーによる精製（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→２：３（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により、メチル２－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセテートを白色固体として得た（６５％収率）。

【１９５９】

ステップ３：マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、メタノール及びＴＨＦの４：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０２６Ｍ）中で、前のステップからのメチル２－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセテート（１当量）を溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中１Ｍ溶液、６当量）を添加し、結果として生じる混合物を５０℃で３時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、７当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。次に、結果として生じる懸濁液をＥｔＯＡｃで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、２－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）酢酸を白色固体として得た（収率９９％）。

【１９６０】

ステップ４：マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、前のステップからの２－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）酢酸（１当量）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＤＭＦ（０．０４４Ｍ）中で合わせた。次いで、この溶液に、０℃で、ＨＡＴＵ（２当量、Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ）を一度に迅速に添加し、結果として生じる黄色溶液混合物を室温で２分間撹拌した。次いで、反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物の逆相カラムクロマトグラフィーによる精製（C_{18}、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）により、２－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－Ｎ－ヒドロキシアセトアミドを白色固体として得た（収率４４％）。

【１９６１】

ステップ５マグネチックスターラを備えたガラス丸底フラスコにおいて、濃ＨＣｌ（４００当量、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を６０℃に加熱した。次いで、これに、６０℃で、前のステップからの２－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキシル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－Ｎ－ヒドロキシアセトアミド（１当量）を、ＴＨＦ、メタノール及び水の２：１：１（ｖ／ｖ／ｖ）溶液（０．０９４Ｍ）として５分間かけてゆっくり添加した。添加完了後、反応容器を迅速に室温に冷却し、水及びＥｔＯＡｃで更に希釈した。次に、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：４（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体として得た（６３％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１７．１［Ｍ＋Ｈ

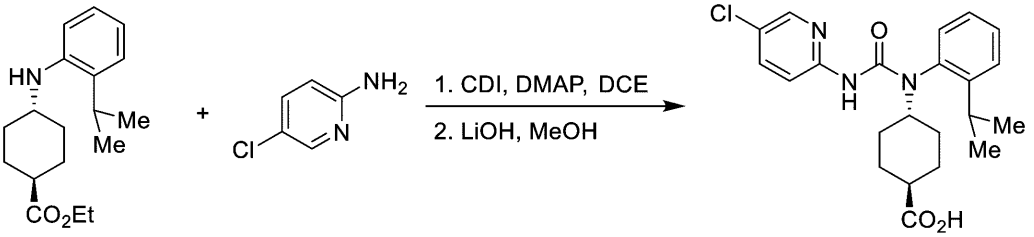
]$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ＝１１．０１（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０～７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｔｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），４．２９～４．２０（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１３～１．８２（ｍ，４Ｈ），１．５７～１．４２（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．２０～１．１６（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）

【１９６２】

実施例２９７：（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（５－クロロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸の調製

【１９６３】

【化９７０】



中間アミン58　　実施例297

【１９６４】

ステップ１マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、中間アミン５８（１当量）、２－アミノ－５－クロロピリジン（１当量、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１当量、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を無水１，２－ジクロロエタン（０．０３１Ｍ）中で合わせた。結果として生じる溶液を８５℃で２時間加熱した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残留物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで更に洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、勾配溶出：Ｈｅｘ→１：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）によってこのようにして得られた粗生成物を精製して、エチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（５－クロロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレートを黄色油として得た（収率３６％）。

【１９６５】

ステップ２：マグネチックスターラを備えた丸底フラスコにおいて、前のステップからのエチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（５－クロロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（１当量）（１当量）をＴＨＦとメタノールの２：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０１６Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に、水酸化リチウム（水中１Ｍ溶液、６当量）を添加し、結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物をＨＣｌ（水中１Ｍ溶液、７当量）で慎重にクエンチし、揮発性物質を真空中で除去した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ$_{18}$、勾配溶出：９：１（ｖ／ｖ）Ｈ$_{2}$Ｏ：ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸→ＭｅＣＮ＋０．１％ギ酸）に供して、表題化合物を白色固体として得た（５９％収率）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１６．２、４１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－ｄ$_{4}$）：δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２，Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８～７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４０～７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２～４．３２（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ

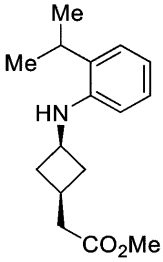
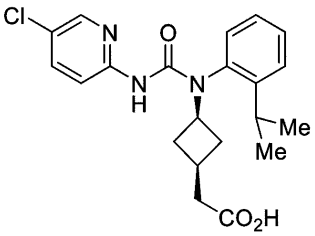
），２．１９～２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０５～１．８５（ｍ，４Ｈ），１．６２～１．５２（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１１～１．０７（ｍ，１Ｈ）。

【１９６６】

中間アミン５８を必要なアミンに置換した以外は実施例２９７と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１９６７】

【表５２】

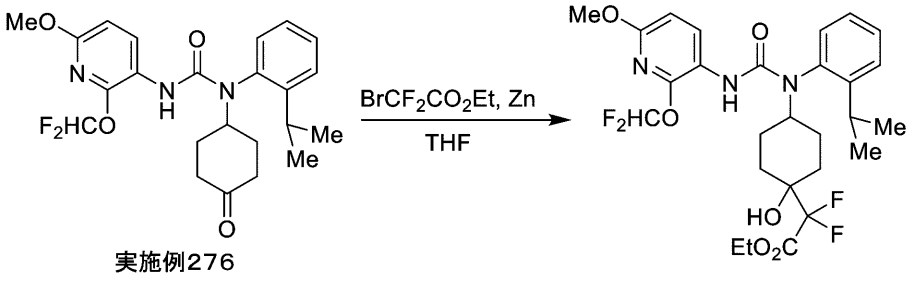
実施例	開始アミン	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
306	 中間アミン160	 ２－（（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（５－クロロピリジン－２－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）シクロブチル）酢酸	402．2、404．2 $[M+H]^+$

【１９６８】

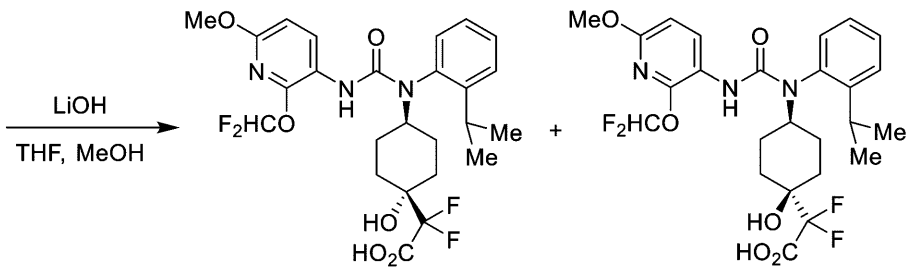
実施例３２１及び実施例３２２：２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロ酢酸及び２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロ酢酸の調製

【１９６９】

【化９７１】



実施例276



実施例321　　実施例322

【１９７０】

ステップ１マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、実施例２７６（１当量）、エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロアセテート（２０当量、Ｓｉｇｍａ－

Ａｌｄｒｉｃｈ）及び亜鉛（１０当量、Ｓｔｒｅｍ）をＴＨＦ（０．０７３Ｍ）中で合わせた。結果として生じる懸濁液を窒素下で３時間超音波処理した。次いで、反応物を飽和水性NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで更に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、２：１（ｖ／ｖ）Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル２－（４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロアセテートをジアステレオマーの分離不可能な混合物として得た（収率６２％）。

【１９７１】

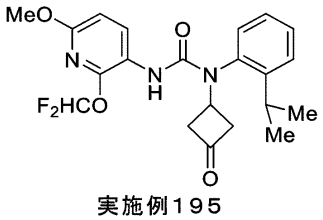
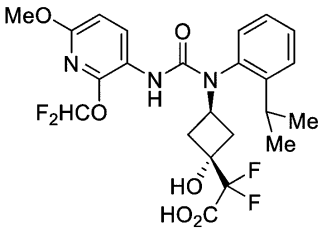
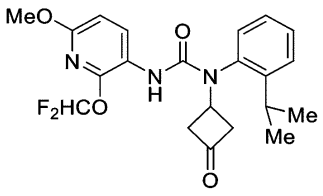
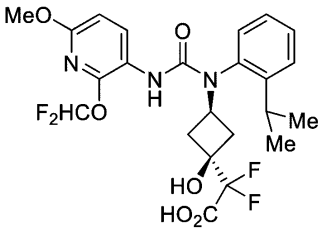
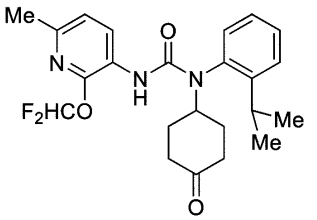
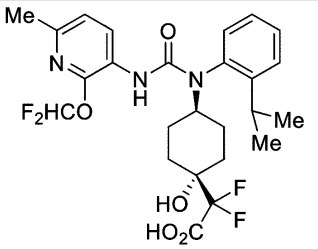
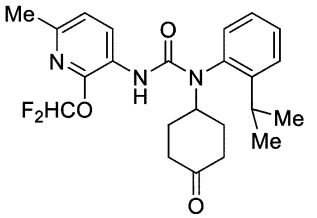
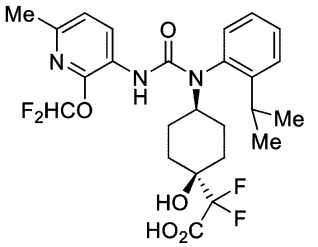
ステップ２：マグネチックスターラを備えた乾燥丸底フラスコにおいて、前のステップからのエチル２－（４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロアセテート（１当量）をメタノール及びＴＨＦの３：１（ｖ／ｖ）溶液（０．０５３Ｍ）中に溶解した。次いで、この無色溶液に水酸化リチウム（０．２５Ｍ水溶液、９当量）を添加し、結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。最後に、反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ水溶液、９当量）で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C_{18}、勾配溶出：９５：５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ→５：９５（ｖ／ｖ）H_2O：ＭｅＣＮ）に供して、表題化合物をいずれも白色固体として得た。実施例３２１：溶出がより速い異性体、２２％収率、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．０９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６～７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３７～７．２４（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３８～４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９４～１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８７～１．６９（ｍ，４Ｈ），１．５１～１．４０（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。実施例３２２：溶出がより遅い異性体、３９％収率、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－d_4）：δ＝８．１０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６～７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３８～７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４６～４．４１（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３６～２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２２～２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０３～１．８３（ｍ，３Ｈ），１．６３～１．４９（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９７２】

実施例２７６を必要な開始ケトンに置換した以外は実施例３２１及び実施例３２２と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

【１９７３】

【表５３】

実施例	開始ケトン	構造	LCMS（ｍ／ｚ）
323	 実施例１９５	 ２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロブチル）－２，２－ジフルオロ酢酸	５１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
324	 実施例１９５	 ２－（（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロブチル）－２，２－ジフルオロ酢酸	５１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
325	 実施例２４３	 ２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロ酢酸	５２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
326	 実施例２４３	 ２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルピリジン－３－イル）－１－（２－イソプロピルフェニル）ウレイド）－１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，２－ジフルオロ酢酸	５２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１９７４】

２．生物学的評価

リゾホスファチジン酸受容体１活性のインビトロ機能アッセイ

【１９７５】

一次化合物プレートを１００％ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）中で調製し、二次化合物プレートをＤＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中１０倍濃度で調製し、三次化合物プレートを、ＨＢＳＳ（Ｃａ$^{+2}$／Ｍｇ$^{+2}$なし、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）及び０．１％ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を含有するアッセイ緩衝液中３倍濃度で調製した。Ｆｌｕｏ－４　ＮＷカルシウムアッセイ色素（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を、アッセ

イ緩衝液中で製造業者の推奨に従って調製した。ヒトＬＰＡＲ１を安定発現するＢ１０３細胞（Ｊ．Ｃｈｕｎ　ｌａｂ，ＵＣＳＤ）を、１０％ＦＢＳ（ＡＴＣＣ）、１０％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）及び５０μｇジェネティシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を含有するＤＭＥＭ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）でコンフルエントになるまで増殖させ、アッセイ前にＡｃｃｕｔａｓｅ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で分離した。新たに分離した細胞を増殖培地に再懸濁し、化合物を含有する黒色透明底９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に５×１０^{4}細胞／ウェルの密度で播種した。播種後、細胞を室温で３０分間放置し、次いで３７℃、５％CO_2インキュベーターに２４時間移した。２４時間後、増殖培地を除去し、新たに調製したＦｌｕｏ－４　ＮＷカルシウムアッセイ色素を細胞に添加した。次いで、化合物（すなわち、三次化合物プレート）を色素／細胞に添加し戻し、インキュベーターに３０分間戻し、次いで、室温で更に３０分間維持した。最後に、EC_{80}濃度でリゾホスファチジン酸（１８：１）を加え、ＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ　３（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用してカルシウム流を測定した。シグモイド用量反応曲線は、４５秒間にわたって発光を測定し、曲線の下の範囲を計算することによって生成した。用量反応曲線及びIC_{50}値は、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用して生成した。化合物は、０．１％ＤＭＳＯ中の１００ｐＭ～１０μＭの最終濃度範囲で試験した。結果を表１に示す。

【１９７６】

【表５４－１】

表１

実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}
1	C	2	C	3	C	4	B
5	B	6	B	7	C	8	C
9	D	10	―	11	D	12	D
13	D	14	B	15	B	16	B
17	B	18	B	19	C	20	B
21	C	22	C	23	C	24	D
25	C	26	C	27	C	28	B
29	B	30	C	31	C	32	C
33	D	34	D	35	C	36	C
37	C	38	C	39	C	40	B
41	C	42	C	43	C	44	B
45	C	46	B	47	B	48	B
49	B	50	B	51	B	52	C
53	C	54	B	55	C	56	C
57	C	58	D	59	C	60	D
61	B	62	C	63	B	64	B
65	B	66	A	67	B	68	B
69	C	70	C	71	D	72	C
73	A	74	C	75	B	76	C
77	B	78	B	79	A	80	C
81	B	82	B	83	C	84	C
85	B	86	B	87	A	88	D
89	C	90	B	91	B	92	B
93	B	94	B	95	B	96	D
97	B	98	C	99	B	100	C
101	D	102	B	103	D	104	C
105	C	106	B	107	B	108	C
109	B	110	B	111	B	112	D
113	B	114	B	115	B	116	C
117	B	118	C	119	C	120	C
121	B	122	B	123	C	124	C
125	B	126	B	127	B	128	B
129	B	130	D	131	C	132	D
133	D	134	D	135	C	136	C
137	D	138	B	139	D	140	C
141	C	142	D	143	D	144	B
145	C	146	B	147	A	148	A
149	B	150	A	151	B	152	C
153	A	154	A	155	B	156	A
157	B	158	B	159	C	160	A
161	B	162	C	163	D	164	B
165	A	166	B	167	B	168	B
169	B	170	A	171	B	172	B
173	B	174	C	175	A	176	B
177	B	178	B	179	D	180	D
181	B	182	C	183	B	184	C

【１９７７】

【表５４－２】

（表１の続き）

実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}	実施例	LPAR1 IC_{50}
185	C	186	D	187	D	188	C
189	C	190	C	191	B	192	B
193	C	194	C	195	B	196	D
197	D	198	C	199	A	200	B
201	B	202	B	203	B	204	A
205	A	206	B	207	A	208	B
209	B	210	A	211	A	212	A
213	B	214	B	215	B	216	B
217	B	218	B	219	－	220	－
221	A	222	B	223	B	224	A
225	B	226	C	227	B	228	C
229	B	230	C	231	－	232	B
233	B	234	B	235	B	236	C
237	C	238	C	239	C	240	C
241	C	242	C	243	C	244	D
245	D	246	D	247	B	248	C
249	B	250	C	251	D	252	C
253	B	254	D	255	B	256	C
257	A	258	C	259	B	260	D
261	C	262	A	263	－	264	C
265	D	266	C	267	B	268	C
269	B	270	－	271	C	272	B
273	B	274	C	275	B	276	C
277	－	278	B	279	A	280	A
281	B	282	C	283	B	284	A
285	A	286	B	287	C	288	B
289	A	290	B	291	A	292	A
293	B	294	C	295	C	296	C
297	B	298	A	299	A	300	C
301	B	302	B	303	A	304	A
305	B	306	C	307	C	308	C
309	A	310	B	311	C	312	C
313	C	314	C	315	B	316	B
317	C	318	C	319	－	320	B
321	A	322	A	323	A	324	A
325	B	326	A	327	A	328	B
329	A	330	A	331	A	332	B
333	A	334	A	335	B	336	B
337	B	338	B	339	B	340	B

Ａ＝１０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$、Ｂ＝１００ｎＭ未満であるが、１０ｎＭ以上のＩＣ$_{50}$、Ｃ＝１，０００ｎＭ未満であるが１００ｎＭ以上のＩＣ$_{50}$、Ｄ＝１，０００ｎＭ以上のＩＣ$_{50}$。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/39466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/495 (2022.01)
ADD. C07D 401/02 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/495
ADD. C07D 401/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PubChem-SID-131914640, Modify Date: 31 May 2019 (31.05.2019), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,22-23,25-26,28-30, 41-56
A	PubChem-SID-349379133, Modify Date: 18 December 2017 (18.12.2017), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,22-23,25-26,28-30, 41-56
A	PubChem-SID-434214604, Modify Date: 4 May 2021 (04.05.2021), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,22-23,25-26,28-30, 41-56
A	FLYNN et al. "Correlation and Prediction of Mass Transport across Membranes I: Influence of Alkyl Chain Length on Flux-Determining Properties of Barrier and Diffusant", Journal of Pharmaceutical Sciences. 1972. Vol. 61, No. 6, pp 838-852, especially: pg 843, col 2, para 2.	1,22-23,25-26,28-30, 41-56
A	WO 2009/058921 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 7 May 2009 (07.05.2009), especially: pg 19, para 2, formula, 5-({[(3-fluorophenyl)(4-piperadinyl)amino]carbonyl}amino)-2-pyridinecarboxamide.	1,22-23,25-26,28-30, 41-56

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2022	DEC 15 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/39466

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1,22-23,25-26,28-30,41-56

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/39466

–Box V.2 - Citations and Explanations–

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-56 directed to a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the formula (I). The compound of formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein L1 is a bond; R1 is unsubstituted C2 alkyl; W2 is N; R3 is hydrogen; W4 is N; W5 is N; W6 is N; W7 is N; R9 is substituted C3 cycloalkyl; z8 is 0; and wherein R9 is the first species of claim 25, wherein R9 is an R11-substituted cycloalkyl; and wherein R11 is oxo. It is believed that claims 1, 22-23, 25-26, 28-30 and 41-56 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein L1 is a bond; R1 is unsubstituted C3 alkyl; W2 is N; R3 is hydrogen; W4 is N; W5 is N; W6 is N; W7 is N; R9 is substituted C3 cycloalkyl; z8 is 0; and wherein R9 is the first species of claim 25, wherein R9 is an R11-substituted cycloalkyl; and wherein R11 is oxo (i.e. claims 1, 6-7, 22-23, 25-26, 28-30 and 41-56).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over the document entitled PubChem-SID-131914640 (hereinafter 'PubChem-640').

Regarding claim 8, PubChem-640 teaches a compound having the formula (I) wherein L1 is unsubstituted C1 alkylene; W2 is C(R2), R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; W4 is C(R4), R4 is hydrogen; W5 is C(R5), R5 is hydrogen; W6 is C(R6), R6 is hydrogen; W7 is N; and z8 is 1 (pg 2, figure, this is a purchasable chemical), but PubChem-640 does not teach wherein R1 is unsubstituted C2-05 alkyl. However, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to know that a short aliphatic alkyl chain is predicted increase membrane permeability (as evidenced by separately attached supporting document entitled "Correlation and Prediction of Mass Transport across Membranes I: Influence of Alkyl Chain Length on Flux-Determining Properties of Barrier and Diffusant" by Flynn et al.; see pg 843, col 2, para 2, When the logarithm of the steady-state flux from saturated solutions is plotted against n, the number of carbons in the ester chain, a "parabolic" curve is described (Fig. 3, filled circles). This plot crests between n = 3 and n = 4, with a marked acclivity and declivity as the homologous series is ascended. The estimated slope of a line drawn asymptotically to the left-hand portion of the curve is 0.189, which amounts to a 1.55-fold increase in flux per methylene unit. The right-hand asymptote is quite steep, each methylene unit leading to a 4.42-fold decrease in steady-state flux; see also Figure 3). Thus it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to prepare the derivative of the compound of PubChem-640 wherein there is an unsubstituted C2-C5 alkyl group in order to optimize the pharmacological profile of the compound during development as a pharmaceutical agent. It would have been further obvious to prepare the compound wherein R1 is unsubstituted C2-C5 alkyl by routine experimentation in the course of commercialization.

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ｃ０７Ｄ　401/12　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ　31/4545(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/12		ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/4427(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ｃ０７Ｄ　405/12　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4427		
Ａ６１Ｋ　31/4439(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/12		
Ａ６１Ｋ　31/44　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ　31/443(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/44		
Ａ６１Ｋ　31/4433(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/443		
Ｃ０７Ｄ　409/12　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4433		
Ａ６１Ｋ　31/4436(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	409/12		
Ｃ０７Ｄ　405/14　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4436		
Ｃ０７Ｄ　401/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/14		
Ａ６１Ｋ　31/4406(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/14		
Ｃ０７Ｄ　451/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4406		
Ａ６１Ｋ　31/46　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	451/04		
Ｃ０７Ｄ　487/08　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/46		
Ｃ０７Ｄ　405/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/08		
Ｃ０７Ｄ　417/12　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/04		
Ｃ０７Ｄ　211/58　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	417/12		
Ａ６１Ｋ　31/397(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	211/58		
Ｃ０７Ｄ　205/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/397		
Ｃ０７Ｄ　205/12　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	205/04		
Ａ６１Ｋ　31/497(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	205/12		
Ａ６１Ｋ　31/19　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ａ６１Ｋ　31/216(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/19		
Ｃ０７Ｄ　413/12　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/216		
Ｃ０７Ｃ　275/32　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	413/12		
	Ｃ０７Ｃ	275/32		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＥＦＬＯＮ

２．テフロン

(72)発明者　チェン，オースティン・チー－ユー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２１、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・１０５７８、スイート・２００、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者　ション，イーフェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２１、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・１０５７８、スイート・２００、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者　シュレーダー，トーマス

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２１、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・１０５７８、スイート・２００、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付
(72)発明者　バルディーズ，リノ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２１、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・１０５７８、スイート・２００、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC27 BC48 BC60 BC62 BC67
BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA02 ZA15 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA89 ZB11 ZB21 ZB26
ZC41
4C206　AA01 AA02 AA03 DA11 DA13 DB13 DB43 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA02 ZA15 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA89 ZB11 ZB21 ZB26
ZC41
4H006　AA01 AA03 AB20 AB21 AB22 AB28